# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

GF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 06-83976

54 **TÍTULO** COMPUESTO DE AMINO ALCOHOL

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/40

71 **SOLICITANTE** SANKYO COMPANY, LIMITED

**DOMICILIO** TOKIO 103-8426, JAPON

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P 10)

L

90971 -Imprenta nacional de Colombia- 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083976- -00000-0000
Tra. 11 PATENTES
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 341

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
## PCT
## ENTRADA EN FASE NACIONAL 24/09/06

**1 SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

**2 SOLICITANTE (71)**

Nombre: **SANKYO COMPANY, LIMITED** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku Tokio 103-8426 Japon

Domicilio: Chuo-ku Tokio 103-8426 Japon

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

**3 REPRESENTANTE APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

**4 INVENTOR (ES) (72)**

1. **Takahide NISHI** c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón
2. **Toshiyasu TAKEMOTO** c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón
3. **Shojiro MIYAZAKI** c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón
4. **Takaichi SHIMOZATO** c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón
5. **Futoshi NARA** c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón
6. **Takashi IZUMI** c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón

**5 PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/002884 Fecha: 23 de febrero de 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/079788 A1 Fecha: 1 de septiembre de 2005

**6 Título (54)**

**COMPUESTO DE AMINO ALCOHOL**

**7 Clasificación Internacional (51)** A61K 31/40

**8 Prioridad** SI☒ NO☐

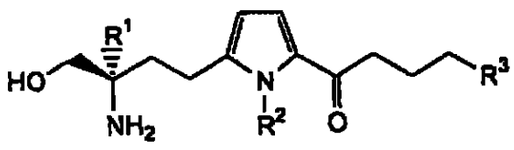
| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| JP | 24 de febrero de 2004 | 2004-048205 |

(9) **Comprobante de pago No.:** 06-61,773 **Fecha:** 14 de agosto de 2006

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**




(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

**NOMBRE:** EMILIO FERRERO

**FIRMA :** _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

## DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/079788 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

# NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN FASE INTERNACIONAL

4

**CAVELIER**
ABOGADOS
...HICIO BISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

**For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.**

**Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.**

# REPRESENTACION Y PODER

# REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

SANKYO COMPANY, LIMITED

of/domiciliado (s) en 5-1, 3-chome,

Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan, hereby ratify the applns. los.01084567; 01084568; 01084570; 01084571; 01084572; 01084574; filed by Emilio Ferrero on Oct. 3/01

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 891; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 891; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative [illegible] actions and suits instituted by [illegible] and that in all the above matters the [illegible] of Attorney, compromise, conciliate, [illegible] the case, desist, cancel, receive, resign [illegible] ratify acts [illegible] by representatives without a power of [illegible]

1 AGO 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Given and signed this/Dado y firmado hoy

4th day of October, 2001

In/en Tokyo, Japan

X: Tetsuo Takato

Signature Firma

Tetsuo Takato
Representative Director and President

© CAVELIER ABOGADOS

**LEGALIZACION**

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

**LEGALIZATION**

The Colombian Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 AGO 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Registration No. 1021 of 2001

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Tetsuo TAKATO who is Representative Director and President of SANKYO COMPANY, LIMITED, a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan and who is authorized to sign the attached document, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

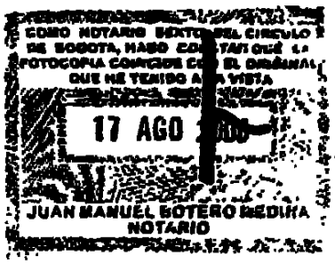
Dated on this 4th day of October, 2001.

Notary: MOTOHARU FURUKAWA

Tokyo Legal Affairs Bureau
NOTARY OFFICE
5-2-1 Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokyo, Japan

CORO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 AGO 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO




17 AGO
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

平成13年登得第 1021号

# 認　　証

嘱託人　三共株式会社（本店　東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号）
代表取締役　高藤鉄雄は、日本国法に基づいて設立された同会社を代表し
その権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よつて、これを認証する。

平成 13 年 10月 4日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町5丁目2番地1

東京法務局所属
公証人　古川元晴

## 証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 13 年 10月 4日

東京法務局長　寶金敏明

CERTIFICATE

This is to certify that the signature affixed above has been provided by Notary, duly authorized by the Tokyo Legal Affairs Bureau, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

CONSU NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 AGO 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Date　4th October, 2001

Toshiaki HOUKIN
Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

# APOSTILLE

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

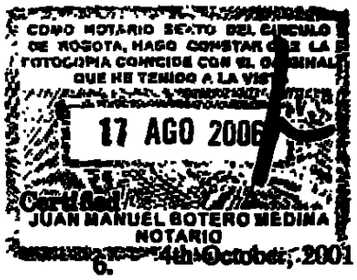
1. **Country: JAPAN**

   **This public document**

2. **has been signed by** Toshiaki HOUKIN

3. **acting in the capacity of** Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. **bears the seal/stamp of**




5. **at Tokyo** 6. 4th October, 2001

7. **by the Ministry of Foreign Affairs**

8. 01 – № 021563

9. **Seal/stamp:**




10. **Signature:**

T. Mochizuki

Takeshi MOCHIZUKI

**For the Minister for Foreign Affairs**

THE TOKYO CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
3-2-2 MARUNOUCHI, CHIYODA-KU, TOKYO 100-0005, JAPAN PHONE: 81-3-3283-7610 FAX: 81-3-3201-6265

October 4, 2001

To whom it may concern :

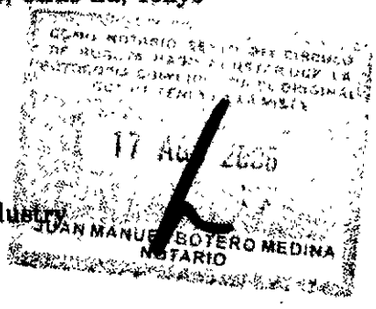
## Certificate

We hereby certify that the undermentioned company was established in accordance with Japanese Commercial Law.

Name of the company : SANKYO COMPANY, LIMITED

Registered address : 5-1, Nihonbashi-honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo

Date of establishment : March 1, 1913




The Tokyo Chamber of Commerce and Industry



Hiroyuki Amaya
Assistant Manager

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.10/01 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

---

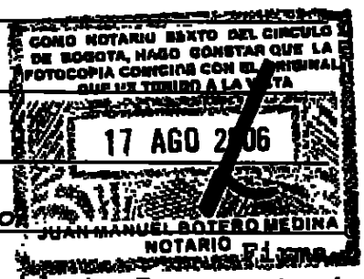
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de escrito en inglés y español por medio del cual SANKYO COMPANY, LIMITED domiciliado en el 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokio, Japón por ***el presente ratifica las solicitudes de registro de marca Nos. 01084567; 10184568; 01084570; 01084571; 01084572; 01084574; presentadas por el Dr. Emilio Ferrero el 03 de octubre de 2001.***

Y adicionalmente otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores GERMÁN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555.

Dado y firmado hoy _____

4 de octubre de 2001

En *Tokio, Japón*




*Director Financiero*

*Firma* Tetsuo Takato

Director y Presidente Representativo

---

(Anexo)

Registro No. 1021 de 2001

CERTIFICADO NOTARIAL

El presente es para certificar que Tetsuo TAKATO, quien es Director y Presidente Representativo de SANKYO COMPANY, LIMITED, una corporación debidamente constituida y existente de

acuerdo a las Leyes de Japón, ubicada en el 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokio, Japón y quien está autorizado a firmar el adjunto documento, ha reconocido él mismo que la firma en el anterior documento es la suya.

Fechado hoy 4 de octubre de 2001.

*Firma ilegible*

Notario: **MOTOHARU FURUKAWA**

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
OFICINA NOTARIAL
5-2-1, Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokio, Japón

Sellos rojos cuadrados en la parte superior así como al lado de la firma anterior.

---

**LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE TOKIO**

3-2-2 MARUNOUCHI, CHIYODA-KU, TOKIO 100-0005, JAPÓN TEL:81-3-3283-7610 FAX:81-3-3201-6265

Octubre 4 de 2001

A quien pueda interesar:

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 AGO 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

Certificado

Por el presente certificamos que la compañía mencionada a continuación fue constituida de acuerdo a la Ley Comercial Japonesa.

Nombre de la compañía: SANKYO COMPANY, LIMITED

Domicili : 5-1, Nihonbashi-honcho 3-chome, Chuo-kú, Tokio

Fecha de Constitución: 1 de Marzo de 1913

La Cámara de Comercio e Industria de Tokio

*Firma Ilegible*

Hiroyuki Amaya

Subdirector

Sello: LA CÁMARA DE COMERCIO DE TOKIO

B064302

Aparece un anexo en japonés con el número 1021 en la parte superior y con varios sellos cuadrados en tinta roja en todo el documento. En la parte inferior aparece texto en inglés:

CERTIFICADO

El presente es para certificar que la firma colocada anteriormente ha sido otorgada por un Notario debidamente autorizado por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 4 de octubre de 2001

COMO NOTARIO PÚBLICO DEL DISTRITO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 AGO 2006
JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

Toshiaki HOUKIN

Director de la Oficina de Asuntos Legales

**APOSTILLA**

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este document público

2. ha sido firmado por Toshiaki HOUKIN

3. actuando en capacidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de

**CERTIFICADO**

5. en Tokio 6. El 4 de octubre de 2001

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 01- No. 021563

9. Sello/estampilla 10. Firma:

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPON

*Firma*

*Takeshi MOCHIZUKI*

Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

/COLO 01579-701-005-3 /DVZ/ID-2743/WPOL0026/

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 AGO 200
NOTARIO

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

IDENTIFICADO CON C.C. No.(a)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 12 OCT. 2001

NOTARIA SEXTA

PABLO MENDEZ BARAJAS

Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 OCT 12 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

179830

YA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 AGO 2006

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: SANKYO COMPANY, LIMITED

Poder conferido el: 04-10-2001

Yo, GERMÁN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,

GERMÁN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.92[illegible]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA (FOTOCOPIA) CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
07 AGO 2006
NOTARIO

Acepto:
EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 JUN 2002

Ante mi JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron:

quien (es) exhibió (eron) la (s) C.C.

y declaró (aron) que la (s) firma (s) que aparece (n) en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

EL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 AGO 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA

(12) 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2005年9月1日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/079788 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/40, A61P 1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08, C07D 207/335, 207/337, C07M 7/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002884

(22) 国際出願日: 2005年2月23日 (23.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-048205 2004年2月24日 (24.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西 剛男 (NISHI, Takehiko). 竹元 利幸 (TAKEMOTO, Toshiyasu). 宮崎 正二郎 (MIYAZAKI, Shojiro). 下里 隆一 (SHIMOZATO, Takaichi). 奈良 太 (NARA, Futoshi). 泉 高司 (IZUMI, Takashi).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番5号 三共 式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

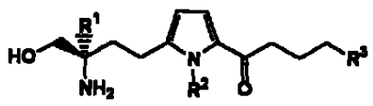
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINO ALCOHOL COMPOUND

(54) 発明の名称: アミノアルコール化合物



(I)

(57) Abstract: A medicinal composition effective in reducing the number of peripheral-blood lymphocytes. It is less toxic and is excellent in physical properties and internal behavior. The medicinal composition contains a compound having the general formula (I): [Chemical formula 1] (I) (wherein $R^1$ represents methyl or ethyl; $R^2$ represents methyl or ethyl; and $R^3$ represents phenyl substituted by one to three substituents selected from the group consisting of halogeno, lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy, halogenated lower alkyl, lower aliphatic acyl, and cyano), or a pharmacologically acceptable salt or ester of the compound.

(続葉 /)

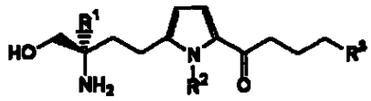
WO 2005/079788 A1

(57) 要約:

毒性が少なく、優れた物理学的性質及び体内動態を示す末梢血リンパ球数減少作用を有する医薬組成物を提供すること。

一般式(I)

【化1】



(I)

[式中、

$R^1$は、メチル基又はエチル基を示し、$R^2$は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物。

# 明 細

## アミノアルコール化合物

## 技術分野

[0001] 本発明は、優れた免疫抑制作用を有するアミノアルコール化合物又はその薬理上許容される塩及び毒性が少なく、優れた物理学的性質及び体内動態を示す末梢血リンパ球数減少作用を有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

[0002] 従来、リウマチやその他の自己免疫疾患等の免疫関連病の治療においては、異常な免疫反応によって生じる炎症反応に対してステロイドなどの抗炎症薬が使用されてきた。しかしながらこれらは対症療法であり根本的治療法ではない。

[0003] また、糖尿病、腎炎の発症においても免疫系の異常が関与することは報告されているが(例えば、非特許文献1参照)、その異常を改善するような薬剤の開発には至っていない。

[0004] 一方、免疫応答を抑制する方法の開発は、臓器及び細胞移植における拒絶反応を防いだり、種々の自己免疫疾患を治療及び予防する上でも極めて重要である。しかしながら、シクロスポリンA(CsA)やタクロリムス(TRL)等の従来知られている免疫抑制剤は、腎臓及び肝臓に対して毒性を示すことが知られており、そのような副作用を軽減するために、ステロイド類を併用するなどの治療が広く用いられてきたが、必ずしも副作用を示すことなく十分な免疫抑制効果を発揮するには至っていないのが現状である。

[0005] このような背景から、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有する化合物を見出すことが試みられている。

[0006] 免疫抑制剤としては、例えば、以下の化合物が知られている。

[0007] (1)一般式(a)

[0008] [化1]



(a)

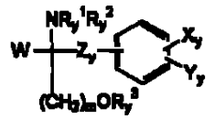
[0009] {上記化合物(a)において、

$R_x$は置換基を有してもよい直鎖または分岐鎖状の炭素鎖[当該鎖中に、二重結合、三重結合、酸素、硫黄、$-N(R_x^6)-$(式中、$R_x^6$は水素を示す。)、置換基を有してもよいアリーレン、置換基を有してもよいヘテロアリーレンを有してもよく、当該鎖端に、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリールを有してよい。]であり、$R_x^2$、$R_x^3$、$R_x^4$、$R_x^5$は、同一または異なって、水素、アルキルである。}を有する化合物が，免疫抑制剤として知られている(例えば、特許文献1参照)。

[0010] かかる先行技術の上記化合物(a)は、必須の置換基として、同一炭素原子に置換する2つのオキシメチル基($-CH_2OR_x^4$及び$-CH_2OR_x^5$)を有するが、本発明の化合物は対応する基として、同一炭素原子に置換する$-CH_2OH$基とメチル基又はエチル基を有している点で上記化合物(a)と相違する。

[0011] (2)一般式(b)

[0012] [化2]



(b)

[0013] [上記化合物(b)において、

$R_y^1$、$R_y^2$及び$R_y^3$は、水素原子等であり、Wは、水素原子、アルキル基等であり、$Z_y$は、単結合又はアルキレン基であり、$X_y$は、水素原子又はアルコキシ基であり、$Y_y$は、水素原子、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ基等を示す。」

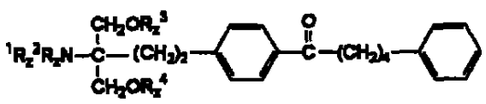
を有する化合物が、免疫抑制剤として知られている(例えば、特許文献2参照)。

[0014] 上記化合物(b)は、基本骨格中フェニル基を必須としているが、本発明の医薬組成物に含有する化合物は、対応する基がヘテロ環である窒素原子に置換基を有するピロール基である点で、上記化合物(b)と相違する。

[0015] 更に本公報には、本発明の医薬組成物に含有する化合物の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されていない。

[0016] (3)一般式(c)

[0017] [化3]



(c)

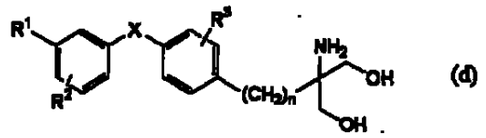
[0018] [上記化合物(c)において、

$R_z^1$、$R_z^2$、$R_z^3$、$R_z^4$は同一又は異なって、水素又はアシル基である。]を有する化合物が、免疫抑制剤として知られている(例えば、特許文献3参照)。

[0019] 上記化合物(c)は、必須の置換基として、同一炭素原子に置換する2つのオキシメチル基(−$CH_2OR_z^3$及び−$CH_2OR_z^4$)を有するが、本発明の化合物は対応する基として、同一炭素原子に置換する−$CH_2OH$基と、メチル基又はエチル基を有している点で上記化合物(c)と相違する。また、上記化合物(c)は、基本骨格中−$(CH_2)_2$−基と−CO−$(CH_2)_4$−基の間にフェニル基を必須の基としているが、本発明の医薬組成物に含有する化合物は、対応する基がヘテロ環である窒素原子に置換基を有するピロール基である点でも、上記化合物(c)と相違する。

[0020] (4)一般式(d)

[0021] [化4]



(d)

[0022] [上記化合物(d)において、

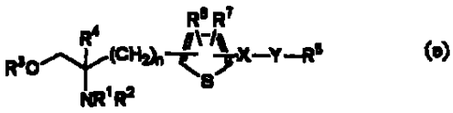
$R^1$は、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1−7の低級アルキル基、フェノキシメチル基等;$R^2$は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基等;$R^3$は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基等;Xは、O、S、SO、$SO_2$;nは1−4の整数である。]を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されている(例えば特許文献4、5参照)。

[0023] 上記化合物(d)は、必須の置換基として、同一炭素原子に置換する2つのオキシメ

チル基(−$CH_2OH$)を有するが、本発明の化合物は対応する基として、同一炭素原子に置換する−$CH_2OH$基と、メチル基又はエチル基を有している点で上記化合物(d)と相違する。また、上記化合物(d)は、基本骨格中置換フェニル基を必須の基としているが、本発明の医薬組成物に含有する化合物は、対応する基がヘテロ環であるピロール基又は窒素原子に置換基を有するピロール基である点でも、上記化合物(d)と相違する。

[0024] 一方、下記一般式(e)

[0025] [化5]

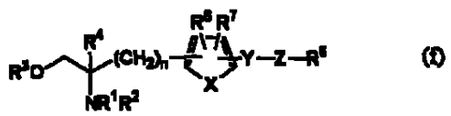


(e)

[0026] [式中、$R^1$及び$R^2$は、水素原子、アミノ基の保護基;$R^3$は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基;$R^4$は、低級アルキル基;nは1乃至6の整数;Xは、エチレン基;Yは、$C_1$−$C_{10}$アルキレン基;$R^5$は、アリール基、置換されたアリール基;$R^6$及び$R^7$は、水素原子;但し、$R^5$が水素原子であるとき、Yは単結合及び直鎖の$C_1$−$C_{10}$アルキレン基以外の基を示す。]を有する化合物で、免疫抑制作用を有する化合物を、本出願人は、特開2002−167382号公報(特許文献6)において、開示している。

[0027] 又、下記一般式(f)

[0028] [化6]



(f)

[0029] [式中、$R^1$及び$R^2$は、水素原子、アミノ基の保護基等;$R^3$は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基等;$R^4$は、低級アルキル基;nは1乃至6の整数;Xは、酸素原子又は無置換若しくは低級アルキル基等により置換された窒素原子;Yは、エチレン基等;Zは、炭素数1乃至10個のアルキレン基等;$R^5$は、アリール基、置換されたアリール基等;$R^6$及び$R^7$は、水素原子等;但し、$R^5$が水素原子であるとき、Zは単結合及び直鎖の炭素数1乃至10個のアルキレン基以外の基を示す。]を有する化合物で、免疫抑制作用を有する化合物を、本出願人は、特開2003−267950号公報(特許文献7)において、

開示している。

[0030] このような背景から、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有する医薬組成物を見出すことが望まれている。

特許文献1:WO94／08943号公報(EP627406号公報)

特許文献2:WO96／06068号公報

特許文献3:WO98／45249号公報

特許文献4:WO03／029184号公報

特許文献5:WO03／029205号公報

特許文献6:特開2002−167382号公報

特許文献7:特開2003−267950号公報

非特許文献1:Kidney International, vol.51, 94(1997);Journal of Immunology, vol.157, 4691(1996)

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

[0031] 本発明者らは、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有する医薬組成物に関して、長年に亘り鋭意検討を重ねた結果、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、結合組織炎、骨格筋炎、骨関節炎、変形性関節症、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Chron病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、シェーグレン症候群、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変化型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパチー、アトピー性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、日光過敏症、蕁疹、Sydenham舞踏病、硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、IgA腎症、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD

、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患、さらに、真菌、マイコプラズマ、ウィルス、原虫等の感染症、心不全、心肥大、不整脈、狭心症、心虚血、動脈塞栓、動脈瘤、静脈瘤、血行障害等の循環器系疾患、アルツハイマー病、痴呆、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳虚血、鬱病、躁鬱病、統合失調症、ハンチントン舞踏病、癲癇、痙攣、多動症、脳炎、髄膜炎、食欲不振および過食等の中枢系疾患、リンパ腫、白血病、多尿、頻尿、糖尿病性網膜症等の各種疾患(特に、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎等の自己免疫疾患)に有用である新規医薬組成物を見出した。

[0032] 従って、本発明の目的は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有する新規なアミノアルコール化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物を提供することである。

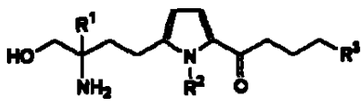
[0033] また、末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病等に有用な医薬組成物を見出すことが望まれていることから、本発明が解決しようとする課題は、上記疾病等に有用な毒性が少なく、優れた物理学的性質及び優れた体内動態を示す医薬組成物を提供することである。

## 課題を解決するための手段

[0034] 本発明を具体的に説明する。

(1)本発明の医薬組成物に含有するアミノアルコール化合物は、下記一般式(I')を有する。

[0035] [化7]



(I')

[0036] 上記式中、

$R^1$は、メチル基又はエチル基を示し、$R^2$は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。

[0037] 本発明は、一般式(I')を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物を提供する。

[0038] 上記一般式(I')を有する化合物において、好適な化合物を下記に示す。

(2) (1)において、

$R^1$が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(3) (1)又は(2)において、

$R^2$が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(4) (1)乃至(3)において、

$R^3$が、低級アルキル基、シクロアルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(5) (1)乃至(3)において、

$R^3$が、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

(6) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、

$R^3$が、メチル基及びメトキシ基より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩並びに

(7) (1)において、下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩:

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピ

ロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(2, 5−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 5−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−エチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−t−ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メトキシ−4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−クロロフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル)ブタノイ

ル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-エチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-t-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロ

ール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

・2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−クロロフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

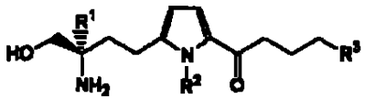
・2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オールおよび

・2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オールである。

[0039] また、本発明は、以下の発明を包含する。

(8) 一般式(I)

[0040] [化8]



(I)

[0041] [式中、

$R^1$は、メチル基又はエチル基を示し、$R^2$は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物、

(9) $R^1$が、メチル基である、(8)に記載の医薬組成物、

(10) $R^2$が、メチル基である、(8)又は(9)に記載の医薬組成物、

(11) $R^3$が、低級アルキル基、シクロアルキル基及び低級アルコキシ基からなる群よ

り選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、(8)乃至(10)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(12) $R^3$が、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、(8)乃至(10)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(13) $R^3$が、メチル基及びメトキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、(8)乃至(10)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(14) 下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物:

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール及び

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(15) 薬理上許容される塩がフマル酸塩である、(8)乃至(14)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(16) 末梢血リンパ球数減少作用を有することを特徴とする、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(17) 末梢血リンパ球数減少剤である、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(18) 末梢血リンパ球数の増加を抑制することを特徴とする、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(19) 末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病の治療又は予防のための、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(20) 末梢血リンパ球数を減少させることにより症状を改善できる疾病の予防又は治療のための、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(21) 末梢血リンパ球数減少作用による免疫抑制効果を示すことを特徴とする、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(22) 皮膚移植又は臓器移植での拒絶反応を抑制するための(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(23) 自己免疫疾患の予防又は治療のための(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(24) 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される1種又は2種以上である、(23)に記載の医薬組成物、

(25) 有効成分の投与量が0.00042mg／kg／day乃至0.84mg／kg／dayであり経口投与することを特徴とする、(8)乃至(24)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(26) 投与回数が1日乃至3日に1回であることを特徴とする、(8)乃至(25)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物及び

(27) 投与回数が1日に1回であることを特徴とする、(8)乃至(25)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物である。

## 発明の効果

[0042] 本発明の一般式(I)又は(I')を有するアミノアルコール化合物及びその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有し、特に、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、結合組織炎、骨格筋炎、骨関節炎、変形性関節症、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Chron病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、シェーグレ

ン症候群、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変化型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパチー、アトピー性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、日光過敏症、蕁痲、Sydenham舞踏病、硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、IgA腎症、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患、さらに、真菌、マイコプラズマ、ウィルス、原虫等の感染症、心不全、心肥大、不整脈、狭心症、心虚血、動脈塞栓、動脈瘤、静脈瘤、血行障害等の循環器系疾患、アルツハイマー病、痴呆、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳虚血、鬱病、躁鬱病、統合失調症、ハンチントン舞踏病、顕癇、痙攣、多動症、脳炎、髄膜炎、食欲不振および過食等の中枢系疾患、リンパ腫、白血病、多尿、頻尿、糖尿病性網膜症等の各種疾患（特に、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎等の自己免疫疾患）の温血動物用（特に、ヒト用）の予防剤若しくは治療剤（好適には、治療薬）として有用である。

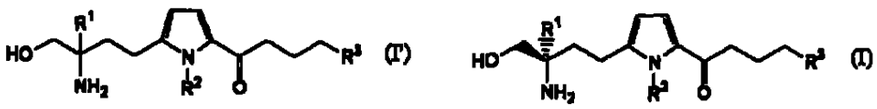
[0043] また、本発明の医薬組成物は、毒性が少なく、優れた物理学的性質及び優れた体内動態を示し、経口投与により良好な末梢血リンパ球数減少作用を示すことから、上記自己免疫疾患等の経口予防剤若しくは経口治療剤（好適には、経口治療剤）、あるいはその他末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病等の経口予防剤若しくは経口治療剤（好適には、経口治療剤）として有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0044] 本発明を具体的に説明する。

[0045] 本発明の医薬組成物の有効成分であるアミノアルコール化合物は、下記一般式（I）又は（I'）を有する。

[0046] [化9]



[0047] 上記式中、$R^3$の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、最も好適には、塩素原子である。

[0048] 上記式中、$R^3$の定義における「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数1乃至4個のアルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

[0049] 上記式中、$R^3$の定義における「シクロアルキル基」は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基のような炭素数3乃至6個の環状アルキル基であり、好適には、シクロプロピル又はシクロブチル基であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

[0050] 上記式中、$R^3$の定義における「低級アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、更に好適には、炭素数1乃至2個のアルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基であ

る。

[0051] 上記式中、$R^3$の定義における「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2−トリフルオロエチル、2, 2, 2−トリクロロエチル、2−ブロモエチル、2−クロロエチル、2−フルオロエチル、2−ヨードエチル、3−クロロプロピル、4−フルオロブチル、6−ヨードヘキシル、2, 2−ジブロモエチル基のようなハロゲン原子が置換した炭素数1乃至6個のアルキル基であり、好適には、ハロゲン原子が置換した炭素数1乃至4個のアルキル基であり、更に好適には、ハロゲン原子が置換した炭素数1乃至2個のアルキル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

[0052] 上記式中、$R^3$の定義における「低級脂肪族アシル基」は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、ヘキサノイル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の脂肪族アシル基であり、更に好適には、アセチル又はプロピオニル基であり、最も好適には、アセチル基である。

[0053] 前記における「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)又は(I')を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有しており、酸と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

[0054] 本発明の一般式(I)又は(I')を有する化合物の薬理上許容される塩としては、通常、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩;メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p−トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩;及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、更に好適には、ハロゲン化水素酸塩である。

[0055] 本発明において、好適な塩は、その塩のもつ物理学的性質、溶解性、吸湿性、熱

安定性及び融点等並びに製剤化等における賦形剤、希釈剤等との混合の際の安定性（その混合物と反応しないこと及びその製剤としての物理学的性質、溶解性、吸湿性、熱安定性及び融点等）を考慮した上で決定される。本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物の薬理上許容される塩として、好適には、有機酸塩であり、更に好適には、フマル酸塩である。

[0056] 前記における「エステル」とは、本発明の一般式(I)又は(I')を有する化合物は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」であり、各々のエステル残基が、「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。
「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のようなか化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

[0057] その「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」（好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。）；ベンゾイル、α-ナフトイル、β-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2,4,6-トリフルオロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカ

ルボニル基、4−ニトロベンゾイル、2−ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2−(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4−フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」;メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s−ブトキシカルボニル、t−ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2−トリクロロエトキシカルボニル、2−トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」;テトラヒドロピラン−2−イル、3−ブロモテトラヒドロピラン−2−イル、4−メトキシテトラヒドロピラン−4−イル、テトラヒドロチオピラン−2−イル、4−メトキシテトラヒドロチオピラン−4−イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」;テトラヒドロフラン−2−イル、テトラヒドロチオフラン−2−イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」;トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t−ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ−t−ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」;メトキシメチル、1, 1−ジメチル−1−メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t−ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2−メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2−トリクロロエトキシメチル、ビス(2−クロロエトキシ)メチルのようなハロゲノ低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」;1−エトキシエチル、1−(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2−トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、α−ナフチルメチル、β−ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、α−ナフチルジフェニルメチル、9−アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4−メチルベンジル、2, 4, 6−トリメチルベンジル、3, 4, 5−トリメチルベンジル、4−メトキシベンジル、4−メトキシフェニルジフェニルメチル、2−ニトロベンジル、4−ニトロベン

ジル、4−クロロベンジル、4−ブロモベンジル、4−シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4−メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4−ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2−ニトロベンジルオキシカルボニル、4−ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」である。

[0058] 「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

[0059] 「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1−ホルミルオキシエチル、1−アセトキシエチル、1−プロピオニルオキシエチル、1−ブチリルオキシエチル、1−ピバロイルオキシエチル、1−バレリルオキシエチル、1−イソバレリルオキシエチル、1−ヘキサノイルオキシエチル、1−ホルミルオキシプロピル、1−アセトキシプロピル、1−プロピオニルオキシプロピル、1−ブチリルオキシプロピル、1−ピバロイルオキシプロピル、1−バレリルオキシプロピル、1−イソバレリルオキシプロピル、1−ヘキサノイルオキシプロピル、1−アセトキシブチル、1−プロピオニルオキシブチル、1−ブチリルオキシブチル、1−ピバロイルオキシブチル、1−アセトキシペンチル、1−プロピオニルオキシペンチル、1−ブチリルオキシペンチル、1−ピバロイルオキシペンチル、1−ピバロイルオキシヘキシルのような1−(「低級脂肪族アシル」オキシ)「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1−シクロペンチルカルボニルオキシエチル

、1−シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1−シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1−シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1−シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1−シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1−(「シクロアルキル」カルボニルオキシ)「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1−(「芳香族アシル」オキシ)「低級アルキル基」等の1−(アシルオキシ)「低級アルキル基」;メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ、(シクロヘキシル)メチル、1−(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1−(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1−(プロポキシカルボニルオキシ)エチル、1−(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1−(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1−(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、1−(t−ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1−(ペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、1−(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1−(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、1−(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1−(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(メトキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(プロポキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(イソプロポキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(ブトキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(イソブトキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1−(メトキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(エトキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(プロポキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(イソプロポキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(ブトキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(イソブトキシカルボニルオキシ)ブチル、1−(メトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1−(エトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1−(メトキシカルボニルオキシ)ヘキシル、1−(エ

