

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5255994号  
(P5255994)

(45) 発行日 平成25年8月7日(2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年4月26日(2013.4.26)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 235/08 (2006.01)</b>	C O 7 D 235/08 C S P
<b>C O 7 D 235/18 (2006.01)</b>	C O 7 D 235/18
<b>C O 7 D 235/26 (2006.01)</b>	C O 7 D 235/26 C
<b>C O 7 D 235/28 (2006.01)</b>	C O 7 D 235/28 B
<b>C O 7 D 249/18 (2006.01)</b>	C O 7 D 249/18 5 O 1

請求項の数 4 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-282792 (P2008-282792)  
 (22) 出願日 平成20年11月4日(2008.11.4)  
 (65) 公開番号 特開2010-111588 (P2010-111588A)  
 (43) 公開日 平成22年5月20日(2010.5.20)  
 審査請求日 平成23年10月27日(2011.10.27)

早期審査対象出願

前置審査

(73) 特許権者 504147243  
 国立大学法人 岡山大学  
 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号  
 (74) 代理人 100088904  
 弁理士 庄司 隆  
 (74) 代理人 100124453  
 弁理士 資延 由利子  
 (72) 発明者 加来田 博貴  
 岡山県岡山市津島中一丁目1番1号 国立  
 大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究  
 科内

審査官 杉江 涉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 核内受容体リガンド

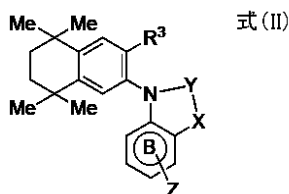
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記的一般式IIで表される化合物。

一般式II:

【化2】

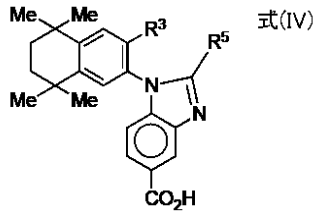
(式中、R<sup>3</sup>は、水素又はアルキル基であり、N-Y-XにおけるX-Yは、N=N又はN=C-R<sup>5</sup>であり、R<sup>5</sup>は、アルキル基、フェニル基又は置換フェニル基であり、Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基及びその塩から選択され、Nに対し、パラ位に位置する化合物。)

【請求項2】

下記的一般式IVで表される、請求項1に記載の化合物。

一般式IV:

## 【化4】



(式中、R<sup>3</sup>は、水素、又はメチル基であり、  
R<sup>5</sup>は、メチル基、メチルフェニル基又はニトロフェニル基である。)

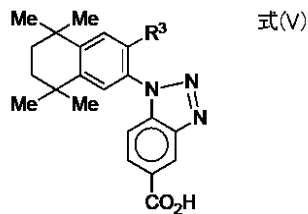
## 【請求項3】

10

下記の一般式Vで表される請求項2に記載の化合物。

一般式V:

## 【化5】



(式中、R<sup>3</sup>は、水素、又はメチル基である。)

20

## 【請求項4】

請求項1～3のいずれか1に記載の化合物を有効成分として含有するRXR受容体タンパク質の転写調節剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、核内受容体であるレチノイドX受容体 (retinoid X receptor; RXR) に対し、作動性若しくは拮抗性物質として作用する化合物 (以降、「レキシノイド化合物」と称す。) であり、複素環骨格からなる核内受容体リガンドである新規化合物に関する。さらにはその作用に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

核内受容体は、細胞増殖や免疫応答、糖・脂質代謝等の生理機能、恒常性の維持を担っているリガンド依存性の転写調節因子のひとつである。核内受容体に対応するリガンドにより、その下流にある遺伝子の転写を制御している。核内受容体は、同一の原初遺伝子から派生しており、スーパーファミリーを形成する。

## 【0003】

レチノイドX受容体 (以降、「RXR」と略す。) は、9-cisレチノイン酸やドコサヘキサエン酸 (DHA) を内因性リガンドにすると考えられている、リガンド依存的な転写因子である核内受容体の一つである。その機能は、ホモ二量体として、また種々の核内受容体とヘテロ二量体を形成し発揮される (非特許文献1)。

40

## 【0004】

RXRのヘテロ二量体のパートナーとしては、細胞分化や増殖に關与するレチノイン酸受容体 (RAR)、同じく細胞分化や増殖また骨代謝に關与するビタミンD受容体 (VDR)、脂質代謝に關与するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)、甲状腺ホルモン受容体のチロイドホルモン受容体 (TR) などがある。従って、RXRの機能とこれら核内受容体の活性発現は密接な關係にあり、RXR機能を制御する作動性若しくは拮抗性物質は、これらのヘテロ二量体の機能を制御することが可能になる (非特許文献2)。

## 【0005】

例えば、RAR作動性物質であるAm80 (一般名: タミバロテン: 再発又は難治性の急性前

50

骨髓球性白血病の治療薬：4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbonyl] benzoic acid:非特許文献3)は、 $3.3 \times 10^{-10}$  M濃度で単独に存在する場合はほとんど細胞分化誘導作用を示さないのに対し、Am80とRXR作動性物質を併用すると、RXR作動性物質はAm80のシナジストとして機能し、有意な分化誘導作用が見られるようになる(非特許文献4)。このようなRXR作動性物質による核内受容体ヘテロ二量体に対するシナジスト効果は、RARに対してのみならず、RXRとヘテロ二量体を形成するVDRやPPAR等においても見られる。このような核内受容体を標的とした脂溶性の高い医薬分子において、その薬物を低容量で用いても効果を発揮させるシナジストとして効果が発揮できる。

【0006】

またRXR拮抗性物質は、選択的にRXR含有ヘテロ二量体の機能を抑制することも可能になる。例えば、RXR拮抗性物質であるHX531は、PPAR-RXRヘテロ二量体に対し、その機能を抑制することで、インスリン抵抗性及び肥満を改善することができる。そのため、II型糖尿病に対する医薬応用が期待されている(非特許文献5)。

【0007】

RXR作動性物質は、RXRを含有する核内受容体ヘテロ二量体を介した作用に限ることはない。例えば、乳がん治療に用いられるタモキシフェンは、RXRとヘテロ二量体を形成しないエストロゲン受容体(ER)が分子標的であるものの、RXR作動性物質がエストロゲン抵抗性乳がんにおいて、その抵抗性を改善する報告がされている(非特許文献6)。さらに、RXR作動性物質単独若しくはタモキシフェンとの併用による発がん予防効果も報告されている(非特許文献7)。またタキソール抵抗性がんにおける、RXR作動性物質の有効性も報告されている(非特許文献8)。加えて、RXR作動性物質の血管新生抑制作用も報告されている(非特許文献9)。

【0008】

また、RXR作動性物質は単独投与においても興味深い生理活性が得られている。たとえばII型糖尿病モデルマウスにRXR作動性物質を投与すると、インスリン抵抗性が改善され血糖値低下が見られることが報告されている(非特許文献10)。

【0009】

またRXR作動性物質は、毛根周期に作用し毛髪育成作用があることから、育毛剤としての応用も報告されている(特許文献1)。

【0010】

RXRの作動性物質及び拮抗性物質、即ちレキシノイド化合物は、分子構造の違いにより発現する遺伝子が異なることが知られている。既知のレキシノイド化合物は、図1に示すような化合物が挙げられるが、芳香族カルボン酸部位で閉環した複素環化合物タイプのレキシノイドは報告されていない。従来のレキシノイド化合物は、医薬用途に応用されているが、血中トリグリセリドの上昇などが副作用として問題となっているものもある。そこで、分子構造の異なる新たなレキシノイドの開発が望まれている。アルコキシ基を有する新規なレキシノイド化合物について報告されているが(特許文献2)、さらに新たな化合物が望まれている。

【非特許文献1】Science, 290, pp.2140-2144, 2000

【非特許文献2】Cell, 83, pp.841-850, 1995

【非特許文献3】アムノレイク錠2mg<タミバロテン製剤>日本新薬販売添付文書(2005年6月作成)

【非特許文献4】Journal of Medicinal Chemistry, 37, pp.1508-1517, 1994

【非特許文献5】The Journal of Clinical Investigation, 108, pp.1001-1013, 2001

【非特許文献6】Cancer Research, 58, pp.479-484, 1998など

【非特許文献7】Cancer Letters, 201, pp.17-24, 2003

【非特許文献8】Clinical Cancer Research, 10, pp8656-8664, 2004

【非特許文献9】British Journal of Cancer, 94, pp.654-660, 2006

【非特許文献10】Nature, 386, pp.407-410, 1997

【特許文献1】米国特許第5,962,508号公報

10

20

30

40

50

【特許文献2】国際公開W02008/105386号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、従来のレキシノイド化合物とは構造の異なる新規なレキシノイド化合物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、芳香族カルボン酸部位で閉環した複素化合物タイプであり、適度なレキシノイド活性を有する新規レキシノイド化合物を見出し、本発明を完成した。

10

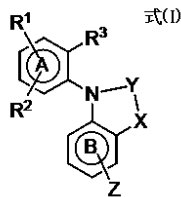
【0013】

即ち本発明は、以下よりなる。

1. 下記の一般式Iで表される化合物。

一般式I:

【化1】



20

(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ は、各々直鎖アルキル鎖、分枝アルキル鎖、及び分枝アルキル基を有するアルコキシ基から選択され、互いに独立又は閉環しており、その位置は、 $R^3$ に対し、メタ位若しくはパラ位に位置し、

$R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択され、

環A及び環Bは、各々芳香環からなり、

環B及びN-Y-Xで構築される環は、5員環であり、

30

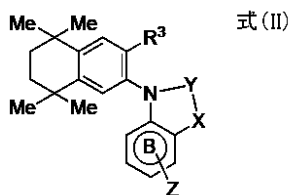
前記環B及びN-Y-Xで構築される環のうちX-Yは、N=N又はN=C- $R^5$ であり、 $R^5$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択され、

Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基、ヒドロキサム酸及びそれらの塩から選択され、Xに対し、メタ位若しくはパラ位に位置する化合物。)

2. 下記の一般式IIで表される化合物。

一般式II:

【化2】



40

(式中、 $R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択され、

環B及びN-Y-Xで構築される環は、5員環であり、

前記環B及びN-Y-Xで構築される環のうちX-Yは、N=N又はN=C- $R^5$ であり、 $R^5$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択され、

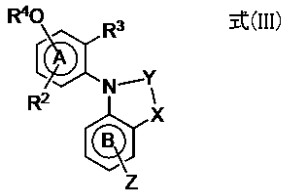
50

Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基、ヒドロキサム酸及びそれらの塩から選択され、Xに対し、メタ位若しくはパラ位に位置する化合物。)

3. 下記の一般式IIIで表される化合物。

一般式III:

【化3】



10

(式中、R<sup>2</sup>は、直鎖アルキル鎖、分枝アルキル鎖、及び分枝アルキル基を有するアルコキシ基から選択され、その位置は、R<sup>3</sup>に対し、メタ位又はパラ位に位置し、

R<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリールアミノ基から選択され、

R<sup>4</sup>Oは、直鎖アルキル又は分枝アルキルを有するアルコキシ基であり、その位置は、R<sup>3</sup>に対し、R<sup>2</sup>とは異なるメタ位又はパラ位に位置し、

環B及びN-Y-Xで構築される環は、5員環であり、

前記環B及びN-Y-Xで構築される環のうちX-Yは、N=N又はN=C-R<sup>5</sup>であり、R<sup>5</sup>は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択され、

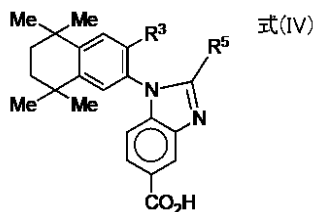
20

Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基、ヒドロキサム酸及びそれらの塩から選択され、Xに対し、メタ位若しくはパラ位に位置する化合物。)

4. 下記の一般式IVで表される、前項2に記載の化合物。

一般式IV:

【化4】



30

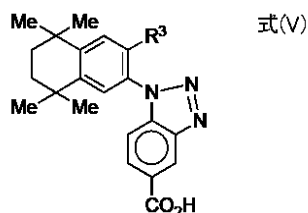
(式中、R<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリールアミノ基から選択され、

R<sup>5</sup>は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択される化合物。)

5. 下記の一般式Vで表される前項4に記載の化合物。

一般式V:

【化5】



40

(式中、R<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリールアミノ基から選択される化合物。)

6. 前項1~5のいずれか1に記載の化合物を有効成分として含有するRXR受容体タンパク質の転写調節剤。

50

## 【発明の効果】

## 【0014】

本発明の新規レキシノイド化合物は、あるものはRXR作動性を有し、あるものはRXR拮抗性を有する。本発明の化合物のうち、RXR作動性を有する化合物は、既存のRXR作動薬であるLGD1069の活性と比較して、その転写活性化efficacyは低かった。このことは、RXRパーシャルアゴニスト活性を示すということができ、RXRの活性を極端に活性化しないことから、RXRの適度な応用が期待できる。また、本発明の化合物の他の一部は、RXR拮抗性が認められた。