トキシカルボニルオキシ)ヘキシルのような(低級アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基;(5−フェニル−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチル、[5−(4−メチルフェニル)−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル]メチル、[5−(4−メトキシフェニル)−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル]メチル、[5−(4−フルオロフェニル)−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル]メチル、[5−(4−クロロフェニル)−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル]メチル、(2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチル、(5−メチル−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチル、(5−エチル−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチル、(5−プロピル−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチル、(5−イソプロピル−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチル、(5−ブチル−2−オキソ−1,3−ジオキソレン−4−イル)メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基;等の「カルボニルオキシアルキル基」:フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」:前記「低級脂肪族アシル基」:前記「芳香族アシル基」:「コハク酸のハーフエステル塩残基」:「リン酸エステル塩残基」:「アミノ酸等のエステル形成残基」:カルバモイル基:1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基:及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1−(アシルオキシ)アルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。

[0060] 本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルは、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

[0061] 本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物及びその薬理上許容される塩、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容されるその他の誘導体は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在する。

[0062] 本発明の有効成分である一般式(I)を有する化合物においては、光学異性体および光学異性体の混合物がすべて単一の式、即ち(R)−異性体で示されている。これは、本発明は光学異性体のうち(R)−異性体を主として含有するものであるが、製造方法等の理由により、少量の(S)−異性体の混合物をも含むものである。

[0063] 本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載の化合物であるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

[0064] 表中の略号は以下の通りである。

Ac : アセチル基

tBu : t-ブチル基

Et : エチル基

EtO : エトキシ式

Me : メチル基

MeO : メトキシ基

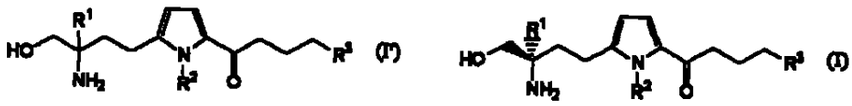
Ph : フェニル基

cPr : シクロプロピル基

iPr : イソプロピル基

(表1)

[0065] [化10]



[0066]

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ |
|---|---|---|---|
| 1 | Me | Me | 2-F-Ph |
| 2 | Me | Me | 3-F-Ph |
| 3 | Me | Me | 4-F-Ph |
| 4 | Me | Me | 2,3-di-F-Ph |
| 5 | Me | Me | 2,4-di-F-Ph |
| 6 | Me | Me | 2,5-di-F-Ph |
| 7 | Me | Me | 3,4-di-F-Ph |
| 8 | Me | Me | 3,5-di-F-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9 | Me | Me | 2-Cl-Ph |
| 10 | Me | Me | 3-Cl-Ph |
| 11 | Me | Me | 4-Cl-Ph |
| 12 | Me | Me | 2,3-di-Cl-Ph |
| 13 | Me | Me | 2,4-di-Cl-Ph |
| 14 | Me | Me | 2,5-di-Cl-Ph |
| 15 | Me | Me | 3,4-di-Cl-Ph |
| 16 | Me | Me | 3,5-di-Cl-Ph |
| 17 | Me | Me | 2-Me-Ph |
| 18 | Me | Me | 3-Me-Ph |
| 19 | Me | Me | 4-Me-Ph |
| 20 | Me | Me | 2,3-di-Me-Ph |
| 21 | Me | Me | 2,4-di-Me-Ph |
| 22 | Me | Me | 2,5-di-Me-Ph |
| 23 | Me | Me | 3,4-di-Me-Ph |
| 24 | Me | Me | 3,5-di-Me-Ph |
| 25 | Me | Me | 2-Et-Ph |
| 26 | Me | Me | 3-Et-Ph |
| 27 | Me | Me | 4-Et-Ph |
| 28 | Me | Me | 2-cPr-Ph |
| 29 | Me | Me | 3-cPr-Ph |
| 30 | Me | Me | 4-cPr-Ph |
| 31 | Me | Me | 2-iPr-Ph |
| 32 | Me | Me | 3-iPr-Ph |
| 33 | Me | Me | 4-iPr-Ph |
| 34 | Me | Me | 2-tBu-Ph |
| 35 | Me | Me | 3-tBu-Ph |
| 36 | Me | Me | 4-tBu-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 37 | Me | Me | 2-tBu-Ph |
| 38 | Me | Me | 3-tBu-Ph |
| 39 | Me | Me | 4-tBu-Ph |
| 40 | Me | Me | 2-MeO-Ph |
| 41 | Me | Me | 3-MeO-Ph |
| 42 | Me | Me | 4-MeO-Ph |
| 43 | Me | Me | 2,3-di-MeO-Ph |
| 44 | Me | Me | 2,4-di-MeO-Ph |
| 45 | Me | Me | 2,5-di-MeO-Ph |
| 46 | Me | Me | 3,4-di-MeO-Ph |
| 47 | Me | Me | 3,5-di-MeO-Ph |
| 48 | Me | Me | 2-EtO-Ph |
| 49 | Me | Me | 3-EtO-Ph |
| 50 | Me | Me | 4-EtO-Ph |
| 51 | Me | Me | 2-iPrO-Ph |
| 52 | Me | Me | 3-iPrO-Ph |
| 53 | Me | Me | 4-iPrO-Ph |
| 54 | Me | Me | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 55 | Me | Me | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 56 | Me | Me | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 57 | Me | Me | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 58 | Me | Me | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 59 | Me | Me | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 60 | Me | Me | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 61 | Me | Me | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 62 | Me | Me | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 63 | Me | Me | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 64 | Me | Me | 2-$CF_3$-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 65 | Me | Me | 3-$CF_3$-Ph |
| 66 | Me | Me | 4-$CF_3$-Ph |
| 67 | Me | Me | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 68 | Me | Me | 2-Ac-Ph |
| 69 | Me | Me | 3-Ac-Ph |
| 70 | Me | Me | 4-Ac-Ph |
| 71 | Me | Me | 2-CN-Ph |
| 72 | Me | Me | 3-CN-Ph |
| 73 | Me | Me | 4-CN-Ph |
| 74 | Me | Et | 2-F-Ph |
| 75 | Me | Et | 3-F-Ph |
| 76 | Me | Et | 4-F-Ph |
| 77 | Me | Et | 2,3-di-F-Ph |
| 78 | Me | Et | 2,4-di-F-Ph |
| 79 | Me | Et | 2,5-di-F-Ph |
| 80 | Me | Et | 3,4-di-F-Ph |
| 81 | Me | Et | 3,5-di-F-Ph |
| 82 | Me | Et | 2-Cl-Ph |
| 83 | Me | Et | 3-Cl-Ph |
| 84 | Me | Et | 4-Cl-Ph |
| 85 | Me | Et | 2,3-di-Cl-Ph |
| 86 | Me | Et | 2,4-di-Cl-Ph |
| 87 | Me | Et | 2,5-di-Cl-Ph |
| 88 | Me | Et | 3,4-di-Cl-Ph |
| 89 | Me | Et | 3,5-di-Cl-Ph |
| 90 | Me | Et | 2-Me-Ph |
| 91 | Me | Et | 3-Me-Ph |
| 92 | Me | Et | 4-Me-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 93 | Me | Et | 2,3-di-Me-Ph |
| 94 | Me | Et | 2,4-di-Me-Ph |
| 95 | Me | Et | 2,5-di-Me-Ph |
| 96 | Me | Et | 3,4-di-Me-Ph |
| 97 | Me | Et | 3,5-di-Me-Ph |
| 98 | Me | Et | 2-Et-Ph |
| 99 | Me | Et | 3-Et-Ph |
| 100 | Me | Et | 4-Et-Ph |
| 101 | Me | Et | 2-cPr-Ph |
| 102 | Me | Et | 3-cPr-Ph |
| 103 | Me | Et | 4-cPr-Ph |
| 104 | Me | Et | 2-iPr-Ph |
| 105 | Me | Et | 3-iPr-Ph |
| 106 | Me | Et | 4-iPr-Ph |
| 107 | Me | Et | 2-tBu-Ph |
| 108 | Me | Et | 3-tBu-Ph |
| 109 | Me | Et | 4-tBu-Ph |
| 110 | Me | Et | 2-tBu-Ph |
| 111 | Me | Et | 3-tBu-Ph |
| 112 | Me | Et | 4-tBu-Ph |
| 113 | Me | Et | 2-MeO-Ph |
| 114 | Me | Et | 3-MeO-Ph |
| 115 | Me | Et | 4-MeO-Ph |
| 116 | Me | Et | 2,3-di-MeO-Ph |
| 117 | Me | Et | 2,4-di-MeO-Ph |
| 118 | Me | Et | 2,5-di-MeO-Ph |
| 119 | Me | Et | 3,4-di-MeO-Ph |
| 120 | Me | Et | 3,5-di-MeO-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 121 | Me | Et | 2-EtO-Ph |
| 122 | Me | Et | 3-EtO-Ph |
| 123 | Me | Et | 4-EtO-Ph |
| 124 | Me | Et | 2-iPrO-Ph |
| 125 | Me | Et | 3-iPrO-Ph |
| 126 | Me | Et | 4-iPrO-Ph |
| 127 | Me | Et | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 128 | Me | Et | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 129 | Me | Et | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 130 | Me | Et | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 131 | Me | Et | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 132 | Me | Et | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 133 | Me | Et | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 134 | Me | Et | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 135 | Me | Et | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 136 | Me | Et | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 137 | Me | Et | 2-$CF_3$-Ph |
| 138 | Me | Et | 3-$CF_3$-Ph |
| 139 | Me | Et | 4-$CF_3$-Ph |
| 140 | Me | Et | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 141 | Me | Et | 2-Ac-Ph |
| 142 | Me | Et | 3-Ac-Ph |
| 143 | Me | Et | 4-Ac-Ph |
| 144 | Me | Et | 2-CN-Ph |
| 145 | Me | Et | 3-CN-Ph |
| 146 | Me | Et | 4-CN-Ph |
| 147 | Et | Me | 2-F-Ph |
| 148 | Et | Me | 3-F-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 149 | Et | Me | 4-F-Ph |
| 150 | Et | Me | 2,3-di-F-Ph |
| 151 | Et | Me | 2,4-di-F-Ph |
| 152 | Et | Me | 2,5-di-F-Ph |
| 153 | Et | Me | 3,4-di-F-Ph |
| 154 | Et | Me | 3,5-di-F-Ph |
| 155 | Et | Me | 2-Cl-Ph |
| 156 | Et | Me | 3-Cl-Ph |
| 157 | Et | Me | 4-Cl-Ph |
| 158 | Et | Me | 2,3-di-Cl-Ph |
| 159 | Et | Me | 2,4-di-Cl-Ph |
| 160 | Et | Me | 2,5-di-Cl-Ph |
| 161 | Et | Me | 3,4-di-Cl-Ph |
| 162 | Et | Me | 3,5-di-Cl-Ph |
| 163 | Et | Me | 2-Me-Ph |
| 164 | Et | Me | 3-Me-Ph |
| 165 | Et | Me | 4-Me-Ph |
| 166 | Et | Me | 2,3-di-Me-Ph |
| 167 | Et | Me | 2,4-di-Me-Ph |
| 168 | Et | Me | 2,5-di-Me-Ph |
| 169 | Et | Me | 3,4-di-Me-Ph |
| 170 | Et | Me | 3,5-di-Me-Ph |
| 171 | Et | Me | 2-Et-Ph |
| 172 | Et | Me | 3-Et-Ph |
| 173 | Et | Me | 4-Et-Ph |
| 174 | Et | Me | 2-cPr-Ph |
| 175 | Et | Me | 3-cPr-Ph |
| 176 | Et | Me | 4-cPr-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 177 | Et | Me | 2-iPr-Ph |
| 178 | Et | Me | 3-iPr-Ph |
| 179 | Et | Me | 4-iPr-Ph |
| 180 | Et | Me | 2-tBu-Ph |
| 181 | Et | Me | 3-tBu-Ph |
| 182 | Et | Me | 4-tBu-Ph |
| 183 | Et | Me | 2-tBu-Ph |
| 184 | Et | Me | 3-tBu-Ph |
| 185 | Et | Me | 4-tBu-Ph |
| 186 | Et | Me | 2-MeO-Ph |
| 187 | Et | Me | 3-MeO-Ph |
| 188 | Et | Me | 4-MeO-Ph |
| 189 | Et | Me | 2,3-di-MeO-Ph |
| 190 | Et | Me | 2,4-di-MeO-Ph |
| 191 | Et | Me | 2,5-di-MeO-Ph |
| 192 | Et | Me | 3,4-di-MeO-Ph |
| 193 | Et | Me | 3,5-di-MeO-Ph |
| 194 | Et | Me | 2-EtO-Ph |
| 195 | Et | Me | 3-EtO-Ph |
| 196 | Et | Me | 4-EtO-Ph |
| 197 | Et | Me | 2-iPrO-Ph |
| 198 | Et | Me | 3-iPrO-Ph |
| 199 | Et | Me | 4-iPrO-Ph |
| 200 | Et | Me | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 201 | Et | Me | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 202 | Et | Me | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 203 | Et | Me | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 204 | Et | Me | 3-Me-5-MeO-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 205 | Et | Me | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 206 | Et | Me | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 207 | Et | Me | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 208 | Et | Me | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 209 | Et | Me | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 210 | Et | Me | 2-$CF_3$-Ph |
| 211 | Et | Me | 3-$CF_3$-Ph |
| 212 | Et | Me | 4-$CF_3$-Ph |
| 213 | Et | Me | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 214 | Et | Me | 2-Ac-Ph |
| 215 | Et | Me | 3-Ac-Ph |
| 216 | Et | Me | 4-Ac-Ph |
| 217 | Et | Me | 2-CN-Ph |
| 218 | Et | Me | 3-CN-Ph |
| 219 | Et | Me | 4-CN-Ph |
| 220 | Et | Et | 2-F-Ph |
| 221 | Et | Et | 3-F-Ph |
| 222 | Et | Et | 4-F-Ph |
| 223 | Et | Et | 2,3-di-F-Ph |
| 224 | Et | Et | 2,4-di-F-Ph |
| 225 | Et | Et | 2,5-di-F-Ph |
| 226 | Et | Et | 3,4-di-F-Ph |
| 227 | Et | Et | 3,5-di-F-Ph |
| 228 | Et | Et | 2-Cl-Ph |
| 229 | Et | Et | 3-Cl-Ph |
| 230 | Et | Et | 4-Cl-Ph |
| 231 | Et | Et | 2,3-di-Cl-Ph |
| 232 | Et | Et | 2,4-di-Cl-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 233 | Et | Et | 2,5-di-Cl-Ph |
| 234 | Et | Et | 3,4-di-Cl-Ph |
| 235 | Et | Et | 3,5-di-Cl-Ph |
| 236 | Et | Et | 2-Me-Ph |
| 237 | Et | Et | 3-Me-Ph |
| 238 | Et | Et | 4-Me-Ph |
| 239 | Et | Et | 2,3-di-Me-Ph |
| 240 | Et | Et | 2,4-di-Me-Ph |
| 241 | Et | Et | 2,5-di-Me-Ph |
| 242 | Et | Et | 3,4-di-Me-Ph |
| 243 | Et | Et | 3,5-di-Me-Ph |
| 244 | Et | Et | 2-Et-Ph |
| 245 | Et | Et | 3-Et-Ph |
| 246 | Et | Et | 4-Et-Ph |
| 247 | Et | Et | 2-cPr-Ph |
| 248 | Et | Et | 3-cPr-Ph |
| 249 | Et | Et | 4-cPr-Ph |
| 250 | Et | Et | 2-iPr-Ph |
| 251 | Et | Et | 3-iPr-Ph |
| 252 | Et | Et | 4-iPr-Ph |
| 253 | Et | Et | 2-tBu-Ph |
| 254 | Et | Et | 3-tBu-Ph |
| 255 | Et | Et | 4-tBu-Ph |
| 256 | Et | Et | 2-tBu-Ph |
| 257 | Et | Et | 3-tBu-Ph |
| 258 | Et | Et | 4-tBu-Ph |
| 259 | Et | Et | 2-MeO-Ph |
| 260 | Et | Et | 3-MeO-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 261 | Et | Et | 4-MeO-Ph |
| 262 | Et | Et | 2,3-di-MeO-Ph |
| 263 | Et | Et | 2,4-di-MeO-Ph |
| 264 | Et | Et | 2,5-di-MeO-Ph |
| 265 | Et | Et | 3,4-di-MeO-Ph |
| 266 | Et | Et | 3,5-di-MeO-Ph |
| 267 | Et | Et | 2-EtO-Ph |
| 268 | Et | Et | 3-EtO-Ph |
| 269 | Et | Et | 4-EtO-Ph |
| 270 | Et | Et | 2-iPrO-Ph |
| 271 | Et | Et | 3-iPrO-Ph |
| 272 | Et | Et | 4-iPrO-Ph |
| 273 | Et | Et | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 274 | Et | Et | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 275 | Et | Et | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 276 | Et | Et | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 277 | Et | Et | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 278 | Et | Et | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 279 | Et | Et | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 280 | Et | Et | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 281 | Et | Et | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 282 | Et | Et | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 283 | Et | Et | 2-$CF_3$-Ph |
| 284 | Et | Et | 3-$CF_3$-Ph |
| 285 | Et | Et | 4-$CF_3$-Ph |
| 286 | Et | Et | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 287 | Et | Et | 2-Ac-Ph |
| 288 | Et | Et | 3-Ac-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 289 | Et | Et | 4-Ac-Ph |
| 290 | Et | Et | 2-CN-Ph |
| 291 | Et | Et | 3-CN-Ph |
| 292 | Et | Et | 4-CN-Ph |

上記表1において、本発明の有効成分である化合物(I)又は(I')として好適には、
例示化合物番号:17−24、40−47、54−63、72、73、90−97、113−120、127−136、145、146、163−170、186−193、200−209、218、219、236−243、259−266、273−282、291、292
を挙げることができ、より好適には、
17−24、54−63、72、73、163−170、192、203、208、219
を挙げることができ、更に好適には、
例示化合物番号 17:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(2−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 18:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 19:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 20:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(2, 3−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 21:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(2, 4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 22:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(2, 5−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 23:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、
例示化合物番号 24:2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 5−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

例示化合物　号 57:2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 62:2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール及び

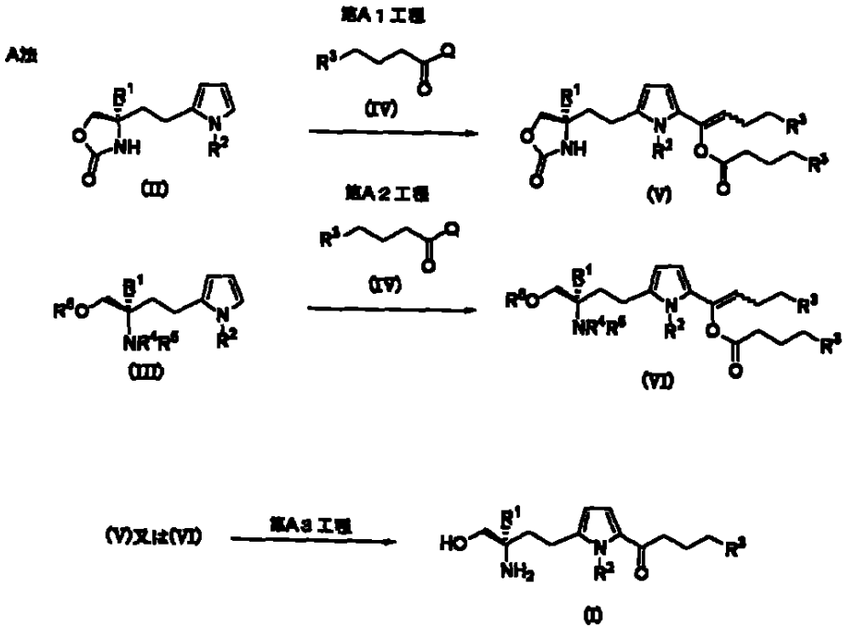
例示化合物番号 73:2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-ジシアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール

を挙げることができる。

本発明の有効成分である一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。また、本発明の有効成分である一般式(I')を有する化合物も同様の方法によって合成することができる。

[0067] A法は、一般式(II)又は一般式(III)を有する化合物より、一般式(I)を有する化合物を製造する工程である。

[0068] [化11]




[0069] 上記式中、$R^1$、$R^2$及び$R^3$は、前記したものと同意義を示し、$R^4$及び$R^5$は、同一又は異なって、アミノ基の保護基を示し、$R^6$は、「水酸基の保護基」を示し、Qは、脱離基を示す。

[0070] $R^4$及び$R^5$の定義における「アミノ基の保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば、特に限定はされないが、例えば、低級脂肪族アシル基又は低級アルコキシカルボニル基であり、好適には、アセチル基又はt-ブトキシカルボニル基である。

[0071] $R^6$の定義における「水酸基の保護基」は、有機合成化学の分野で使用される水酸基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、低級脂肪族アシル基であり、好適には、アセチル基である。

[0072] Qの定義における脱離基は、有機合成化学の分野で使用される脱離基であれば特に限定はされないが、例えば、塩素、臭素又はヨウ素原子等のハロゲン基又はメタンスルホン酸基、p-トルエンスルホン酸基等のスルホン酸基であり、好適には、塩素原子である。

[0073] 第A1工程

第A1工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物と一般式(IV)を有する化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより行われる。

[0074] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、一般式(IV)を有する化合物と反応しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類であり、好適には、芳香族炭化水素類であり、更に好適には、ベンゼン、トルエン又はキシレンである。

[0075] 上記反応に使用される塩基としては、一般式(IV)を有する化合物を活性化するものであれば、特に限定はされないが、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)

ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、4-(N, N-ジメチルアミノピリジン)又は4-ピロリジノピリジンである。

[0076] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、室温乃至150℃である。

[0077] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至7日間であり、好適には、6時間乃至3日間である。

[0078] 第A2工程

第A2工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(III)を有する化合物と一般式(IV)を有する化合物を用いて、第A1工程と同様の方法で行われる。

[0079] 第A3工程

第A3工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(V)又は一般式(VI)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

[0080] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類;又は水であり、好適には、アルコール類又はエーテル類であり、更に好適には、メタノールテトラヒドロフランの混合溶媒であり、補助溶媒として水を添加することにより反応速度が速くなることがある。

[0081] 上記反応に使用される塩基としては、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類;又はリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。

[0082] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、−78℃乃至200℃であり、好適には、−50℃乃至150℃である。

[0083] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、好適には、30分間乃至8時間である。

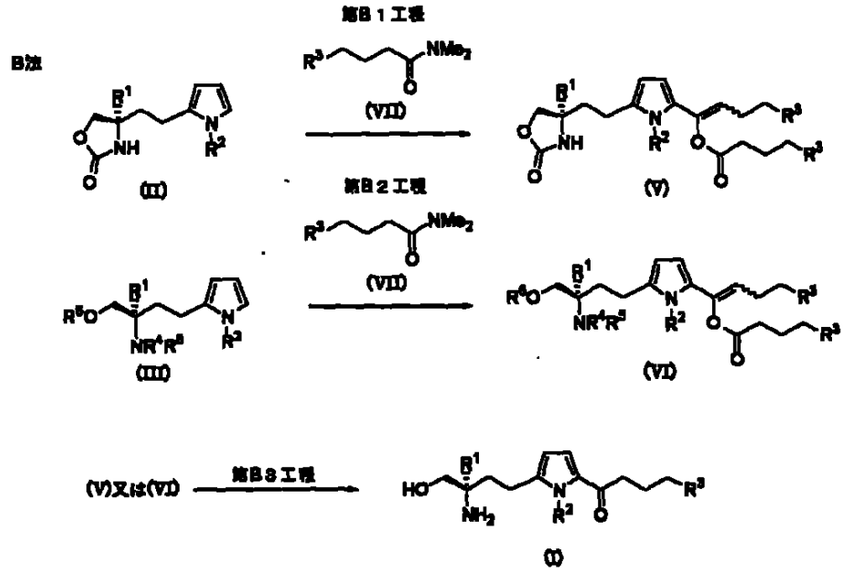
[0084] A法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法;セファデックスLH−20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD−11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP−20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

[0085] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望

工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって分離することができる。

[0086] B法は、一般式(II)又は一般式(III)を有する化合物より、一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、A法の別法の一つである。

[0087] [化12]




[0088] 上記式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$及び$R^6$は、前述したものと同意義を示す。

[0089] 第B1工程

第B1工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物と一般式(VII)を有する化合物を不活性溶媒中、オキシ塩化リン又は塩化オキザリルの存在下、反応させることにより行われる。この反応は公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)に記載の方法等)に準じて行われる。

[0090] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;又はアセトン、メチルエチルケトンの

ような低級アルキルケトン類であり、好適には、芳香族炭化水素類であり、更に好適には、ベンゼン又はトルエンである。

[0091] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、室温乃至150℃である。

[0092] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至7日間であり、好適には、6時間乃至3日間である。

[0093] 第B2工程

第B2工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(III)を有する化合物と一般式(VII)を有する化合物を用いて、第B1工程と同様の方法で行われる。

[0094] 第B3工程

第B3工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(V)又は一般式(VI)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

[0095] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;水;上記溶媒の混合溶媒又は上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類とエーテル類と水との混合溶媒又はアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノール、テトラヒドロフラン及び水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒である。

[0096] 上記反応に使用される塩基としては、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素

カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；又はリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化ナトリウムである。

[0097] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至150℃であり、好適には、-50℃乃至100℃であり、更に好適には、室温付近である。

[0098] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、更に好適には、30分間乃至6時間である。

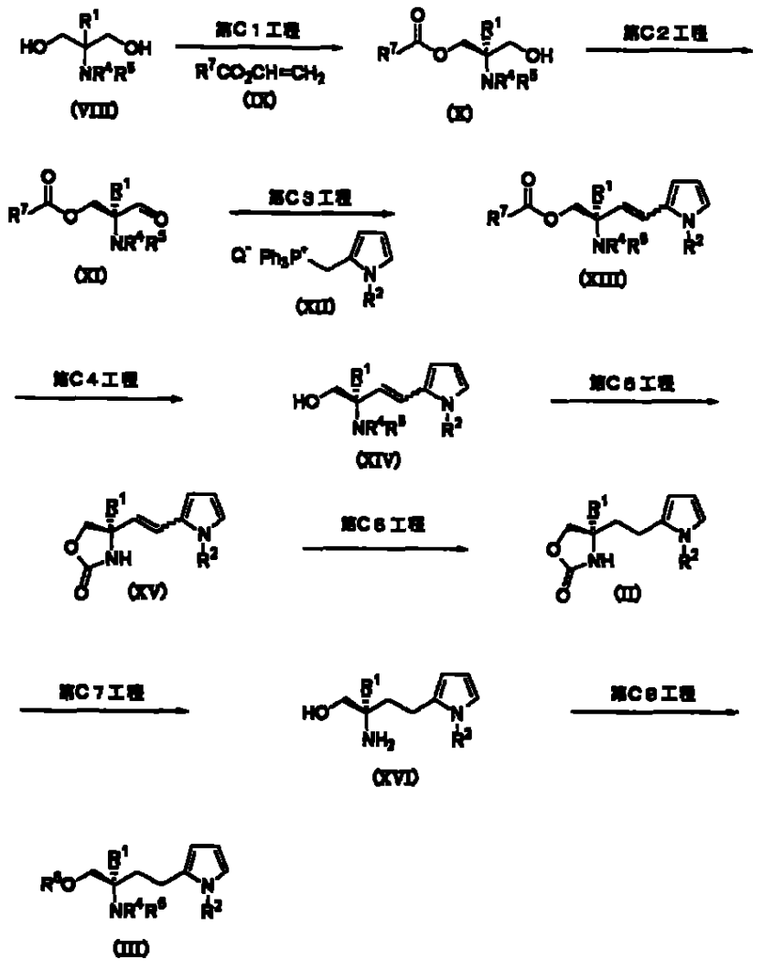
[0099] B法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

[0100] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって分離することができる。

[0101] C法は、一般式(III)を有する化合物を製造する方法である。

[0102] [化13]

C法




[0103] 上記式中、$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^5$、$R^6$及びQは、前述したものと同意義を示す。

[0104] $R^7$は、炭素数1乃至20個のアルキル基、ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数1乃至20個のアルキル基、炭素数2乃至20個のアルキニル基、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルキニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至20個のアルキニル基、炭素数2乃至20個のアルケニル基、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至20個のアルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基又は炭素数3乃至20個のシ

クロアルキル基を示す。

[0105] $R^7$の定義における「炭素数1乃至20個のアルキル基」は、例えば、前記「低級アルキル基」、ヘプチル、1−メチルヘキシル、2−メチルヘキシル、3−メチルヘキシル、4−メチルヘキシル、5−メチルヘキシル、1−プロピルブチル、4,4−ジメチルペンチル、オクチル、1−メチルヘプチル、2−メチルヘプチル、3−メチルヘプチル、4−メチルヘプチル、5−メチルヘプチル、6−メチルヘプチル、1−プロピルペンチル、2−エチルヘキシル、5,5−ジメチルヘキシル、ノニル、3−メチルオクチル、4−メチルオクチル、5−メチルオクチル、6−メチルオクチル、1−プロピルヘキシル、2−エチルヘプチル、6,6−ジメチルヘプチル、デシル、1−メチルノニル、3−メチルノニル、8−メチルノニル、3−エチルオクチル、3,7−ジメチルオクチル、7,7−ジメチルオクチル、ウンデシル、4,8−ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3,7,11−トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4,8,12−トリメチルトリデシル、1−メチルペンタデシル、14−メチルペンタデシル、13,13−ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15−メチルヘキサデシル、オクタデシル、1−メチルヘプタデシル、ノナデシル、アイコシル又は3,7,11,15−テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数2乃至10個のアルキル基である。

[0106] 上記において、$R^7$の定義における「ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基」は、前記「炭素数1乃至20個のアルキル基」の内の「炭素数2乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子で介在されている基を示し、例えば、メチルチオメチル、1−メチルチオエチル、2−メチルチオエチル、エチルチオメチル、1−メチルチオプロピル、2−メチルチオプロピル、3−メチルチオプロピル、2−エチルチオエチル、2−メチル−2−メチルチオエチル、1−メチルチオブチル、2−メチルチオブチル、3−メチルチオブチル、2−エチルチオプロピル、3−メチル−3−メチルチオプロピル、4−メチルチオペンチル、3−メチルチオペンチル、2−メチルチオペンチル、1−メチルチオペンチル、3,3−ジメチルチオブチル、2,2−ジメチルチオブチル、1,1−ジメチルチオブチル、1−メチル−2−メチルチオブチル、1,3−ジメチルチオブチル、2,3−ジメチルチオブチル、2−エチルチオブ

チル、1−メチルチオヘキシル、2−メチルチオヘキシル、3−メチルチオヘキシル、4−メチルチオヘキシル、5−メチルチオヘキシル、1−プロピルチオプチル、4−メチル−4−メチルチオペンチル、1−メチルチオヘプチル、2−メチルチオヘプチル、3−メチルチオヘプチル、4−メチルチオヘプチル、5−メチルチオヘプチル、6−メチルチオヘプチル、1−プロピルチオペンチル、2−エチルチオヘキシル、5−メチル−5−メチルチオヘキシル、3−メチルチオオクチル、4−メチルチオオクチル、5−メチルチオオクチル、6−メチルチオオクチル、1−プロピルチオヘキシル、2−エチルチオヘプチル、6−メチル−6−メチルチオヘプチル、1−メチルチオノニル、3−メチルチオノニル、8−メチルチオノニル、3−エチルチオオクチル、3−メチル−7−メチルチオオクチル、7，7−ジメチルチオオクチル、4−メチル−8−メチルチオノニル、3，7−ジメチル−11−メチルチオドデシル、4，8−ジメチル−12−メチルチオトリデシル、1−メチルチオペンタデシル、14−メチルチオペンタデシル、13−メチル−13−メチルチオテトラデシル、15−メチルチオヘキサデシル、1−メチルチオヘプタデシル又は3，7，11−トリメチル−15−メチルチオヘキサデシルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；

メチルオキシメチル、1−メチルオキシエチル、2−メチルオキシエチル、エチルオキシメチル、1−メチルオキシプロピル、2−メチルオキシプロピル、3−メチルオキシプロピル、2−エチルオキシエチル、2−メチル−2−メチルオキシエチル、1−メチルオキシプチル、2−メチルオキシプチル、3−メチルオキシプチル、2−エチルオキシプロピル、3−メチル−3−メチルオキシプロピル、4−メチルオキシペンチル、3−メチルオキシペンチル、2−メチルオキシペンチル、1−メチルオキシペンチル、3，3−ジメチルオキシプチル、2，2−ジメチルオキシプチル、1，1−ジメチルオキシプチル、1−メチル−2−メチルオキシプチル、1，3−ジメチルオキシプチル、2，3−ジメチルオキシプチル、2−エチルオキシプチル、1−メチルオキシヘキシル、2−メチルオキシヘキシル、3−メチルオキシヘキシル、4−メチルオキシヘキシル、5−メチルオキシヘキシル、1−プロピルオキシプチル、4−メチル−4−メチルオキシペンチル、1−メチルオキシヘプチル、2−メチルオキシヘプチル、3−メチルオキシヘプチル、4−メチルオキシヘプチル、5−メチルオキシヘプチル、6−メチルオキシヘプチル、1−プロピルオキシペンチル、2−エ

チルオキシヘキシル、5－メチル－5－メチルオキシヘキシル、3－メチルオキシオクチル、4－メチルオキシオクチル、5－メチルオキシオクチル、6－メチルオキシオクチル、1－プロピルオキシヘキシル、2－エチルオキシヘプチル、6－メチル－6－メチルオキシヘプチル、1－メチルオキシノニル、3－メチルオキシノニル、8－メチルオキシノニル、3－エチルオキシオクチル、3－メチル－7－メチルオキシオクチル、7，7－ジメチルオキシオクチル、4－メチル－8－メチルオキシノニル、3，7－ジメチル－11－メチルオキシドデシル、4，8－ジメチル－12－メチルオキシトリデシル、1－メチルオキシペンタデシル、14－メチルオキシペンタデシル、13－メチル－13－メチルオキシテトラデシル、15－メチルオキシヘキサデシル、1－メチルオキシヘプタデシル又は3，7，11－トリメチル－15－メチルオキシヘキサデシルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；

N－メチルアミノメチル、1－(N－メチルアミノ)エチル、2－(N－メチルアミノ)エチル、N－エチルアミノメチル、1－(N－メチルアミノ)プロピル、2－(N－メチルアミノ)プロピル、3－(N－メチルアミノ)プロピル、2－(N－エチルアミノ)エチル、2－(N，N－ジメチルアミノ)エチル、1－(N－メチルアミノ)ブチル、2－(N－メチルアミノ)ブチル、3－(N－メチルアミノ)ブチル、2－(N－エチルアミノ)プロピル、3－(N，N－ジメチルアミノ)プロピル、4－(N－メチルアミノ)ペンチル、3－(N－メチルアミノ)ペンチル、2－(N－メチルアミノ)ペンチル、1－(N－メチルアミノ)ペンチル、3－(N，N－ジメチルアミノ)ブチル、2－(N，N－ジメチルアミノ)ブチル、1－(N，N－ジメチルアミノ)ブチル、1－メチル－2－(N－メチルアミノ)ブチル、1，3－ジ(N－メチルアミノ)ブチル、2，3－ジ(N－メチルアミノ)ブチル、2－(N－エチルアミノ)ブチル、1－(N－メチルアミノ)ヘキシル、2－(N－メチルアミノ)ヘキシル、3－(N－メチルアミノ)ヘキシル、4－(N－メチルアミノ)ヘキシル、5－(N－メチルアミノ)ヘキシル、1－(N－プロピルアミノ)ブチル、4－メチル－4－(N－メチルアミノ)ペンチル、1－(N－メチルアミノ)ヘプチル、2－(N－メチルアミノ)ヘプチル、3－(N－メチルアミノ)ヘプチル、4－(N－メチルアミノ)ヘプチル、5－(N－メチルアミノ)ヘプチル、6－(N－メチルアミノ)ヘプチル、1－(N－プロピルアミノ)ペンチル、2－(N－エチルアミノ)ヘキシル、5－メチル－5－(N－メチルアミノ)ヘキシル、3－(N－メチルアミノ)オクチル、4－(N－メチルアミノ)オクチル、5－(N－メチルアミノ)オクチル、6－(

N−メチルアミノ)オクチル、1−(N−プロピルアミノ)ヘキシル、2−(N−エチルアミノ)ヘプチル、6−メチル−6−(N−メチルアミノ)ヘプチル、1−(N−メチルアミノ)ノニル、3−(N−メチルアミノ)ノニル、8−(N−メチルアミノ)ノニル、3−(N−エチルアミノ)オクチル、3−メチル−7−(N−メチルアミノ)オクチル、7,7−ジ(N−メチルアミノ)オクチル、4−メチル−8−(N−メチルアミノ)ノニル、3,7−ジメチル−11−(N−メチルアミノ)ドデシル、4,8−ジメチル−12−(N−メチルアミノ)トリデシル、1−(N−メチルアミノ)ペンタデシル、14−(N−メチルアミノ)ペンタデシル、13−メチル−13−(N−メチルアミノ)テトラデシル、15−(N−メチルアミノ)ヘキサデシル、1−(N−メチルアミノ)ヘプタデシル又は3,7,11−トリメチル−15−(N−メチルアミノ)ヘキサデシルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至10個のアルキル基であり、更に好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至5個のアルキル基である。

[0107] 上記において、$R^7$の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数1乃至20個のアルキル基」は、前記「炭素数1乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1乃至3個の「アリール基」又は「芳香族複素環基」で置換された基であり、好適には、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至5個のアルキル基である。

[0108] 「アリール基」とは、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基であり、好適には、フェニル基である。

[0109] 上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2−インダニルのような基である。

[0110] 「芳香族複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む「5乃至7員芳香族複素環基」を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3−オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基であり、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいても

よい「5乃至7員複素環基」を示し、例えばピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1，2，3−オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基である。

[0111] 上記「5乃至7員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基であり、好適には、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル又はインダゾリルであり、好適には、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル又はインダゾリルである。

[0112] 上記において、$R^7$の定義における「炭素数2乃至20個のアルキニル基」は、例えば、エチニル、2−プロピニル、1−メチル−2−プロピニル、1−エチル−2−プロピニル、2−ブチニル、1−メチル−2−ブチニル、1−エチル−2−ブチニル、3−ブチニル、1−メチル−3−ブチニル、2−メチル−3−ブチニル、1−エチル−3−ブチニル、2−ペンチニル、1−メチル−2−ペンチニル、3−ペンチニル、1−メチル−3−ペンチニル、2−メチル−3−ペンチニル、4−ペンチニル、1−メチル−4−ペンチニル、2−メチル−4−ペンチニル、2−ヘキシニル、3−ヘキシニル、4−ヘキシニル、5−ヘキシニル、2−ヘプチニル、3−ヘプチニル、4−ヘプチニル、5−ヘプチニル、6−ヘプチニル、1−メチル−5−ヘキシニル、2−メチル−5−ヘキシニル、3−メチル−5−ヘキシニル、4−メチル−5−ヘキシニル、5−メチル−3−ヘキシニル、1−プロピル−3−ブチニル、4，4−ジメチル−2−ペンチニル、7−オクチニル、1−メチル−6−ヘプチニル、2−メチル−6−ヘプチニル、3−メチル−6−ヘプチニル、4−メチル−6−ヘプチニル、5−メチル−6−ヘプチニル、6−メチル−4−ヘプチニル、1−プロピル−4−ペンチニル、2−エチル−5−ヘキシニル、5，5−ジメチル−3−ヘキシニル、7−ノニニル、3−メチル−7−オクチニル、4−メチル−7−オクチニル、5−メチル−7−オクチニル、6−メチル7−オクチニル、1−プロピル−5−ヘキシニル、2−エチル−6−ヘプチニル、6，6−ジメチル−4−ヘプチニル、9−デシニル、1−

メチル−8−ノニニル、3−メチル−8−ノニニル、8−メチル−6−ノニニル、3−エチル−7−オクチニル、3,7−ジメチル−4−オクチニル、7,7−ジメチル−5−オクチニル、10−ウンデシニル、4,8−ジメチル−6−ノニニル、11−ドデシニル、12−トリデシニル、13−テトラデシニル、14−ペンタデシニル、3,7,11−トリメチル−9−ドデシニル、15−ヘキサデシニル、4,8,12−トリメチル−10−トリデシニル、1−メチル−14−ペンタデシニル、14−メチル−12−ペンタデシニル、13,13−ジメチル−12−テトラデシニル、16−ヘプタデシニル、15−メチル13−ヘキサデシニル、17−オクタデシニル、1−メチル−16−ヘプタデシニル、18−ノナデシニル、19−アイコシニル又は3,7,11,15−テトラメチル−13−ヘキサデシニル基のような炭素数2乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキニル基であり、好適には、炭素数2乃至10個のアルキニル基であり、更に好適には、炭素数2乃至5個のアルキニル基である。

[0113] 上記において、$R^7$の定義における「ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルキニル基」は、前述の「炭素数2乃至20個のアルキニル基」の内の「炭素数3乃至20個のアルキニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子で介在されている基を示し、例えば、2−メチルチオエチニル、1−メチルチオ−2−プロピニル、3−メチルチオ−1−プロピニル、1−メチルチオ−3−ブチニル、2−メチルチオ−3−ブチニル、1−エチルチオ−2−プロピニル、3−メチル−3−メチルチオ−1−プロピニル、4−メチルチオ−2−ペンチニル、3−メチルチオ−4−ペンチニル、2−メチルチオ−3−ペンチニル、1−メチルチオ−3−ペンチニル、3,3−ジメチルチオ−1−ブチニル、2,2−ジメチルチオ−3−ブチニル、1,1−ジメチルチオ−3−ブチニル、1−メチル−2−メチルチオ−3−ブチニル、2−エチルチオ−3−ブチニル、1−メチルチオ−5−ヘキシニル、2−メチルチオ−5−ヘキシニル、3−メチルチオ−5−ヘキシニル、4−メチルチオ−5−ヘキシニル、5−メチルチオ−3−ヘキシニル、1−プロピルチオ−2−ブチニル、4−メチル−4−メチルチオ−2−ペンチニル、1−メチルチオ−6−ヘプチニル、2−メチルチオ−6−ヘプチニル、3−メチルチオ−6−ヘプチニル、4−メチルチオ−6−ヘプチニル、5−メチルチオ−6−ヘプチニル、6−メチルチオ−4−ヘプチニル、1−プロピルチオ−4−ペンチニル、2−エチルチオ−5−ヘキシニル、5−メチル−5−メチルチオ−3−ヘキシニル、3−メチルチオ−7−オクチニル、4−メチルチオ−7−オクチニル、5−

メチルチオ−7−オクチニル、6−メチルチオ−7−オクチニル、1−プロピルチオ−5−ヘキシニル、2−エチルチオ−6−ヘプチニル、6−メチル−6−メチルチオ−4−ヘプチニル、1−メチルチオ−8−ノニニル、3−メチルチオ−8−ノニニル、8−メチルチオ−6−ノニニル、3−エチルチオ−7−オクチニル、3−メチル−7−メチルチオ−4−オクチニル、7,7−ジメチルチオ−5−オクチニル、4−メチル−8−メチルチオ−6−ノニニル、3,7−ジメチル−11−メチルチオ−9−ドデシニル、4,8−ジメチル−12−メチルチオ−10−トリデシニル、1−メチルチオ−14−ペンタデシニル、14−メチルチオ−12−ペンタデシニル、13−メチル−13−メチルチオ−11−テトラデシニル、15−メチルチオ−13−ヘキサデシニル、1−メチルチオ−16−ヘプタデシニル又は3,7,11−トリメチル−15−メチルチオ−13−ヘキサデシニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基;

2−メチルオキシエチニル、1−メチルオキシ−2−プロピニル、3−メチルオキシ−1−プロピニル、2−エチルオキシエチニル、1−メチルオキシ−3−ブチニル、2−メチルオキシ−3−ブチニル、1−エチルオキシ−2−プロピニル、3−メチル−3−メチルオキシ−1−プロピニル、4−メチルオキシ−2−ペンチニル、3−メチルオキシ−4−ペンチニル、2−メチルオキシ−4−ペンチニル、1−メチルオキシ−4−ペンチニル、3,3−ジメチルオキシ−1−ブチニル、2,2−ジメチルオキシ−3−ブチニル、1,1−ジメチルオキシ−3−ブチニル、1−メチル−2−メチルオキシ−3−ブチニル、2−エチルオキシ−3−ブチニル、1−メチルオキシ−5−ヘキシニル、2−メチルオキシ−5−ヘキシニル、3−メチルオキシ−5−ヘキシニル、4−メチルオキシ−5−ヘキシニル、5−メチルオキシ−3−ヘキシニル、1−プロピルオキシ−3−ブチニル、4−メチル−4−メチルオキシ−2−ペンチニル、1−メチルオキシ−6−ヘプチニル、2−メチルオキシ−6−ヘプチニル、3−メチルオキシ−6−ヘプチニル、4−メチルオキシ−6−ヘプチニル、5−メチルオキシ−6−ヘプチニル、6−メチルオキシ−6−ヘプチニル、1−プロピルオキシ−6−ペンチニル、2−エチルオキシ−5−ヘキシニル、5−メチル−5−メチルオキシ−3−ヘキシニル、3−メチルオキシ−7−オクチニル、4−メチルオキシ−7−オクチニル、5−メチルオキシ−7−オクチニル、6−メチルオキシ−7−オクチニル、1−プロピルオキシ−5−ヘキシニル、2−エチルオキシ−6−ヘプチニル、6−メチル−6−メチルオキシ−4−ヘプチニル、1−メチルオキシ−8−ノ

ニニル、3−メチルオキシ−8−ノニニル、8−メチルオキシ−6−ノニニル、3−エチルオキシ−7−オクチニル、3−メチル−7−メチルオキシ−6−オクチニル、7，7−ジメチルオキシ−5−オクチニル、4−メチル−8−メチルオキシ−6−ノニニル、3，7−ジメチル−11−メチルオキシ−9−ドデシニル、4，8−ジメチル−12−メチルオキシ−10−トリデシニル、1−メチルオキシ−14−ペンタデシニル、14−メチルオキシ−12−ペンタデシニル、13−メチル−13−メチルオキシ−11−テトラデシニル、15−メチルオキシ−13−ヘキサデシニル、1−メチルオキシ−14−ヘプタデシニル又は3，7，11−トリメチル−15−メチルオキシ−13−ヘキサデシニルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；

2−(N−メチルアミノ)エチニル、1−(N−メチルアミノ)−2−プロピニル、3−(N−メチルアミノ)−1−プロピニル、2−(N−エチルアミノ)エチニル、2−(N，N−ジメチルアミノ)エチニル、1−(N−メチルアミノ)−3−ブチニル、2−(N−メチルアミノ)−3−ブチニル、3−(N−メチルアミノ)−1−ブチニル、3−(N−エチルアミノ)−1−プロピニル、3−(N，N−ジメチルアミノ)−1−プロピニル、4−(N−メチルアミノ)−2−ペンチニル、3−(N−メチルアミノ)−4−ペンチニル、2−(N−メチルアミノ)−4−ペンチニル、1−(N−メチルアミノ)−4−ペンチニル、3−(N，N−ジメチルアミノ)−1−ブチニル、2−(N，N−ジメチルアミノ)−3−ブチニル、1−(N，N−ジメチルアミノ)−3−ブチニル、1−メチル−2−(N−メチルアミノ)−3−ブチニル、2−(N−エチルアミノ)−3−ブチニル、1−(N−メチルアミノ)−5−ヘキシニル、2−(N−メチルアミノ)−5−ヘキシニル、3−(N−メチルアミノ)−5−ヘキシニル、4−(N−メチルアミノ)−5−ヘキシニル、5−(N−メチルアミノ)−3−ヘキシニル、1−(N−プロピルアミノ)−3−ブチニル、4−メチル−4−(N−メチルアミノ)−2−ペンチニル、1−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、2−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、3−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、4−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、5−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、6−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、1−(N−プロピルアミノ)−4−ペンチニル、2−(N−エチルアミノ)−5−ヘキシニル、5−メチル−5−(N−メチルアミノ)−5−ヘキシニル、3−(N−メチルアミノ)−7−オクチニル、4−(N−メチルアミノ)−7−オクチニル、5−(N−メチルアミノ)−7−オクチニル、6−(N−メチルアミノ)−7−オクチニル、1−(N−プロピルアミノ)−5−ヘキシニル、2−(N−エチルア

ミノ)−6−ヘプチニル、6−メチル−6−(N−メチルアミノ)−6−ヘプチニル、1−(N−メチルアミノ)−8−ノニニル、3−(N−メチルアミノ)−8−ノニニル、8−(N−メチルアミノ)−6−ノニニル、3−(N−エチルアミノ)−7−オクチニル、3−メチル−7−(N−メチルアミノ)−5−オクチニル、7,7−ジ(N−メチルアミノ)−5−オクチニル、4−メチル−8−(N−メチルアミノ)−6−ノニニル、3,7−ジメチル−11−(N−メチルアミノ)−9−ドデシニル、4,8−ジメチル−12−(N−メチルアミノ)−10−トリデシニル、1−(N−メチルアミノ)−14−ペンタデシニル、14−(N−メチルアミノ)−14−ペンタデシニル、13−メチル−13−(N−メチルアミノ)−11−テトラデシニル、15−(N−メチルアミノ)−13−ヘキサデシニル、1−(N−メチルアミノ)−16−ヘプタデシニル又は3,7,11−トリメチル−15−(N−メチルアミノ)−15−ヘキサデシニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至10個のアルキニル基であり、更に好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至5個のアルキニル基である。

[0114] 上記において、$R^7$の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至20個のアルキニル基」は、前述の「炭素数2乃至20個のアルキニル基」が、同一又は異なって、1乃至3個の、前述の「アリール基」又は前述の「芳香族複素環基」で置換された基を示し、好適には、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至5個のアルキニル基であり、例えば、2−フェニルエチニル、3−フェニル−1−プロピニル、1−フェニル−2−プロピニル、3−(4−メチルフェニル)−1−プロピニル、4−フェニル−2−ブチニル、3−フェニル−1−ブチニル、4−(4−メチルフェニル)−2−ブチニル、5−フェニル−3−ペンチニル、4−フェニル−2−ペンチニル、3−フェニル−1−ペンチニルである。

[0115] 上記において、$R^7$の定義における「炭素数2乃至20個のアルケニル基」は、例えば、エテニル、2−プロペニル、1−メチル−2−プロペニル、2−メチル−2−プロペニル、2−エチル−2−プロペニル、2−ブテニル、1−メチル−2−ブテニル、2−メチル−2−ブテニル、1−エチル−2−ブテニル、3−ブテニル、1−メチル−3−ブテニル、2−メチル−3−ブテニル、1−エチル−3−ブテニル、2−ペンテニル、1−メチル−2−ペンテニル、2−メチル−2−ペンテニル、3−ペンテニル、1−メチル−3−ペンテニル、2−メチル−3−ペン

テニル、4−ペンテニル、1−メチル−4−ペンテニル、2−メチル−4−ペンテニル、2−ヘキセニル、3−ヘキセニル、4−ヘキセニル、5−ヘキセニル、6−ヘプテニル、1−メチル−5−ヘキセニル、2−メチル−5−ヘキセニル、3−メチル−5−ヘキセニル、4−メチル−5−ヘキセニル、5−メチル−5−ヘキセニル、1−プロピル−3−ブテニル、4，4−ジメチル−2−ペンテニル、7−オクテニル、1−メチル−6−ヘプテニル、2−メチル−6−ヘプテニル、3−メチル−6−ヘプテニル、4−メチル−6−ヘプテニル、5−メチル−6−ヘプテニル、6−メチル−6−ヘプテニル、1−プロピル−4−ペンテニル、2−エチル−5−ヘキセニル、5，5−ジメチル−3−ヘキセニル、8−ノネニル、3−メチル−7−オクテニル、4−メチル−7−オクテニル、5−メチル−7−オクテニル、6−メチル−7−オクテニル、1−プロピル−5−ヘキセニル、2−エチル−6−ヘプテニル、6，6−ジメチル−4−ヘプテニル、9−デセニル、1−メチル−8−ノネニル、3−メチル−8−ノネニル、8−メチル−8−ノネニル、3−エチル−7−オクテニル、3，7−ジメチル−7−オクテニル、7，7−ジメチル−7−オクテニル、10−ウンデセニル、4，8−ジメチル−8−ノネニル、9−ドデセニル、12−トリデセニル、13−テトラデセニル、14−ペンタデセニル、3，7，11−トリメチル−11−ドデセニル、15−ヘキサデセニル、4，8，12−トリメチル−12−トリデセニル、1−メチル−14−ペンタデセニル、14−メチル−14−ペンタデセニル、13，13−ジメチル−13−テトラデセニル、16−ヘプタデセニル、15−メチル−15−ヘキサデセニル、17−オクタデセニル、1−メチル−16−ヘプタデセニル、18−ノナデセニル、19−アイコセニル又は3，7，11，15−テトラメチル−15−ヘキサデセニル基のような炭素数2乃至20の直鎖又は分枝鎖アルケニル基であり、好適には、炭素数2乃至10個のアルケニル基である。

[0116] 上記において、$R^7$の定義における「ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルケニル基」は、前記「炭素数2乃至20個のアルケニル基」の内の「炭素数3乃至20個のアルケニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子で介在されている基を示し、例えば、1−メチルチオエテニル、2−メチルチオエテニル、1−メチルチオ−2−プロペニル、2−メチルチオ−2−プロペニル、3−メチルチオ−1−プロペニル、2−エチルチオエテニル、2−メチル−2−メチルチオエテニル、1−メチルチオ−3−ブテニル、2−メチルチオ−3−ブテニル、3−メチルチオ−3−ブテニル、2−エチルチオ−2−プロペニル、3−メチル−3−メチルチオ−1−プロペニル、

4−メチルチオ−4−ペンテニル、3−メチルチオ−4−ペンテニル、2−メチルチオ−4−ペンテニル、1−メチルチオ−4−ペンテニル、3,3−ジメチルチオ−1−ブテニル、2,2−ジメチルチオ−3−ブテニル、1,1−ジメチルチオ−3−ブテニル、1−メチル−2−メチルチオ−3−ブテニル、1,3−ジメチルチオ−3−ブテニル、2,3−ジメチルチオ−3−ブテニル、2−エチルチオ−3−ブテニル、1−メチルチオ−5−ヘキセニル、2−メチルチオ−5−ヘキセニル、3−メチルチオ−5−ヘキセニル、4−メチルチオ−5−ヘキセニル、5−メチルチオ−5−ヘキセニル、1−プロピルチオ−3−ブテニル、4−メチル−4−メチルチオ−4−ペンテニル、1−メチルチオ−6−ヘプテニル、2−メチルチオ−6−ヘプテニル、3−メチルチオ−6−ヘプテニル、4−メチルチオ−6−ヘプテニル、5−メチルチオ−6−ヘプテニル、6−メチルチオ−6−ヘプテニル、1−プロピルチオ−4−ペンテニル、2−エチルチオ−5−ヘキセニル、5−メチル−5−メチルチオ−5−ヘキセニル、3−メチルチオ−7−オクテニル、4−メチルチオ−7−オクテニル、5−メチルチオ−7−オクテニル、6−メチルチオ−7−オクテニル、1−プロピルチオ−5−ヘキセニル、2−エチルチオ−6−ヘプテニル、6−メチル−6−メチルチオ−6−ヘプテニル、1−メチルチオ−8−ノネニル、3−メチルチオ−8−ノネニル、8−メチルチオ−8−ノネニル、3−エチルチオ−7−オクテニル、3−メチル−7−メチルチオ−7−オクテニル、7,7−ジメチルチオ−7−オクテニル、4−メチル−8−メチルチオ−8−ノネニル、3,7−ジメチル−11−メチルチオ−11−ドデセニル、4,8−ジメチル−12−メチルチオ−12−トリデセニル、1−メチルチオ−14−ペンタデセニル、14−メチルチオ−14−ペンタデセニル、13−メチル−13−メチルチオ−13−テトラデセニル、15−メチルチオ−15−ヘキサデセニル、1−メチルチオ−16−ヘプタデセニル又は3,7,11−トリメチル−15−メチルチオ−15−ヘキサデセニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基；

1−メチルオキシエテニル、2−メチルオキシエテニル、1−メチルオキシ−2−プロペニル、2−メチルオキシ−2−プロペニル、3−メチルオキシ−2−プロペニル、2−エチルオキシエテニル、2−メチル−2−メチルオキシエテニル、1−メチルオキシ−3−ブテニル、2−メチルオキシ−3−ブテニル、3−メチルオキシ−3−ブテニル、2−エチルオキシ−2−プロペニル、3−メチル−3−メチルオキシ−2−プロペニル、4−メチルオキシ−4−ペンテニル、3−メチルオキシ−4−ペンテニル、2−メチルオキシ−4−ペンテニル、1−メチ

ルオキシ−4−ペンテニル、3，3−ジメチルオキシ−3−ブテニル、2，2−ジメチルオキシ−3−ブテニル、1，1−ジメチルオキシ−3−ブテニル、1−メチル−2−メチルオキシ−3−ブテニル、1，3−ジメチルオキシ−3−ブテニル、2，3−ジメチルオキシ−3−ブテニル、2−エチルオキシ−3−ブテニル、1−メチルオキシ−5−ヘキセニル、2−メチルオキシ−5−ヘキセニル、3−メチルオキシ−5−ヘキセニル、4−メチルオキシ−5−ヘキセニル、5−メチルオキシ−5−ヘキセニル、1−プロピルオキシ−3−ブテニル、4−メチル−4−メチルオキシ−4−ペンテニル、1−メチルオキシ−6−ヘプテニル、2−メチルオキシ−6−ヘプテニル、3−メチルオキシ−6−ヘプテニル、4−メチルオキシ−6−ヘプテニル、5−メチルオキシ−6−ヘプテニル、6−メチルオキシ−6ヘプテニル、1−プロピルオキシ−4−ペンテニル、2−エチルオキシ−5−ヘキセニル、5−メチル−5−メチルオキシ−5−ヘキセニル、3−メチルオキシ−7−オクテニル、4−メチルオキシ−7−オクテニル、5−メチルオキシ−7−オクテニル、6−メチルオキシ−7−オクテニル、1−プロピルオキシ−5−ヘキセニル、2−エチルオキシ−6−ヘプテニル、6−メチル−6−メチルオキシ−6−ヘプテニル、1−メチルオキシ−8−ノネニル、3−メチルオキシ−8−ノネニル、8−メチルオキシ−8−ノネニル、3−エチルオキシ−7−オクテニル、3−メチル−7−メチルオキシ−7−オクテニル、7，7−ジメチルオキシ−7−オクテニル、4−メチル−8−メチルオキシ−8−ノネニル、3，7−ジメチル−11−メチルオキシ−11−ドデセニル、4，8−ジメチル−12−メチルオキシ−12−トリデセニル、1−メチルオキシ−14−ペンタデセニル、14−メチルオキシ−14−ペンタデセニル、13−メチル−13−メチルオキシ−11−テトラデセニル、15−メチルオキシ−15−ヘキサデセニル、1−メチルオキシ−16−ヘプタデセニル又は3，7，11−トリメチル−15−メチルオキシ−15−ヘキサデセニルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基；

1−(N−メチルアミノ)エテニル、2−(N−メチルアミノ)エテニル、1−(N−メチルアミノ)−2−プロペニル、2−(N−メチルアミノ)−2−プロペニル、3−(N−メチルアミノ)−2−プロペニル、2−(N−エチルアミノ)エテニル、2−(N，N−ジメチルアミノ)エテニル、1−(N−メチルアミノ)−3−ブテニル、2−(N−メチルアミノ)−3−ブテニル、3−(N−メチルアミノ)−3−ブテニル、2−(N−エチルアミノ)−2−プロペニル、3−(N，N−ジメチルアミノ)−2−プロペニル、4−(N−メチルアミノ)−4−ペンテニル、3−(N−メチルアミノ)−4−

ペンテニル、2−(N−メチルアミノ)−4−ペンテニル、1−(N−メチルアミノ)−4−ペンテニル、3−(N, N−ジメチルアミノ)−3−ブテニル、2−(N, N−ジメチルアミノ)−3−ブテニル、1−(N, N−ジメチルアミノ)−3−ブテニル、1−メチル−2−(N−メチルアミノ)−3−ブテニル、1, 3−ジ(N−メチルアミノ)−3−ブテニル、2, 3−ジ(N−メチルアミノ)−3−ブテニル、2−(N−エチルアミノ)−3−ブテニル、1−(N−メチルアミノ)−5−ヘキセニル、2−(N−メチルアミノ)−5−ヘキセニル、3−(N−メチルアミノ)−5−ヘキセニル、4−(N−メチルアミノ)−5−ヘキセニル、5−(N−メチルアミノ)−5−ヘキセニル、1−(N−プロピルアミノ)−3−ブテニル、4−メチル−4−(N−メチルアミノ)−4−ペンテニル、1−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、2−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、3−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、4−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、5−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、6−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、1−(N−プロピルアミノ)−4−ペンテニル、2−(N−エチルアミノ)−5−ヘキセニル、5−メチル−5−(N−メチルアミノ)−3−ヘキセニル、3−(N−メチルアミノ)−7−オクテニル、4−(N−メチルアミノ)−7−オクテニル、5−(N−メチルアミノ)−7−オクテニル、6−(N−メチルアミノ)−7−オクテニル、1−(N−プロピルアミノ)−5−ヘキセニル、2−(N−エチルアミノ)−6−ヘプテニル、6−メチル−6−(N−メチルアミノ)−6−ヘプテニル、1−(N−メチルアミノ)−8−ノネニル、3−(N−メチルアミノ)−8−ノネニル、8−(N−メチルアミノ)−8−ノネニル、3−(N−エチルアミノ)−7−オクテニル、3−メチル−7−(N−メチルアミノ)−7−オクテニル、7, 7−ジ(N−メチルアミノ)−5−オクテニル、4−メチル−8−(N−メチルアミノ)−8−ノネニル、3, 7−ジメチル−11−(N−メチルアミノ)−11−ドデセニル、4, 8−ジメチル−12−(N−メチルアミノ)−12−トリデセニル、1−(N−メチルアミノ)−14−ペンタデセニル、14−(N−メチルアミノ)−14−ペンタデセニル、13−メチル−13−(N−メチルアミノ)−13−テトラデセニル、15−(N−メチルアミノ)−15−ヘキサデセニル、1−(N−メチルアミノ)−16−ヘプタデセニル又は3, 7, 11−トリメチル−15−(N−メチルアミノ)−15−ヘキサデセニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至10個のアルケニル基である。

[0117] 上記において、$R^7$の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換された

炭素数2乃至20個のアルケニル基」は、前記「炭素数2乃至20個のアルケニル基」が、同一又は異なって、1乃至3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基であり、例えば、2-フェニルエテニル、3-フェニル-1-プロペニル、1-フェニル-2-プロペニル、3-(4-メチルフェニル)-1-プロペニル、4-フェニル-2-ブテニル、3-フェニル-1-ブテニル、4-(4-メチルフェニル)-2-ブテニル、5-フェニル-3-ペンテニル、4-フェニル-2-ペンテニル、3-フェニル-1-ペンテニルである。