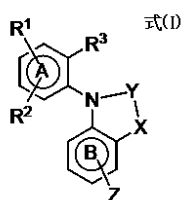
## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0015】

本発明の化合物は、以下の一般式Iで表される。

一般式I：

## 【化1】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は、各々直鎖アルキル鎖、分枝アルキル鎖、及び分枝アルキル基を有するアルコキシ基から選択され、互いに独立又は閉環しており、その位置は、 $R^3$ に対し、メタ位若しくはパラ位に位置し、

$R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択され、

環A及び環Bは、各々芳香環からなり、

環B及びN-Y-Xで構築される環は、5員環であり、

前記環B及びN-Y-Xで構築される環のうちX-Yは、N=N又はN=C- $R^5$ であり、 $R^5$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択され、

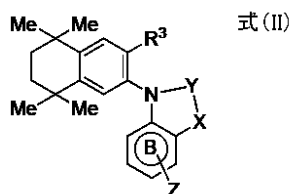
Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基、ヒドロキサム酸及びそれらの塩から選択され、Xに対し、メタ位若しくはパラ位に位置する化合物。)

## 【0016】

また、本発明の化合物は、下記の一般式IIで表すこともできる。

一般式II：

## 【化2】



(式中、 $R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択され、

環B及びN-Y-Xで構築される環は、5員環であり、

前記環B及びN-Y-Xで構築される環のうちX-Yは、N=N又はN=C- $R^5$ であり、 $R^5$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択され、

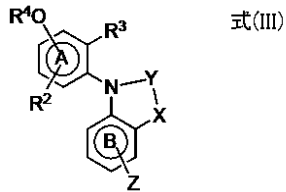
Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基、ヒドロキサム酸及びそれらの塩から選択され、Xに対し、メタ位若しくはパラ位に位置する化合物。)

## 【 0 0 1 7 】

さらに、本発明の化合物は、下記の一般式IIIで表すこともできる。

一般式III：

## 【 化 3 】



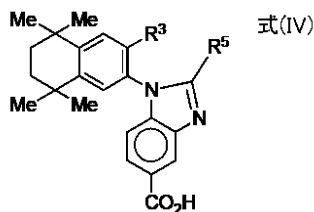
(式中、 $R^2$ は、直鎖アルキル鎖、分枝アルキル鎖、及び分枝アルキル基を有するアルコキシ基から選択され、その位置は、 $R^3$ に対し、メタ位又はパラ位に位置し、 $R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択され、 $R^4O$ は、直鎖アルキル又は分枝アルキルを有するアルコキシ基であり、その位置は、 $R^3$ に対し、 $R^2$ とは異なるメタ位又はパラ位に位置し、環B及びN-Y-Xで構築される環は、5員環であり、前記環B及びN-Y-Xで構築される環のうちX-Yは、 $N=N$ 又は $N=C-R^5$ であり、 $R^5$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択され、Zは、カルボン酸エステル、並びにカルボキシル基、ヒドロキサム酸及びそれらの塩から選択され、Xに対し、メタ位若しくはパラ位に位置する化合物。)

## 【 0 0 1 8 】

本発明の化合物は、具体的には下記の一般式IVで表される化合物である。

一般式IV：

## 【 化 4 】



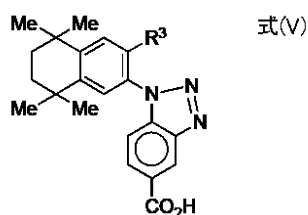
(式中、 $R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択され、 $R^5$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換フェニル基、アルコキシ基及び置換アミノ基から選択される化合物。)

## 【 0 0 1 9 】

より具体的には、本発明の化合物は、下記の一般式Vで表される。

一般式V：

## 【 化 5 】



(式中、 $R^3$ は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルキルアミノ基、及びアリアルアミノ基から選択される化合物。)

## 【 0 0 2 0 】

10

20

30

40

50

具体的には、以下の実施例で示す化合物のうち、化合物20a, 20b, 20c, 20d, 21, 22, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 25a, 25b, 25c, 27a, 27b, 27c, 29a, 29b, 29cに示す化合物が挙げられる。本発明の化合物のうち、RXR作動性薬として、化合物20a, 20b, 29a, 29bに示す化合物が挙げられ、好適には20b及び29bに示す化合物が挙げられる。また、RXR拮抗性薬としては23a, 23b及び23cに示す化合物が挙げられる。

#### 【0021】

本発明において、一般式I~Vのいずれかで表される化合物は、さらに、薬学的に許容される塩であってもよい。また、一般式I~Vのいずれかの化合物又はその塩において、異性体（例えば光学異性体、幾何異性体及び互換異性体）などが存在する場合は、本発明はこれらの異性体を包含し、また溶媒和物、水和物及び種々の形状の結晶を包含するものである。

10

#### 【0022】

本発明において、薬学的に許容される塩とは、薬理的及び製剤学的に許容される一般的な塩が挙げられる。そのような塩として、具体的には以下が例示される。

塩基性付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；たとえばN, N - ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩；リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

20

#### 【0023】

酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルピン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等を挙げることができる。

30

#### 【0024】

本発明において、一般式I~Vのいずれかで表される化合物は、RXRに対し作動性若しくは拮抗性作用を有する。RXRはDNAの転写に関わる核内受容体であることから、本発明の化合物は転写調節化合物ということもできる。本明細書において「調節作用」という用語又はその類似語は、作用の増強又は抑制を含めて最も広義に解釈する必要がある。本発明の化合物が増強作用又は抑制作用のいずれを有するかは、本明細書の実験例に具体的に示した方法に従って容易に検定可能である。

#### 【0025】

本発明において、一般式I~Vのいずれかで表される化合物のうちRXR作動性物質は、レチノイドの生理作用、例えば細胞分化作用、細胞抑制作用などを顕著に増強するシナジスト作用を有する。そのため、レチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（例えば、Am80など）を包含するレチノイドを含む医薬組成物を用いて治療する際の、作用増強剤として利用することができる。レチノイドの生理活性の代表的なものとして、細胞分化作用、細胞抑制作用、及び生命維持作用などが挙げられる。そして、レチノイドはビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であると考えられる。また、レチノイドを投与しない場合においても、本発明の化合物は生体内に既に存在するレチノイン酸の作用を増強するので、本発明の化合物自体を投与することも可能である。

40

#### 【0026】

50



上記の化合物は、細胞の核内に存在する核内受容体・スーパーファミリーに属する受容体に結合して生理活性を発現する物質、例えば、活性型ビタミンA代謝物 (All-trans Retinoic Acid: ATRA) を含むレチノイド化合物、エイコサノイド類、ビタミンD3などのビタミンD化合物、又はチロキシンやリガンド不明のオーファン受容体リガンドなどの作用を増強若しくは抑制することができる。

【0027】

また本発明の化合物のうちRXR拮抗性作用を有する化合物は、レチノイドの作用抑制剤として用いることができる。そのため、すなわち細胞の核内に存在する核内受容体・スーパーファミリーに属する受容体に結合して生理活性を発現する物質、例えば、ATRAを含むレチノイド化合物、エイコサノイド類、ビタミンD3などのビタミンD化合物、又はチロキシンやリガンド不明のオーファン受容体リガンドなどの作用を抑制することができる。

10

【0028】

従ってRXR作動性若しくは抑制性の化合物は、これらの生理活性物質の作用発現の調節に用いることができ、核内受容体・スーパーファミリーに属する核内受容体の1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の予防及び/又は治療に用いることができる。

【0029】

本発明のうち、一般式VIで表される化合物は、RXR作動性作用の他、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤としての作用も有する。したがって、RXR作動性作用に加えて、HDAC阻害に基づく、細胞分化、アポトーシス作用が期待できる。

【0030】

20

本発明の化合物を有効成分とする試薬又は医薬等の薬剤も、本発明の範囲に含まれる。医薬品として用いる場合には、例えば、抗アレルギー剤、抗がん剤及び/又は抗炎症剤として用いることができる。

【0031】

本発明の化合物を有効成分とする医薬として用いる場合には、投与量は特に限定されない。例えばレチノイン酸などのレチノイドを有効成分として含む医薬と本発明の化合物とを併用してレチノイドの作用を調節する場合、あるいは、レチノイドを含む医薬を併用せずに、生体内に既に存在するレチノイン酸の作用調節のために本発明の薬剤を投与する場合など、あらゆる投与方法において適宜の投与量が容易に選択できる。例えば、経口投与の場合には有効成分を成人一日あたり0.01~1000mg程度の範囲で用いることができる。レチノイドを有効成分として含む医薬と本発明の薬剤とを併用する場合には、レチノイドの投与期間中、及び/又はその前若しくは後の期間のいずれにおいても本発明の薬剤を投与することが可能である。

30

【0032】

本発明の薬剤を抗アレルギー剤として用いる場合は、上記本発明の化合物を有効成分とする他、公知の抗アレルギー剤を有効成分として含んでいてもよい。抗アレルギー剤としては、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH1-拮抗薬、トロンボキサン阻害薬、ロイコトリエン拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬等が挙げられ、具体的には、メディエーター遊離抑制薬として、クロモグリク酸ナトリウムやトラニラスト、ヒスタミンH1-拮抗薬として、フマル酸ケトチフェンや塩酸アゼラスチン、トロンボキサン阻害薬として、塩酸オザグレル (トロンボキサンA2合成酵素阻害薬) やセラトロダスト (トロンボキサンA2拮抗薬)、ロイコトリエン拮抗薬としてプランルカスト、Th2サイトカイン阻害薬としてトシル酸プラタストなどが挙げられる。

40

【0033】

本発明の薬剤を抗がん剤として用いる場合は、上記本発明の化合物を有効成分とする他、公知の抗がん剤を有効成分として含んでいてもよい。抗がん剤としては、エストロゲン拮抗性抗乳がん剤やタキサン系抗がん剤が挙げられ、具体的にはタモキシフェン又はタキソールなどが挙げられる。

【0034】

本発明の薬剤を抗炎症剤として用いる場合は、上記本発明の化合物を有効成分とする他

50

、公知の抗炎症剤を有効成分として含んでいてもよい。抗炎症剤はステロイド系であっても非ステロイド系であってもよい。非ステロイド系抗炎症剤は、アミノアリールカルボン酸誘導体類、アリール酢酸誘導体類、アリール酪酸誘導体類、アリールカルボン酸類、アリールプロピオン酸誘導体類、ピラゾール類、ピラゾロン類、サリチル酸誘導体類、チアジンカルボキサミド類、及び他の構造を有する種類の中から選択し得る。

【0035】

本発明の薬剤として、上記一般式Iで表される化合物から選ばれる1種又は2種以上の物質をそのまま投与してもよいが、好ましくは、上記の物質の1種又は2種以上を含む、経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することが好ましい。経口用あるいは非経口用の医薬組成物は、当業者に利用可能な製剤用添加物、即ち薬理的及び製剤学的に許容しうる担体を用いて製造することができる。例えば、レチノイン酸などのレチノイドを有効成分として含む医薬に上記の物質の1種又は2種以上を配合して、いわゆる合剤の形態の医薬組成物として用いることもできる。

10

【0036】

経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。上記の医薬組成物の製造に用いられる薬理的及び製剤学的に許容しうる担体としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

20

【0037】

本明細書の実施例に、本発明の式Iに示される好ましい化合物の製造方法を具体的に説明する。これらの製造方法において用いられた出発原料及び試薬、並びに反応条件などを適宜修飾ないし改変することにより、本発明の範囲に包含される化合物はいずれも製造可能である。本発明の化合物の製造方法は、実施例に具体的に説明されたものに限定されるものではない。

【実施例】

【0038】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例の範囲に限定されることはない。

30

【0039】

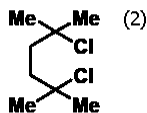
[実施例] 目的化合物の合成 (実施例 1 ~ 11)

本実施例における中間体5a, 5b, 5cを得るまでの製造方法のスキームを図2に示した。

【0040】

1) 中間体 2,5-dichloro-2,5-dimethylhexane (2)の合成

【化6】



40

【0041】

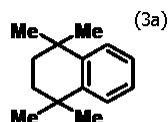
濃塩酸 (350 mL) に 2,5 ジメチル 2,5 ヘキサンジオール (26 g、175 mmol) を溶解させた後、室温で激しく15分攪拌した。生じた沈澱を濾取した後、ジクロロメタン (300 mL) に再溶解させた。有機層を水 (200 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒留去後、白色結晶の中間体 (29 g、90%) を得た。

【0042】

2) 中間体 1,1,4,4-Tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene (3a)の合成

50

## 【化7】



## 【0043】

中間体2 (5.7 g、30 mmol) を無水ベンゼン (130 mL) に溶解後、塩化アルミニウム (0.4 g、3.1 mmol) を加え、24時間加熱還流した。100 mL の氷水にあげ、n-ヘキサン (100 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧化で溶媒留去後、減圧蒸留 (127、30 mmHg) により無色オイルの中間体 (4.3 g、74%) を得た。

10

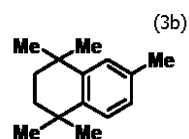
## 【0044】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.33-7.11 (m, 4H), 1.69 (s, 4H), 1.28 (s, 12H).

## 【0045】

3) 中間体 1,1,4,4,6-Pentamethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene (3b) の合成

## 【化8】



20

## 【0046】

中間体2 (18 g、100 mmol) を無水トルエン (15 mL) に溶解後、塩化アルミニウム (1.3 g、10 mmol) を加え、3時間室温で攪拌した。TLCプレート (n-ヘキサン) により反応の終了を確認した後、水 (60 mL) にあげ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (70 mL × 2)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、減圧蒸留 (133、20 mmHg) により無色オイルの中間体 (18 g、88%) を得た。

## 【0047】

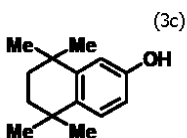
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.20 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.11 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 6.95 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 2.30 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

30

## 【0048】

4) 中間体 5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol (3c) の合成

## 【化9】



40

## 【0049】

中間体2を無水ジクロロメタン (20 mL) に溶解後、フェノール (3.7 g、40 mmol) と塩化アルミニウム (2.7 g、20 mmol) を加え、2時間室温で攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) により反応の終了を確認した後、水 (100 mL) にあげ、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下で溶媒留去後、再結晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン) を行い無色針状結晶の中間体 (6.8 g、75%) を得た。

## 【0050】

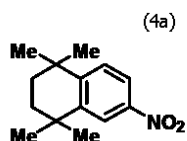
50

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.16 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.75 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 6.61 (dd, 1H,  $J = 8.5, 2.5$  Hz), 1.66 (s, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

【 0 0 5 1 】

5) 中間体 1,1,4,4-Tetramethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene (4a) の合成

【 化 1 0 】



10

【 0 0 5 2 】

濃硝酸 (12 mL) と濃硫酸 (18 mL) を混合し、 $-10^\circ\text{C}$  に保ちながら中間体3a (1.1 g, 5.9 mmol) を滴下し40分攪拌した。TLCプレート ( $n$ -ヘキサン) により反応の終了を確認した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL  $\times$  4) で抽出した。有機層を水 (100 mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 100) を行い、淡黄色結晶の中間体 (1.1 g, 83%) を得た。

【 0 0 5 3 】

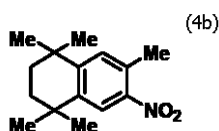
20

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.18 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.95 (dd, 1H,  $J = 8.5, 2.5$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 1.73 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.31 (s, 6H).

【 0 0 5 4 】

6) 中間体 1,1,4,4,6-Pentamethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene (4b) の合成

【 化 1 1 】



30

【 0 0 5 5 】

中間体3b (4.1 g, 20 mmol) を無水酢酸 (20 mL) に溶解させ、 $-15^\circ\text{C}$  に保ちながら濃硝酸 (22 mL) に滴下した。TLCプレート ( $n$ -ヘキサン) により反応の終了を確認した後、氷水 (100 mL) にあけ、2N水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を水 (100 mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、酢酸エチル /  $n$ -ヘキサンで再結晶を行い、淡黄色板状結晶の中間体 (2.3 g, 46%) を得た。

【 0 0 5 6 】

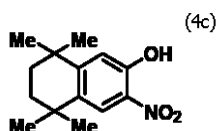
40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.70 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

【 0 0 5 7 】

7) 中間体 5,5,8,8-Tetramethyl-3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol (4c) の合成

## 【化 1 2】



## 【 0 0 5 8】

中間体3c ( 6 . 1 g、3 0 m m o l ) を無水酢酸 ( 9 0 m L ) に溶解させ、発煙硝酸 ( 1 . 3 m L、3 0 m m o l ) と無水酢酸 ( 5 . 0 m L )、酢酸 ( 5 . 0 m L ) の混液を滴下した。T L C プレート ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 5 ) により反応の終了を確認後、水 ( 1 0 0 m L ) にあけ、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をジクロロメタン ( 1 5 0 m L ) に再溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m L × 2 ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒留去後、ジクロロメタン / n - ヘキサンで再結晶を行い、黄色結晶の中間体 ( 2 . 8 g、3 7 % ) を得た。

10

## 【 0 0 5 9】

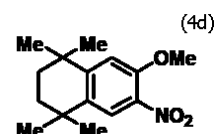
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 10.27 ( s, 1H ), 8.02 ( s, 1H ), 7.05 ( s, 1H ), 1.69 ( s, 4H ), 1.29 ( s, 12H ).

## 【 0 0 6 0】

8 ) 中間体 6-Methoxy-1,1,4,4-tetramethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene ( 4d ) の合成

20

## 【化 1 3】



## 【 0 0 6 1】

中間体4c ( 2 5 0 m g、1 . 0 m m o l ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 . 0 m L ) に溶解後、ヨードメタン ( 9 3  $\mu\text{L}$  , 1 . 5 m m o l )、炭酸カリウム ( 2 0 7 m g、1 . 5 m m o l ) を加え、アルゴン雰囲気下 3 時間室温攪拌した。T L C プレート ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 5 ) で反応終了を確認後、水 ( 4 0 m L ) にあけ酢酸エチル ( 2 0 m L × 2 ) で抽出した。有機層を水 ( 3 0 m L )、飽和食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 8 ) を行い、淡黄色結晶の中間体 ( 2 4 7 m g、9 4 % ) を得た。

30

## 【 0 0 6 2】

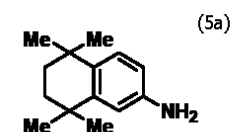
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.82 ( s, 1H ), 6.94 ( s, 1H ), 3.93 ( s, 3H ), 1.71 ( s, 4H ), 1.31 ( s, 6H ), 1.28 ( s, 6H ).

## 【 0 0 6 3】

9 ) 中間体 5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamine ( 5a ) の合成

40

## 【化 1 4】



## 【 0 0 6 4】

中間体4a ( 4 . 7 g、2 0 m m o l ) を酢酸エチル ( 2 0 m L ) に溶解後、1 0 % パラジウム活性炭素 ( 触媒量 ) を加え、1 時間水素雰囲気下で室温攪拌した。T L C プレー

50

ト (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 10) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで白色結晶の中間体 (4.1 g、q.y.) を得た。

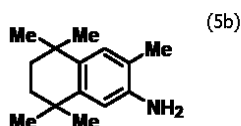
【0065】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.11 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 8.5, 2.5 Hz), 3.81 (br s, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

【0066】

10) 中間体 3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamine (5b) の合成

【化15】



10

【0067】

中間体4b (500 mg、2.0 mmol) を酢酸エチル (6.0 mL) に溶解後、10%パラジウム活性炭素 (触媒量) を加え、3時間水素雰囲気下で室温攪拌した。TLCプレート (n ヘキサン) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで白色結晶の中間体 (410 mg、95%) を得た。

20

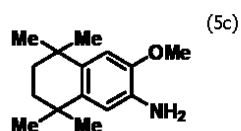
【0068】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (s, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

【0069】

11) 中間体 3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamine (5c) の合成

【化16】



30

【0070】

中間体4d (240 mg、0.90 mmol) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解後、10%パラジウム活性炭素 (触媒量) を加え、1時間水素雰囲気下で室温攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで無色結晶の中間体 (230 mg、q.y.) を得た。

【0071】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.68 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.64 (s, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

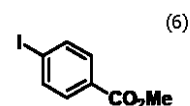
40

【0072】

本実施例における中間体9を得るまでの製造方法のスキームを図3に示した。

12) 中間体 4-Iodo-benzoic acid methyl ester (6) の合成

【化17】



50

## 【 0 0 7 3 】

4 - ヨード安息香酸 ( 5 . 0 g 、 2 0 m m o l ) を無水メタノールに溶解後、氷冷下で塩化チオニル ( 2 . 6 m L 、 3 0 m m o l ) を加え、1時間加熱還流した。TLCプレート(酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 2)で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去した。残渣を水 ( 1 0 0 m L ) にあけ、酢酸エチル ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機層を水 ( 5 0 m L ) 、飽和食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、無色結晶の中間体 ( 4 . 8 g 、 9 1 % ) を得た。

## 【 0 0 7 4 】

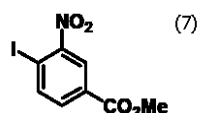
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.80 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 3.91 (s, 3H).

10

## 【 0 0 7 5 】

1 3 ) 中間体 4-Iodo-3-nitro-benzoic acid methyl ester (7) の合成

## 【 化 1 8 】



## 【 0 0 7 6 】

中間体6 ( 1 . 3 g 、 5 . 0 m m o l ) を濃硫酸 ( 5 . 0 m L ) に溶解後、濃硫酸 ( 9 . 0 m L ) と濃硝酸 ( 6 . 0 m L ) の混合液を氷冷下で滴下した。滴下終了後、室温に戻し5時間室温攪拌した。TLCプレート(酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 5)で反応終了を確認後、氷水 ( 1 0 0 m L ) にあけ、酢酸エチル ( 6 0 m L × 2 ) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 0 m L × 2 ) 、飽和食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n ヘキサンで再結晶を行い黄色針状結晶の中間体 ( 1 . 2 g 、 7 6 % ) を得た。

20

## 【 0 0 7 7 】

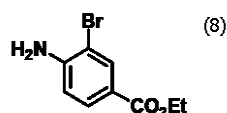
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.45 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 3.97 (s, 3H).

## 【 0 0 7 8 】

1 4 ) 中間体 4-Amino-3-bromo-benzoic acid ethyl ester (8) の合成

30

## 【 化 1 9 】



## 【 0 0 7 9 】

4 - アミノ安息香酸エチル ( 1 . 7 g 、 1 0 m m o l ) をクロロホルム ( 1 5 m L ) に溶解後、氷冷下N ブロモコハク酸イミド ( 1 . 8 g 、 1 0 m m o l ) を滴下した。滴下終了後、5 ~ 1 0 で4時間室温攪拌した。TLCプレート(酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 3)で反応終了を確認後、沈澱を濾過した。濾液を水 ( 4 0 m L ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、無色結晶の中間体 ( 2 . 5 g 、 q . y . ) を得た。

40

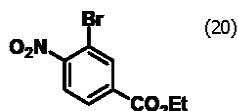
## 【 0 0 8 0 】

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.11 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.49 (br s, 2H), 4.32 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

## 【 0 0 8 1 】

1 5 ) 中間体 3-Bromo-4-nitro-benzoic acid ethyl ester (9) の合成

## 【化20】



## 【0082】

過酸化水素 (5 mL、50 mmol) をトリフルオロ酢酸 (40 mL) に加えた後、中間体8 (2.2 g、9 mmol) を加え60 で1時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去した。残渣を2 N水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (70 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和食塩水 (70 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、赤色結晶の中間体 (2.2 g、89%) を得た。

10

## 【0083】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.39 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 8.10 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.84 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.43 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.43 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

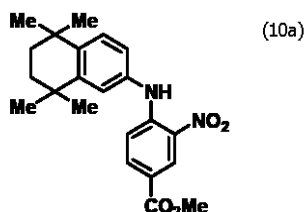
## 【0084】

本実施例における中間体11を得るまでの製造方法のスキームを図4に示した。

20

16) 中間体 3-Nitro-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (10a) の合成

## 【化21】



30

## 【0085】

中間体5a (810 mg、4.0 mmol)、中間体7 (1200 mg、4.0 mmol) を無水トルエン (25 mL) に溶解後、(±) 2, 2' ビス(ジフェニルホスフィン) 1, 1' ビナフチル (190 mg、0.30 mmol)、炭酸セシウム (1800 mg、5.6 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (180 mg、0.20 mmol) を加え20時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 5) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 6) を行い、黄色針状結晶の中間体 (1200 mg、75%) を得た。

## 【0086】

40

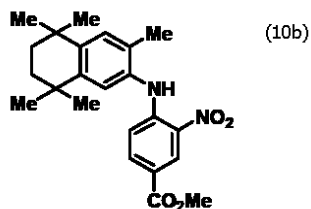
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9.77 (br s, 1H), 8.91 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.94 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.0$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.18 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.16 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.04 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 3.91 (s, 3H), 1.72 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

## 【0087】

17) 中間体 3-Nitro-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (10b) の合成



## 【化22】



## 【0088】

中間体5b (650 mg、3.0 mmol)、中間体7 (920 mg、3.0 mmol) を無水トルエン (30 mL) に溶解後、(±) 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ) 1,1'-ピナフチル (140 mg、0.23 mmol)、炭酸セシウム (1400 mg、4.2 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (140 mg、0.15 mmol) を加え16時間加熱還流した。TLCプレート(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒除去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)を行い、赤色固体の中間体 (1100 mg、94%) を得た。

10

## 【0089】

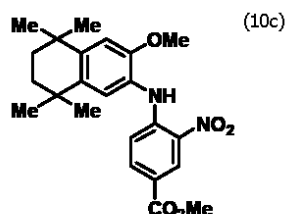
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.63 (br s, 1H), 8.93 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.91 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).