[0118] 上記において、$R^7$の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介在する炭素数1乃至20個のアルキル基」は、前記「ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1又は3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基を示し、例えば、1-フェニルチオエチル、2-フェニルチオエチル、1-フェニルチオ-2-プロピル、2-フェニルチオ-2-プロピル、3-フェニルチオ-1-プロピル、2-(4-メチルフェニル)チオエチル、2-メチル-2-フェニルチオエチル、1-フェニルチオ-3-ブチル、2-フェニルチオ-3-ブチル、3-フェニルチオ-3-ブチル、2-(4-メチルフェニル)チオ-2-プロピル、3-メチル-3-フェニルチオ-1-プロピル、4-フェニルチオ-4-ペンチル、3-フェニルチオ-4-ペンチル、2-フェニルチオ-4-ペンチル、1-フェニルチオ-4-ペンチル、3, 3-ジフェニルチオ-1-ブチル、2, 2-ジフェニルチオ-3-ブチル、1, 1-ジフェニルチオ-3-ブチル、1-メチル-2-フェニルチオ-3-ブチル、1, 3-ジフェニルチオ-3-ブチル、2, 3-ジフェニルチオ-3-ブチル、2-(4-メチルフェニル)チオ-3-ブチル、1-フェニルチオ-5-ヘキシル、2-フェニルチオ-5-ヘキシル、3-フェニルチオ-5-ヘキシル、4-フェニルチオ-5-ヘキシル、5-フェニルチオ-5-ヘキシル、1-(4-エチルフェニル)チオ-3-ブチル、4-メチル-4-フェニルチオ-4-ペンチル、1-フェニルチオ-6-ヘプチル、2-フェニルチオ-6-ヘプチル、3-フェニルチオ-6-ヘプチル、4-フェニルチオ-6-ヘプチル、5-フェニルチオ-6-ヘプチル、6-フェニルチオ-6-ヘプチル、1-(4-エチルフェニル)チオ-4-ペンチル、2-(4-メチルフェニル)チオ-5-ヘキシル、5-メチル-5-フェニルチオ-5-ヘキシル、3-フェニルチオ-7-オクチル、4-フェニルチオ-7-オクチル、5-フェニルチオ-7-オクチ

ル、6−フェニルチオ−7−オクチル、1−(4−エチルフェニル)チオ−5−ヘキシル、2−(4−メチルフェニル)チオ−6−ヘプチル、6−メチル−6−フェニルチオ−6−ヘプチル、1−フェニルチオ−8−ノニル、3−フェニルチオ−8−ノニル、8−フェニルチオ−8−ノニル、3−(4−メチルフェニル)チオ−7−オクチル、3−メチル−7−フェニルチオ−7−オクチル、7,7−ジフェニルチオ−7−オクチル、4−メチル−8−フェニルチオ−8−ノニル、3,7−ジメチル−11−フェニルチオ−11−ドデシル、4,8−ジメチル−12−フェニルチオ−12−トリデシル、1−フェニルチオ−14−ペンタデシル、14−フェニルチオ−14−ペンタデシル、13−メチル−13−フェニルチオ−13−テトラデシル、15−フェニルチオ−15−ヘキサデシル、1−フェニルチオ−16−ヘプタデシル又は3,7,11−トリメチル−15−フェニルチオ−15−ヘキサデシルのようなアリール基置換された1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基;

1−フェニルオキシエチル、2−フェニルオキシエチル、1−フェニルオキシ−2−プロピル、2−フェニルオキシ−2−プロピル、3−フェニルオキシ−2−プロピル、2−エチルオキシエチル、2−メチル−2−フェニルオキシエチル、1−フェニルオキシ−3−ブチル、2−フェニルオキシ−3−ブチル、3−フェニルオキシ−3−ブチル、2−エチルオキシ−2−プロピル、3−メチル−3−フェニルオキシ−2−プロピル、4−フェニルオキシ−4−ペンチル、3−フェニルオキシ−4−ペンチル、2−フェニルオキシ−4−ペンチル、1−フェニルオキシ−4−ペンチル、3,3−ジフェニルオキシ−3−ブチル、2,2−ジフェニルオキシ−3−ブチル、1,1−ジフェニルオキシ−3−ブチル、1−メチル−2−フェニルオキシ−3−ブチル、1,3−ジフェニルオキシ−3−ブチル、2,3−ジフェニルオキシ−3−ブチル、2−(4−メチルフェニル)オキシ−3−ブチル、1−フェニルオキシ−5−ヘキシル、2−フェニルオキシ−5−ヘキシル、3−フェニルオキシ−5−ヘキシル、4−フェニルオキシ−5−ヘキシル、5−フェニルオキシ−5−ヘキシル、1−(4−エチルフェニル)オキシ−3−ブチル、4−メチル−4−フェニルオキシ−4−ペンチル、1−フェニルオキシ−6−ヘプチル、2−フェニルオキシ−6−ヘプチル、3−フェニルオキシ−6−ヘプチル、4−フェニルオキシ−6−ヘプチル、5−フェニルオキシ−6−ヘプチル、6−フェニルオキシ−6−ヘプチル、1−(4−エチルフェニル)オキシ−4−ペンチル、2−(4−メチルフェニル)オキシ−5−ヘキシル、5−メチル−5−フェニルオキシ−5−ヘキシル、3−フェニルオキシ−7−オク

チル、4−フェニルオキシ−7−オクチル、5−フェニルオキシ−7−オクチル、6−フェニルオキシ−7−オクチル、1−(4−エチルフェニル)オキシ−5−ヘキシル、2−(4−メチルフェニル)オキシ−6−ヘプチル、6−メチル−6−フェニルオキシ−6−ヘプチル、1−フェニルオキシ−8−ノニル、3−フェニルオキシ−8−ノニル、8−フェニルオキシ−8−ノニル、3−(4−メチルフェニル)オキシ−7−オクチル、3−メチル−7−フェニルオキシ−7−オクチル、7, 7−ジフェニルオキシ−7−オクチル、4−メチル−8−フェニルオキシ−8−ノニル、3, 7−ジメチル−11−フェニルオキシ−11−ドデシル、4, 8−ジメチル−12−フェニルオキシ−12−トリデシル、1−フェニルオキシ−14−ペンタデシル、14−フェニルオキシ−14−ペンタデシル、13−メチル−13−フェニルオキシ−11−テトラデシル、15−フェニルオキシ−15−ヘキサデシル、1−フェニルオキシ−16−ヘプタデシル又は3, 7, 11−トリメチル−15−フェニルオキシ−15−ヘキサデシルのようなアリール基置換された1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基;

1−(N−フェニルアミノ)エチル、2−(N−フェニルアミノ)エチル、1−(N−フェニルアミノ)−2−プロピル、2−(N−フェニルアミノ)−2−プロピル、3−(N−フェニルアミノ)−2−プロピル、2−[N−(4−メチルフェニル)アミノ]エチル、2−(N, N−ジフェニルアミノ)エチル、1−(N−フェニルアミノ)−3−ブチル、2−(N−フェニルアミノ)−3−ブチル、3−(N−フェニルアミノ)−3−ブチル、2−[N−(4−メチルフェニル)アミノ]−2−プロピル、3−(N, N−ジフェニルアミノ)−2−プロピル、4−(N−フェニルアミノ)−4−ペンチル、3−(N−フェニルアミノ)−4−ペンチル、2−(N−フェニルアミノ)−4−ペンチル、1−(N−フェニルアミノ)−4−ペンチル、3−(N, N−ジフェニルアミノ)−3−ブチル、2−(N, N−ジフェニルアミノ)−3−ブチル、1−(N, N−ジフェニルアミノ)−3−ブチル、1−メチル−2−(N−フェニルアミノ)−3−ブチル、1, 3−ジ(N−フェニルアミノ)−3−ブチル、2, 3−ジ(N−フェニルアミノ)−3−ブチル、2−[N−(4−メチルフェニル)アミノ]−3−ブチル、1−(N−フェニルアミノ)−5−ヘキシル、2−(N−フェニルアミノ)−5−ヘキシル、3−(N−フェニルアミノ)−5−ヘキシル、4−(N−フェニルアミノ)−5−ヘキシル、5−(N−フェニルアミノ)−5−ヘキシル、1−[N−(4−エチルフェニル)アミノ]−3−ブチル、4−メチル−4−(N−フェニルアミノ)−4−ペンチル、1−(N−フェニルアミノ)−6−ヘプチル、2−(N−フェニルアミノ)−6−ヘプチル、3−(N−フェニルアミノ)−6−ヘプチル、4−(N−フェ

ニルアミノ)−6−ヘプチル、5−(N−フェニルアミノ)−6−ヘプチル、6−(N−フェニルアミノ)−6−ヘプチル、1−[N−(4−エチルフェニル)アミノ]−4−ペンチル、2−[N−(4−メチルフェニル)アミノ]−5−ヘキシル、5−メチル−5−(N−フェニルアミノ)−3−ヘキシル、3−(N−フェニルアミノ)−7−オクチル、4−(N−フェニルアミノ)−7−オクチル、5−(N−フェニルアミノ)−7−オクチル、6−(N−フェニルアミノ)−7−オクチル、1−[N−(4−エチルフェニル)アミノ]−5−ヘキシル、2−[N−(4−メチルフェニル)アミノ]−6−ヘプチル、6−メチル−6−(N−フェニルアミノ)−6−ヘプチル、1−(N−フェニルアミノ)−8−ノニル、3−(N−フェニルアミノ)−8−ノニル、8−(N−フェニルアミノ)−8−ノニル、3−[N−(4−メチルフェニル)アミノ]−7−オクチル、3−メチル−7−(N−フェニルアミノ)−7−オクチル、7,7−ジ(N−フェニルアミノ)−5−オクチル、4−メチル−8−(N−フェニルアミノ)−8−ノニル、3,7−ジメチル−11−(N−フェニルアミノ)−11−ドデシル、4,8−ジメチル−12−(N−フェニルアミノ)−12−トリデシル、1−(N−フェニルアミノ)−14−ペンタデシル、14−(N−フェニルアミノ)−14−ペンタデシル、13−メチル−13−(N−フェニルアミノ)−13−テトラデシル、15−(N−フェニルアミノ)−15−ヘキサデシル、1−(N−フェニルアミノ)−16−ヘプタデシル又は3,7,11−トリメチル−15−(N−フェニルアミノ)−15−ヘキサデシルのようなアリール基置換された1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基である。

[0119] 上記において、R'の定義における「炭素数2乃至20個のシクロアルキル基」は、例えば、前記「シクロアルキル基」、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基のような低級シクロアルキル基であり、好適には、シクロプロピル基である。

[0120] 第C1工程

第C1工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(VIII)を有する化合物の一方のヒドロキシ基のみを、不活性溶媒の存在又は非存在下、リパーゼの存在下に、一般式(IX)を有する化合物を用いて選択的にアシル化することにより行なわれる。

[0121] 上記反応において使用される「リパーゼ」は、特に限定はなく、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、好適には、Pseudomonas sp.、Pseudomonas fluorescens

、Pseudomonas cepacia、Chromobacterium viscosum、Aspergillus niger、Aspergillus oryzae、Candida antarctica、Candida cylindracea、Candida lipolytica、Candida rugosa、Candida utilis、Penicillium roqueforti、Rhizopus arrhizus、Rhizopus delemar 、Rhizopus javanicus、Rhizomucor miehei、Rhizopus niveus、Humicola lanuginosa、Mucor javanicus、Mucor miehei、Thermus aquaticus、Thermus flavus、Thermus thermophilus等やhuman pancreas、hog pancreas、porcine pancreas、wheat germ由来のリパーゼであり、更に好適には、Pseudomonas sp.を固定化したものであり、例えば 、immobilized lipase from Pseudomonas sp.(TOYOBO社製)である。酵素は部分的に又は完全に精製して用いることができるばかりではなく、固定化した形態で使用することができる。

[0122] 上記反応において使用される一般式(IX)を有する化合物において好適な化合物としては、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、n-ヘキサン酸 ビニルエステル、n-ヘプタン酸 ビニルエステル、n-ペンタン酸 ビニルエステル、酢酸 ビニルエステル等の直鎖状脂肪族カルボン酸 ビニルエステルであり、更に好適には、n-ヘキサン酸 ビニルエステルである。

[0123] 上記反応において使用される不活性溶媒は、特に限定はされないが、一般式(IX)を有する化合物のみでも良いし、また原料化合物の種類により最適なものが異なるが、各種有機溶媒、含水有機溶媒を使用することができ、好適には、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類;n-ヘキサン、n-ペンタンのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類;又はジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、エーテル類であり、特に好適には、ジイソプロピルエーテル又はt-ブチルメチルエーテルである。

[0124] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリパーゼの種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至50℃であり、好適には、0℃乃至40℃である。

[0125] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリパーゼ、及び、反応温度等によって異なるが、通常、15分乃至150時間であり、好適には、30分乃至24時間である。

[0126] 第C2工程

第C2工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、一般式(X)を有する化合物を酸化することにより行なわれる。

[0127] 上記反応における酸化反応としては、一級アルコールからアルデヒドを生成する酸化反応であれば、特に限定はされないが、例えば、ジクロロメタン中、ピリジン及びクロム酸を用いて行われるCollins酸化;ジクロロメタン中、塩化クロム酸ピリジニウム(PCC)を用いて行われるPCC酸化;ジクロロメタン中、二クロム酸ピリジニウム(PDC)を用いて行われるPDC酸化;ジクロロメタン中、親電子剤(例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化オキザリル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルケテン-p-トリルイミン、N,N-ジエチルアミノアセチレン、三酸化硫黄・ピリジン錯体など)及びジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて行われる、Swern酸化のような、DMSO酸化又はジクロロメタン若しくはベンゼン中、二酸化マンガンを用いて行われる二酸化マンガン酸化などであり、好適には、PCC酸化、PDC酸化又はSwern酸化である。

[0128] 反応温度は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至80℃で行われ、好適には、-78℃乃至30℃である。

[0129] 反応時間は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には、30分間乃至24時間である。

[0130] 第C3工程

第C3工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XI)を有する化合物に、一般式(XII)を有する化合物を反応させることにより行われる。

[0131] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;又はホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、

N, N−ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

[0132] 上記反応に使用される塩基としては、特に限定はされないが、例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類;炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類;リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt−ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N−メチルモルホリン、ピリジン、4−(N, N−ジメチルアミノ)ピリジン、N, N−ジメチルアニリン、N, N−ジエチルアニリン、1, 5−ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ−5−エン、1, 4−ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8−ジアザビシクロ[5. 4. 0]−7−ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、アルカリ金属アルコキシド類であり、更に好適には、カリウムt−ブトキシドである。

[0133] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、−78℃乃至200℃で行われるが、好適には、−50℃乃至150℃であり、更に好適には、0℃である。

[0134] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間(好適には、30分間乃至8時間)である。

[0135] 第C4工程

第C4工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XIII)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

[0136] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n−プロパノール、イソプロパノール、n−ブタノール、イソブタノール、t−ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロ

ヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;水;又は上記溶媒の混合溶媒或いは上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類とエーテル類と水との混合溶媒またはアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒である。

[0137] 上記反応に使用される塩基は、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、前述のA法第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化ナトリウムである。

[0138] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至150℃であり、好適には、-50℃乃至100℃であり、更に好適には、室温付近である。

[0139] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

[0140] 第C5工程

第C5工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XIV)を有する化合物を塩基と反応させることにより行われる。

[0141] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;水;又は上記溶媒の混合溶媒或いは上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアミド類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

[0142] 上記反応に使用される塩基は、通常の反応において塩基として使用されるもので

あれば、特に限定はされないが、例えば、前述のA法第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、金属アルコキシド類であり、更に好適には、カリウム-t-ブトキシドである。

[0143] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至150℃で行われ、好適には、-50℃乃至100℃であり、更に好適には、0℃乃至室温である。

[0144] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、好適には、30分間乃至8時間である。

[0145] 本第C5工程は、また、一般式(XIV)を有する化合物のアミノ基の保護基を脱保護した後、N, N-カルボニルジイミダゾールや炭酸ジメチル、炭酸ジエチルのようなアシル化剤と反応させることによっても行なうことができる。

[0146] 第C6工程

第C6工程は、一般式(II)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、還元剤の存在下、一般式(XV)を有する化合物を還元することにより行なわれ、好適には、水素雰囲気下、接触還元することにより行われる。

[0147] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ギ酸又は酢酸のような有機酸類;塩酸水、硫酸水のような無機酸水溶液類;又は水或いは上記溶媒と水との混合溶媒である。好適には、アルコール類又はエーテル類であり、更に

好適には、メタノールである。

[0148] 上記反応に使用される還元剤としては、通常の接触還元反応において使用されるものであれば、特に限定はされないが、例えば、パラジウム一黒、パラジウム一炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム一酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン一塩化ロジウム、パラジウム一硫酸バリウムであり、好適には、パラジウム一炭素又はトリフェニルホスフィン一塩化ロジウムであり、更に好適には、10%パラジウム一炭素である。

[0149] 水素圧は、特に限定はされないが、通常、1乃至10気圧であり、好適には、1気圧である。

[0150] 反応温度は、原料化合物、溶媒、還元剤の種類等によって異なるが、通常、−20℃乃至200℃であり、好適には、0℃乃至100℃であり、更に好適には、20℃乃至30℃である。

[0151] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には、15分間乃至24時間であり、更に好適には、30分間乃至2時間である。

[0152] 第C7工程

第C7工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(II)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

[0153] 上記反応に使用される不活性溶媒は、特に限定はされないが、例えば、前述の第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、アルコール類とエーテル類との混合溶媒またはアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒である。

[0154] 上記反応に使用される塩基は、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、前述のA法第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムである。

[0155] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、−78℃乃

至200℃であり、好適には、0℃乃至180℃であり、更に好適には、20℃乃至120℃である。

[0156] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、好適には、15分乃至10日間であり、更に好適には、2時間乃至5日間である。

[0157] 第C8工程

第C8工程は、一般式(III)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XVI)を有する化合物のヒドロキシ基とアミノ基を保護することにより行われる。

[0158] ヒドロキシ基及びアミノ基を保護する方法は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis(Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.社発行)に記載された方法により行なうことができる。

[0159] アミノ基を保護する方法としては、例えば、一般式(XVI)を有する化合物を、不活性溶媒中(好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;又はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類)、塩基(好適には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)の存在下又は非存在下、下記化合物

$R^4$-Q又は$R^5$-Q

[上記式中、$R^4$、$R^5$及びQは、前述したものと同意義を示す。]

と、-78℃乃至150℃、好適には、-50℃乃至100℃、特に好適には、室温付近で、15分間乃至48時間、好適には、30分間反応させることにより行なわれる。

[0160] ヒドロキシ基を保護する方法としては、例えば、化合物(XVI)を、不活性溶媒中(好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類)、塩基の存在下(好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムの

ようなアルカリ金属水素化物類;又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)、下記化合物

$R^9$-Q

[上記式中、$R^9$とQは、前述したものと同意義を示す。]

と、-78℃乃至150℃、好適には、-50℃乃至100℃、最も好適には、室温付近で、15分間乃至48時間、好適には、30分間反応させることにより行なわれる。

[0161] アミノ基の保護化とヒドロキシ基の保護化は、順不同で希望する反応を順次実施することができる。

[0162] C法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法;セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

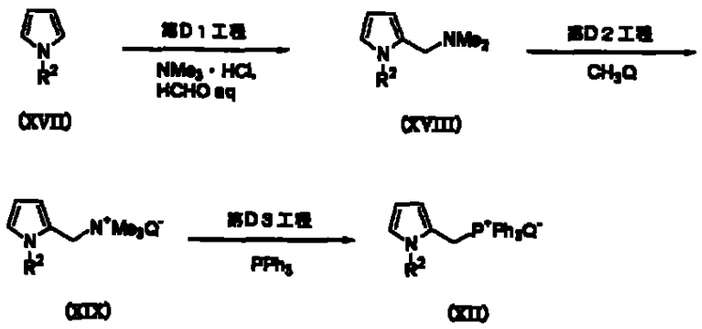
[0163] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

[0164] 原料である一般式(VIII)及び(IX)を有する化合物は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0165] D法は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程であり、文献記載の方法(J. Org. Chem., 52, 19 (1987))に準じて行うことができる。

[0166] [化14]

D法




(XVII) (XVIII) (XIX) (XII)

[0167] 上記式中、$R^2$及びQは、前述したものと同意義を示す。

[0168] 第D1工程

第D1工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程であり、公知の方法(例えば、J. Am. Chem. Soc, 73, 4921 (1951)に記載の方法等)に準じて、一般式(XVII)を有する化合物をホルマリンおよびジメチルアミン塩酸塩と反応させることにより行われる。

[0169] 第D2工程

第D2工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XVIII)を有する化合物をヨウ化メチル等のハロゲン化メチルと反応させ、四級塩とする工程である。

[0170] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類;又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類であり、好適には、アルコール類である。

[0171] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、−10℃乃至20

0℃で行われ、好適には、0℃乃至50℃である。

[0172] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には、15分乃至48時間であり、更に好適には、1時間乃至8時間である。

[0173] 第D3工程

第D3工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XIX)を有する化合物をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行われる。

[0174] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類;又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類であり、好適には、エーテル類又はニトリル類であり、更に好適には、アセトニトリルである。

[0175] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、室温乃至200℃で行われ、好適には、0℃乃至150℃であり、更に好適には、20℃乃至100℃である。

[0176] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には、15分乃至48時間であり、更に好適には、1時間乃至8時間である。

[0177] D法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、

溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法;セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

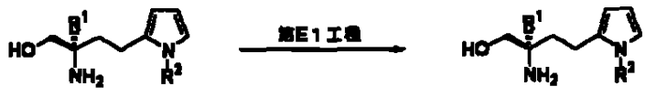
[0178] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

[0179] 原料である一般式(XVII)を有する化合物は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

E法は、一般式(XVI)を有する化合物の光学純度を上げるための工程である。

[0180] [化15]

E法




(XVI) (XVI)

[0181] 上記式中、$R^1$及び$R^2$は、前述したものと同意義を示す。

[0182] 第E1工程

第E1工程は、一般式(XVI)を有する化合物の光学純度を上げる工程であり、不活性溶媒中、一般式(XVI)を有する化合物を光学活性な有機酸と処理し、塩とした後、必要に応じて再結晶化することにより、光学純度を上げた後、塩基で処理し、一般式(XVI)を有する化合物を得る工程である。

[0183] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、原料を溶解させるものであれば、特に限定はされないが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類

;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類;水又は上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類又はアルコール類と水との混合溶媒である。

[0184] 上記反応に使用される光学活性な有機酸としては、特に限定はされないが、例えば、酒石酸、マンデル酸、カンファー10-スルホン酸であり、好適には、酒石酸である。

[0185] 得られた塩をフリー体(XVI)に戻すのは、有機溶媒と塩基を用いた通常の抽出操作により簡便に行うことができる。

[0186] E法の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法;セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる

[0187] 本発明の有効成分である一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができ、好適には、錠剤又はカプセル剤として経口的に投与される。

[0188] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤である。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蝋のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類及び、上記澱粉誘導体である。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物である。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシルメチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシルメチルスターチ、カルボキシルメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類である。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;

デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸である。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0189] その有効成分としてのアミノアルコール化合物の投与量は症状、年齢等により異なるが、例えば、経口投与や静脈内投与などの方法にかかわらず、ヒト成人に対して、0.0001mg／kg乃至1.0mg／kgを、好適には、0.001mg／kg／day乃至0.1mg／kgである。

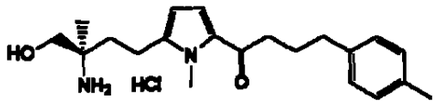
[0190] 経口投与の場合、投与回数は通常の1日当たり1回乃至3回から場合により1週間当たり1回であるが、本発明の医薬組成物は、物理学的安定性、生物学的吸収性及び体内動態(血液中半減期等)が良好なため、その投与回数が通常よりも少なくても良いという優れた性質を有しており、その投与回数は場合により1日に1回乃至1週間に1回であり、好適には、1日に1回乃至3日に1回である。

## 実施例

[0191] 以下に、実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0192] (実施例1)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 19)

[0193] [化16]




[0194] (1a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)−1−(4−(4−メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

4−(4−メチルフェニル)酪酸(11.0g、62.0mmol)のベンゼン(220mL)溶液に、塩化チオニル(9.0mL、123mmol)及びN,N−ジメチルホルムアミド(50μL)を加え、80℃で2時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去し、5−(4−メチルフェニル)酪酸クロリドを得た。参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタン(5.00g、18.8mmol)のトルエン(150mL)溶液に、4−ジメチルアミノピリジン(15.2g、124mmol)及び4−(4

ーメチルフェニル)酪酸クロリド(12. 2g、62. 0mmol)のトルエン(50mL)溶液を加え、110℃で48時間撹拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチル及び水を加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン, 3:2-2:1)により精製して、標記化合物(5. 15g、収率47%)を得た。

(1b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例1(1a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン(5. 15g、8. 80mmol)をテトラヒドロフラン(52mL)とメタノール(52mL)との混合液に溶解し、水(52mL)及び水酸化リチウム1水和物(3. 68g、87. 7mmol)を加え、50℃で4時間撹拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(2. 51g)を得た。得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(600mg、1. 80mmol)のメタノール(9mL)溶液に、4規定塩酸-ジオキサン溶液(0. 42mL、1. 68mmol)を氷冷下加えて、10分間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(590mg, 収率86%)を得た。

Mp : 165-166 ℃;

$[\alpha]_D$ -4.848 (c 1.00, MeOH);

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 7.06-7.05 (m, 4H,), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.03 (ddd, 1H, J = 13.9, 9.5, 7.3 Hz), 1.94 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 1.92-1.86 (m,

2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3345, 3019, 2946, 2919, 2900, 1645, 1499, 1481, 1462, 1381, 1362, 1174, 1067, 1043, 770;

MS (FAB) m/z : 343($(M+H)^+$; free体);

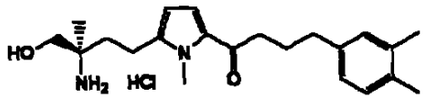
元素分析値($C_{21}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$として%),

計算値 : C : 65.01, H : 8.31 , N : 7.22;

実測値 : C : 64.58, H : 8.44 , N : 7.26.

(実施例2) (2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 23)

[0195] [化17]



[0196] (2a) (2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)−1−(4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例4で得られた4−(3, 4−ジメチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率65%)を得た。

[0197] (2b) (2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例2(2a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)−1−(4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率64%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65

(d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3354, 2947, 2898, 1645, 1502, 1480, 1380, 1354, 1174, 1066, 986, 911, 769;

MS (FAB) m/z : 357($(M+H)^+$; free体);

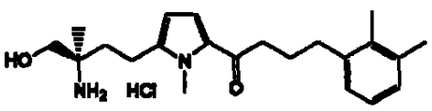
元素分析値($C_{21}H_{30}N_2O_2$·HClとして%),

計算値 : C : 67.24, H : 8.46 , N : 7.13;

実測値 : C : 67.09, H : 8.41 , N : 7.29.

(実施例3) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 20)

[0198] [化18]



[0199] (3a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例5で得られた4-(2, 3-ジメチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率69%)を得た。

[0200] (3b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例3(3a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率84%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 6.97 (d, 1H, J = 4.3Hz), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.05 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.34 (s, 3H);

IR ν cm$^{-1}$(KBr) : 3387, 3104, 2948, 2896, 1641, 1589, 1481, 1462, 1384, 1362, 1072, 769;

MS (FAB) m/z : 357($(M+H)^+$; free体);

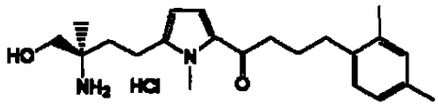
元素分析値($C_{22}H_{33}N_2O_2$・HClとして%),

計算値 : C : 67.24, H : 8.75, N : 6.84, Cl : 9.02;

実測値 : C : 67.10, H : 8.75, N : 6.89, Cl : 8.84.

(実施例4) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 21)

[0201] [化19]




[0202] (4a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例6で得られた4-(2, 4-ジメチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率63%)を得た。

[0203] (4b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例4(4a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同

様の方法で反応を行い、標記化合物(収率62%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 6.99 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.35 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3353, 3014, 2974,2948, 2918, 2898, 1645, 1501, 1480, 1461, 1381, 800;

MS (FAB) m/z : 357($(M+H)^+$; free体);

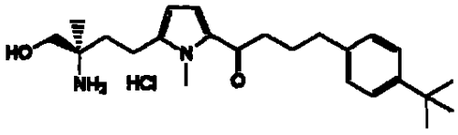
元素分析値($C_{21}H_{30}N_2O_2$・HClとして%),

計算値 : C : 67.24, H : 8.46 , N : 7.13;

実測値 : C : 64.75, H : 8.36 , N : 6.95.

(実施例5) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-t-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 36)

[0204] [化20]




[0205] (5a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-t-ブチルフェニル)-1-(4-(4-t-ブチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例7で得られた4-(4-t-ブチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率59%)を得た。

[0206] (5b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-t-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例5(5a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{

1-メチル-5-[4-(4-t-ブチルフェニル)-1-(4-(4-t-ブチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率62%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,500MHz) : δ 7.29 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3369, 2956, 1647, 1479, 1460, 1382, 1063, 1041;

MS (FAB) m/z : 385($(M+H)^+$; free体);

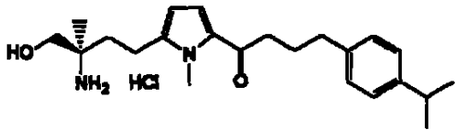
元素分析値($C_{21}H_{30}N_2O_2$·HClとして%),

計算値 : C : 68.47, H : 8.86 , N : 6.65;

実測値 : C : 67.89, H : 9.04 , N : 6.64.

(実施例6) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 33)

[0207] [化21]




[0208] (6a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例8で得られた4-(4-イソプロピルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率58%)を得た。

[0209] (6b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例6(6a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−イソプロピルフェニル)−1−(4−(4−イソプロピルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率59%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 7.13 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.85 (tt, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.94 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3348, 3208, 3008, 2956, 2897, 1646, 1480, 1460, 1382, 1175, 1057, 1041, 987, 917, 811, 771;

MS (FAB) m/z : 371($(M+H)^+$; free体);

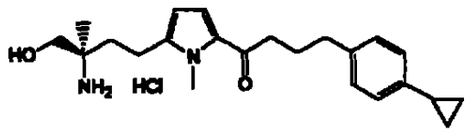
元素分析値($C_{22}H_{30}N_2O_2$・HClとして%),

計算値 : C : 66.12, H : 8.73 , N : 6.71;

実測値 : C : 65.93, H : 8.76 , N : 6.77

(実施例7) (2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号30)

[0210] [化22]




[0211] (7a) (2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチル−5−{4−(4−シクロプロピルフェニル)−1−[4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタノイルオキシ]ブト−1−エニル}ピロール−2−イル)ブタン

参考例9で得られた4−(4−シクロプロピルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)

ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率54%)を得た。

[0212] (7b)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例7(7a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチル−5−{4−(4−シクロプロピルフェニル)−1−[4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタノイルオキシ]ブト−1−エニル}ピロール−2−イル)ブタンを用いて実施例1(1b)と同様に操作を行い、標記化合物(収率84%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 7.05 (d, 2H, J = 8.3Hz), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.60 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H);

MS (FAB) m/z : 369($(M+H)^+$; free体);

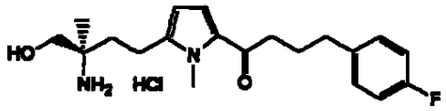
元素分析値($C_{23}H_{32}N_2O_2$・HCl・0.5$H_2O$として%),

計算値 : C : 66.73, H : 8.28 , N : 6.77;

実測値 : C : 66.85, H : 8.14 , N : 6.89.

(実施例8)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 3)

[0213] [化23]




[0214] (8a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−フルオロフェニル)−1−(4−(4−フルオロフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例10で得られた5−(4−フルオロフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率17%)を得た。

[0215] (8b)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例8(8a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−フルオロフェニル)−1−(4−(4−フルオロフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率29%)を得た。

$^1$H NMR (DMSO−d6,400MHz) : δ 7.24−7.20 (m, 2H,), 7.11−7.07 (m, 2H,), 6.99 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.50 (s, 1H,), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.43 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.64−2.57 (m, 4H), 1.88−1.79 (m, 4H), 1.21 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3366, 3175, 2942, 2688, 2573, 1636, 1509, 1483, 1459, 1381, 1217, 1059, 988, 775;

MS (FAB) m/z : 347($(M+H)^+$; free体);

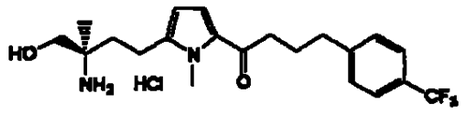
元素分析値($C_{20}H_{27}N_2O_2F$・HClとして%),

計算値 : C : 62.74, H : 7.37 , N : 7.32;

実測値 : C : 62.68, H : 7.07 , N : 7.37.

(実施例9)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 66)

[0216] [化24]




[0217] (9a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル)−1−(4−(4−トリフルオロメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例11で得られた4−[4−(トリフルオロメチル)フェニル]酪酸と、参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率

28%)を得た。

[0218] (9b)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例9(9a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル)−1−(4−(4−トリフルオロメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率56%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 7.51 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 5.92 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.60 (bs, 3H), 1.38 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3362, 2947, 1645, 1480, 1325, 1174, 1129, 1067;

MS (FAB) m/z : 397($(M+H)^+$; free体);

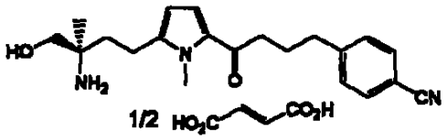
元素分析値($C_{21}H_{27}N_2O_2F_3$・HCl・$H_2O$として%),

計算値 : C : 55.94, H : 6.71 , N : 6.21;

実測値 : C : 55.99, H : 6.51 , N : 6.28.

(実施例10)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 1／2フマル酸塩(例示化合物番号 73)

[0219] [化25]




[0220] (10a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)−1−(4−(4−シアノフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例12で得られた4−(4−シアノフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率74%)を得

た。

[0221] (10b)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 1／2フマル酸塩

実施例10(10a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)−1−(4−(4−シアノフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン(4.10g、6.90mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(10mL)との混合液に溶解し、水(10mL)及び水酸化リチウム1水和物(2.90g、69mmol)を加え、80℃で1時間撹拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール(1.90g、収率79%)を得た。得られた(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−シアノフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール(1.90g、5.40mmol)のメタノール(10mL)溶液に、氷冷下、フマル酸(0.630g、5.40mmol)のメタノール溶液(10mL)を加えた。減圧下メタノールを留去した後、少量のメタノールに残渣を溶解し、酢酸エチルを加えて再結晶を行い、標記化合物の粗結晶(1.29g)を得た。得られた粗結晶(1.29g)をメタノールを用いて再度再結晶を行い、白色結晶として標記化合物(1.01g、収率45%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,500MHz) : δ 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.65−2.80 (m, 6H), 1.96−2.04 (m, 3H), 1.85−1.93 (m, 1H), 1.32 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$(KBr) : 3402, 3275, 2582, 2228, 2135, 1644, 1567, 1548, 1381, 1361;

MS (FAB) m/z : 354($(M+H)^+$; free体);

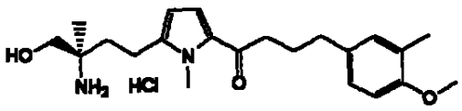
元素分析値($C_{21}H_{27}N_3O_2$・0.5($C_4H_4O_4$)・$H_2O$として%),

計算値 : C : 64.32, H : 7.27 , N : 9.78;

実測値：C：64.67, H：6.92 , N：9.82.

（実施例11）(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 57)

[0222] [化26]



[0223] (11a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)−1−(4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例13で得られた4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率37%)を得た。

[0224] (11b)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例11(11a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)−1−(4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率64%)を得た。

$^1$H NMR (DMSO,400MHz) : δ 8.00 (br, 3H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.53 (t, 1H, J = 5.1Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.23 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ cm$^{-1}$(KBr) : 3365, 2999, 2837, 1630, 1505, 1486, 1463, 1375, 1253, 1228, 1133, 1067, 1032, 904;

MS (FAB) m/z : 373($(M+H)^+$; free体);

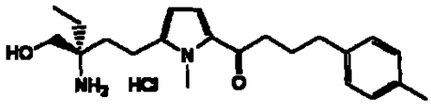
元素分析値($C_{21}H_{30}N_2O_2$・HClとして%),

計算値：C：64.61, H：8.13 , N：6.85;

実測値：C：63.78, H：8.16 , N：6.69.

(実施例12)(2R)−2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 165)

[0225] [化27]



[0226] (12a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)−1−(4−(4−メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例2で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−エチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタン(444mg、1.60mmol)のトルエン(15mL)溶液に、4−ジメチルアミノピリジン(1.17g、11.8mmol)及び4−(4−メチルフェニル)酪酸クロリド(1.06g、5.90mmol)のトルエン(5mL)溶液を加え、110℃で72時間撹拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチル及び水を加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン, 3:2−2:1)により精製して、標記化合物(377mg、収率40%)を得た。

[0227] (12b)(2R)−2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例12(12a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)−1−(4−(4−メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン(372mg、0.620mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)とメタノール(5mL)との混合液に溶解し、水(5mL)及び水酸化リチウム1水和物(260mg、6.20mmol)を加え、50℃で4時間撹拌した。冷却後、反応液に水を加え、塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を

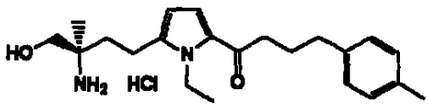
塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、粗製の(2R)−2−アミノ−2−エチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール(206mg)を得た。得られた粗生成物のメタノール(5.0mL)溶液に、4規定塩酸−ジオキサン溶液(0.135mL、0.54mmol)を氷冷下加えて、10分間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(212mg、収率88%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 7.06 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.69−2.64 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.04−1.90 (m, 4H) 1.81−1.71 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz);

MS (FAB) m/z : 357($(M+H)^+$; free体).

(実施例13)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−エチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩(例示化合物番号 92)

[0228] [化28]




[0229] (13a)(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−エチル−5−[4−(4−メチルフェニル)−1−(4−(4−メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン

参考例3で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−エチルピロール−2−イル)ブタン(500mg、1.80mmol)のトルエン(20mL)溶液に、4−ジメチルアミノピリジン(1.30g、10.6mmol)及び4−(4−メチルフェニル)酪酸クロリド(1.05g、5.3mmol)のトルエン(10mL)溶液を加え、110℃で78時間撹拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチル及び水を加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン, 3:2)によ

り精製して、標記化合物(751mg、収率70%)を得た。

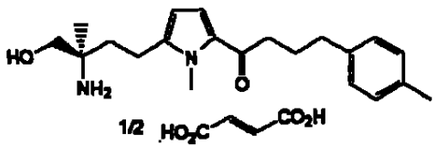
[0230] (13b)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−エチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 塩酸塩

実施例13(13a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−エチル−5−[4−(4−メチルフェニル)−1−(4−(4−メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン(750mg、1.20mmol)をテトラヒドロフラン(7mL)とメタノール(7mL)との混合液に溶解し、水(7mL)及び水酸化リチウム1水和物(530mg、12.6mmol)を加え、50℃で7時間撹拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 97:3)により精製して、粗製の(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−エチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール(251mg)を得た。得られた粗生成物のエタノール(5mL)溶液に、4規定塩酸−ジオキサン溶液(0.360mL、1.40mmol)を氷冷下加えて、10分間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(215mg、収率44%)を得た。

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$,400MHz) : δ 7.90(br s, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.95 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.53(br s, 1H), 4.30 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.18(t, 3H, J = 7.0 Hz); MS (FAB) m/z : 357($(M+H)^+$; free体).

(実施例14)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 1/2フマル酸塩(例示化合物番号 19)

[0231] [化29]



[0232] 実施例1(1b)で得られた(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール(560mg、1.6mmol)のエタノール(18mL)溶液に、フマル酸(94.9mg、0.82mmol)を室温で加えて、15時間放置した。析出した結晶をろ取し、標記化合物(622.7mg, 収率95%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 7.08-7.03 (m, 4H,), 6.96 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.65 (s, 0.5x2H), 6.01 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

MS (FAB) m/z : 343($(M+H)^+$; free体);

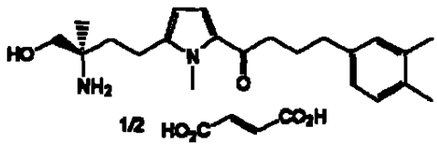
元素分析値($C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$として%),

計算値 : C : 68.97, H : 8.05 , N : 6.99;

実測値 : C : 69.06, H : 7.82 , N : 7.08.

(実施例15)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3,4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール 1／2フマル酸塩(例示化合物番号 23)

[0233] [化30]



[0234] 実施例2(2a)で得られた(2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3,4−ジメチルフェニル)−1−(4−(3,4−ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト−1−エニル]ピロール−2−イル}ブタン(29.6g、48.1mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)とメタノール(100mL)との混合液に溶解し、水(100mL)

及び水酸化リチウム1水和物(20. 2g、481mmol)を加え、60℃で5時間撹拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(13. 2g、収率77%)を得た。得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(1. 50g、4. 21mmol)のメタノール(16mL)溶液に、氷冷下、フマル酸(244g、2. 10mmol)のメタノール溶液(5mL)を加えた。減圧下メタノールを留去した後、少量のメタノールに残渣を溶解し、酢酸エチルを加えて再結晶を行い、標記化合物の粗結晶(1. 51g)を得た。得られた粗結晶(1. 51g)をメタノールおよび酢酸エチルを用いて再度再結晶を行い、白色結晶として標記化合物(1. 23g、収率71%)を得た。

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz) : δ 6.98 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.53 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

IR $\nu$ $cm^{-1}$ (KBr) : 3276, 2945, 2900, 1645, 1543, 1411, 1355, 1216, 1157, 986, 804, 669, 536;

MS (FAB) m/z : 357($(M+H)^+$; free体);

元素分析値($C_{22}H_{32}N_2O_2$・0.5(C4H4O4)として%),

計算値 : C : 69.54, H : 8.27, N : 6.76;

実測値 : C : 69.40, H : 8.44 , N : 6.73.

(参考例1) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン

(1a) (2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール(

20. 0g、97. 4mmol)をイソプロピルエーテル(200mL)に懸濁し、ヘキサン酸ビニルエステル16. 3mL(0. 100mol)及びリパーゼ[Immobilized lipase from Pseudomonas sp., TOYOBO社製、0. 67U／mg](0. 8g)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1−2:1)により精製して、標記化合物(25. 0g、収率85%)を得た。

[0235] 得られた(2R)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−3−n−ヘキサノイルオキシ−2−メチル−1−プロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OF(0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 ヘキサン:2−プロパノール, 70:30、流速 0. 5mL／min]で分析し、光学純度(85%ee)を決定した。2S体の保持時間が8. 2分であり、2R体の保持時間が10. 5分であった。

$[\alpha]_D$ -8.5 (c 1.86, $CHCl_3$);

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (br s, 1H), 3.70−3.55(m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.40−1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ (Liquid Film) : 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076;

MS (FAB) m/z : 304($(M+H)^+$).

(1b) (2S)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−3−n−ヘキサノイルオキシ−2−メチル−1−プロパナール

参考例1(1a)で得られた(2R)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−3−n−ヘキサノイルオキシ−2−メチル−1−プロパノール(30. 7g、0. 101mol)の塩化メチレン(600mL)溶液に、モレキュラーシーブ4A(220g)及び塩化クロム酸ピリジニウム(43. 6g、0. 202mol)を氷冷下加え、室温で2時間撹拌した。反応液にエーテルを加え、ろ過し、ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1−5:1)により精製して、標記化合物(28. 8g、収率95%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 9.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.46 Hz), 1.70−1.55 (m, 2H), 1.45

(s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ (Liquid Film) : 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078;

MS (FAB) m/z : 302($(M+H)^+$).

(1c)ヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩

1-メチルピロール(21. 4g、264mmol)に、35%ホルムアルデヒド水溶液(20. 8mL、264mmol)とジメチルアミン塩酸塩(22. 7g、278mmol)の混合物を、氷冷撹拌下、1時間30分間かけて加え、室温で6時間撹拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(150mL)とエーテルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 10:1)により精製して、2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルピロール(31. 5g、収率86%)を得た。2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルピロール(30. 0g、217mmol)のエタノール(220mL)溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル(16. 2mL、260mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(220mL)を加え、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、ヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(55. 3g、収率91%)を得た。

[0236] ヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(55. 3g、198mmol)をアセトニトリル(400mL)に懸濁し、トリフェニルホスフィン(62. 2g、237mmol)を加え、80℃で10時間撹拌した。冷却後、減圧下、約1/2に濃縮し、酢酸エチル(200mL)を加え、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(77. 1g、収率81%)を得た。

[0237] (1d) (2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテン

参考例1(1c)で得られたヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩(58. 0g、120mmol)をテトラヒドロフラン(300mL)に懸濁し、氷冷撹拌下、カリウムt-ブトキシド(13. 5g、120mmol)のテトラヒドロフラン(180mL)溶液を30分間かけて加え、さらに氷冷下80分間撹拌した。この反応液に、参考例1(1b)で

られた(2S)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−3−n−ヘキサノイルオキシ−2−メチル−1−プロパナール(30.3g、101mmol)のテトラヒドロフラン(120mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、水及び酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 9:1)により精製して、標記化合物(37.0g、収率97%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.60 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.30-6.26 (m, 2H), 6.27 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 3.2Hz), 6.08 (t, 1H, J = 3.2Hz), 5.99 (d, 1H, J =16.1 Hz), 5.58 (d, 1H, J = 12.5 Hz) 5.04 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.34-4.16 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.67-1.22 (m, 36H), 0.92-0.87 (s, 6H);

MS (EI) m/z : 280($M^+$), 249, 224, 193(base), 164, 149, 132, 108, 94, 57.

(1e)(4R)−4−メチル−4−[2−(1−メチルピロール−2−イル)エテニル]−1,3−オキサゾリジン−2−オン

参考例1(1d)で得られた(2R)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−1−n−ヘキサノイルオキシ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)−3−ブテン(37.0g、97.8mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)及びメタノール(100mL)混合液に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して、粗生成物(28.8g、収率定量的)を得た。この粗生成物のテトラヒドロフラン(320mL)溶液に、カリウムt−ブトキシド(13.2g、117mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液を氷冷下10分間かけて加え、同温度下で20分間撹拌した。反応液に酢酸(6.7mL、117mmol)を加えて中和し、減圧下濃縮して、水及び酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1−1:2)によ

り精製して、標記化合物(20. 3g、収率定量的)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.67 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.36 (dd, 1H, J =3.7, 1.5Hz), 6.31 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.14-6.10 (m, 2H), 6.07 (br d, 1H, J = 3.6Hz), 5.99 (d, 1H, J =15.7 Hz), 5.65 (d, 1H, J = 12.2 Hz) 5.46 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.31 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H);

MS (EI) m/z : 206($M^+$, base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77.

(1f) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

10%パラジウム-炭素(2. 02g、50%含水)をメタノール(40mL)に懸濁し、参考例1(1e)で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(20. 3g、97. 8mmol)のメタノール(360mL)溶液を加え、水素雰囲気下、室温で60分間撹拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:2)により精製して、標記化合物(18. 0g、収率88%))を得た。

[0238] 得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OJ(0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n-ヘキサン:2-プロパノール, 70:30、流速 1. 0mL/min]で分析し、光学純度(75%ee)を決定した。4S体の保持時間が12. 5分であり、4R体の保持時間が15. 5分であった。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.58 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.05 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88 (br d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.15 (br s, 1H), 4.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr) : 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495, 1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656;

MS (EI) m/z : 208($M^+$), 108(base), 94, 81, 56, 42.

(1g) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オー

ル 1／2D−(−)−酒石酸塩

参考例1(1f)で得られた(4R)−4−メチル−4−[2−(1−メチルピロール−2−イル)エチル]−1, 3−オキサゾリジン−2−オン(17. 9g、86. 0mmol)をテトラヒドロフラン(250mL)及びメタノール(125mL)混合液に溶解し、5規定水酸化カリウム水溶液(125mL)を加え、4日間加熱還流した。冷却後、反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール(260mL)に溶解し、D−(−)−酒石酸(6. 45g、43. 0mmol)を加えて2時間撹拌した後、析出した結晶をろ取して粗結晶(20. 7g)を得た。粗結晶(18. 7g)をエタノール(370mL)と水(37mL)の混合溶媒から再結晶し、得られた結晶を再度エタノール(300mL)と水(30mL)の混合溶媒から再結晶し、さらに得られた結晶を再度エタノール(240mL)と水(24mL)の混合溶媒から再結晶して、無色鱗片状晶として標記化合物(10. 5g、収率53%)を得た。

[0239] 得られた標記化合物の光学純度は、以下のようにして決定した。

[0240] 得られた(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタン−1−オール 1／2D−(−)−酒石酸塩(41. 4mg、0. 16mmol)を塩化メチレン(1. 6mL)に懸濁し、ジ−t−ブチルジカルボナート(0. 176g、0. 810mmol)、トリエチルアミン(0. 225mL、1. 62mmol)及び4−ジメチルアミノピリジン(2. 0mg、0. 016mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:2−2:1)により精製して、(4R)−4−メチル−4−[2−(1−メチルピロール−2−イル)エチル]−1, 3−オキサゾリジン−2−オン(17. 7mg、収率53%)を得た。

[0241] 得られた(4R)−4−メチル−4−[2−(1−メチルピロール−2−イル)エチル]−1, 3−オキサゾリジン−2−オンは、参考例(1f)と同様に、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OJ](0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n−ヘキサン:2−プロパノール, 70:30、流速 1. 0mL／min]で分析し、光学純度(99. 7%ee)を決定した。

Mp : 198−199 ℃;

$[\alpha]_D$ −13.3 (c 1.00, $H_2O$);

$^1$H NMR ($CD_3OD$,400MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 5.91 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 2.3 Hz), 5.82 (br d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.32 (s, 1H), 3.61 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H, J = 13.8, 9.4, 7.6 Hz), 1.88 (ddd, 1H, J = 13.8, 11.0, 6.3 Hz), 1.28 (s, 3H);

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr) : 3480, 3430, 2926, 2834, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690;

MS (FAB) m/z : 183($(M+H)^+$; free体);

元素分析値($C_{10}H_{18}N_2O \cdot 1/2C_4H_6O_5$として%),

計算値 : C : 56.01, H : 8.23 , N : 10.89;

実測値 : C : 55.81, H : 8.22 , N : 10.89.

(1h)(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン

参考例1(1g)で得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(-)-酒石酸塩(3.98g、15.5mmol)を塩化メチレン(50mL)及び水(12.5mL)の混合液に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液(97%水酸化ナトリウム3.20gを水12.5mLに溶解)を加え、室温で20分間撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン(78mL)に溶解し、トリエチルアミン(21.5mL、155mmol)、無水酢酸(7.30mL、77.4mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.189g、1.55mmol)を加え、室温で1時間撹拌した後、メタノールを加えて反応を止め、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル及び水を加え分液した。得られた有機相を分離し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、標記化合物(4.23g、収率定量的)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.54(t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.39 (br s, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H),

1.38 (s, 3H);

MS (FAB) m/z : 267($(M+H)^+$), 266($M^{+\cdot}$).

(参考例2) (2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−エチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタン

(2a) (2R)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−2−エチル−3−n−ヘキサノイルオキシ−1−プロパノール

2−t−ブトキシカルボニルアミノ−2−エチルプロパン−1, 3−ジオール(52. 9g、241 mmol)をイソプロピルエーテル(1. 0L)に懸濁し、ヘキサン酸ビニルエステル(41. 0mL、254mmol)及びリパーゼ[Immobilized lipase from Pseudomonas sp., TOYOBO社製、0. 67U／mg](2. 1g)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 7:1−4:1−2:1)により精製して、標記化合物(66. 8g、収率87%)を得た。

[0242] 得られた(2R)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−2−エチル−3−n−ヘキサノイルオキシ−1−プロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OF(0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 ヘキサン:2−プロパノール, 80:20、流速 0. 5 mL／min]で分析し、光学純度(93%ee)を決定した。2S体の保持時間が7. 4分であり、2R体の保持時間が7. 9分であった。

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 4.76 (br s, 1H), 4.24 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 6H);

MS (FAB) m/z : 340($(M+Na)^+$), 318($(M+H)^+$).

(2b) (2S)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−2−エチル−3−n−ヘキサノイルオキシ−1−プロパナール

参考例2(2a)で得られた(2R)−2−t−ブトキシカルボニルアミノ−2−エチル−3−n−ヘキサノイルオキシ−1−プロパノール(66. 7g、210mmol)の塩化メチレン(700mL)溶液に、モレキュラーシーブ4A(117g)及び重クロム酸ピリジニウム(117g、311mmol)を氷冷下加え、室温で2時間撹拌した。反応液にエーテルを加え、ろ過し、ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1−

5:1)により精製して、標記化合物(45. 9g、収率69%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 9.34, (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.60 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 4.40 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 2.28 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.81 (t, 3H, J = 7.3 Hz);

MS (FAB) m/z : 338($(M+Na)^+$), 316($(M+H)^+$).

(2c) (2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-1-n-ヘキサノイルオキシ-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテン

参考例1(1c)で得られたヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩及び参考例2(2b)で得られた(2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-エチル-1-プロパナールを出発原料として、参考例1(1d)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率69%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.61-6.54 (m, 1H), 6.39-6.21 (m, 2H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.89-5.37 (m, 1H), 4.39-4.20 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 3H), 2.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.23 (m, 17H), 0.97-0.85 (t, 6H, J = 7.3 Hz);

MS (FAB) m/z : 392($M^+$).

(2d) (4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例2(2c)で得られた(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-1-n-ヘキサノイルオキシ-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテンを出発原料として、参考例1(1e)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率74%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.66-6.57 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.30-4.15 (m, 2H,) 3.55-3.50 (m, 計3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H);

MS (EI) m/z : 220($M^+$).

(2e) (4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例2(2d)で得られた(4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)

エテニル]−1, 3−オキサゾリジン−2−オンを出発原料として、参考例1(1f)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率96%)を得た。得られた(4R)−4−エチル−4−[2−(1−メチルピロール−2−イル)エチル]−1, 3−オキサゾリジン−2−オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OJ-H(0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n−ヘキサン:2−プロパノール, 60:40、流速 1. 0mL／min]で分析し、光学純度(94%ee)を決定した。2S体の保持時間が8. 5分であり、2R体の保持時間が11. 3分であった。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.58 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.06 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.54 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

IR $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ (liquid film) : 3270, 2969, 2938, 1748, 1495, 1400, 1302, 1271, 1049, 709;

MS (EI) m/z : 222($M^+$).

(2f) (2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−エチル−4−(1−メチルピロール−2−イル)ブタン

参考例2(2e)で得られた(4R)−4−エチル−4−[2−(1−メチルピロール−2−イル)エチル]−1, 3−オキサゾリジン−2−オンを出発原料として、参考例1(1g)、(1h)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率77%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52 (dd, 2H, J = 8.8, 8.3Hz), 2.17-1.72 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J = 7.3Hz);

MS (FAB) m/z : 281($(M+H)^+$).

(参考例3) (2R)−1−アセトキシ−2−アセチルアミノ−2−メチル−4−(1−エチルピロール−2−イル)ブタン

(3a)ヨウ化(1−エチルピロール−2−イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩

1−エチルピロール(10. 0g、105mmol)に、35%ホルムアルデヒド水溶液(9. 0mL、105mmol)とジメチルアミン塩酸塩(9. 0g、110mmol)の混合物を、氷冷撹拌

下、1時間30分間かけて加え、室温で6時間撹拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(150mL)とエーテルを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 9:1)により精製して、2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-エチルピロール(15.6g、収率97%)を得た。

[0243] 2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-エチルピロール(15.6g、102mmol)のエタノール(150mL)溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル(7.7mL、124mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(150mL)を加え、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、ヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(20.0g、収率66%)を得た。

[0244] ヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(20.0g、68.0mmol)をアセトニトリル(200mL)に懸濁し、トリフェニルホスフィン(22.0g、83.9mmol)を加え、80℃で9時間撹拌した。冷却後、減圧下、約1/2に濃縮し、酢酸エチル(100mL)を加え、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(27.5g、収率81%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 6H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.10 (d, 2H, J = 13.9Hz), 3.35 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(3b) (2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)-1-n-ヘキサノイルオキシ-3-ブテン

参考例3(3a)で得られたヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩(19.8g、39.8mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁し、氷冷撹拌下、カリウムt-ブトキシド(4.47g、39.8mmol)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液を30分間かけて加え、さらに氷冷下1時間30分撹拌した。次いで、参考例1(1b)で得られた(2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-3-プロパナール(10.0g、33.2mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下1時間30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、水及び酢酸エチルを

加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 4:1)により精製して、標記化合物(11. 7g、収率90%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.67-6.62 (m, 2H), 6.42-6.36 (m, 1H,), 6.31-6.26 (m, 3H), 6.13-6.08 (m, 2H), 6.02-5.96 (m, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.35-4.08 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.48-1.24 (m, 38H), 0.93-0.86 (m, 6H).

(3c) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エテニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例3(3b)で得られた(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)-1-n-ヘキサノイルオキシ-3-ブテン(11. 7g、29. 8mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)及びメタノール(40mL)の混合液に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(40mL)を加え、室温で1時間30分間撹拌した。反応液に酢酸(1. 5mL)を加えて反応を止め、水と酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して、粗生成物(8. 7g)を得た。粗生成物(8. 7g)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、カリウムt-ブトキシド(4. 0g、35. 6mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を氷冷下10分間かけて加え、同温度下で1時間撹拌した。反応液に酢酸(2mL)を加えて中和し、減圧下濃縮して、水及び酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:2)により精製して、標記化合物(5. 7g、収率86%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.73-6.65 (m, 2H), 6.52-6.46 (m, 1H,), 6.36-6.29 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 2H), 6.05-5.97 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 2H), 4.31-4.09 (m, 4H), 3.97-3.83 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 6H).

(3d) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

10%パラジウム−炭素(500mg、50%含水)をエタノール(10mL)に懸濁し、参考例3(3c)で得られた(4R)−4−メチル−4−[2−(1−エチルピロール−2−イル)エテニル]−1,3−オキサゾリジン−2−オン(5.7g、25.9mmol)のエタノール(50mL)溶液を加え、水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応液中のパラジウム−炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル,3:7)により精製して、標記化合物(5.0g、収率87%)を得た。

[0245] 得られた(4R)−4−メチル−4−[2−(1−エチルピロール−2−イル)エチル]−1,3−オキサゾリジン−2−オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralPak OJ(0.46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n−ヘキサン:2−プロパノール,70:30、流速1.0mL/min]で分析し、光学純度(84%ee)を決定した。4S体の保持時間が7.5分であり、4R体の保持時間が8.3分であった。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ 6.66-6.63 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.84 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(3e)(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−(1−エチルピロール−2−イル)ブタン−1−オール 1/2D−(−)−酒石酸塩

参考例3(3d)で得られた(4R)−4−メチル−4−[2−(1−エチルピロール−2−イル)エチル]−1,3−オキサゾリジン−2−オン(4.90g、22.0mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)及びメタノール(40mL)の混合液に溶解し、5.5規定水酸化カリウム水溶液(40mL)を加え、4日間加熱還流した。冷却後、反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール200mLに溶解し、D−(−)−酒石酸塩(1.59g、10.5mmol)のエタノール(20mL)溶液を加えて4時間放置した後、析出した粗結晶をエタノール(100mL)と水(10mL)の混合溶媒から再結晶した。得られた結晶を再度エタノール(50mL)と水(5mL)の混合溶媒から再結晶し、無色板状晶として標記化合物(2.80g、収率37%)を得た。

[0246] 得られた(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−(1−エチルピロール−2−イル)ブタン−1−

オール 1／2D－(－)－酒石酸塩(55. 5mg、0. 160mmol)を塩化メチレン(1. 6mL)に懸濁し、ジ－t－ブチルジカルボナート(0. 17g、0. 78mmol)、トリエチルアミン(0. 22mL、1. 58mmol)及び4－ジメチルアミノピリジン(3. 0mg、0. 025mmol)を加え、室温で20分間撹拌した。水と酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1)により精製して、(4R)－4－メチル－4－[2－(1－エチルピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－2－オン(18. 0mg、収率58%)を得た。

[0247] 得られた(4R)－4－メチル－4－[2－(1－エチルピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－2－オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralPak OJ](0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n－ヘキサン:2－プロパノール, 70:30、流速1. 0mL／min]で分析し、光学純度(99. 9%ee)を決定した。

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$,400MHz) : δ 6.58-6.54 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.27 (s, 3H).