20

## 【0090】

18) 中間体 4-(3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-3-nitro-benzoic acid methyl ester (10c) の合成

## 【化23】



30

## 【0091】

中間体5c (220 mg、1.0 mmol)、中間体7 (290 mg、1.0 mmol) を無水トルエン (10 mL) に溶解後、(±) 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ) 1,1'-ピナフチル (45 mg、0.072 mmol)、炭酸セシウム (440 mg、1.3 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (44 mg、0.048 mmol) を加え15時間加熱還流した。TLCプレート(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒除去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)を行い、赤色固体の中間体 (350 mg、87%) を得た。

40

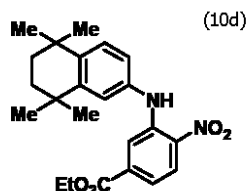
## 【0092】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.66 (br s, 1H), 8.91 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 2.0 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.88 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.71 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

## 【0093】

19) 中間体 4-Nitro-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid ethyl ester (10d) の合成

## 【化24】



## 【0094】

中間体5a (150 mg、0.75 mmol)、中間体9 (210 mg、0.75 mmol) を無水トルエン (10 mL) に溶解後、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1,1'-ピナフル (35 mg、0.056 mmol)、炭酸セシウム (340 mg、1.1 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (34 mg、0.038 mmol) を加え30時間加熱還流した。TLCプレート(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)を行い、赤色固体の中間体(233 mg、77%)を得た。

10

## 【0095】

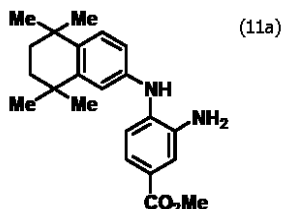
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.50 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 8.0, 2.5 Hz), 4.33 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.72 (s, 4H), 1.34 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.31 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

20

## 【0096】

20) 中間体 3-Amino-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (11a) の合成

## 【化25】



30

## 【0097】

中間体10a (770 mg、2.0 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解後、10%パラジウム活性炭素(触媒量)を加え、24時間水素雰囲気下で室温攪拌した。TLCプレート(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで白色結晶の中間体(644 mg、91%)を得た。

## 【0098】

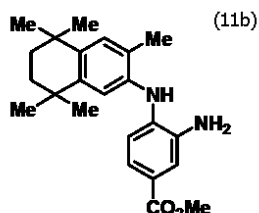
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.94 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

40

## 【0099】

21) 中間体 3-Amino-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (11b) の合成

## 【化26】



## 【0100】

中間体10b (1100 mg、2.8 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解後、10%パラジウム活性炭素 (触媒量) を加え、1時間水素雰囲気下で室温攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで白色結晶の中間体 (1000 mg、97%) を得た。

10

## 【0101】

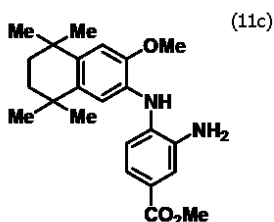
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.49 (s, 1H), 7.48 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.13 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 5.39 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).

## 【0102】

22) 中間体 3-Amino-4-(3-methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (11c) の合成

20

## 【化27】



## 【0103】

中間体10c (340 mg、0.83 mmol) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解後、10%パラジウム活性炭素 (触媒量) を加え、1時間水素雰囲気下で室温攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで無色結晶の中間体 (290 mg、90%) を得た。

30

## 【0104】

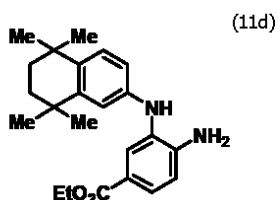
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60-7.46 (m, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.00 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

## 【0105】

23) 中間体 4-Amino-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid ethyl ester (11d) の合成

40

## 【化28】



## 【0106】

50

中間体10d ( 230 mg、0.58 mmol ) を酢酸エチル ( 6.0 mL ) に溶解後、10%パラジウム活性炭素 ( 触媒量 ) を加え、5時間水素雰囲気下で室温攪拌した。TLCプレート ( 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 ) で反応終了を確認後、セライト濾過を行った。減圧下で溶媒留去することで淡黄色結晶の中間体 ( 210 mg、q.y. ) を得た。

## 【 0 1 0 7 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.83 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.72 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.15 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.76 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.72 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 6.52 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.5$  Hz), 5.05 (br s, 1H), 4.29 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 4.16 (br s, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.25 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

10

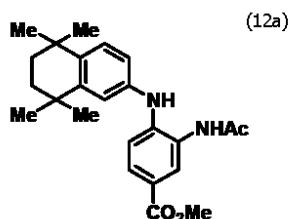
## 【 0 1 0 8 】

本実施例における目的化合物(20a, 20b, 20c, 20d, 21, 22, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e)を得るまでの製造方法のスキームを図5に示した。

## 【 0 1 0 9 】

24) 中間体 3-Acetylamino-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (12a) の合成

## 【 化 2 9 】



20

## 【 0 1 1 0 】

中間体11a ( 180 mg、0.50 mmol ) を酢酸 ( 5.0 mL ) に溶解後、無水酢酸 ( 0.5 mL ) を加え、30分室温攪拌した。TLCプレート ( 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 ) で反応終了を確認後、2N水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 mL ) にあげ、酢酸エチル ( 30 mL  $\times$  2 ) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 40 mL  $\times$  2 )、飽和食塩水 ( 30 mL ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n-ヘキサンで再結晶を行い、無色針状結晶の中間体 ( 180 mg、90% ) を得た。

30

## 【 0 1 1 1 】

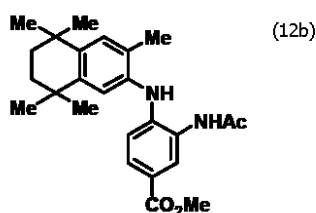
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, 1H,  $J = 7.75$  Hz), 7.23 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H,  $J = 7.75$  Hz), 6.41 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).

## 【 0 1 1 2 】

25) 中間体 3-Acetylamino-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (12b) の合成

40

## 【 化 3 0 】



## 【 0 1 1 3 】

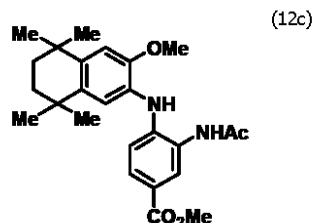
50

中間体12a (150 mg、0.40 mmol) を酢酸 (5.0 mL) に溶解後、無水酢酸 (0.5 mL) を加え、5分室温攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、無色結晶の中間体 (173 mg、q. y.) を得た。

【0114】

26) 中間体 3-Acetylamino-4-(3-methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (12c) の合成

【化31】



【0115】

中間体11c (130 mg、0.35 mmol) を無水ジクロロメタン (4.0 mL) に溶解後、アセチルクロリド (30 μL、0.42 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (43 mg、0.35 mmol) を加え、20分室温攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、水 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) を行い、無色結晶の中間体 (120 mg、79%) を得た。

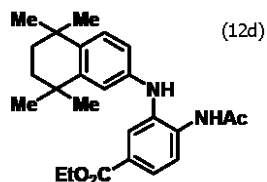
【0116】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.18 (s, 6H).

【0117】

27) 中間体 4-Acetylamino-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid ethyl ester (12d) の合成

【化32】



【0118】

中間体11d (210 mg、0.57 mmol) を酢酸 (5.0 mL) に溶解後、無水酢酸 (0.5 mL) を加え、5分室温攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、2N水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) にあけ、酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL × 2)、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、黄色結晶の中間体 (180 mg、76%) を得た。

【0119】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.18 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.81 (s, 1H), 7.17 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.72 (br s, 1H), 6.54 (d,

10

20

30

40

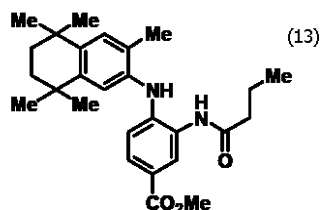
50

1H, J = 8.5 Hz), 5.33 (br s, 1H), 4.33 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.13 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.35 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.25 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

【 0 1 2 0 】

28) 中間体 3-Butyrylamino-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (13) の合成

【 化 3 3 】



10

【 0 1 2 1 】

4 ジメチルアミノピリジン (49 mg、0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5.0 mL) に溶解後、酪酸クロリド (42 μL、0.40 mmol)、中間体11b (150 mg、0.40 mmol) の順に加え、40分室温で攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) で反応終了を確認後、2N水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) を行い、無色固体の中間体 (170 mg、q.y.) を得た。

20

【 0 1 2 2 】

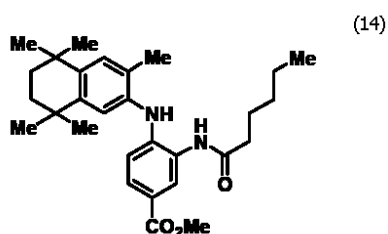
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.39 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.03 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

【 0 1 2 3 】

29) 中間体 3-Hexanoylamino-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (14) の合成

30

【 化 3 4 】



【 0 1 2 4 】

4 ジメチルアミノピリジン (49 mg、0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5.0 mL) に溶解後、ヘキサン酸クロリド (56 μL、0.40 mmol)、中間体11b (150 mg、0.40 mmol) の順に加え、15分室温で攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) を行い、無色固体の中間体 (180 mg、98%) を得た。

40

【 0 1 2 5 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.91 (d, 1H, J = 1.75 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.5, 1.03 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.39 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.03 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

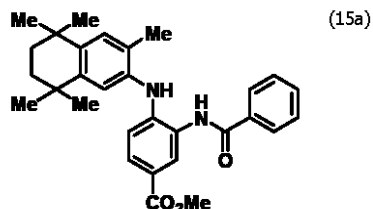
50

75 Hz), 7.24 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.44 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.73 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.67 (s, 4H), 1.40-1.35 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

【 0 1 2 6 】

30) 中間体 3-Benzoylamino-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (15a) の合成

【 化 3 5 】



10

【 0 1 2 7 】

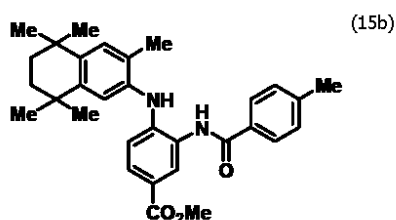
4 ジメチルアミノピリジン (37 mg、0.30 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解後、安息香酸クロリド (46 μL、0.40 mmol) を加え、5分室温攪拌した。その後、中間体11b (110 mg、0.30 mmol) を加え、40分室温で攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、橙色オイルの残渣 (240 mg) を得た。残渣を精製せず、次の反応に使用した。

20

【 0 1 2 8 】

31) 中間体 3-(4-Methyl-benzoylamino)-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (15b) の合成

【 化 3 6 】



30

【 0 1 2 9 】

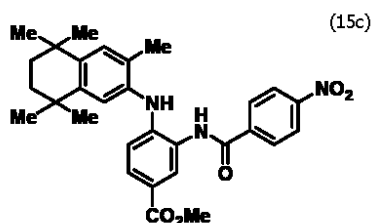
4 ジメチルアミノピリジン (37 mg、0.30 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解後、p-トルイル酸クロリド (53 μL、0.40 mmol) を加え、5分室温攪拌した。その後、中間体11b (110 mg、0.30 mmol) を加え、40分室温で攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、淡黄色オイルの残渣 (180 mg) を得た。残渣を精製せず、次の反応に使用した。

40

【 0 1 3 0 】

32) 中間体 3-(4-Nitro-benzoylamino)-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (15c) の合成

## 【化37】



## 【0131】

10

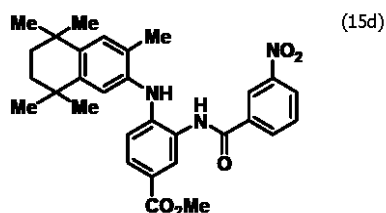
4 ジメチルアミノピリジン (37 mg、0.30 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解後、p-ニトロ安息香酸クロリド (74 mg、0.40 mmol) を加え、5分室温撹拌した。その後、中間体11b (110 mg、0.30 mmol) を加え、40分室温で撹拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、残渣 (210 mg) を得た。残渣を精製せず、次の反応に使用した。

## 【0132】

33) 中間体 3-(3-Nitro-benzoylamino)-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-benzoic acid methyl ester (15d) の合成

20

## 【化38】



## 【0133】

4 ジメチルアミノピリジン (49 mg、0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5.0 mL) に溶解後、m-ニトロ安息香酸クロリド (110 mg、0.60 mmol)、中間体11b (150 mg、0.40 mmol) の順に加え、20分室温で撹拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、2N水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 6) を行い、黄色結晶の中間体 (210 mg、q.y.) を得た。

30

## 【0134】

40

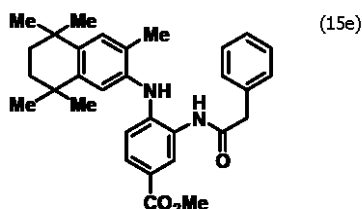
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 7.97 (br s, 1H), 7.85 (dd, 1H,  $J = 8.5, 2.0$  Hz), 7.65 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.91 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (s, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).