(3f) (2R)－1－アセトキシ－2－アセチルアミノ－2－メチル－4－(1－エチルピロール－2－イル)ブタン

参考例3(3e)で得られた(2R)－2－アミノ－2－メチル－4－(1－エチルピロール－2－イル)ブタン－1－オール 1／2D－(－)－酒石酸塩(2. 70g、7. 80mmol)の塩化メチレン(30mL)溶液に、トリエチルアミン(17. 0mL、122mmol)、無水酢酸(7. 6mL、80. 4mmol)及び4－ジメチルアミノピリジン(20mg、0. 16mmol)を加え、室温で3時間30分間撹拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、標記化合物(2. 2g、収率96%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$,400MHz) : δ 6.62-6.59 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.34 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.85 (q,

2H, J = 7.3 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.38 (s, 3H),1.37 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(参考例4)4-(3, 4-ジメチルフェニル)酪酸

臭化[2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウム塩(99. 2g、224mmol)をテトラヒドロフラン(200mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、カリウムt-ブトキシド(25. 1g、224mmol)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間撹拌した。3, 4-ジメチルベンズアルデヒド(20. 2g、151mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液を20分間かけて加え、氷冷下20分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 15:1-10:1)により精製して、粗精製物(29. 9g)を得た。得られた粗精製物(29. 9g)のメタノール(300mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(3. 01g、50%含水)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1)により精製して、[1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニル)]プロパン(29. 6g、収率98%)を得た。得られた[1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニル)]プロパン(29. 6g、134. 4mmol)のテトラヒドロフラン(250mL)溶液に、水(250mL)を加え、室温撹拌下、OXONE(TM)(248g、403mmol)を20分間かけて加え、室温で18時間撹拌した。不溶物を濾別し、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH11とし、エーテルを加え分液した。水相に1規定塩酸水溶液を加えpH2とし、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(26. 1g、収率98%)を得た。

[0248] (参考例5)4-(2, 3-ジメチルフェニル)酪酸

2, 3-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率87%)を得た。

[0249] (参考例6)4-(2, 4-ジメチルフェニル)酪酸

臭化(2-カルボキシエチル)トリフェニルホスホニウム塩(150g、361mmol)をテトラヒドロフラン(500mL)に懸濁し、2,4-ジメチルベンズアルデヒド(55.4mL、397mmol)を加え、窒素雰囲気下、カリウムt-ブトキシド(81.1g、722mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液を10分間かけて加え、氷冷下3時間撹拌した。反応液に水を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、8規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH11とし、エーテルを加え分液した。水相に12規定塩酸水溶液を加えpH2とし、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル,10:1-6:1)により精製して、4-(2,4-ジメチルフェニル)-3-ブテン酸(37.0g、収率54%)を得た。得られた4-(2,4-ジメチルフェニル)-3-ブテン酸(37.0g、195mmol)のメタノール(400mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(7.96g、50%含水)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル,10:1)により精製して、標記化合物(64.4g、収率84%)を得た。

[0250] (参考例7)4-(4-t-ブチルフェニル)酪酸

4-t-ブチルベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率85%)を得た。

[0251] (参考例8)4-(4-イソプロピルフェニル)酪酸

4-イソプロピルベンズアルデヒドを用いて、参考例6と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率34%)を得た。

[0252] (参考例9)4-(4-シクロプロピルフェニル)酪酸

シクロプロピルベンゼン(25.0g、212mmol)のクロロホルム(430mL)溶液に、-78℃撹拌下、臭素(12.5mL、244mmol)を滴下し、そのまま45分間撹拌した。反応溶液に-78℃で10%亜硫酸ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン)により精製して、1-ブロモ-4-シクロプロピルベンゼン(35.5g、収率85%)を

得た。得られた1−ブロモ−4−シクロプロピルベンゼン(35.5g、180mol)のピペリジン(345mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5.33g、4.61mmol)及び3−ブチン−1−オール(31.5g、450mmol)を加え、窒素雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び1規定塩酸水溶液を加えて分液した。得られた有機相を分離し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 4:1−3:1)により精製して、4−(4−シクロプロピルフェニル)ブト−3−イン−1−オール(30.2g、収率90%)を得た。得られた4−(4−シクロプロピルフェニル)ブト−3−イン−1−オール(27.8g、149mmol)をメタノール(300mL)に6規定硫酸水溶液(250mL)を加え、6時間加熱還流した。放冷後、反応液のメタノールを減圧留去したのち、酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 4:1−2:1)により精製して、1−(4−シクロプロピルフェニル)−4−ヒドロキシブタン−1−オン(18.7g、収率61%)を得た。得られた1−(4−シクロプロピルフェニル)−4−ヒドロキシブタン−1−オン(17.5g, 85.8mmol)のエチレングリコール(90mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(10.4mL)及び水酸化カリウム(14.4g)を加え、180℃で6時間加熱還流した。反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 5:1−3:1)により精製して、4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタン−1−オール(15.8g、収率97%)を得た。得られた4−(4−シクロプロピルフェニル)ブタン−1−オール(15.7g、83.0mmol)のアセトニトリル(300mL)溶液に、TEMPO(2, 2, 6, 6−テトラメチルピペリジン1−オキシル フリーラジカル)(905mg, 5.79mmol)及びリン酸水素ナトリウム緩衝液(300mL、0.67M、pH6.7)を加え、35℃で10分間撹拌した。反応溶液に亜塩素酸ナトリウム水溶液(16.4g、水80mL)を加えたのち、さらに2%次亜塩素酸水溶液(42.3mL)を滴下し、そのまま35℃で2時間撹拌した。反応溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(250

mL)を加え、それを亜硫酸ナトリウム(30g)を加えた氷水(300mL)に注ぎこみ、そのまま5分間撹拌した。エーテルを加え分液した。水相を取り、濃塩酸を加えて酸性にし、エーテルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、白色固体として4-(4-シクロプロピルフェニル)酪酸(15.8g、収率88%)を得た。

[0253] (参考例10)4-(4-フルオロフェニル)酪酸

4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、参考例6と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率71%)を得た。

[0254] (参考例11)4-(4-トリフルオロメチルフェニル)酪酸

4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率53%)を得た。

[0255] (参考例12)4-(4-シアノフェニル)酪酸

4-シアノベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率79%)を得た。

[0256] (参考例13)4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)酪酸

臭化[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウム塩(28.2g、63.8mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、カリウムt-ブトキシド(7.15g、63.8mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間撹拌した。4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド(8.2mL、60.6mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液を20分間かけて加え、氷冷下20分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル,15:1-10:1)により精製して、粗精製物(14.9g)を得た。得られた粗精製物(14.9g)のエタノール(100mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(5.00g、50%含水)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル,10:1)により精製して、[1-(1,3-ジ

オキソラン−2−イル)−3−(4−メトキシ−3−メチルフェニル)]プロパン(12. 8g、収率85%)を得た。得られた[1−(1, 3−ジオキソラン−2−イル)−3−(4−メトキシ3−メチルフェニル)]プロパン(12. 8g、54. 0mmol)のTHF(200mL)溶液に、3N塩酸水溶液(100mL)を滴下して2時間撹拌した。反応溶液に水(400mL)及び酢酸エチル(300mL)を加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタンアルデヒド(8. 42g、81%)を得た。4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタンアルデヒド(8. 42g、43. 8mmol)のジオキサン(100mL)溶液に、氷冷しながらスルファミン酸(7. 8g、0. 08mol)水溶液50mL、亜塩素酸ナトリウム(9. 2g、0. 10mol)水溶液(50mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液にエチルエーテル(200mL)を加え分液した。水相を1N塩酸でpH3−4とした後、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)酪酸を(5. 38g、収率60%)を得た。

[0257] (試験例)

(試験例1)

ラット末梢血リンパ球数の測定

(1)LEWラット(雄、5週齢、日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。1群5匹のラットを用いた。

[0258] (2)化合物の投与

化合物は1%トラガント液(溶媒)に懸濁した。化合物懸濁液を、ラットの体重1kgあたり5mLの割合で強制経口投与した。

なお、正常群には化合物懸濁液の代わりに溶媒を投与した。

[0259] (3)末梢血リンパ球数の測定方法

溶媒あるいは化合物懸濁液投与後3時間において、エーテル麻酔下で下大静脈より採血を行い、EDTA入りチューブに移した。

[0260] 採取した血液について血液学検査装置でリンパ球の絶対数を測定した。正常群のリンパ球数を100%としたときの被験化合物によるリンパ球数減少作用を相対値(%)

で算出した。

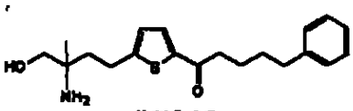
[0261]

| 化合物 | リンパ球数（正常値を１００％とした相対値）（％） |
|---|---|
| 実施例１ | ８ |
| 実施例１１ | １１ |
| 比較化合物１ | ３０ |
| 比較化合物２ | ３１ |

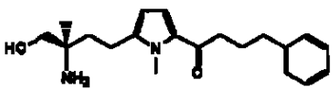
本発明の化合物は優れた活性を示した。

[0262] なお、比較化合物1は、特開2002−167382号公報に記載の化合物（例示化合物番号1−1344、実施例19）であり、比較化合物2は、特開2003−267950号公報に記載の化合物の光学活性体（例示化合物番号1−1082）である。

[0263] [化31]



比較化合物１



比較化合物２

[0264] ラット末梢血リンパ球数の測定$ID_{50}$（mg／kg）

溶媒あるいは複数の用量の化合物懸濁液を投与し、各用量におけるリンパ球数を測定した。

各用量の化合物投与群における抑制率を下記式により算出した。

[0265] 抑制率（％）＝{1−（化合物投与群のリンパ球数／溶媒投与群のリンパ球数）}×100

上記抑制率として50％の値を与える化合物の用量を、$ID_{50}$値として算出した。

[0266]

| 化合物 | $ID_{50}$（mg／kg） |
|---|---|
| 実施例１ | ０．２１ |
| 実施例２ | ０．４２ |
| 実施例１１ | ０．３９ |
| 比較化合物２ | ０．７８ |

（試験例2）

ラット体内動態(1mg／kg投与)

(1)LEWISラット(雄、6週齢、日本チャールス・リバー株式会社)を1週間馴らし飼育後に使用した。各化合物に1ー3匹のラットを用いた。

[0267] (2)化合物の投与

化合物は、4%(w／v)スルホブチルエーテルβーシクロデキストリンの生理食塩水溶液に溶解した。溶解した化合物を、ラットの体重1kg当たり2mLの割合で金属製ゾンデを用いて胃内に強制投与した。

[0268] (3)血液中化合物濃度の測定方法

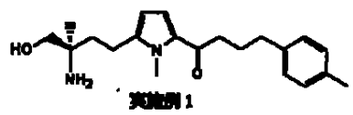
化合物投与後所定の時間にエーテル麻酔下、凝血阻止剤としてヘパリンを使用して頚静脈より0．1mL／匹／時点の採血を行なった。採血後の血液は速やかにメタノール処理を行い、測定用に処理が施されるまで冷凍保存した。得られた血液試料は、固相抽出による処理の後、高速液体クロマトグラフ四重極型質量分析装置により、血液中化合物濃度を測定した。得られた血液中濃度より、薬物動態解析ソフト(Win nonlin Professional)を用いて、各種薬物動態パラメーターを算出した。

[0269]

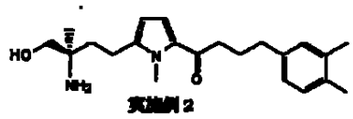
| 化合物 | AUC (0－24h) (ng／mL·h) | Cmax (ng／mL) | T1／2 (h) |
|---|---|---|---|
| 実施例1 | 288 | 19．4 | 15．6 |
| 実施例2 | 123 | 8．4 | 8．50 |
| 実施例11 | 71．7 | 5．38 | 6．04 |

上記試験結果から、本発明の医薬組成物が良好な体内動態を示すことがわかる。

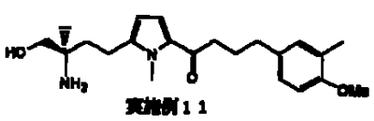
[0270] [化32]



実施例1



実施例2

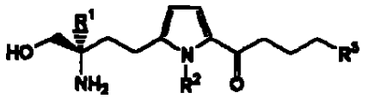


実施例11

# 請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(I)

[式中、

$R^1$は、メチル基又はエチル基を示し、$R^2$は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物。

[2] $R^1$が、メチル基である、請求項1に記載の医薬組成物。

[3] $R^2$が、メチル基である、請求項1又は請求項2に記載の医薬組成物。

[4] $R^3$が、低級アルキル基、シクロアルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[5] $R^3$が、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[6] $R^3$が、メチル基及びメトキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[7] 下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物:

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]

ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3, 4−ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール、

(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール及び

(2R)−2−アミノ−2−メチル−4−{1−メチル−5−[4−(3−メチル−4−メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール−2−イル}ブタン−1−オール。

[8] 薬理上許容される塩がフマル酸塩である、請求項1乃至請求項7から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[9] 末梢血リンパ球数減少作用を有することを特徴とする請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[10] 末梢血リンパ球数減少剤である請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[11] 末梢血リンパ球数の増加を抑制することを特徴とする請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[12] 末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病の治療又は予防のための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[13] 末梢血リンパ球数を減少させることにより症状を改善できる疾病の予防又は治療のための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[14] 末梢血リンパ球数減少作用による免疫抑制効果を示すことを特徴とする請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[15] 皮膚移植又は臓器移植での拒絶反応を抑制するための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[16] 自己免疫疾患の予防又は治療のための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[17] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される1種又は2種以上である請求項16に記載の医薬組成物。

[18] ヒト成人への有効成分の投与量が0.0001mg／kg／day乃至1mg／kg／dayであり経口投与することを特徴とする請求項1乃至請求項17から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

# DESCRIPTION

## AMINO ALCOHOL COMPOUND

[TECHNICAL FIELD]

The present invention relates to an amino alcohol compound having superior immunosuppressive activity or a pharmacologically acceptable salt thereof, and to a pharmaceutical composition having peripheral blood lymphocyte count lowering activity that demonstrates superior physical properties and pharmacokinetics.

[BACKGROUND ART]

Conventionally in the treatment of immunity-related diseases such as rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases, anti-inflammatory drugs such as steroids have been used against inflammatory reactions caused by an abnormal immune response. However, this treatment is merely a nosotropic therapy, and does not constitute a fundamental cure.

In addition, whilst abnormalities of the immune system have also been reported to be involved in the onset of diabetes and nephritis (see, for example, Non-Patent Document 1), a drug has yet to be developed capable of correcting these abnormalities.

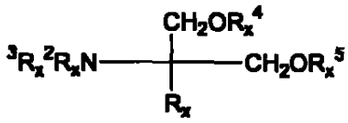
On the other hand, development of a method for suppressing the immune response is extremely important for preventing rejection reactions during organ and cell transplants, and for treating and preventing various autoimmune diseases. However, conventionally known immunosuppressants such as Cyclosporin A (CsA) and Tacrolimus (TRL) are known to demonstrate toxicity to the kidneys and liver, and although therapies combining their use with steroids are widely used to diminish such adverse side effects, these drugs are still unable to demonstrate adequate immunosuppressive effects without causing adverse side effects.

In view of these circumstances, attempts have been made to discover compounds having low toxicity and superior immunosuppressive activity.

The following lists examples of known immunosuppressants.

(1) A compound of the general formula (a) is known as an immunosuppressant (see, for example, Patent Document 1):

[Chemical Formula 1]



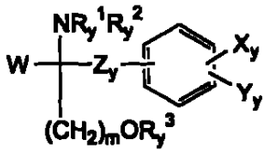
(a)

{in compound (a), $R_x$ represents an optionally substituted, linear or branched carbon chain [which may have a double bond, triple bond, oxygen, sulfur, $-N(R_x^6)-$ group (wherein $R_x^6$ represents hydrogen), optionally substituted arylene or optionally substituted heteroarylene, and may have optionally substituted aryl, optionally substituted cycloalkyl or optionally substituted heteroaryl on the end of said chain]; and $R_x^2$, $R_x^3$, $R_x^4$ and $R_x^5$ may be the same or different and represent hydrogen or alkyl}.

Although compound (a) of the prior art has as essential substituents two oxymethyl groups substituted on the same carbon atom (namely, $-CH_2OR_x^4$ and $-CH_2OR_x^5$), the compound of the present invention differs from compound (a) in that it has a $-CH_2OH$ group and a methyl or ethyl group substituted on the same carbon atom as the corresponding groups thereto.

(2) A compound of the general formula (b) is known as an immunosuppressant (see, for example, Patent Document 2):

[Chemical Formula 2]



(b)

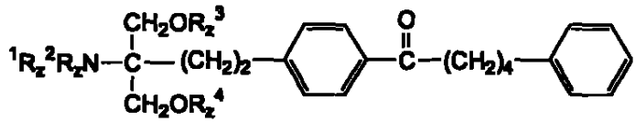
[in compound (b), $R_y^1$, $R_y^2$ and $R_y^3$ represent a hydrogen atom or the like, W represents a hydrogen atom, an alkyl group or the like, $Z_y$ represents a single bond or an alkylene group; $X_y$ represents a hydrogen atom or an alkoxy group, and $Y_y$ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an alkoxy group, an acyl group, an acyloxy group, an amino group, an acylamino group or the like].

Although it is essential that compound (b) has a phenyl group in its basic backbone, the compound contained in the pharmaceutical composition of the present invention differs from compound (b) in that the corresponding group is a heterocyclic group in the form of a pyrrole group having a substituent on the nitrogen atom.

Moreover, a compound having a structure that resembles the structure of the compound contained in the pharmaceutical composition of the present invention is not disclosed whatsoever in this publication.

(3) A compound of the general formula (c) is known as an immunosuppressant (see, for example, Patent Document 3):

[Chemical Formula 3]



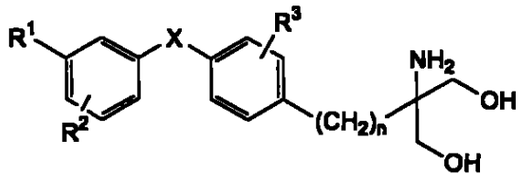
(c)

[in compound (c), $R_z^1$, $R_z^2$, $R_z^3$ and $R_z^4$ may be the same or different, and represent a hydrogen atom or an acyl group].

Although compound (c) has two oxymethyl groups (namely, $-CH_2OR_z^3$ and $-CH_2OR_z^4$) substituted on the same carbon atom as essential substituents, the compound of the present invention differs from compound (c) in that it has a $-CH_2OH$ group and a methyl or ethyl group substituted on the same carbon atom as the corresponding groups thereto. In addition, although compound (c) has an essential group in the form of a phenyl group between the $-(CH_2)_2-$ group and $-CO-(CH_2)_4-$ group in the basic backbone thereof, the compound contained in the pharmaceutical composition of the present invention differs from compound (c) in that the corresponding group is a heterocyclic group in the form of a pyrrole group having a substituent on the nitrogen atom.

(4) A compound of the general formula (d) is known as an immunosuppressant (see, for example, Patent Documents 4 and 5):

[Chemical Formula 4]



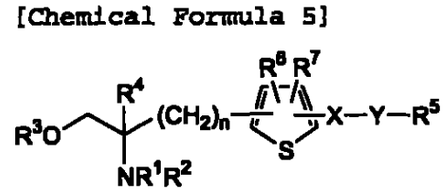
(d)

[in compound (d), $R^1$ represents a halogen atom, a trihalomethyl group, a hydroxyl group, a lower alkyl group having 1 to 7 carbon atoms, a phenoxymethyl group or the like; $R^2$ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a trihalomethyl group or the like; X represents O, S, SO or $SO_2$; and n represents an integer of 1 to 4].

Although compound (d) has two oxymethyl groups ($-CH_2OH$) substituted on the same carbon atom as essential substituents, the compound of the present invention differs from compound (d) in that it has a $-CH_2OH$ group and a methyl or ethyl group substituted on the same carbon atom as the corresponding groups thereto. In addition, although compound (d) has a substituted phenyl group in its basic backbone as an essential group, the compound contained in the pharmaceutical composition differs from compound (d) in that the corresponding group is a heterocyclic group in the form of a pyrrole group having a substituent on the nitrogen atom.

On the other hand, a compound of the general formula (e) that has immunosuppressive activity is disclosed by the present applicant in Japanese Patent Application (Kokai) No. 2002-167382 (Patent Document 6):

[Chemical Formula 5]



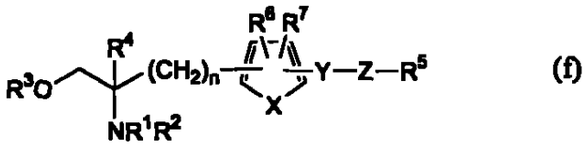
(e)

[wherein $R^1$ and $R^2$ represent a hydrogen atom or an amino protecting group; $R^3$ represents a hydrogen atom or a hydroxyl protecting group; $R^4$ represents a lower alkyl group; n represents an integer of 1 to 6; X represents an ethylene group, Y represents a $C_1$-$C_{10}$ alkylene group; $R^5$ represents an aryl group or substituted aryl group; and $R^6$ and $R^7$ represent a hydrogen

atom].

In addition, a compound of the general formula (f) that has immunosuppressive activity is disclosed by the present applicant in Japanese Patent Appication (Kokai) No. 2003-267950 (Patent Document 7):

[Chemical Formula 6]



(f)

[wherein $R^1$ and $R^2$ represent a hydrogen atom, an amino protecting group or the like; $R^3$ represents a hydrogen atom or a hydroxyl protecting group; $R^4$ represents a lower alkyl group; n represents an integer of 1 to 6; X represents an oxygen atom or an unsubstituted nitrogen atom or a nitrogen atom substituted with a lower alkyl group or the like; Y represents an ethylene group or the like; Z represents an alkylene group having 1 to 10 carbon atoms or the like; $R^5$ represents an aryl group or substituted aryl group or the like; and $R^6$ and $R^7$ represent a hydrogen atom or the like].

In view of these circumstances, it is desired to discover a pharmaceutical composition having low toxicity and superior immunosuppressive activity.

[Patent Document 1] International Publication WO94/08943 (EP627406)

[Patent Document 2] International Publication WO96/06068

[Patent Document 3] International Publication WO98/45249

[Patent Document 4] International Publication WO03/029184

[Patent Document 5] International Publication WO03/029205

[Patent Document 6] Japanese Patent Application (Kokai) No. 2002-167382

[Patent Document 7] Japanese Patent Application (Kokai) 2003-267950

[Non-Patent Document 1] Kidney International, vol.51, 94 (1997); Journal of Immunology, vol.157, 4691 (1996)

[DISCLOSURE OF THE INVENTION]

[Problem to be solved by the invention]

As a result of conducting extensive studies over many years on pharmaceutical compositions, the present inventors found a novel pharmaceutical composition having low toxicity and superior immunosuppressive activity, that is useful against rejection reactions during various organ transplants or skin transplants, autoimmune diseases or other immunity-related diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, fibrositis, skeletal myositis, arthrosteitis, osteoarthritis, dermatomyositis, scleroderma, Behcet's disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, autoimmune hepatitis, aplastic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, multiple sclerosis, autoimmune pomphus, psoriasis vulgaris, angiitis, Wegener's granuloma, uveitis, Sjogren's syndrome, idiopathic interstitial pneumonia, Goodpasture's syndrome, sarcoidosis, allergic granulomatous angiitis, bronchial asthma, myocarditis, cardiomyopathy, aortitis syndrome, postmyocardial infarction syndrome, primary pulmonary hypertension, lipoid nephrosis, membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, focal glomerular sclerosis, crescenteric nephritis, myasthenia gravis, inflammatory neuropathy, atopic dermatitis, chronic photosensitive dermatitis, hyperphotosensitivity, decubitis ulcer, Sydenham's chorea, sclerosis, adult-onset diabetes, insulin-dependent diabetes, juvenile diabetes, atherosclerosis, glomerulonephritis, IgA nephropathy, tubulointerstitial nephritis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, fulminant hepatitis, viral hepatitis, GVHD, contact dermatitis and septicemia, infections such as fungal, mycoplasma, viral and protozoan infections, cardiovascular diseases such as cardiac failure, cardiomegaly, arrhythmia, angina pectoris, cardiac ischemia,

arterial embolism, aneurysm, varix and circulatory disorders, central nervous system diseases such as Alzheimer's disease, dementia, Parkinson's disease, stroke, cerebral infarction, cerebral ischemia, depression, manic depression, schizophrenia, Huntington's chorea, epilepsy, convulsion, hyperactivity disorder, encephalitis, meningitis, anorexia and bulimia, and various diseases such as lymphoma, leukemia, polyuria, thamuria and diabetic retinopathy (and particularly against rejection reactions during various organs transplants and skin transplants, and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and atopic dermatitis).

Thus, an object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing a novel amino alcohol compound having low toxicity and superior immunosuppressive activity, a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically acceptable ester thereof.

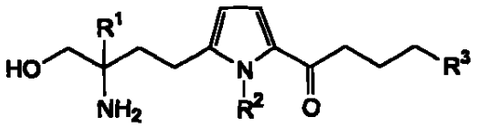
In addition, since it is desired to discover a pharmaceutical composition that is useful for diseases caused by abnormal peripheral blood lymphocyte count and so forth, a problem to be solved by the present invention is to provide a pharmaceutical composition that is useful for the aforementioned diseases, has low toxicity, and demonstrates superior physicochemical properties and superior pharmacokinetics.

[Means for solving the problem]

The present invention will be described specifically.

(1) The amino alcohol compound contained in the pharmaceutical composition of the present invention has the following general formula (I'):

[Chemical Formula 7]




(I')

(wherein $R^1$ represents a methyl group or an ethyl group, $R^2$ represents a methyl group or an ethyl group, and $R^3$ represents a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from

the group consisting of a halogen atom, a lower alkyl group, a cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a halogeno lower alkyl group, a lower aliphatic acyl group and a cyano group).

The present invention provides a pharmaceutical composition containing a compound having general formula (I'), a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically acceptable ester thereof.

(2) In (1), a compound wherein $R^1$ is a methyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof;

(3) in (1) or (2), a compound wherein $R^2$ is a methyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof;

(4) in (1) to (3), a compound wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 groups selected from the group consisting of a lower alkyl group, a cycloalkyl group and a lower alkoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof;

(5) in (1) to (3), a compound wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 groups selected from the group consisting of a lower alkyl group and a lower alkoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof;

(6) in any one selected from (1) to (3), a compound wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 groups selected from the group consisting of a methyl group and a methoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof; and,

(7) in (1), any compound selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-

dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,5-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,5-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-ethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-isopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyclopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-t-butylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methoxy-4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-fluorophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-chlorophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-trifluoromethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(2-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
- 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-

79

methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,5-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,5-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-ethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-isopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyclopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-t-butylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-fluorophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-chlorophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-trifluoromethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol and

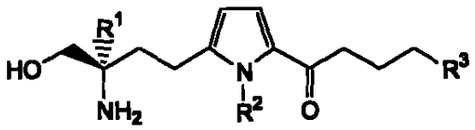
• 2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-

cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol.

In addition, the present invention includes the following inventions.

(8) A pharmaceutical composition containing a compound having the following general formula (I):

[Chemical Formula 8]



(I)

(wherein $R^1$ represents a methyl group or an ethyl group, $R^2$ represents a methyl group or an ethyl group, and $R^3$ represents a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, lower alkyl group, a cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a halogeno lower alkyl group, a lower aliphatic acyl group and a cyano group), a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically acceptable ester thereof;

(9) a pharmaceutical composition according to (8) wherein $R^1$ is a methyl group;

(10) a pharmaceutical composition according to (8) or (9) wherein $R^2$ is a methyl group;

(11) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (10) wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a lower alkyl group, a cycloalkyl group and a lower alkoxy group;

(12) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (10) wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a lower alkyl group and a lower alkoxy group;

(13) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (10) wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a methyl group and a methoxy group;

(14) a pharmaceutical composition containing any compound selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-

81

methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol and
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol;

(15) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (14) wherein the pharmacologically acceptable salt is a fumarate;

(16) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) that has peripheral blood lymphocyte count lowering activity;

(17) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) that is a peripheral blood lymphocyte count lowering agent;

(18) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) that inhibits increases in peripheral blood lymphocyte count;

(19) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) for treatment or prophylaxis of diseases caused by abnormal peripheral blood lymphocyte count;

(20) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) for prophylaxis or treatment of diseases for which symptoms can be improved by lowering peripheral blood lymphocyte count;

(21) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) that exhibits immunosuppressive effects through peripheral blood lymphocyte count lowering activity;

(22) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) for suppressing rejection reactions during skin transplants or organ transplants;

(23) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (15) for prophylaxis or treatment of autoimmune diseases;

(24) a pharmaceutical composition according to (23) wherein the autoimmune diseases are one or more types selected from the

group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, multiple sclerosis, ulcerative colitis and Crohn's disease;

(25) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (24) for administering orally at a dose of the active ingredient of 0.00042 mg/kg/day to 0.84 mg/kg/day;

(26) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (25) wherein the number of administrations is once per one to three days; and,

(27) a pharmaceutical composition according to any of (8) to (25) wherein the number of administrations is once per day.

[Effect of the invention]

A pharmaceutical composition containing an amino alcohol compound having general formula (I) or (I') of the present invention or a pharmacologically acceptable salt thereof has low toxicity and superior immunosuppressive activity, and is particularly useful as a prophylactic or therapeutic (and preferably a therapeutic) in warm-blooded animals (and particularly humans) against rejection reactions during various organ transplants or skin transplants, autoimmune diseases or other immunity-related diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, fibrositis, skeletal myositis, arthrosteitis, osteoarthritis, dermatomyositis, scleroderma, Behcet's disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, autoimmune hepatitis, aplastic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, multiple sclerosis, autoimmune pomphus, psoriasis vulgaris, angiitis, Wegener's granuloma, uveitis, Sjogren's syndrome, idiopathic interstitial pneumonia, Goodpasture's syndrome, sarcoidosis, allergic granulomatous angiitis, bronchial asthma, myocarditis, cardiomyopathy, aortitis syndrome, postmyocardial infarction syndrome, primary pulmonary hypertension, lipoid nephrosis, membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, focal glomerular sclerosis, crescenteric nephritis, myasthenia gravis,

inflammatory neuropathy, atopic dermatitis, chronic photosensitive dermatitis, hyperphotosensitivity, decubitis ulcer, Sydenham's chorea, sclerosis, adult-onset diabetes, insulin-dependent diabetes, juvenile diabetes, atherosclerosis, glomerulonephritis, IgA nephropathy, tubulointerstitial nephritis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, fulminant hepatitis, viral hepatitis, GVHD, contact dermatitis and septicemia, infections such as fungal, mycoplasma, viral and protozoan infections, cardiovascular diseases such as cardiac failure, cardiomegaly, arrhythmia, angina pectoris, cardiac ischemia, arterial embolism, aneurysm, varix and circulatory disorders, central nervous system diseases such as Alzheimer's disease, dementia, Parkinson's disease, stroke, cerebral infarction, cerebral ischemia, depression, manic depression, schizophrenia, Huntington's chorea, epilepsy, convulsion, hyperactivity disorder, encephalitis, meningitis, anorexia and bulimia, and various diseases such as lymphoma, leukemia, polyuria, thamuria and diabetic retinopathy (and particularly against rejection reactions during various organs transplants or skin transplants, and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and atopic dermatitis).

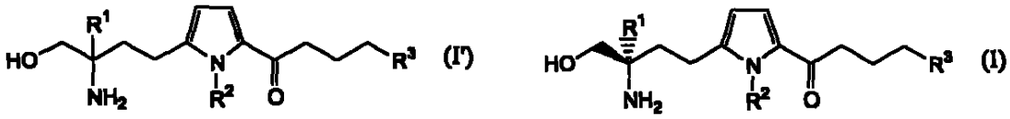
In addition, since the pharmaceutical composition of the present invention has low toxicity, demonstrates superior physical properties and superior pharmacokinetics, and demonstrates satisfactory peripheral blood lymphocyte count lowering activity through oral administration, it is useful as an oral prophylactic or oral therapeutic (and preferably an oral therapeutic) for the aforementioned autoimmune diseases and so forth, or as an oral prophylactic or oral therapeutic (and preferably an oral therapeutic) for other diseases caused by abnormal peripheral blood lymphocyte count.

[BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION]

The following provides a specific explanation of the present invention.

The amino alcohol compound serving as the active ingredient of the pharmaceutical composition of the present invention has the following general formula (I) or (I').

[Chemical Formula 9]



In the above formulae, a "halogen atom" in the definition of $R^3$ is a fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom, preferably a fluorine atom or chlorine atom, and most preferably a chlorine atom.

In the above formulae, a "lower alkyl group" in the definition of $R^2$ is a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms such as a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl or 2-ethylbutyl group, preferably an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, more preferably a methyl or ethyl group, and most preferably a methyl group.

In the above formulae, a "cycloalkyl group" in the definition of $R^3$ is a cyclic alkyl group having 3 to 6 carbon atoms such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group, preferably a cyclopropyl or cyclobutyl group, and most preferably a cyclopropyl group.

In the above formulae, a "lower alkoxy group" in the definition of $R^3$ indicates a group in which the aforementioned "lower alkyl group" is bonded to an oxygen atom, and is a linear or branched alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms such as a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy, pentoxy, isopentoxy, 2-methylbutoxy, 1-ethylpropoxy, 2-ethylpropoxy, neopentoxy, hexyloxy, 4-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-

dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy or 2,3-dimethylbutoxy group, preferably an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms, more preferably an alkoxy group having 1 or 2 carbon atoms, and most preferably a methoxy group.

In the above formulae, a "halogeno lower alkyl group" in the definition of $R^3$ indicates a group in which a halogen atom is substituted in the aforementioned "lower alkyl group", and is an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms in which a halogen atom has been substituted such as a trifluoromethyl, trichloromethyl, difluoromethyl, dichloromethyl, dibromomethyl, fluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-bromoethyl, 2-chloroethyl, 2-fluoroethyl, 2-iodoethyl, 3-chloropropyl, 4-fluorobutyl, 6-iodohexyl or 2,2-dibromoethyl group, preferably an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms in which a halogen atom has been substituted, more preferably an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms in which a halogen atom has been substituted, and most preferably a trifluoromethyl group.

In the above formulae, a "lower aliphatic acyl group" in the definition of $R^3$ is a linear or branched aliphatic acyl group having 1 to 6 carbon atoms such as a formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pivaloyl or hexanoyl group, preferably an aliphatic acyl group having 1 to 4 carbon atoms, more preferably an acetyl or propionyl group, and most preferably an acetyl group.

The aforementioned "pharmacologically acceptable salt thereof" refers to a salt of a compound having general formula (I) or (I') of the present invention since said compound has a basic group in the manner of an amino group and can be converted to a salt by reacting with acid.

Preferable examples of pharmacologically acceptable salts of a compound having general formula (I) or (I') of the present invention normally include salts of halogenated hydroacids such as hydrofluorides, hydrochlorides, hydrobromides and hydroiodides, salts of inorganic acids such as nitrates, perchlorates, sulfates and phosphates; salts of lower alkane

sulfonic acids such as methane sulfonates, trifluoromethane sulfonates and ethane sulfonates, salts of aryl sulfonic acids such as benzene sulfonates and p-toluene sulfonates, salts of organic acids such as acetates, malates, fumarates, succinates, citrates, ascorbates, tartrates, oxalates and maleates; and salts of amino acids such as glycine, lysine, arginine, ornithine, glutamates and aspartates, and more preferably salts of halogenated hydroacids.