## 【0135】

34) 中間体 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-3-phenylacetylamino-benzoic acid methyl ester (15e) の合成



## 【化39】



## 【0136】

4 ジメチルアミノピリジン (49 mg、0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解後、フェニルアセチルクロリド (66 μL、0.50 mmol)、中間体11b (150 mg、0.40 mmol) の順に加え、30分室温で攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で反応終了を確認後、水 (50 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) を行い、無色結晶 (160 mg、81%) を得た。

10

## 【0137】

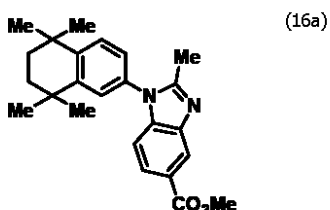
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.92 (d, 1H, J = 1.75 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 8.5, 1.75 Hz), 7.40-7.23 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.19 (s, 6H).

20

## 【0138】

35) 中間体 2-Methyl-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (16a) の合成

## 【化40】



30

## 【0139】

中間体12a (160 mg、0.40 mmol) を無水1,4-ジオキサン (5.0 mL) に溶解後、パラトルエンスルホン酸一水和物 (76 mg、0.40 mmol)、無水ピリジン (32 μL、0.40 mmol) を加え、5時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (80 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL × 2)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n-ヘキサンで再結晶を行い無色針状結晶の中間体 (110 mg、72%) を得た。

40

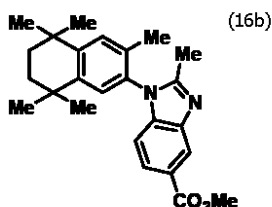
## 【0140】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.44 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.31 (s, 6H).

## 【0141】

36) 中間体 2-Methyl-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (16b) の合成

## 【化41】



## 【0142】

10

中間体12b (170 mg、0.40 mmol) を無水1,4-ジオキサン (5.0 mL) に溶解後、パラトルエンスルホン酸一水和物 (190 mg、1.0 mmol) を加え、19時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、褐色固体の中間体 (150 mg、98%) を得た。

## 【0143】

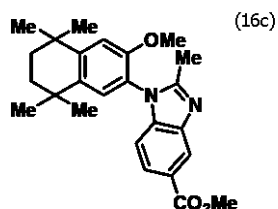
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.46 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

20

## 【0144】

37) 中間体 1-(3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (16c) の合成

## 【化42】



30

## 【0145】

中間体12c (110 mg、0.27 mmol) を酢酸 (5.0 mL) に溶解後、18時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) を行い、無色固体の中間体 (100 mg、92%) を得た。

## 【0146】

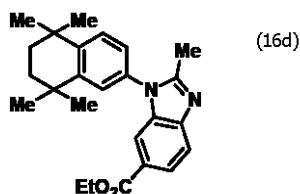
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.43 (d, 1H, J = 1.5, 0.75 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.5, 0.75 Hz), 6.97 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

40

## 【0147】

38) 中間体 2-Methyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid ethyl ester (16d) の合成

## 【化43】



## 【0148】

中間体12d (180 mg、0.43 mmol) を無水1,4-ジオキサン (6.0 mL) に溶解後、パラトルエンスルホン酸一水和物 (190 mg、1.0 mmol) を加え、13時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、褐色固体の中間体 (170 mg、99%) を得た。

10

## 【0149】

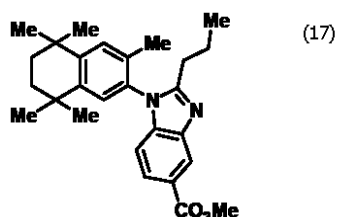
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.98 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 7.91 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.26 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.10 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 4.36 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 2.56 (s, 3H), 1.77 (s, 4H), 1.38 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.37 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

20

## 【0150】

39) 中間体 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (17) の合成

## 【化44】



30

## 【0151】

中間体13 (170 mg、0.39 mmol) を酢酸 (5.0 mL) に溶解後、16時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去しフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) を行い、無色オイルの中間体 (140 mg、87%) を得た。

## 【0152】

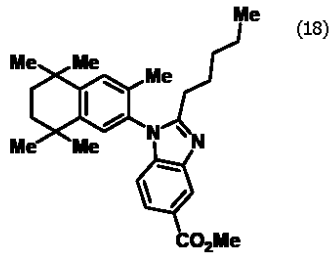
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (d, 1H,  $J = 1.25$  Hz), 7.92 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.25$  Hz), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.95 (s, 3H), 2.76-2.56 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 9H), 1.36 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz).

40

## 【0153】

40) 中間体 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-pentyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (18) の合成

## 【化45】



10

## 【0154】

中間体14 (180 mg、0.38 mmol) を酢酸 (5.0 mL) に溶解後、13時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 8) で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去しフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 8) を行い、無色オイルの中間体 (180 mg、q.y.) を得た。

## 【0155】

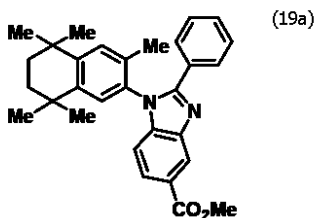
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.49 (d, 1H,  $J = 1.25$  Hz), 7.90 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.25$  Hz), 7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.94 (s, 3H), 2.72-2.57 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.32-1.22 (m, 10H), 0.82 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

20

## 【0156】

41) 中間体 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-phenyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (19a) の合成

## 【化46】



30

## 【0157】

中間体15aの粗結晶 (240 mg) を無水1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解後、パラトルエンスルホン酸一水和物 (190 mg、1.0 mmol) を加え、11時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (50 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) を行い無色オイルの中間体 (220 mg、q.y.) を得た。

40

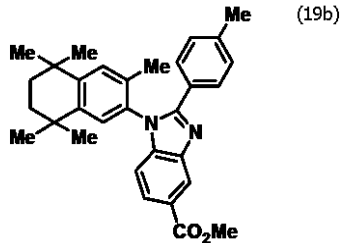
## 【0158】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.98 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.62-7.29 (m, 5H), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.97 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.72-1.69 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

## 【0159】

42) 中間体 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-p-tolyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (19b) の合成

## 【化47】



## 【0160】

10

中間体15bの粗結晶(180mg)を無水1,4-ジオキサン(10mL)に溶解後、パラトルエンスルホン酸一水和物(190mg、1.0mmol)を加え、3時間加熱還流した。TLCプレート(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で反応終了を確認後、水(40mL)にあけ、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。有機層を水(40mL)、飽和食塩水(30mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒除去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)を行い無色オイルの中間体(160mg、q.y.)を得た。

## 【0161】

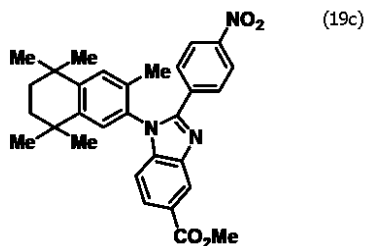
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.95 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.96 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.73-1.69 (s, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

20

## 【0162】

43) 中間体 2-(4-Nitro-phenyl)-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (19c)の合成

## 【化48】



30

## 【0163】

中間体15cの粗結晶(210mg)を無水1,4-ジオキサン(10mL)に溶解後、パラトルエンスルホン酸一水和物(190mg、1.0mmol)を加え、3時間加熱還流した。TLCプレート(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で反応終了を確認後、水(40mL)にあけ、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。有機層を水(40mL)、飽和食塩水(30mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒除去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)を行い無色オイルの中間体(100mg、65%)を得た。

40

## 【0164】

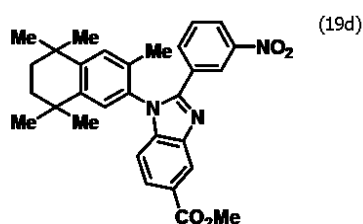
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.63 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz), 8.14 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 8.02 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.0$  Hz), 7.77 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.98 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

## 【0165】

44) 中間体 2-(3-Nitro-phenyl)-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (19d)の合成

50

## 【化 4 9】



## 【 0 1 6 6 】

10

中間体15d ( 2 0 5 m g、 0 . 4 0 m m o l ) を酢酸 ( 5 . 0 m L ) に溶解後、 1 3 時間加熱還流した。T L Cプレート ( 酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 3 ) で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去しフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 5 ) を行い、無色結晶の中間体 ( 1 9 0 m g、 9 4 % ) を得た。

## 【 0 1 6 7 】

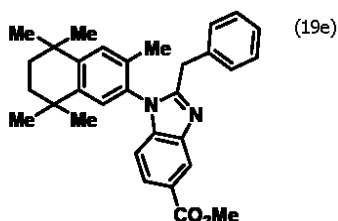
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.63 (dd, 1H,  $J = 1.5, 0.5$  Hz), 8.30 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.08 (t, 1H,  $J = 1.75$  Hz), 8.03 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.75$  Hz), 7.57 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.98 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

20

## 【 0 1 6 8 】

4 5 ) 中間体 2-Benzyl-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (19e) の合成

## 【化 5 0】



30

## 【 0 1 6 9 】

中間体15e ( 1 5 0 m g、 0 . 3 2 m m o l ) を酢酸 ( 5 . 0 m L ) に溶解後、 1 2 時間加熱還流した。T L Cプレート ( 酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 3 ) で反応終了を確認後、減圧下で溶媒留去しフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 5 ) を行い、無色結晶の中間体 ( 1 3 0 m g、 8 7 % ) を得た。

## 【 0 1 7 0 】

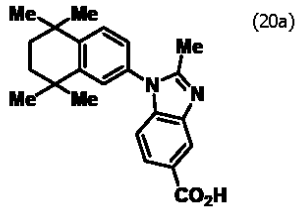
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.58 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.01 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

40

## 【 0 1 7 1 】

( 実施例 1 ) 目的化合物 2-Methyl-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (20a) の合成

## 【化51】



## 【0172】

中間体16a (75 mg、0.20 mmol) をメタノール (4.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、60 °C で15分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、2 N塩酸 (30 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (30 mL × 2)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、メタノールで再結晶を行い、無色針状結晶の目的化合物 (8 mg、11%) を得た。

10

## 【0173】

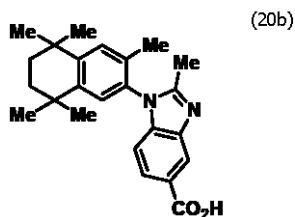
Mp > 295 °C ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.71 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.71 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.29 (s, 6H) ; IR (KBr) : ν = 2960 (OH), 1698 (CO) cm<sup>-1</sup> ; FAB-MS m/e : 363 [M+H]<sup>+</sup> ; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 5/3H<sub>2</sub>O : C, 70.38; H, 7.53; N, 7.14. Found: C, 70.61; H, 7.27; N, 6.97

20

## 【0174】

(実施例2) 目的化合物 2-Methyl-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (20b) の合成

## 【化52】



30

## 【0175】

中間体16b (150 mg、0.38 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、60 °C で20分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、2 N塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、酢酸エチル / n-ヘキサンで再結晶を行い、無色粉末の目的化合物 (84 mg、58%) を得た。

40

## 【0176】

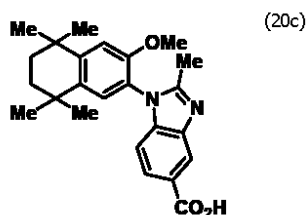
Mp 295.0 °C ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.71 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.32 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ; IR (KBr) : ν = 2957-2925 (OH), 1701 (CO) cm<sup>-1</sup> ; FAB-MS m/e : 377 [M+H]<sup>+</sup> ; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O : C, 75.66; H, 7.54; N, 7.35. Found: C, 75.70; H, 7.42; N, 7.36.

## 【0177】

50

(実施例3) 目的化合物 1-(3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (20c) の合成

【化53】



10

【0178】

中間体16c (98 mg、0.24 mmol) をメタノール (2.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え、60 °C で1時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) で反応終了を確認後、2 N塩酸を用いてpHを6に調節後、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、メタノールで再結晶を行い、無色板状結晶の目的化合物 (62 mg、66%) を得た。

【0179】

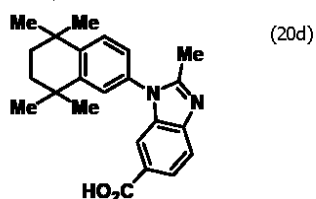
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.16 (d, 1H, J = 0.75 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.5, 0.75 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

20

【0180】

(実施例4) 目的化合物 2-Methyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (20d) の合成

【化54】



30

【0181】

中間体16d (160 mg、0.41 mmol) をエタノール (4.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、60 °C で10分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、2 N塩酸 (4.0 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、無色粉末の目的化合物 (140 mg、92%) を得た。

【0182】

Mp 290.0-290.5 °C ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.89 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 1.72 (s, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.30 (s, 6H); IR (KBr): ν = 2960-2928 (OH), 1699 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 363 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/3H<sub>2</sub>O : C, 74.37; H, 7.33; N, 7.54. Found: C, 74.58; H, 7.26; N, 7.60.

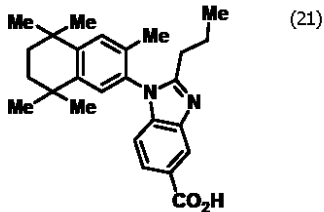
40

【0183】

(実施例5) 目的化合物 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (21) の合成



## 【化55】



## 【0184】

10

中間体17 (140 mg、0.33 mmol) をメタノール (2.0 mL)、テトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、60 °C で45分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、2 N塩酸を用いてpHを6に調節後、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン/メタノールで再結晶を行い、無色板状結晶の目的化合物 (43 mg、32%) を得た。

## 【0185】

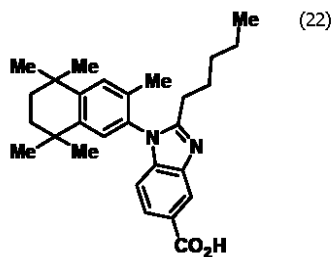
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.22 (d, 1H, J = 1.25 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 8.5, 1.25 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 0.89 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

20

## 【0186】

(実施例6) 目的化合物 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-pentyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (22) の合成

## 【化56】



30

## 【0187】

中間体18 (180 mg、0.39 mmol) をメタノール (2.0 mL)、テトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、60 °C で1時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、2 N塩酸を用いて中和後、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン/n-ヘキサンで再結晶を行い、無色針状結晶の目的化合物 (100 mg、60%) を得た。

40

## 【0188】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.22 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.68-2.55 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24-1.16 (m, 10H), 0.76 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

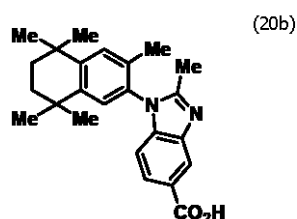
## 【0189】

(実施例7) 目的化合物 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2

50

-yl)-2-phenyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (23a) の合成

【化 5 7】



10

【 0 1 9 0 】

中間体19a ( 2 1 4 m g、 0 . 3 0 m m o l ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解後、 2 N水酸化ナトリウム水溶液 ( 6 . 0 m L ) を加え、 6 0 °C で5分加熱攪拌した。TLCプレート ( 酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 1 ) で反応終了を確認後、 1 N塩酸 ( 3 0 m L ) にあけ、酢酸エチル ( 2 5 m L × 2 ) で抽出した。有機層を水 ( 4 0 m L )、飽和食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n -ヘキサンで再結晶を行い、無色粉末の目的化合物 ( 9 6 m g、 7 3 % ) を得た。

【 0 1 9 1 】

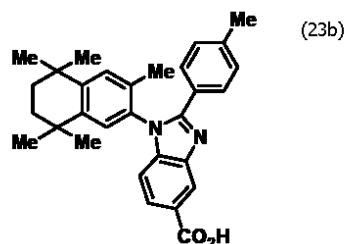
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.81 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.08 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.78 (s, 3H), 1.66 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

20

【 0 1 9 2 】

( 実施例 8 ) 目的化合物 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-p-tolyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (23b) の合成

【化 5 8】



30

【 0 1 9 3 】

中間体19b ( 1 6 0 m g、 0 . 3 0 m m o l ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解後、 2 N水酸化ナトリウム水溶液 ( 6 . 0 m L ) を加え、 6 0 °C で5分加熱攪拌した。TLCプレート ( 酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 1 ) で反応終了を確認後、 1 N塩酸 ( 3 0 m L ) にあけ、酢酸エチル ( 2 5 m L × 2 ) で抽出した。有機層を水 ( 4 0 m L )、飽和食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n -ヘキサンで再結晶を行い、無色粉末の目的化合物 ( 9 9 m g、 7 3 % ) を得た。

40

【 0 1 9 4 】

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.80 (br s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.40 (s, 2H), 7.15 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

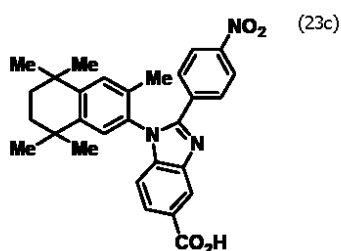
【 0 1 9 5 】

( 実施例 9 ) 目的化合物 2-(4-Nitro-phenyl)-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetr

50

ahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (23c) の合成

【化 5 9】



【 0 1 9 6 】

10

中間体19c (95 mg、0.19 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加え、60 °C で5分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、1 N塩酸 (30 mL) にあけ、酢酸エチル (25 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n-ヘキサンで再結晶を行い、無色粉末の目的化合物 (86 mg、93%) を得た。

【 0 1 9 7 】

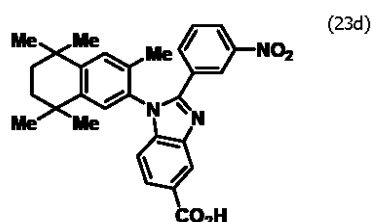
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.88 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.81 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

20

【 0 1 9 8 】

(実施例 10) 目的化合物 2-(3-Nitro-phenyl)-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (23d) の合成

【化 6 0】



30

【 0 1 9 9 】

中間体19d (180 mg、0.37 mmol) をメタノール (2.0 mL)、テトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、60 °C で2時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、2 N塩酸を用いて中和後、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン / n-ヘキサンで再結晶を行い、白色針状結晶の目的化合物 (100 mg、57%) を得た。

40

【 0 2 0 0 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.41 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 8.26 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.99 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.79 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

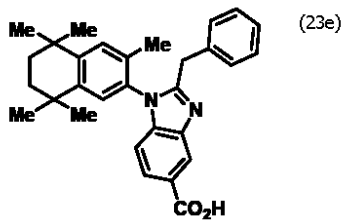
【 0 2 0 1 】

(実施例 11) 目的化合物 2-Benzyl-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-n

50

aphthalen-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (23e) の合成

【化 6 1】



【 0 2 0 2 】

10

中間体19e (130 mg、0.27 mmol) をメタノール (2.0 mL)、テトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、60 °C で2時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、2 N塩酸 (1.5 mL) にあけ、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン/メタノールで再結晶を行い、無色立方体状結晶の目的化合物 (100 mg、82%) を得た。

【 0 2 0 3 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.25 (dd, 1H, J = 1.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.88-6.85 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

20

【 0 2 0 4 】

[実施例] 目的化合物の合成 (実施例 12 ~ 14)

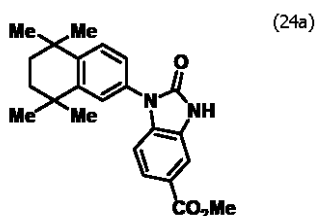
本実施例における目的化合物(25a, 25b, 25c)を得るまでの製造方法のスキームを図6に示した。

【 0 2 0 5 】

1) 中間体 2-Oxo-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (24a) の合成

30

【化 6 2】



【 0 2 0 6 】

中間体11a (180 mg、0.50 mmol) とトリエチルアミン (70 μL、0.50 mmol) を1,2-ジクロロエタン (5.0 mL) に溶解後、トリホスゲン (59 mg、0.20 mmol) を滴下し、アルゴン雰囲気下で7時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL × 2)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、ジクロロメタン/n-ヘキサンで再結晶を行い、薄桃色針状結晶の中間体 (160 mg、86%) を得た。

40

【 0 2 0 7 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.83 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.05 (d, 1H,

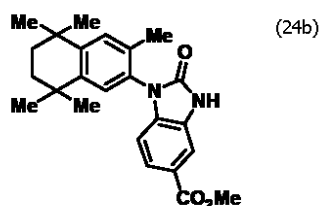
50

J = 8.0 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

【 0 2 0 8 】

2) 中間体 2-Oxo-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (24b) の合成

【 化 6 3 】



10

【 0 2 0 9 】

中間体11b (110 mg、0.30 mmol) を1,2-ジクロロエタン (6.0 mL) に溶解後、トリエチルアミン (70 μL、0.50 mmol) とトリホスゲン (59 mg、0.20 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で19時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (60 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、淡黄色結晶の中間体 (130 mg、q.y.) を得た。

20

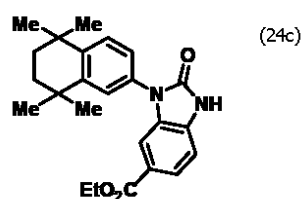
【 0 2 1 0 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.35 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

【 0 2 1 1 】

3) 中間体 2-Oxo-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid ethyl ester (24c) の合成

【 化 6 4 】



30

【 0 2 1 2 】

中間体11c (120 mg、0.30 mmol) を1,2-ジクロロエタン (6.0 mL) に溶解後、トリエチルアミン (70 μL、0.50 mmol) とトリホスゲン (59 mg、0.20 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で3時間加熱還流した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、酢酸エチル / n-ヘキサンで再結晶を行い、淡褐色結晶の中間体 (98 mg、75%) を得た。

40

【 0 2 1 3 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.56 (br s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.25 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.27 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

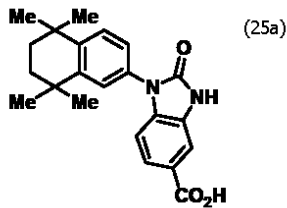
【 0 2 1 4 】

(実施例12) 目的化合物 2-Oxo-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphth

50

alen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (25a) の合成

【化 6 5】



10

【 0 2 1 5 】

中間体24a (76 mg、0.20 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加え、60 °C で15分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、2 N塩酸 (30 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL × 2)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、メタノールで再結晶を行い、無色粉末の目的化合物 (42 mg、58%) を得た。

【 0 2 1 6 】

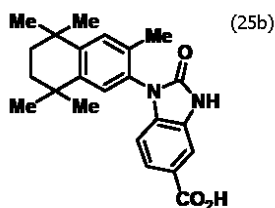
Mp > 295 °C ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.75 (br s, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 1.75 (s, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.33 (s, 6H); IR (KBr): ν = 3350 (NH), 2960-2925 (OH), 1716 (CO), 1606 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 365 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/3H<sub>2</sub>O : C, 71.33; H, 6.71; N, 7.56. Found: C, 71.24; H, 6.61; N, 7.36.

20

【 0 2 1 7 】

(実施例 13) 目的化合物 2-Oxo-1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (25b) の合成

【化 6 6】



30

【 0 2 1 8 】

中間体24b (120 mg、0.31 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、60 °C で20分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、1 N塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、メタノールで再結晶を行い、無色粉末の目的化合物 (45 mg、38%) を得た。

40

【 0 2 1 9 】

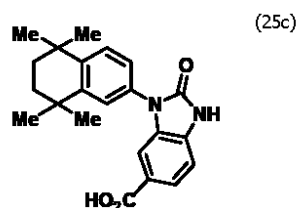
Mp > 295 °C ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.69 (br s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.01 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); IR (KBr): ν = 2959-2926 (OH), 1712 (CO), 1685 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 379 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O : C, 72.13; H, 6.97; N, 7.31. Found: C, 72.40; H, 7.05; N, 7.18.

【 0 2 2 0 】

50

(実施例14) 目的化合物 2-Oxo-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (25c) の合成

【化67】



10

【0221】

中間体24c (95 mg、0.24 mmol) をエタノール (5.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加え、60 °C で40分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 3) で反応終了を確認後、水 (40 mL)、2 N塩酸 (5.0 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 3) を行い、無色粉末の目的化合物 (83 mg、94%) を得た。

【0222】

Mp > 295 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.66 (br s, 1H), 11.49 (br s, 1H), 7.72 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 6H); IR (KBr): ν = 3071 (NH), 2960-2861 (OH), 1682 (CO), 1608 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 365 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 71.33; H, 6.71; N, 7.56. Found: C, 71.18; H, 6.62; N, 7.51.