In the present invention, a preferable salt is determined in consideration of the physical properties, solubility, hygroscopicity, thermal stability and melting point and so forth of the salt itself, and the stability when mixing with a vehicle or diluent and so forth during formulation and so forth (including not reacting with that mixture along with the physical properties, solubility, hygroscopicity, thermal stability and melting point and so forth of the preparation). A pharmacologically acceptable salt of a compound having general formula (I) or (I') serving as the active ingredient of the present invention is preferably a salt of an organic acid and more preferably a fumarate.

The aforementioned "ester" refers to an ester of a compound having general formula (I) or (I') of the present invention since said compound can be converted to an ester, an example of such an ester being an "ester of a hydroxyl group", and such esters refer to esters in which each ester residue is an "ordinary protecting group" or a "protecting group that can be cleaved by a biological method such as hydrolysis in the body".

An "ordinary protecting group" refers to protecting groups that can be cleaved by a chemical method such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis.

Preferable examples of an "ordinary protecting group" in an "ester of a hydroxyl group" include "aliphatic acyl groups" including alkanoyl groups such as a formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, 3-methylnonanoyl, 8-

methylnonanoyl, 3-ethyloctanoyl, 3,7-dimethyloctanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, 1-methylpentadecanoyl, 14-methylpentadecanoyl, 13,13-dimethyltetradecanoyl, heptadecanoyl, 15-methylhexadecanoyl, octadecanoyl, 1-methylheptadecanoyl, nonadecanoyl, eicosanoyl or heneicosanoyl group, halogenated alkyl carbonyl groups such as a chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl or trifluoroacetyl group, lower alkoxy alkyl carbonyl groups such as a methoxyacetyl group, and unsaturated alkyl carbonyl groups such as an acryloyl, propionoyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl or (E)-2-methyl-2-butenoyl group (and preferably aliphatic acyl groups having 1 to 6 carbon atoms); "aromatic acyl groups" including aryl carbonyl groups such as a benzoyl, α-naphthoyl or β-naphthoyl group, halogenated aryl carbonyl groups such as a 2-bromobenzoyl, 4-chlorobenzoyl or 2,4,6-trifluorobenzoyl group, lower alkylated aryl carbonyl groups such as a 2,4,6-trimethylbenzoyl or 4-toloyl group, lower alkoxylated aryl carbonyl groups such as a 4-anisoyl group, nitrated aryl carbonyl groups such as a 4-nitrobenzoyl or 2-nitrobenzoyl group, lower alkoxycarbonylated aryl carbonyl groups such as a 2-(methoxycarbonyl)benzoyl group, and arylated aryl carbonyl groups such as a 4-phenylbenzoyl group; "alkoxycarbonyl groups" including lower alkoxycarbonyl groups such as a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, s-butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl or isobutoxycarbonyl group, and lower alkoxycarbonyl groups substituted with a halogen atom or tri-lower alkylsilyl group such as a 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl or 2-trimethylsilyl ethoxycarbonyl group; "tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl groups" such as a tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl or 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl group; "tetrahydrofuranyl or tetrahydrothiofuranyl" groups such as a tetrahydrofuran-2-yl or tetrahydrothiofuran-2-yl group; "silyl groups" including tri-lower alkyl silyl groups such as a trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyl dimethylsilyl, t-butyl dimethylsilyl,

88

methyl diisopropylsilyl, methyl di-t-butylsilyl or triisopropylsilyl group, and tri-lower alkyl silyl groups substituted with 1 to 2 aryl groups such as a diphenyl methylsilyl, diphenyl butylsilyl, diphenyl isopropylsilyl or phenyl diisopropylsilyl group; "alkoxymethyl groups" including lower alkoxymethyl groups such as a methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl or t-butoxymethyl group, lower alkoxylated lower alkoxymethyl groups such as a 2-methoxyethoxymethyl group, and halogeno lower alkoxymethyl groups such as a 2,2,2-trichloroethoxymethyl or bis(2-chloroethoxy)methyl group; "substituted ethyl groups" including lower alkoxylated ethyl groups such as a 1-ethoxyethyl or 1-(isopropoxy)ethyl group, and halogenated ethyl groups such as a 2,2,2-trichloroethyl group; "aralkyl groups" including lower alkyl groups substituted with 1 to 3 aryl groups such as a benzyl, α-naphtylmethyl, β-naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, α-naphthyldiphenylmethyl or 9-anthrylmethyl group, and lower alkyl groups substituted with 1 to 3 aryl groups in which the aryl ring is substituted with a lower alkyl, lower alkoxy, nitro, halogen or cyano group such as a 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl or 4-cyanobenzyl group; "alkenyloxycarbonyl groups" such as a vinyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl group; and, "aralkyloxycarbonyl groups" in which the aryl ring is optionally substituted with 1 to 2 lower alkoxy groups or nitro groups such as a benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl or 4-nitrobenzyloxycarbonyl group.

A "protecting group that can be cleaved by a biological method such as hydrolysis in the body" refers to a protecting group that generates a free acid or salt thereof as a result of being cleaved by a biological method such as hydrolysis in the body, and whether or not it is a derivative thereof can be determined by administering to a laboratory animal such as a rat

or mouse by intravenous injection, subsequently investigating a body fluid of the animal, and detecting the original compound or pharmacologically acceptable salt thereof.

Preferable examples of a "protecting group that can be cleaved by a biological method such as hydrolysis in the body" in an "ester of a hydroxyl group" include a 1-(acyloxy) "lower alkyl group" such as a 1-("lower aliphatic acyl"oxy) "lower alkyl group", e.g. a formyloxymethyl, acetoxymethyl, dimethylaminoacetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1-formyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-butyryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-valeryloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-hexanoyloxyethyl, 1-formyloxypropyl, 1-acetoxypropyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl, 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-isovaleryloxypropyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl, 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypentyl, 1-butyryloxypentyl, 1-pivaloyloxypentyl or 1-pivaloyloxyhexyl group, a 1-("cycloalkyl" carbonyloxy) "lower alkyl group", e.g. a cyclopentylcarbonyloxymethyl, cyclohexylcarbonyloxymethyl, 1-cyclopentylcarbonyloxyethyl, 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1-cyclopentylcarbonyloxypropyl, 1-cyclohexylcarbonyloxypropyl, 1-cyclopentylcarbonyloxybutyl or 1-cyclohexylcarbonyloxybutyl group, a 1-("aromatic acyl"oxy) "lower alkyl group" e.g. a benzoyloxymethyl group; a "carbonyloxy alkyl group" such as a (lower alkoxycarbonyloxy)alkyl group, e.g. a methoxycarbonyloxymethyl, ethoxycarbonyloxymethyl, propoxycarbonyloxymethyl, isopropoxycarbonyloxymethyl, butoxycarbonyloxymethyl, isobutoxycarbonyloxymethyl, pentyloxycarbonyloxymethyl, hexyloxycarbonyloxymethyl, cyclohexyloxycarbonyloxymethyl, cyclohexyloxycarbonyloxy, (cyclohexyl)methyl, 1-(methoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(propoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(butoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(t-butoxycarbonyloxy)ethyl, 1-

(pentyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(hexyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)butyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)butyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)propyl, 1-(methoxycarbonyloxy)propyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)propyl, 1-(propoxycarbonyloxy)propyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)propyl, 1-(butoxycarbonyloxy)propyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)propyl, 1-(pentyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(hexyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(methoxycarbonyloxy)butyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)butyl, 1-(propoxycarbonyloxy)butyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)butyl, 1-(butoxycarbonyloxy)butyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)butyl, 1-(methoxycarbonyloxy)pentyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)pentyl, 1-(methoxycarbonyloxy)hexyl, or 1-(ethoxycarbonyloxy)hexyl group; an oxodioxolenyl methyl group, e.g. a (5-phenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, [5-(4-methylphenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,3—dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-isopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, or (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl group: a "phthalidyl group" such as a phthalidyl, dimethylphthalidyl, or dimethoxy phthalidyl group: the above-mentioned "lower aliphatic acyl group": the above-mentioned "aromatic acyl group": a "half ester salt residue of succinic acid": a "phosphate ester salt residue": an "ester formation residue such as amino acid": a carbamoyl group: a carbamoyl group substituted with 1 or 2 lower alkyl groups: and a pivaloyloxymethyloxycarbonyl group, and preferably a "carbonyloxyalkyl group".

A compound having general formula (I) or (I') serving as an active ingredient of the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically

acceptable ester thereof may be in the form of a hydrate by allowing to stand in air, recrystallizing, absorbing water or having adsorbed water, and such hydrates are also included in the present invention.

A compound having general formula (I') serving as an active ingredient of the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof, a pharmacologically acceptable ester thereof, or a pharmacologically acceptable other derivative thereof has optical isomers since it has an asymmetric carbon atom within its molecule.

A compound having general formula (I) serving as an active ingredient of the present invention is an optical isomer, namely the (R) isomer. Although the present invention mainly includes the (R) isomer among the optical isomers thereof, it also includes the (R) isomer in mixture with a small amount of the (S) isomer for reasons attributable to the production process and so forth, as represented by formula (I').

Although specific examples of a compound having general formula (I) or (I') serving as an active ingredient of the present invention include, for example, the compounds described in the following Table 1, the present invention is not limited to these compounds.

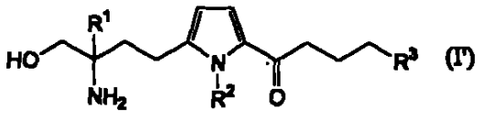
The following abbreviations are used in the table.

Ac : acetyl group
tBu : t-butyl group
Et : ethyl group
EtO : ethoxy group
Me : methyl group
MeO : methoxy group
Ph : phenyl group
cPr : cyclopropyl group
iPr : isopropyl group

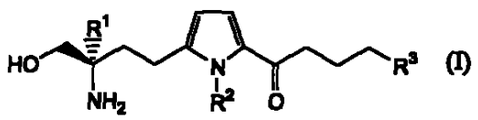
92

(Table 1)

[Chemical Formula 10]



(I')



(I)

| Compound No. | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ |
|---|---|---|---|
| 1 | Me | Me | 2-F-Ph |
| 2 | Me | Me | 3-F-Ph |
| 3 | Me | Me | 4-F-Ph |
| 4 | Me | Me | 2,3-di-F-Ph |
| 5 | Me | Me | 2,4-di-F-Ph |
| 6 | Me | Me | 2,5-di-F-Ph |
| 7 | Me | Me | 3,4-di-F-Ph |
| 8 | Me | Me | 3,5-di-F-Ph |
| 9 | Me | Me | 2-Cl-Ph |
| 10 | Me | Me | 3-Cl-Ph |
| 11 | Me | Me | 4-Cl-Ph |
| 12 | Me | Me | 2,3-di-Cl-Ph |
| 13 | Me | Me | 2,4-di-Cl-Ph |
| 14 | Me | Me | 2,5-di-Cl-Ph |
| 15 | Me | Me | 3,4-di-Cl-Ph |
| 16 | Me | Me | 3,5-di-Cl-Ph |
| 17 | Me | Me | 2-Me-Ph |
| 18 | Me | Me | 3-Me-Ph |
| 19 | Me | Me | 4-Me-Ph |
| 20 | Me | Me | 2,3-di-Me-Ph |
| 21 | Me | Me | 2,4-di-Me-Ph |
| 22 | Me | Me | 2,5-di-Me-Ph |
| 23 | Me | Me | 3,4-di-Me-Ph |
| 24 | Me | Me | 3,5-di-Me-Ph |
| 25 | Me | Me | 2-Et-Ph |
| 26 | Me | Me | 3-Et-Ph |
| 27 | Me | Me | 4-Et-Ph |
| 28 | Me | Me | 2-cPr-Ph |
| 29 | Me | Me | 3-cPr-Ph |
| 30 | Me | Me | 4-cPr-Ph |
| 31 | Me | Me | 2-iPr-Ph |
| 32 | Me | Me | 3-iPr-Ph |
| 33 | Me | Me | 4-iPr-Ph |

93

| | | | |
|---|---|---|---|
| 34 | Me | Me | 2-tBu-Ph |
| 35 | Me | Me | 3-tBu-Ph |
| 36 | Me | Me | 4-tBu-Ph |
| 37 | Me | Me | 2-tBu-Ph |
| 38 | Me | Me | 3-tBu-Ph |
| 39 | Me | Me | 4-tBu-Ph |
| 40 | Me | Me | 2-MeO-Ph |
| 41 | Me | Me | 3-MeO-Ph |
| 42 | Me | Me | 4-MeO-Ph |
| 43 | Me | Me | 2,3-di-MeO-Ph |
| 44 | Me | Me | 2,4-di-MeO-Ph |
| 45 | Me | Me | 2,5-di-MeO-Ph |
| 46 | Me | Me | 3,4-di-MeO-Ph |
| 47 | Me | Me | 3,5-di-MeO-Ph |
| 48 | Me | Me | 2-EtO-Ph |
| 49 | Me | Me | 3-EtO-Ph |
| 50 | Me | Me | 4-EtO-Ph |
| 51 | Me | Me | 2-iPrO-Ph |
| 52 | Me | Me | 3-iPrO-Ph |
| 53 | Me | Me | 4-iPrO-Ph |
| 54 | Me | Me | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 55 | Me | Me | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 56 | Me | Me | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 57 | Me | Me | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 58 | Me | Me | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 59 | Me | Me | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 60 | Me | Me | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 61 | Me | Me | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 62 | Me | Me | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 63 | Me | Me | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 64 | Me | Me | 2-$CF_3$-Ph |
| 65 | Me | Me | 3-$CF_3$-Ph |
| 66 | Me | Me | 4-$CF_3$-Ph |
| 67 | Me | Me | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 68 | Me | Me | 2-Ac-Ph |
| 69 | Me | Me | 3-Ac-Ph |
| 70 | Me | Me | 4-Ac-Ph |
| 71 | Me | Me | 2-CN-Ph |
| 72 | Me | Me | 3-CN-Ph |
| 73 | Me | Me | 4-CN-Ph |

94

| | | | |
|---|---|---|---|
| 74 | Me | Et | 2-F-Ph |
| 75 | Me | Et | 3-F-Ph |
| 76 | Me | Et | 4-F-Ph |
| 77 | Me | Et | 2,3-di-F-Ph |
| 78 | Me | Et | 2,4-di-F-Ph |
| 79 | Me | Et | 2,5-di-F-Ph |
| 80 | Me | Et | 3,4-di-F-Ph |
| 81 | Me | Et | 3,5-di-F-Ph |
| 82 | Me | Et | 2-Cl-Ph |
| 83 | Me | Et | 3-Cl-Ph |
| 84 | Me | Et | 4-Cl-Ph |
| 85 | Me | Et | 2,3-di-Cl-Ph |
| 86 | Me | Et | 2,4-di-Cl-Ph |
| 87 | Me | Et | 2,5-di-Cl-Ph |
| 88 | Me | Et | 3,4-di-Cl-Ph |
| 89 | Me | Et | 3,5-di-Cl-Ph |
| 90 | Me | Et | 2-Me-Ph |
| 91 | Me | Et | 3-Me-Ph |
| 92 | Me | Et | 4-Me-Ph |
| 93 | Me | Et | 2,3-di-Me-Ph |
| 94 | Me | Et | 2,4-di-Me-Ph |
| 95 | Me | Et | 2,5-di-Me-Ph |
| 96 | Me | Et | 3,4-di-Me-Ph |
| 97 | Me | Et | 3,5-di-Me-Ph |
| 98 | Me | Et | 2-Et-Ph |
| 99 | Me | Et | 3-Et-Ph |
| 100 | Me | Et | 4-Et-Ph |
| 101 | Me | Et | 2-cPr-Ph |
| 102 | Me | Et | 3-cPr-Ph |
| 103 | Me | Et | 4-cPr-Ph |
| 104 | Me | Et | 2-iPr-Ph |
| 105 | Me | Et | 3-iPr-Ph |
| 106 | Me | Et | 4-iPr-Ph |
| 107 | Me | Et | 2-tBu-Ph |
| 108 | Me | Et | 3-tBu-Ph |
| 109 | Me | Et | 4-tBu-Ph |
| 110 | Me | Et | 2-tBu-Ph |
| 111 | Me | Et | 3-tBu-Ph |
| 112 | Me | Et | 4-tBu-Ph |
| 113 | Me | Et | 2-MeO-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 114 | Me | Et | 3-MeO-Ph |
| 115 | Me | Et | 4-MeO-Ph |
| 116 | Me | Et | 2,3-di-MeO-Ph |
| 117 | Me | Et | 2,4-di-MeO-Ph |
| 118 | Me | Et | 2,5-di-MeO-Ph |
| 119 | Me | Et | 3,4-di-MeO-Ph |
| 120 | Me | Et | 3,5-di-MeO-Ph |
| 121 | Me | Et | 2-EtO-Ph |
| 122 | Me | Et | 3-EtO-Ph |
| 123 | Me | Et | 4-EtO-Ph |
| 124 | Me | Et | 2-iPrO-Ph |
| 125 | Me | Et | 3-iPrO-Ph |
| 126 | Me | Et | 4-iPrO-Ph |
| 127 | Me | Et | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 128 | Me | Et | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 129 | Me | Et | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 130 | Me | Et | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 131 | Me | Et | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 132 | Me | Et | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 133 | Me | Et | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 134 | Me | Et | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 135 | Me | Et | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 136 | Me | Et | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 137 | Me | Et | 2-$CF_3$-Ph |
| 138 | Me | Et | 3-$CF_3$-Ph |
| 139 | Me | Et | 4-$CF_3$-Ph |
| 140 | Me | Et | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 141 | Me | Et | 2-Ac-Ph |
| 142 | Me | Et | 3-Ac-Ph |
| 143 | Me | Et | 4-Ac-Ph |
| 144 | Me | Et | 2-CN-Ph |
| 145 | Me | Et | 3-CN-Ph |
| 146 | Me | Et | 4-CN-Ph |
| 147 | Et | Me | 2-F-Ph |
| 148 | Et | Me | 3-F-Ph |
| 149 | Et | Me | 4-F-Ph |
| 150 | Et | Me | 2,3-di-F-Ph |
| 151 | Et | Me | 2,4-di-F-Ph |
| 152 | Et | Me | 2,5-di-F-Ph |
| 153 | Et | Me | 3,4-di-F-Ph |

96

| | | | |
|---|---|---|---|
| 154 | Et | Me | 3,5-di-F-Ph |
| 155 | Et | Me | 2-Cl-Ph |
| 156 | Et | Me | 3-Cl-Ph |
| 157 | Et | Me | 4-Cl-Ph |
| 158 | Et | Me | 2,3-di-Cl-Ph |
| 159 | Et | Me | 2,4-di-Cl-Ph |
| 160 | Et | Me | 2,5-di-Cl-Ph |
| 161 | Et | Me | 3,4-di-Cl-Ph |
| 162 | Et | Me | 3,5-di-Cl-Ph |
| 163 | Et | Me | 2-Me-Ph |
| 164 | Et | Me | 3-Me-Ph |
| 165 | Et | Me | 4-Me-Ph |
| 166 | Et | Me | 2,3-di-Me-Ph |
| 167 | Et | Me | 2,4-di-Me-Ph |
| 168 | Et | Me | 2,5-di-Me-Ph |
| 169 | Et | Me | 3,4-di-Me-Ph |
| 170 | Et | Me | 3,5-di-Me-Ph |
| 171 | Et | Me | 2-Et-Ph |
| 172 | Et | Me | 3-Et-Ph |
| 173 | Et | Me | 4-Et-Ph |
| 174 | Et | Me | 2-cPr-Ph |
| 175 | Et | Me | 3-cPr-Ph |
| 176 | Et | Me | 4-cPr-Ph |
| 177 | Et | Me | 2-iPr-Ph |
| 178 | Et | Me | 3-iPr-Ph |
| 179 | Et | Me | 4-iPr-Ph |
| 180 | Et | Me | 2-tBu-Ph |
| 181 | Et | Me | 3-tBu-Ph |
| 182 | Et | Me | 4-tBu-Ph |
| 183 | Et | Me | 2-tBu-Ph |
| 184 | Et | Me | 3-tBu-Ph |
| 185 | Et | Me | 4-tBu-Ph |
| 186 | Et | Me | 2-MeO-Ph |
| 187 | Et | Me | 3-MeO-Ph |
| 188 | Et | Me | 4-MeO-Ph |
| 189 | Et | Me | 2,3-di-MeO-Ph |
| 190 | Et | Me | 2,4-di-MeO-Ph |
| 191 | Et | Me | 2,5-di-MeO-Ph |
| 192 | Et | Me | 3,4-di-MeO-Ph |
| 193 | Et | Me | 3,5-di-MeO-Ph |

97

| | | | |
|---|---|---|---|
| 194 | Et | Me | 2-EtO-Ph |
| 195 | Et | Me | 3-EtO-Ph |
| 196 | Et | Me | 4-EtO-Ph |
| 197 | Et | Me | 2-iPrO-Ph |
| 198 | Et | Me | 3-iPrO-Ph |
| 199 | Et | Me | 4-iPrO-Ph |
| 200 | Et | Me | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 201 | Et | Me | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 202 | Et | Me | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 203 | Et | Me | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 204 | Et | Me | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 205 | Et | Me | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 206 | Et | Me | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 207 | Et | Me | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 208 | Et | Me | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 209 | Et | Me | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 210 | Et | Me | 2-$CF_3$-Ph |
| 211 | Et | Me | 3-$CF_3$-Ph |
| 212 | Et | Me | 4-$CF_3$-Ph |
| 213 | Et | Me | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 214 | Et | Me | 2-Ac-Ph |
| 215 | Et | Me | 3-Ac-Ph |
| 216 | Et | Me | 4-Ac-Ph |
| 217 | Et | Me | 2-CN-Ph |
| 218 | Et | Me | 3-CN-Ph |
| 219 | Et | Me | 4-CN-Ph |
| 220 | Et | Et | 2-F-Ph |
| 221 | Et | Et | 3-F-Ph |
| 222 | Et | Et | 4-F-Ph |
| 223 | Et | Et | 2,3-di-F-Ph |
| 224 | Et | Et | 2,4-di-F-Ph |
| 225 | Et | Et | 2,5-di-F-Ph |
| 226 | Et | Et | 3,4-di-F-Ph |
| 227 | Et | Et | 3,5-di-F-Ph |
| 228 | Et | Et | 2-Cl-Ph |
| 229 | Et | Et | 3-Cl-Ph |
| 230 | Et | Et | 4-Cl-Ph |
| 231 | Et | Et | 2,3-di-Cl-Ph |
| 232 | Et | Et | 2,4-di-Cl-Ph |
| 233 | Et | Et | 2,5-di-Cl-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 234 | Et | Et | 3,4-di-Cl-Ph |
| 235 | Et | Et | 3,5-di-Cl-Ph |
| 236 | Et | Et | 2-Me-Ph |
| 237 | Et | Et | 3-Me-Ph |
| 238 | Et | Et | 4-Me-Ph |
| 239 | Et | Et | 2,3-di-Me-Ph |
| 240 | Et | Et | 2,4-di-Me-Ph |
| 241 | Et | Et | 2,5-di-Me-Ph |
| 242 | Et | Et | 3,4-di-Me-Ph |
| 243 | Et | Et | 3,5-di-Me-Ph |
| 244 | Et | Et | 2-Et-Ph |
| 245 | Et | Et | 3-Et-Ph |
| 246 | Et | Et | 4-Et-Ph |
| 247 | Et | Et | 2-cPr-Ph |
| 248 | Et | Et | 3-cPr-Ph |
| 249 | Et | Et | 4-cPr-Ph |
| 250 | Et | Et | 2-iPr-Ph |
| 251 | Et | Et | 3-iPr-Ph |
| 252 | Et | Et | 4-iPr-Ph |
| 253 | Et | Et | 2-tBu-Ph |
| 254 | Et | Et | 3-tBu-Ph |
| 255 | Et | Et | 4-tBu-Ph |
| 256 | Et | Et | 2-tBu-Ph |
| 257 | Et | Et | 3-tBu-Ph |
| 258 | Et | Et | 4-tBu-Ph |
| 259 | Et | Et | 2-MeO-Ph |
| 260 | Et | Et | 3-MeO-Ph |
| 261 | Et | Et | 4-MeO-Ph |
| 262 | Et | Et | 2,3-di-MeO-Ph |
| 263 | Et | Et | 2,4-di-MeO-Ph |
| 264 | Et | Et | 2,5-di-MeO-Ph |
| 265 | Et | Et | 3,4-di-MeO-Ph |
| 266 | Et | Et | 3,5-di-MeO-Ph |
| 267 | Et | Et | 2-EtO-Ph |
| 268 | Et | Et | 3-EtO-Ph |
| 269 | Et | Et | 4-EtO-Ph |
| 270 | Et | Et | 2-iPrO-Ph |
| 271 | Et | Et | 3-iPrO-Ph |
| 272 | Et | Et | 4-iPrO-Ph |
| 273 | Et | Et | 2-Me-3-MeO-Ph |

99

| | | | |
|---|---|---|---|
| 274 | Et | Et | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 275 | Et | Et | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 276 | Et | Et | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 277 | Et | Et | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 278 | Et | Et | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 279 | Et | Et | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 280 | Et | Et | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 281 | Et | Et | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 282 | Et | Et | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 283 | Et | Et | 2-$CF_3$-Ph |
| 284 | Et | Et | 3-$CF3_3$-Ph |
| 285 | Et | Et | 4-$CF_3$-Ph |
| 286 | Et | Et | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 287 | Et | Et | 2-Ac-Ph |
| 288 | Et | Et | 3-Ac-Ph |
| 289 | Et | Et | 4-Ac-Ph |
| 290 | Et | Et | 2-CN-Ph |
| 291 | Et | Et | 3-CN-Ph |
| 292 | Et | Et | 4-CN-Ph |

In the above Table 1, preferred examples of compound (I) or (I') serving as an active ingredient of the present invention include Exemplary Compound Nos. 17 to 24, 40 to 47, 54 to 63, 72, 73, 90 to 97, 113 to 120, 127 to 136, 145, 146, 163 to 170, 186 to 193, 200 to 209, 218, 219, 236 to 243, 259 to 266, 273 to 282, 291 and 292, more preferably Exemplary Compound Nos. 17 to 24, 54 to 63, 72, 73, 163 to 170, 192, 203, 208 and 219, and even more preferred examples include

Exemplary Compound No. 17: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

Exemplary Compound No. 18: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

Exemplary Compound No. 19: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

Exemplary Compound No. 20: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

Exemplary Compound No. 21: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

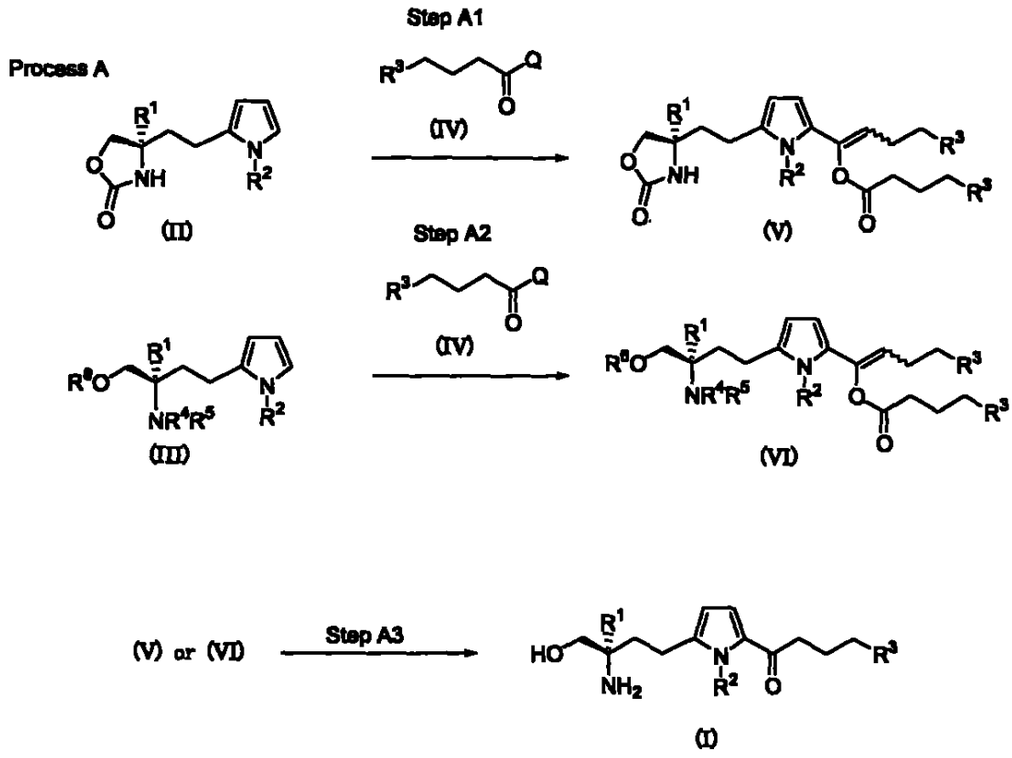
100

Exemplary Compound No. 22: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,5-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
Exemplary Compound No. 23: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
Exemplary Compound No. 24: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,5-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
Exemplary Compound No. 57: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
Exemplary Compound No. 62: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methoxy-4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol and
Exemplary Compound No. 73: 2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol.

A compound having general formula (I) serving as an active ingredient of the present invention can be produced according to the processes described below.

Process A is a process by which a compound having general formula (I) is produced from a compound having general formula (II) or general formula (III).

[Chemical Formula 11]




In the aforementioned formulae, $R^1$, $R^2$ and $R^3$ are the same as previously defined, $R^4$ and $R^5$ may be the same or different and represent an amino protecting group, $R^6$ represents a "hydroxyl protecting group" and Q represents a leaving group.

There are no particular limitations on the "amino protecting group" in the definition of $R^4$ and $R^5$ provided it is an amino protecting group used in the field of organic synthetic chemistry, and examples include lower aliphatic acyl groups and lower alkoxycarbonyl groups, and preferably an acetyl group or t-butoxycarbonyl group.

There are no particular limitations on the "hydroxyl protecting group" in the definition of $R^6$ provided it is a hydroxyl protecting group used in the field of organic synthetic chemistry, and examples include lower aliphatic acyl groups, and preferably an acetyl group.

There are no particular limitations on the leaving group in the definition of Q provided it is a leaving group used in the field of organic synthetic chemistry, and examples include

halogen groups such as a chlorine, bromine or iodine atom and sulfonate groups such as a methane sulfonate group or p-toluene sulfonate group, and preferably a chlorine atom.

Step A1:

In Step A1, a compound having general formula (V) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (II) and a compound having general formula (IV) in an inert solvent in the presence of a base.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction provided it does not react with the compound having general formula (IV), and examples include aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; lower alkyl nitriles such as acetonitrile or propionitrile; and, lower alkyl ketones such as acetone or methyl ethyl ketone, preferably aromatic hydrocarbons, and more preferably benzene, toluene or xylene.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reaction provided it activates the compound having general formula (IV), and examples include organic amines such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU), and preferably 4-(N,N-dimethylaminopyridine) or 4-pyrrolidinopyridine.

Although the reaction temperature varies depending on the type of raw material compound, solvent, base and so forth, it is normally from 0 to 200°C and preferably from room temperature to 150°C.

Although the reaction time varies depending on the type of raw material compound, base, solvent, reaction temperature and so forth, it is normally from 15 minutes to 7 days, and preferably from 6 hours to 3 days.

Step A2:

In Step A2, a compound having general formula (VI) is produced, and this is carried out using the same method as Step A1 using a compound having general formula (III) and a compound having general formula (IV).

Step A3:

In Step A3, a compound having general formula (I) is produced, and this is carried out by hydrolyzing a compound having general formula (V) or general formula (VI) in an inert solvent in the presence of a base.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reactions, and examples include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, or diethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; lower alkyl nitriles such as acetonitrile or propionitrile; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethyl phosphoric triamide; lower alkyl alcohols such as methanol, ethanol, propanol or butanol; and water, preferably alcohols or ethers, and more preferably a mixed solvent of methanol and tetrahydrofuran. The reaction speed may be increased by adding water as co-solvent.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reactions provided it only acts in the desired hydrolysis reaction, and examples include alkaline metal carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate or potassium carbonate; alkaline metal bicarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate or potassium hydrogencarbonate; alkaline metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; alkaline metal

hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide; and, alkaline metal alkoxides such as lithium methoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide, preferably alkaline metal hydroxides, and more preferably lithium hydroxide or sodium hydroxide.