20

【0223】

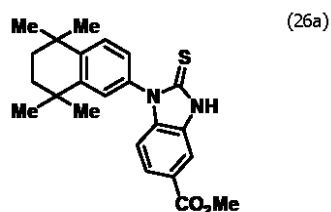
[実施例] 目的化合物の合成 (実施例15 ~ 17)

本実施例における目的化合物(27a, 27b, 27c)を得るまでの製造方法のスキームを図7に示した。

【0224】

1) 中間体 1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (26a) の合成

【化68】



40

【0225】

中間体11a (210 mg, 0.60 mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) に溶解後、二硫化炭素 (360 μL, 6.0 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ヘプテン (90 μL, 0.60 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下60 °C で15時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で反応終了を確認後、水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (40 mL × 2)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、酢酸エチル / n-ヘキサンで再結晶を行い、淡褐色針状結晶の中間体 (190 mg、81%) を得た。

50

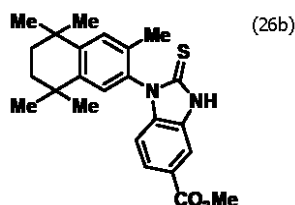
## 【 0 2 2 6 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.29 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.51 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.28 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.03 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 3.94 (s, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

## 【 0 2 2 7 】

2) 中間体 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (26b) の合成

## 【化 6 9】



10

## 【 0 2 2 8 】

中間体11b (110 mg, 0.30 mmol) を四塩化炭素 (5.0 mL) に溶解後、二硫化炭素 (180  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol)、1,8 ジアザピシクロ [5,4,0] 7 ウンデセン (45  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下70 で2時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、水 (50 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、酢酸エチル / n ヘキサンで再結晶を行い、淡黄色オイルの中間体 (130 mg, q. y.) を得た。

20

## 【 0 2 2 9 】

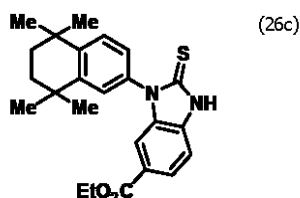
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.41 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 7.88 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.78 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 3.94 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

30

## 【 0 2 3 0 】

3) 中間体 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid ethyl ester (26c) の合成

## 【化 7 0】



40

## 【 0 2 3 1 】

中間体11c (120 mg, 0.30 mmol) を四塩化炭素 (5.0 mL) に溶解後、二硫化炭素 (180  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol)、1,8 ジアザピシクロ [5,4,0] 7 ウンデセン (45  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下60 で19時間加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、水 (40 mL) にあけ、ジクロロメタン (30 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を水 (40 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 3) を行い、淡橙色固体の中間体 (110 mg, 82%) を得た。

## 【 0 2 3 2 】

50

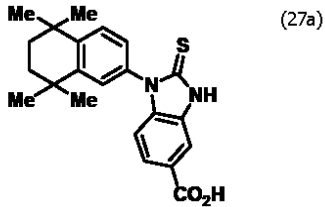


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.44 (br s, 1H), 7.97 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 7.74 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 7.51 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.45 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.33 (dd, 1H,  $J = 8.5, 2.5$  Hz), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 4.35 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.76 (s, 4H), 1.36 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.36 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

【0233】

(実施例15) 目的化合物 1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (27a) の合成

【化71】



10

【0234】

中間体26a (79 mg, 0.20 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、60 で15分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、2 N 塩酸 (30 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (30 mL × 2)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、メタノールで再結晶を行い、無色針状結晶の目的化合物 (51 mg, 67%) を得た。

20

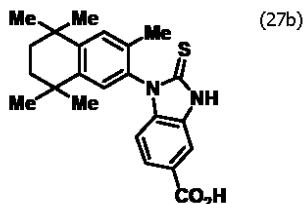
【0235】

Mp > 295 ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 13.19 (br s, 1H), 12.89 (br s, 1H), 7.77 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.48 (s, 1H), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.95 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 1.71 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.28 (s, 6H); IR (KBr):  $\nu = 3231$  (NH), 2962-2859 (OH), 1688 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-MS m/e: 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : C, 66.30; H, 6.58; N, 7.03. Found: C, 66.27; H, 6.70; N, 6.69.

【0236】

(実施例16) 目的化合物 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (27b) の合成

【化72】



30

40

【0237】

中間体26b (130 mg, 0.30 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、60 で10分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、1 N 塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、酢酸エチル / n-ヘキサンで再結晶を行い、淡黄色針状結晶の目的化合物 (90 mg, 76%) を得た。

【0238】

Mp > 295.0 ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 13.20 (br s, 1H), 12.91 (br s, 1H),

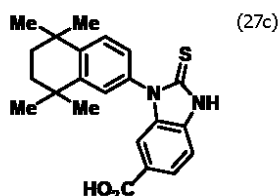
50

7.76 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.95 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); IR (KBr): $\nu$  = 3056 (NH), 2962-2923 (OH), 1693 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-MS m/e: 395 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 1/2H<sub>2</sub>O : C, 68.48; H, 6.74; N, 6.94. Found: C, 68.39; H, 6.63; N, 6.82.

## 【 0 2 3 9 】

(実施例 17) 目的化合物 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (27c) の合成

## 【化 7 3】



10

## 【 0 2 4 0 】

中間体26c (110 mg、0.27 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加え、60℃ で30分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で反応終了を確認後、水 (30 mL)、2 N 塩酸 (5.0 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、薄桃色粉末の目的化合物 (95 mg、93%) を得た。

20

## 【 0 2 4 1 】

Mp > 295℃ ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.29 (br s, 1H), 12.95 (br s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.71 (s, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.28 (s, 6H); IR (KBr): $\nu$  = 3041 (NH), 2959-2926 (OH), 1692 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-MS m/e: 381 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : C, 69.44; H, 6.36; N, 7.36. Found: C, 69.15; H, 6.44; N, 7.20.

30

## 【 0 2 4 2 】

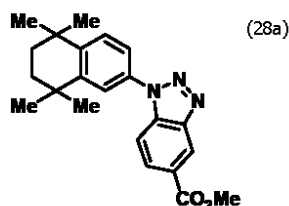
[実施例] 目的化合物の合成 (実施例 18 ~ 20)

本実施例における目的化合物(29a, 29b, 29c)を得るまでの製造方法のスキームを図8に示した。

## 【 0 2 4 3 】

1) 中間体 1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzotriazole-5-carboxylic acid methyl ester (28a) の合成

## 【化 7 4】



40

## 【 0 2 4 4 】

中間体11a (180 mg、0.50 mmol) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解後、濃硫酸 (1.0 mL) を水 (10 mL) に希釈した溶液を滴下した。その後、温度を0℃ に保ったまま0.7 M 亜硝酸ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を滴下し、15分

50

攪拌した。TLCプレート（酢酸エチル：nヘキサン = 1：2）で反応終了を確認後、水（30 mL）にあけ、酢酸エチル（30 mL × 2）で抽出した。有機層を水（40 mL）、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：nヘキサン = 1：3）を行い、橙色固体の中間体（180 mg、99%）を得た。

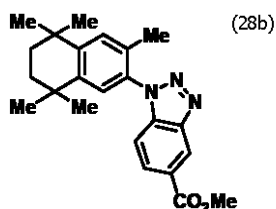
【0245】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.87 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 4.00 (s, 3H), 1.77 (s, 4H), 1.36 (s, 12H).

【0246】

2) 中間体 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzotriazole-5-carboxylic acid methyl ester (28b) の合成

【化75】



10

20

【0247】

中間体11b（150 mg、0.40 mmol）をテトラヒドロフラン（2.0 mL）に溶解後、濃硫酸（1.0 mL）を水（10 mL）に希釈した溶液を滴下した。その後、温度を0 に保ったまま0.6 M亜硝酸ナトリウム水溶液（1.0 mL）を滴下し90分攪拌した。TLCプレート（酢酸エチル：nヘキサン = 1：2）で反応終了を確認後、水（20 mL）にあけ、酢酸エチル（30 mL × 2）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（40 mL）、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：nヘキサン = 1：3）を行い、橙色固体の中間体（140 mg、91%）を得た。

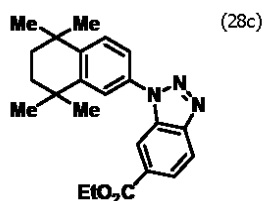
【0248】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.87 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

【0249】

3) 中間体 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3H-benzotriazole-5-carboxylic acid ethyl ester (28c) の合成

【化76】



40

【0250】

中間体11c（150 mg、0.40 mmol）をテトラヒドロフラン（2.0 mL）に溶解後、濃硫酸（1.0 mL）を水（10 mL）に希釈した溶液を滴下した。その後、温度を0 に保ったまま0.6 M亜硝酸ナトリウム水溶液（1.0 mL）を滴下し35分攪拌した。TLCプレート（酢酸エチル：nヘキサン = 1：2）で反応終了を確認後、水

50

(20 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 2) を行い、赤色固体の中間体 (130 mg、83%) を得た。

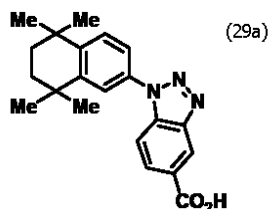
## 【0251】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.47 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 9.0, 1.5 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 4.44 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.78 (s, 4H), 1.54 (s, 6H), 1.43 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.38 (s, 6H).

## 【0252】

(実施例 18) 目的化合物 1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzotriazole-5-carboxylic acid (29a) の合成

## 【化77】



10

20

## 【0253】

中間体28a (180 mg、0.48 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 mL) を加え、60 °C で20分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、1 N塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、橙色固体の目的化合物 (170 mg、q. y.) を得た。

## 【0254】

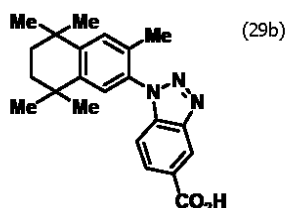
Mp 260.0-261.0 °C ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.39 (br s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 9.0, 1.5 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 1.73 (s, 4H), 1.34 (s, 12H); IR (KBr): ν = 2961-2933 (OH), 1713 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 350 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 1/3H<sub>2</sub>O : C, 70.96; H, 6.71; N, 11.82. Found: C, 71.20; H, 6.73; N, 11.71.

30

## 【0255】

(実施例 19) 目的化合物 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1H-benzotriazole-5-carboxylic acid (29b) の合成

## 【化78】



40

## 【0256】

中間体28b (140 mg、0.36 mmol) をメタノール (6.0 mL) に溶解後、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加え、60 °C で5分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル : n ヘキサン = 1 : 2) で反応終了を確認後、1 N塩酸 (12 mL

50

L) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、白色針状結晶の目的化合物 (95 mg、93%) を得た。

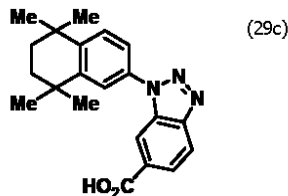
【0257】

Mp 238.0-239.0 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.26 (br s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.14 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.27 (s, 6H); IR (KBr): ν = 2961 (OH), 1714 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 364 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C, 72.70; H, 6.93; N, 11.56. Found: C, 72.55; H, 6.97; N, 11.54.

【0258】

(実施例20) 目的化合物 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3H-benzotriazole-5-carboxylic acid (29c) の合成

【化79】



10

20

【0259】

中間体28c (120 mg、0.32 mmol) をエタノール (6.0 mL) に溶解後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加え、60 °C で15分加熱攪拌した。TLCプレート (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) で反応終了を確認後、1 N 塩酸 (12 mL) にあけ、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒留去後、薄桃色針状結晶の目的化合物 (100 mg、90%) を得た。

【0260】

Mp 234.0-235.0 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.45 (br s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 1.74 (s, 4H), 1.34 (s, 12H); IR (KBr): ν = 2960-2921 (OH), 1684 (CO) cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/e: 350 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 1/5H<sub>2</sub>O : C, 71.45; H, 6.68; N, 11.90. Found: C, 71.64; H, 6.72; N, 11.76.

30

【0261】

[実験例]RXR活性評価

1) 測定原理

核内受容体の多くは転写調節に関わる転写因子であるため、その転写活性を測定する手段としてレポーター遺伝子アッセイ (reporter gene assay) が行われる。COS-1細胞やHeLa細胞などの細胞に、RXR受容体タンパク質発現プラスミド及びレポータープラスミドを導入し、融合タンパク質 (fusion protein) を過剰発現させる。そこに、RXR作動性物質 (リガンド) が受容体に結合すると、転写がリガンド依存的に起こり、その下流にある融合タンパク質が生成され、下流にあるルシフェラーゼの産生が始まる。このルシフェラーゼ活性を測ることにより、RXR作動活性を測定した。

40

【0262】

2) 宿主細胞の培養

細胞の増殖培地は、ダルベッコ変法イーグルMEM培地 (DMEM) を用いた。まず、1 Lの超純水 (Milli-Q<sup>(R)</sup>) にて生成) にDMEM粉末を9.5 g溶解し、高压加熱滅菌 (121 °C、15分間) を行った後、室温に戻し、これを非働化したウシ胎児血清 (FBS) を10% (v/v) となるように加え、さらに高压加熱滅菌した10% NaHCO<sub>3</sub>を10 mL添加し、その後L-グルタミン10

50

mLをろ過滅菌後添加して調製した。

【0263】

各細胞の継代は、100 mm培養シャーレで培養した細胞の培養上清を除き、トリプシン処理により細胞を回収し、4℃、1000 rpm、3分間遠心分離後、増殖培地を加えて細胞を分散させ、100 mm培養シャーレに細胞を分散した増殖培地を15 mL加え、37℃、5% CO<sub>2</sub>存在下で培養した。

形質転換はEffectene™ Transection Reagent (QIAGEN社)を用いて行った。RXRの陽性コントロールにはLGD1069を用いた。これらは、DMSO溶解したものをストック溶液とし、アッセイするプレートにおいて計測した。

【0264】

3) 転写活性の測定

(1日目) 60 mm培養シャーレに、増殖培地15 mLとともにCOS-1細胞を $50 \times 10^4$  cells播種し、一晚培養した。

(2日目) Effectene™ Transection Reagent (QIAGEN社)を用いたリポフェクション法により形質転換を行った。

(3日目) 16~18時間後、培養上清を除き、トリプシン処理により細胞を回収し、4℃、1000 rpm、3分間遠心分離後、増殖培地を加えて細胞を分散し、 $2.0 \times 10^4$  cells/wellとなるように96ウェルのホワイトプレートに播種した。その後、DMSO濃度が1%以下になるように各化合物を加えた。

(4日目) 24時間後、上清25 µLをSEAP測定に用い、残りの細胞液はルシフェラーゼ活性測定に用いた。

【0265】

SEAP測定は、Methods in molecular biology, 63, pp.49-60, 1997/ BD Great EscAPe SEAP User manual (BD bioscience)に記載の方法に従い行った。

具体的には、以下の方法で測定した。上記4日目の上清25 µLに対して希釈用緩衝液を25 µL加えた後、65℃で30分インキュベートした。その後室温に戻し、アッセイ用緩衝液(7 µL)、10×MUP(0.3 µL)、希釈用緩衝液(2.7 µL)を加え、暗所室温で60分インキュベートした。その後、マイクロプレートリーダー(インフィニット™ (infinite)200、TECAN社製)を用い励起波長360 nm、蛍光波長460 nmにより蛍光強度を測定した。

【0266】

アッセイ用緩衝液は、以下の方法で調製した。50 mLの超純水(Milli-Q<sup>(R)</sup>にて生成)にL-ホモアルギニン(0.45 g)と塩化マグネシウム(0.02 g)を溶解させ、ジエタノールアミン(21 mL)を加えた。その後、塩酸を用いてpHを9.8になるように調整後、超純水を用いて全量が100 mLになるようにメスアップし、それを4℃で保存した。

【0267】

希釈用緩衝液は、以下の方法で調製した。90 mLの超純水(Milli-Q<sup>(R)</sup>にて生成)に塩化ナトリウム(4.38g)とTris Base(2.42g)を溶解させた。その後、塩酸を用いてpHが7.2になるように調整し、5倍濃度希釈用緩衝液を作製し、それを4℃で保存した。使用直前にそれを5倍希釈することで希釈用緩衝液を作製した。

【0268】

4-メチルウンベリフェリルホスフェートを25mMになるように超純水(Milli-Q<sup>(R)</sup>にて生成)に溶解させ、それを-20℃で保存したものを、10×MUPとした。

【0269】

ルシフェラーゼ活性は、NUNC社製の96穴ホワイトプレートを用い、発光基質(Steady-Glo<sup>(R)</sup> Luciferase Assay System、Promega社製)との反応産物との発光強度をマイクロプレートリーダー(インフィニット™ (infinite)200、TECAN社製)を用いて測定した。

【0270】

4) 測定結果

上記の測定結果を以下の表1~3に示した。

【0271】

10

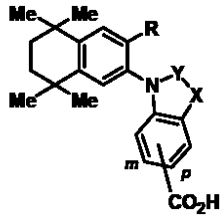
20

30

40

50

表1は、各目的化合物について、レポータータンパク質であるルシフェラーゼ活性を測定することによりRXR受容体タンパク質の転写活性を測定した結果を示した。測定結果は、RXRの陽性コントロールであるLGD1069を1 $\mu$ M反応させたときの転写活性を100%とし、相対活性を調べた。その結果、化合物20a, 29a, 20b, 29bについて、転写活性を認めた。  
【化80】



10

【0272】

【表1】

化合物	R	CO <sub>2</sub> H	X-Y	転写活性 (%) <sup>[a]</sup>					
				RXR $\alpha$		RXR $\beta$		RXR $\gamma$	
				10 [ $\mu$ M]	1 [ $\mu$ M]	10 [ $\mu$ M]	1 [ $\mu$ M]	10 [ $\mu$ M]	1 [ $\mu$ M]
20a			N=CCH <sub>3</sub>	85 $\pm$ 14	i.a. <sup>[c]</sup>	88 $\pm$ 3	i.a.	69 $\pm$ 10	i.a.
25a	H	p	NH-CO	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
27a			NH-CS	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
29a			N=N	81 $\pm$ 2	i.a.	92 $\pm$ 42	i.a.	41 $\pm$ 5	i.a.
20b			N=CCH <sub>3</sub>	81 $\pm$ 10	78 $\pm$ 10	82 $\pm$ 5	58 $\pm$ 4	77 $\pm$ 7	70 $\pm$ 10
25b	Me	p	NH-CO	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
27b			NH-CS	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
29b			N=N	65 $\pm$ 2	63 $\pm$ 8	73 $\pm$ 3	58 $\pm$ 6	79 $\pm$ 7	75 $\pm$ 9
20d			N=CCH <sub>3</sub>	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
25c	H	m	NH-CO	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
27c			NH-CS	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
29c			N=N	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.

20

[a] 活性値は一回の測定をn=3で、2回以上活性評価を行いその平均値 $\pm$ SEMで示した。

[b] LGD1069 (1 $\mu$ M)におけるルシフェラーゼ活性を100%として相対値を算出した。

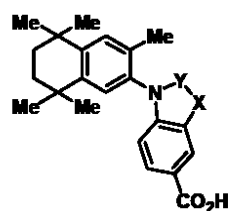
[c] i.a.は活性が見られないことを意味する。

30

【0273】

上記のうち、特に強い転写活性を認めた20b, 29bについて、最大転写活性化能の半分を与える濃度(EC<sub>50</sub>)及びE<sub>max</sub>(生物活性)(%)を表2に示した。E<sub>max</sub>(生物活性)(%)は、LGD1069(1 $\mu$ M)を100%とした時の、相対的な最大転写活性化能を示す。

【化81】



40

【0274】

【表 2】

化合物	X-Y	RXR $\alpha$		RXR $\beta$		RXR $\gamma$	
		EC <sub>50</sub> <sup>[b]</sup> [nM]	E <sub>max</sub> <sup>[c]</sup> [%]	EC <sub>50</sub> <sup>[b]</sup> [nM]	E <sub>max</sub> <sup>[c]</sup> [%]	EC <sub>50</sub> <sup>[b]</sup> [nM]	E <sub>max</sub> <sup>[c]</sup> [%]
20b	N=CCH <sub>3</sub>	100 ± 40	66 ± 2	370 ± 80	73 ± 3	290 ± 10	79 ± 7
29b	N=N	120 ± 30	82 ± 10	410 ± 100	82 ± 5	350 ± 150	76 ± 7

[a] 活性値は1回の測定を n=3 で、2回以上の測定を行いその平均値プラスマイナス SEM で示した。

[b] EC<sub>50</sub> は 10<sup>-9</sup> M から 10<sup>-5</sup> M における用量反応曲線から算出した。

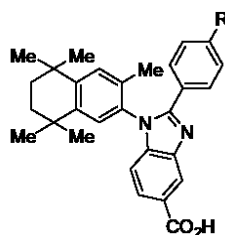
[c] LGD1069 (1 μM) におけるルシフェラーゼ活性を 100% としてその相対値を算出した。

10

## 【 0 2 7 5 】

23a, 23b, 23c について、について、レポータータンパク質であるルシフェラーゼ活性を測定することによりRXR受容体タンパク質の転写活性を測定した結果を表3示した。測定結果は、RXRの陽性コントロールであるLGD1069を1 μM 反応させたときの転写活性を100%とし、相対活性を調べた。

## 【化 8 2】



20

## 【 0 2 7 6 】

【表 3】

化合物	R	転写活性 (%) <sup>[a]</sup>					
		RXR $\alpha$		RXR $\beta$		RXR $\gamma$	
		10 [μM]	1 [μM]	10 [μM]	1 [μM]	10 [μM]	1 [μM]
23a	H	29 ± 1	61 ± 4	0 ± 7	100 ± 19	57 ± 3	69 ± 20
23b	CH <sub>3</sub>	23 ± 4	60 ± 5	16 ± 13	106 ± 14	41 ± 9	70 ± 8
23c	NO <sub>2</sub>	26 ± 8	61 ± 12	3 ± 13	84 ± 18	23 ± 11	46 ± 8

[a] 活性値は一回の測定を n=3 で、2回以上活性評価を行いその平均値±SEM で示した。

[b] LGD1069 (1 μM) におけるルシフェラーゼ活性を 100% として相対値を算出した。

30

## 【産業上の利用可能性】

## 【 0 2 7 7 】

以上詳述したように、本発明の化合物のうち、RXR作動性を有する化合物は、既存のRXR作動薬であるLGD1069の活性と比較してその転写活性化能は低かった。このことは、RXRパーシャルアゴニスト活性を示すということができ、RXRの活性を極端に活性化しないことから、RXRの適度な応用が期待できる。また、本発明の化合物の他の一部は、RXR拮抗性が認められた。RXRは種々の核内受容体とヘテロ二量体を形成し、DNAの転写調節に参与するが、上記によりレチノイン酸受容体(RAR)やビタミンD受容体(VDR)、糖尿病・抗肥満治療薬開発のターゲットとして注目されているPPARといった核内受容体に対し、適度なシナジスト的若しくは拮抗的な作用が発揮される。また本発明の化合物は、抗がん剤、抗炎症剤、抗アレルギーの有効成分としての作用が期待できるため、このような医薬として利用することができる。また、生化学試験用試薬としても利用することができる。

40

## 【図面の簡単な説明】

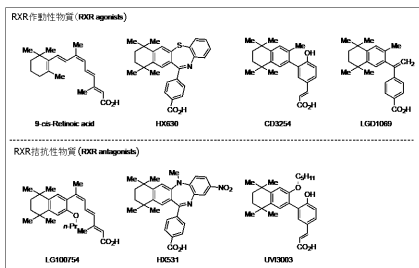
## 【 0 2 7 8 】

50

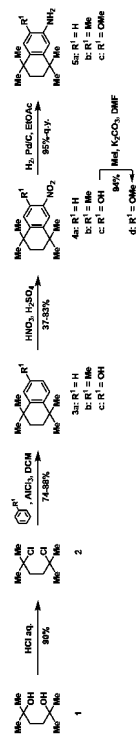


- 【図1】既存のレキシノイド化合物を示す図である。
- 【図2】中間体1～5の化合物の合成スキームを示す図である。
- 【図3】中間体6～9の化合物の合成スキームを示す図である。
- 【図4】中間体10～11の化合物の合成スキームを示す図である。
- 【図5】目的化合物（実施例1～10）の合成スキームを示す図である。
- 【図6】目的化合物（実施例11～13）の合成スキームを示す図である。
- 【図7】目的化合物（実施例14～16）の合成スキームを示す図である。
- 【図8】目的化合物（実施例17～19）の合成スキームを示す図である。

【図1】

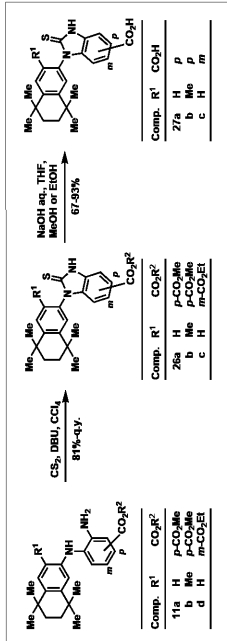


【図2】

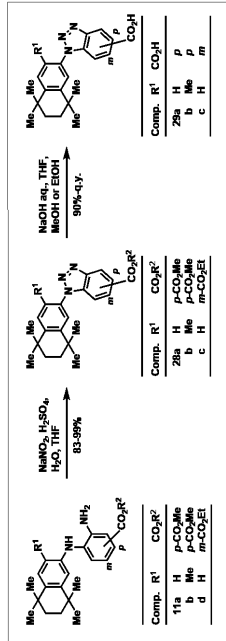




【 7 】



【 8 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184
C 0 7 D 235/10	(2006.01)	C 0 7 D	235/10
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (56)参考文献 特開昭63-238168(JP,A)  
 特開2002-053553(JP,A)  
 特表2003-523961(JP,A)  
 国際公開第2008/105386(WO,A1)  
 米国特許第05962508(US,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 5 / 0 8  
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4  
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 2  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0  
 A 6 1 P 3 5 / 0 0  
 A 6 1 P 3 7 / 0 8  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0  
 C 0 7 D 2 3 5 / 1 0  
 C 0 7 D 2 3 5 / 1 8  
 C 0 7 D 2 3 5 / 2 6  
 C 0 7 D 2 3 5 / 2 8  
 C 0 7 D 2 4 9 / 1 8  
 C A p l u s ( S T N )  
 R E G I S T R Y ( S T N )