Although the reaction temperature varies depending on the type of raw material compound, solvent, base and so forth, it is normally from -78 to 200°C and preferably from -50 to 150°C.

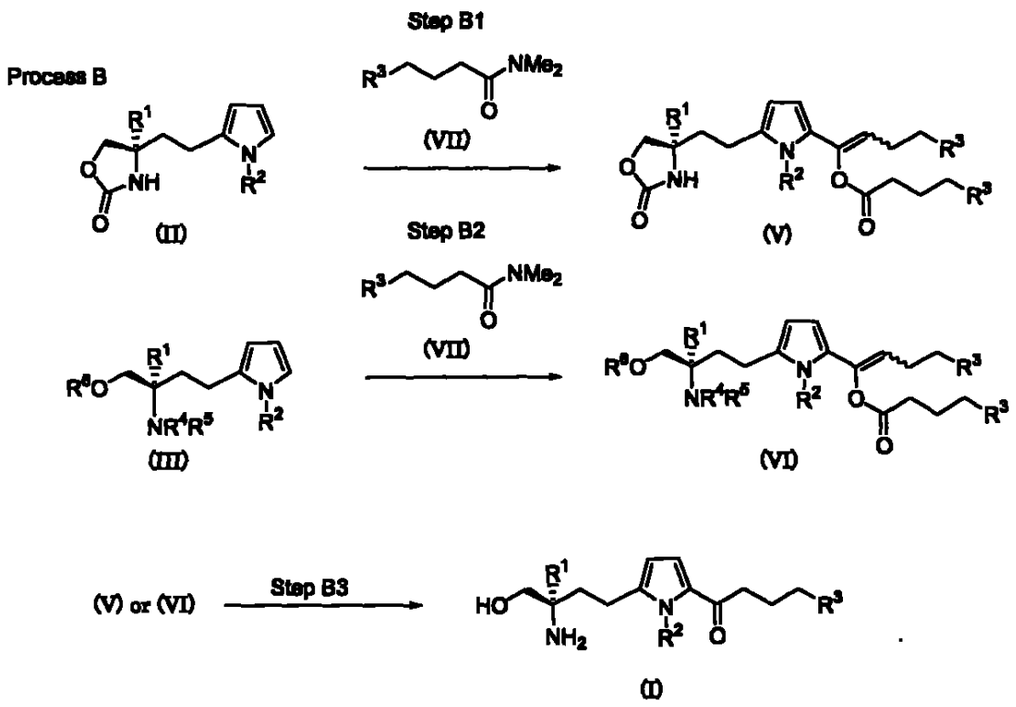
Although the reaction time varies depending on the type of raw material compound, base, solvent, reaction temperature and so forth, it is normally from 15 minutes to 48 hours, and preferably from 30 minutes to 8 hours.

The desired compounds of each step of Process A are recovered from the reaction mixture in accordance with ordinary methods. For example, in the case of suitably neutralizing the reaction mixture or when impurities are present, an organic solvent such as ethyl acetate that is not miscible with water is added after removing the impurities by filtration, and after washing with water and so forth, the organic layer containing the desired compound is separated, and after drying with anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate, the desired compound is obtained by distilling off the solvent. The resulting desired compound can be separated and purified as necessary by suitably combining ordinary methods, such as recrystallization, reprecipitation or other method commonly used for separation and purification of organic compounds, examples of which include absorption column chromatography using a carrier such as silica gel, alumina or magnesium-silica gel-based Florisil; a method using a synthetic adsorbent such as partition column chromatography using a carrier such as Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) or Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), a method using ion exchange chromatography, and a forward-phase, reverse-phase column chromatography method using silica gel or alkylated silica gel (and preferably high-performance liquid column chromatography), and eluting with a suitable eluent.

Furthermore, when it is necessary to separate isomers, isomers can be separated by the aforementioned separation and purification means at a suitable time either following completion of the reaction of each step or following completion of a desired step.

Process B is an alternative process of Process A in which a compound having general formula (I) is produced from a compound having general formula (II) or general formula (III).

[Chemical Formula 12]




In the above formulae, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ and $R^6$ are the same as previously defined.

Step B1:

In Step B1, a compound having formula (V) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (II) and a compound having general formula (VII) in an inert solvent in the presence of phosphorus oxychloride or oxalyl chloride. This reaction is carried out in accordance with a known method (such as the method described in J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)).

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; lower alkyl nitriles such as acetonitrile or propionitrile; and lower alkyl ketones such as acetone or methyl ethyl ketone, preferably aromatic hydrocarbons, and more preferably benzene or toluene.

Although the reaction temperature varies depending on the type of raw material compound, solvent, base and so forth, it is normally from 0 to 200°C and preferably from room temperature to 150°C.

Although the reaction time varies depending on the type of raw material compound, base, solvent, reaction temperature and so forth, it is normally from 15 minutes to 7 days, and preferably from 6 hours to 3 days.

Step B2:

In Step B2, a compound having general formula (VI) is produced, and this is carried out using the same method as Step B1 using a compound having general formula (III) and a compound having general formula (VII).

Step B3:

In Step B3, a compound having general formula (I) is produced, and this is carried out by hydrolyzing a compound having general formula (V) or a compound having general formula (VI) in an inert solvent in the presence of a base.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reactions, and examples include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, or diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamyl alcohol,

diethylene glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol or methyl cellosolve; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethyl phosphoric triamide; water; or mixed solvents of the aforementioned solvents or mixed solvents of the aforementioned solvents and water, preferably mixed solvents of alcohols and ethers and water or mixed solvents of alcohols and water, and more preferably a mixed solvent of methanol, tetrahydrofuran and water or a mixed solvent of methanol and water.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reactions provided it only acts in the desired hydrolysis reaction, and examples include alkaline metal carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate or potassium carbonate; alkaline metal bicarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate or potassium hydrogencarbonate; alkaline metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; alkaline metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide; and, alkaline metal alkoxides such as lithium methoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide, preferably alkaline metal hydroxides, and more preferably sodium hydroxide.

Although the reaction temperature varies depending on the type of raw material compound, solvent, base and so forth, it is normally from -78 to 150°C, preferably from -50 to 100°C, and more preferably in the vicinity of room temperature.

Although the reaction time varies depending on the type of raw material compound, base, solvent, reaction temperature and so forth, it is normally from 15 minutes to 48 hours, and preferably from 30 minutes to 6 hours.

The desired compounds of each step of Process B are collected from the reaction mixture in accordance with ordinary methods. For example, in the case of suitably neutralizing the reaction mixture or when impurities are present, an organic solvent such as ethyl acetate that is not miscible with water is added after removing the impurities by filtration, and after

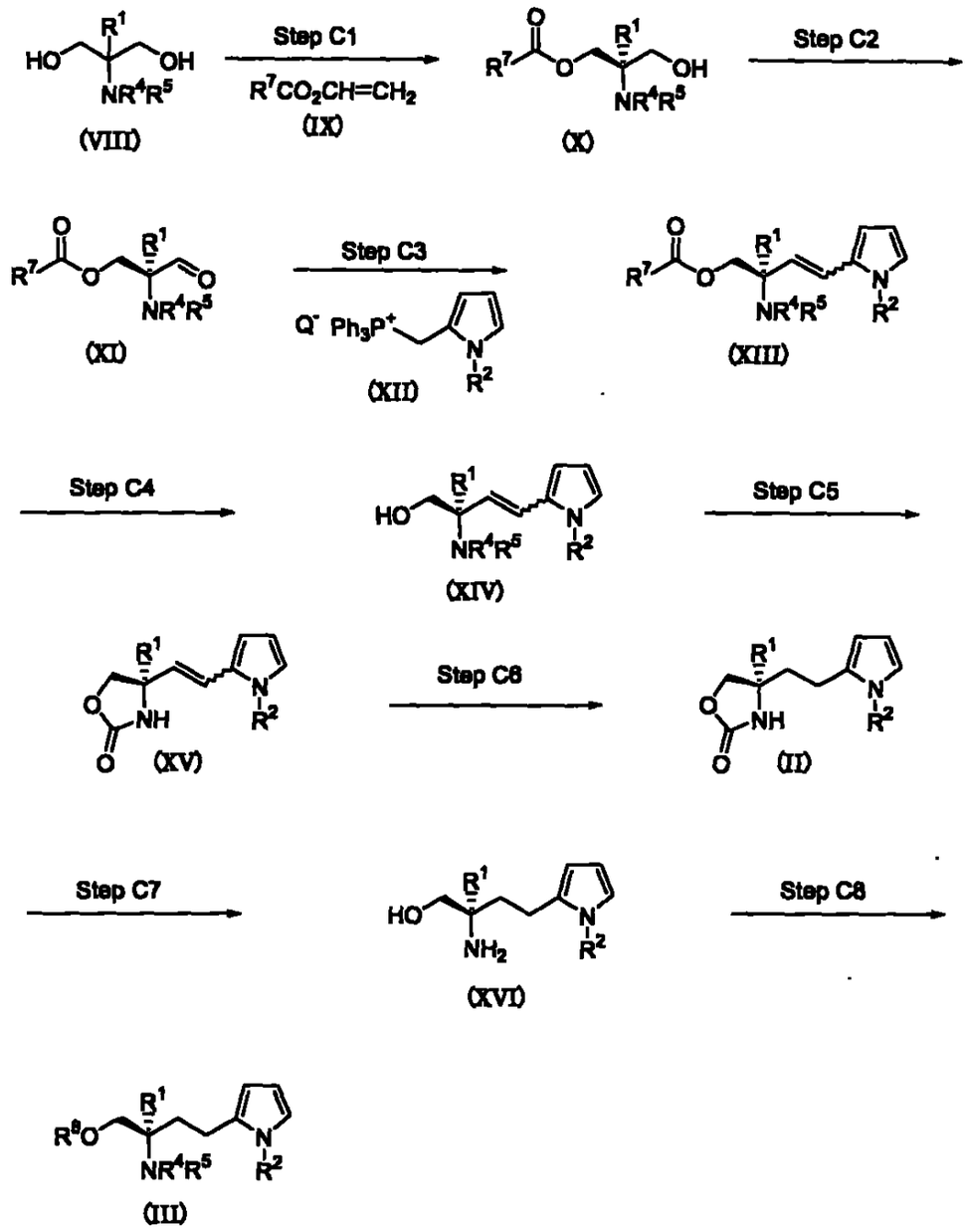
washing with water and so forth, the organic layer containing the desired compound is separated, and after drying with anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate, the desired compound is obtained by distilling off the solvent. The resulting desired compound can be separated and purified as necessary by suitably combining ordinary methods, such as recrystallization, reprecipitation or other method commonly used for separation and purification of organic compounds, examples of which include absorption column chromatography using a carrier such as silica gel, alumina or magnesium-silica gel-based Florisil; a method using a synthetic adsorbent such as partition column chromatography using a carrier such as Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) or Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), a method using ion exchange chromatography, and a forward-phase, reverse-phase column chromatography method using silica gel or alkylated silica gel (and preferably high-performance liquid column chromatography), and eluting with a suitable eluent.

Furthermore, when it is necessary to separate isomers, isomers can be separated by the aforementioned separation and purification means at a suitable time either following completion of the reaction of each step or following completion of a desired step.

Process C is a process for producing a compound having general formula (III).

[Chemical Formula 13]

Process C




In the above formulae, $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ and Q are the same as previously defined.

$R^7$ represents an alkyl group having 1 to 20 carbon atoms, an alkyl group having 2 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom, an alkyl group having 1 to 20 carbon atoms

110

substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group, an alkynyl group having 2 to 20 carbon atoms, an alkynyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom, an alkynyl group having 2 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group, an alkenyl group having 2 to 20 carbon atoms, an alkenyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom, an alkenyl group having 2 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group, an alkyl group having 2 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group and interposed with a hetero atom, or a cycloalkyl group having 3 to 20 carbon atoms.

An "alkyl group having 1 to 20 carbon atoms" in the definition of $R^7$ includes linear or branched alkyl groups having 1 to 20 carbon atoms such as the aforementioned "lower alkyl group", or a heptyl, 1-methylhexyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 5-methylhexyl, 1-propylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 1-methylheptyl, 2-methylheptyl, 3-methylheptyl, 4-methylheptyl, 5-methylheptyl, 6-methylheptyl, 1-propylpentyl, 2-ethylhexyl, 5,5-dimethylhexyl, nonyl, 3-methyloctyl, 4-methyloctyl, 5-methyloctyl, 6-methyloctyl, 1-propylhexyl, 2-ethylheptyl, 6,6-dimethylheptyl, decyl, 1-methylnonyl, 3-methylnonyl, 8-methylnonyl, 3-ethyloctyl, 3,7-dimethyloctyl, 7,7-dimethyloctyl, undecyl, 4,8-dimethylnonyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, 3,7,11-trimethyldodecyl, hexadecyl, 4,8,12-trimethyltridecyl, 1-methylpentadecyl, 14-methylpentadecyl, 13,13-dimethyltetradecyl, heptadecyl, 15-methylhexadecyl, octadecyl, 1-methylheptadecyl, nonadecyl, eicosyl or 3,7,11,15-tetramethylhexadecyl group and preferably alkyl groups having 2 to 10 carbon atoms.

In the above, an "alkyl group having 2 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom" in the definition of $R^7$ indicates groups in which an "alkyl group having 2 to 20 carbon atoms" of the aforementioned "alkyl groups having 1 to 20 carbon atoms" may be the same or different, and are interposed with 1 or 2 sulfur atoms, oxygen atoms or nitrogen atoms, examples of which

include alkyl groups having 2 to 20 carbon atoms interposed with 1 or two sulfur atoms such as methylthiomethyl, 1-methylthioethyl, 2-methylthioethyl, ethylthiomethyl, 1-methylthiopropyl, 2-methylthiopropyl, 3-methylthiopropyl, 2-ethylthioethyl, 2-methyl-2-methylthioethyl, 1-methylthiobutyl, 2-methylthiobutyl, 3-methylthiobutyl, 2-ethylthiopropyl, 3-methyl-3-methylthiopropyl, 4-methylthiopentyl, 3-methylthiopentyl, 2-methylthiopentyl, 1-methylthiopentyl, 3,3-dimethylthiobutyl, 2,2-dimethylthiobutyl, 1,1-dimethylthiobutyl, 1-methyl-2-methylthiobutyl, 1,3-dimethylthiobutyl, 2,3-dimethylthiobutyl, 2-ethylthiobutyl, 1-methylthiohexyl, 2-methylthiohexyl, 3-methylthiohexyl, 4-methylthiohexyl, 5-methylthiohexyl, 1-propylthiobutyl, 4-methyl-4-methylthiopentyl, 1-methylthioheptyl, 2-methylthioheptyl, 3-methylthioheptyl, 4-methylthioheptyl, 5-methylthioheptyl, 6-methylthioheptyl, 1-propylthiopentyl, 2-ethylthiohexyl, 5-methyl-5-methylthiohexyl, 3-methylthiooctyl, 4-methylthiooctyl, 5-methylthiooctyl, 6-methylthiooctyl, 1-propylthiohexyl, 2-ethylthioheptyl, 6-methyl-6-methylthioheptyl, 1-methylthiononyl, 3-methylthiononyl, 8-methylthiononyl, 3-ethylthiooctyl, 3-methyl-7-methylthiooctyl, 7,7-dimethylthiooctyl, 4-methyl-8-methylthiononyl, 3,7-dimethyl-11-methylthiododecyl, 4,8-dimethyl-12-methylthiotridecyl, 1-methylthiopentadecyl, 14-methylthiopentadecyl, 13-methyl-13-methylthiotetradecyl, 15-methylthiohexadecyl, 1-methylthioheptadecyl or 3,7,11-trimethyl-15-methylthiohexadecyl; alkyl groups having 2 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 oxygen atoms such as methyloxymethyl, 1-methyloxyethyl, 2-methyloxyethyl, ethyloxymethyl, 1-methyloxypropyl, 2-methyloxypropyl, 3-methyloxypropyl, 2-ethyloxyethyl, 2-methyl-2-methyloxyethyl, 1-methyloxybutyl, 2-methyloxybutyl, 3-methyloxybutyl, 2-ethyloxypropyl, 3-methyl-3-methyloxypropyl, 4-methyloxypentyl, 3-methyloxypentyl, 2-methyloxypentyl, 1-methyloxypentyl, 3,3-dimethyloxybutyl, 2,2-dimethyloxybutyl, 1,1-dimethyloxybutyl, 1-methyl-2-methyloxybutyl, 1,3-dimethyloxybutyl, 2,3-dimethyloxybutyl, 2-ethyloxybutyl, 1-methyloxyhexyl, 2-methyloxyhexyl, 3-methyloxyhexyl, 4-

methyloxyhexyl, 5-methyloxyhexyl, 1-propyloxybutyl, 4-methyl-4-methyloxypentyl, 1-methyloxyheptyl, 2-methyloxyheptyl, 3-methyloxyheptyl, 4-methyloxyheptyl, 5-methyloxyheptyl, 6-methyloxyheptyl, 1-propyloxypentyl, 2-ethyloxyhexyl, 5-methyl-5-methyloxyhexyl, 3-methyloxyoctyl, 4-methyloxyoctyl, 5-methyloxyoctyl, 6-methyloxyoctyl, 1-propyloxyhexyl, 2-ethyloxyheptyl, 6-methyl-6-methyloxyheptyl, 1-methyloxynonyl, 3-methyloxynonyl, 8-methyloxynonyl, 3-ethyloxyoctyl, 3-methyl-7-methyloxyoctyl, 7,7-dimethyloxyoctyl, 4-methyl-8-methyloxynonyl, 3,7-dimethyl-11-methyloxydodecyl, 4,8-dimethyl-12-methyloxytridecyl, 1-methyloxypentadecyl, 14-methyloxypentadecyl, 13-methyl-13-methyloxytetradecyl, 15-methyloxyhexadecyl, 1-methyloxyheptadecyl or 3,7,11-trimethyl-15-methyloxyhexadecyl;

alkyl groups having 2 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 nitrogen atoms such as N-methylaminomethyl, 1-(N-methylamino)ethyl, 2-(N-methylamino)ethyl, N-ethylaminomethyl, 1-(N-methylamino)propyl, 2-(N-methylamino)propyl, 3-(N-methylamino)propyl, 2-(N-ethylamino)ethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 1-(N-methylamino)butyl, 2-(N-methylamino)butyl, 3-(N-methylamino)butyl, 2-(N-ethylamino)propyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 4-(N-methylamino)pentyl, 3-(N-methylamino)pentyl, 2-(N-methylamino)pentyl, 1-(N-methylamino)pentyl, 3-(N,N-dimethylamino)butyl, 2-(N,N-dimethylamino)butyl, 1-(N,N-dimethylamino)butyl, 1-methyl-2-(N-methylamino)butyl, 1,3-di(N-methylamino)butyl, 2,3-di(N-methylamino)butyl, 2-(N-ethylamino)butyl, 1-(N-methylamino)hexyl, 2-(N-methylamino)hexyl, 3-(N-methylamino)hexyl, 4-(N-methylamino)hexyl, 5-(N-methylamino)hexyl, 1-(N-propylamino)butyl, 4-methyl-4-(N-methylamino)pentyl, 1-(N-methylamino)heptyl, 2-(N-methylamino)heptyl, 3-(N-methylamino)heptyl, 4-(N-methylamino)heptyl, 5-(N-methylamino)heptyl, 6-(N-methylamino)heptyl, 1-(N-propylamino)pentyl, 2-(N-ethylamino)hexyl, 5-methyl-5-(N-methylamino)hexyl, 3-(N-methylamino)octyl, 4-(N-

methylamino)octyl, 5-(N-methylamino)octyl, 6-(N-methylamino)octyl, 1-(N-propylamino)hexyl, 2-(N-ethylamino)heptyl, 6-methyl-6-(N-methylamino)heptyl, 1-(N-methylamino)nonyl, 3-(N-methylamino)nonyl, 8-(N-methylamino)nonyl, 3-(N-ethylamino)octyl, 3-methyl-7-(N-methylamino)octyl, 7,7-di(N-methylamino)octyl, 4-methyl-8-(N-methylamino)nonyl, 3,7-dimethyl-11-(N-methylamino)dodecyl, 4,8-dimethyl-12-(N-methylamino)tridecyl, 1-(N-methylamino)pentadecyl, 14-(N-methylamino)pentadecyl, 13-methyl-13-(N-methylamino)tetradecyl, 15-(N-methylamino)hexadecyl, 1-(N-methylamino)heptadecyl or 3,7,11-trimethyl-15-(N-methylamino)hexadecyl, preferably alkyl groups having 2 to 10 carbon atoms interposed with a hetero atom, and more preferably alkyl groups having 2 to 5 carbon atoms interposed with a hetero atom.

In the above, an "alkyl group having 1 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group" in the definition of $R^7$ is a group in which the aforementioned "alkyl group having 1 to 20 carbon atoms" may be the same or different, and is substituted with 1 to 3 "aryl groups" or "aromatic heterocyclic groups", and preferably an alkyl group having 2 to 5 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group.

Examples of "aryl groups" include aromatic hydrocarbon groups having 5 to 14 carbon atoms such as a phenyl, indenyl, naphthyl, phenanthrenyl or anthracenyl group, and preferably a phenyl group.

The aforementioned "aryl group" may also be condensed into a ring with a cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms such as a 2-indanyl group.

An "aromatic heterocyclic group" indicates a "5- to 7-member aromatic heterocyclic group" containing 1 to 3 sulfur atoms, oxygen atoms or nitrogen atoms, examples of which include aromatic heterocyclic groups such as a furyl, thienyl, pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl,

tetrazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl group, and preferably a "5- to 7-member heterocyclic group" that contains at least one nitrogen atom and optionally contains an oxygen atom or sulfur atom, examples of which include a pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl group.

The aforementioned "5- to 7-member heterocyclic group" may be condensed into a ring with other cyclic groups, examples of which include isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, prinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, carbazolyl, carbolinyl, acridinyl and isoindolinyl, and preferably isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl or indazolyl.

In the above, an "alkynyl group having 2 to 20 carbon atoms" in the definition of $R^7$ is a linear or branched alkynyl group having 2 to 20 carbon atoms, examples of which include ethynyl, 2-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 1-ethyl-2-propynyl, 2-butynyl, 1-methyl-2-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 2-pentynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 3-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 5-heptynyl, 6-heptynyl, 1-methyl-5-hexynyl, 2-methyl-5-hexynyl, 3-methyl-5-hexynyl, 4-methyl-5-hexynyl, 5-methyl-3-hexynyl, 1-propyl-3-butynyl, 4,4-dimethyl-2-pentynyl, 7-octynyl, 1-methyl-6-heptynyl, 2-methyl-6-heptynyl, 3-methyl-6-heptynyl, 4-methyl-6-heptynyl, 5-methyl-6-heptynyl, 6-methyl-4-heptynyl, 1-propyl-4-pentynyl, 2-ethyl-5-hexynyl, 5,5-dimethyl-3-hexynyl, 7-nonynyl, 3-methyl-7-octynyl, 4-methyl-7-octynyl, 5-methyl-7-octynyl, 6-methyl-7-octynyl, 1-

propyl-5-hexynyl, 2-ethyl-6-heptynyl, 6,6-dimethyl-4-heptynyl, 9-decynyl, 1-methyl-8-nonynyl, 3-methyl-8-nonynyl, 8-methyl-6-nonynyl, 3-ethyl-7-octynyl, 3,7-dimethyl-4-octynyl, 7,7-dimethyl-5-octynyl, 10-undecynyl, 4,8-dimethyl-6-nonynyl, 11-dodecynyl, 12-tridecynyl, 13-tetradecynyl, 14-pentadecynyl, 3,7,11-trimethyl-9-dodecynyl, 15-hexadecynyl, 4,8,12-trimethyl-10-tridecynyl, 1-methyl-14-pentadecynyl, 14-methyl-12-pentadecynyl, 13,13-dimethyl-12-tetradecynyl, 16-heptadecynyl, 15-methyl-13-hexadecynyl, 17-octadecynyl, 1-methyl-16-heptadecynyl, 18-nonadecynyl, 19-eicosynyl or 3,7,11,15-tetramethyl-13-hexadecynyl group, preferably an alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms, and more preferably an alkynyl group having 2 to 5 carbon atoms.

In the above, an "alkynyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom" in the definition of $R^7$ indicates a group in which an "alkynyl group having 3 to 20 carbon atoms" of the aforementioned "alkynyl groups having 2 to 20 carbon atoms" may be the same or different, and is interposed with 1 or 2 sulfur atoms, oxygen atoms or nitrogen atoms, examples of which include an alkynyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 sulfur atoms such as 2-methylthioethynyl, 1-methylthio-2-propynyl, 3-methylthio-1-propynyl, 1-methylthio-3-butynyl, 2-methylthio-3-butynyl, 1-ethylthio-2-propynyl, 3-methyl-3-methylthio-1-propynyl, 4-methylthio-2-pentynyl, 3-methylthio-4-pentynyl, 2-methylthio-3-pentynyl, 1-methylthio-3-pentynyl, 3,3-dimethylthio-1-butynyl, 2,2-dimethylthio-3-butynyl, 1,1-dimethylthio-3-butynyl, 1-methyl-2-methylthio-3-butynyl, 2-ethylthio-3-butynyl, 1-methylthio-5-hexynyl, 2-methylthio-5-hexynyl, 3-methylthio-5-hexynyl, 4-methylthio-5-hexynyl, 5-methylthio-3-hexynyl, 1-propylthio-2-butynyl, 4-methyl-4-methylthio-2-pentynyl, 1-methylthio-6-heptynyl, 2-methylthio-6-heptynyl, 3-methylthio-6-heptynyl, 4-methylthio-6-heptynyl, 5-methylthio-6-heptynyl, 6-methylthio-4-heptynyl, 1-propylthio-4-pentynyl, 2-ethylthio-5-hexynyl, 5-methyl-5-methylthio-3-hexynyl, 3-methylthio-7-octynyl, 4-methylthio-7-octynyl, 5-methylthio-7-octynyl, 6-

methylthio-7-octynyl, 1-propylthio-5-hexynyl, 2-ethylthio-6-heptynyl, 6-methyl-6-methylthio-4-heptynyl, 1-methylthio-8-nonynyl, 3-methylthio-8-nonynyl, 8-methylthio-6-nonynyl, 3-ethylthio-7-octynyl, 3-methyl-7-methylthio-4-octynyl, 7,7-dimethylthio-5-octynyl, 4-methyl-8-methylthio-6-nonynyl, 3,7-dimethyl-11-methylthio-9-dodecynyl, 4,8-dimethyl-12-methylthio-10-tridecynyl, 1-methylthio-14-pentadecynyl, 14-methylthio-12-pentadecynyl, 13-methyl-13-methylthio-11-tetradecynyl, 15-methylthio-13-hexadecynyl, 1-methylthio-16-heptadecynyl or 3,7,11-trimethyl-15-methylthio-13-hexadecynyl;
an alkynyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 oxygen atoms such as 2-methyloxyethynyl, 1-methyloxy-2-propynyl, 3-methyloxy-1-propynyl, 2-ethyloxyethynyl, 1-methyloxy-3-butynyl, 2-methyloxy-3-butynyl, 1-ethyloxy-2-propynyl, 3-methyl-3-methyloxy-1-propynyl, 4-methyloxy-2-pentynyl, 3-methyloxy-4-pentynyl, 2-methyloxy-4-pentynyl, 1-methyloxy-4-pentynyl, 3,3-dimethyloxy-1-butynyl, 2,2-dimethyloxy-3-butynyl, 1,1-dimethyloxy-3-butynyl, 1-methyl-2-methyloxy-3-butynyl, 2-ethyloxy-3-butynyl, 1-methyloxy-5-hexynyl, 2-methyloxy-5-hexynyl, 3-methyloxy-5-hexynyl, 4-methyloxy-5-hexynyl, 5-methyloxy-3-hexynyl, 1-propyloxy-3-butynyl, 4-methyl-4-methyloxy-2-pentynyl, 1-methyloxy-6-heptynyl, 2-methyloxy-6-heptynyl, 3-methyloxy-6-heptynyl, 4-methyloxy-6-heptynyl, 5-methyloxy-6-heptynyl, 6-methyloxy-6-heptynyl, 1-propyloxy-6-pentynyl, 2-ethyloxy-5-hexynyl, 5-methyl-5-methyloxy-3-hexynyl, 3-methyloxy-7-octynyl, 4-methyloxy-7-octynyl, 5-methyloxy-7-octynyl, 6-methyloxy-7-octynyl, 1-propyloxy-5-hexynyl, 2-ethyloxy-6-heptynyl, 6-methyl-6-methyloxy-4-heptynyl, 1-methyloxy-8-nonynyl, 3-methyloxy-8-nonynyl, 8-methyloxy-6-nonynyl, 3-ethyloxy-7-octynyl, 3-methyl-7-methyloxy-6-octynyl, 7,7-dimethyloxy-5-octynyl, 4-methyl-8-methyloxy-6-nonynyl, 3,7-dimethyl-11-methyloxy-9-dodecynyl, 4,8-dimethyl-12-methyloxy-10-tridecynyl, 1-methyloxy-14-pentadecynyl, 14-methyloxy-12-pentadecynyl, 13-methyl-13-methyloxy-11-tetradecynyl, 15-methyloxy-13-hexadecynyl, 1-methyloxy-14-heptadecynyl or 3,7,11-trimethyl-15-methyloxy-13-

hexadecynyl;
an alkynyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 nitrogen atoms such as 2-(N-methylamino)ethynyl, 1-(N-methylamino)-2-propynyl, 3-(N-methylamino)-1-propynyl, 2-(N-ethylamino)ethynyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethynyl, 1-(N-methylamino)-3-butynyl, 2-(N-methylamino)-3-butynyl, 3-(N-methylamino)-1-butynyl, 3-(N-ethylamino)-1-propynyl, 3-(N,N-dimethylamino)-1-propynyl, 4-(N-methylamino)-2-pentynyl, 3-(N-methylamino)-4-pentynyl, 2-(N-methylamino)-4-pentynyl, 1-(N-methylamino)-4-pentynyl, 3-(N,N-dimethylamino)-1-butynyl, 2-(N,N-dimethylamino)-3-butynyl, 1-(N,N-dimethylamino)-3-butynyl, 1-methyl-2-(N-methylamino)-3-butynyl, 2-(N-ethylamino)-3-butynyl, 1-(N-methylamino)-5-hexynyl, 2-(N-methylamino)-5-hexynyl, 3-(N-methylamino)-5-hexynyl, 4-(N-methylamino)-5-hexynyl, 5-(N-methylamino)-3-hexynyl, 1-(N-propylamino)-3-butynyl, 4-methyl-4-(N-methylamino)-2-pentynyl, 1-(N-methylamino)-6-heptynyl, 2-(N-methylamino)-6-heptynyl, 3-(N-methylamino)-6-heptynyl, 4-(N-methylamino)-6-heptynyl, 5-(N-methylamino)-6-heptynyl, 6-(N-methylamino)-6-heptynyl, 1-(N-propylamino)-4-pentynyl, 2-(N-ethylamino)-5-hexynyl, 5-methyl-5-(N-methylamino)-5-hexynyl, 3-(N-methylamino)-7-octynyl, 4-(N-methylamino)-7-octynyl, 5-(N-methylamino)-7-octynyl, 6-(N-methylamino)-7-octynyl, 1-(N-propylamino)-5-hexynyl, 2-(N-ethylamino)-6-heptynyl, 6-methyl-6-(N-methylamino)-6-heptynyl, 1-(N-methylamino)-8-nonynyl, 3-(N-methylamino)-8-nonynyl, 8-(N-methylamino)-6-nonynyl, 3-(N-ethylamino)-7-octynyl, 3-methyl-7-(N-methylamino)-5-octynyl, 7,7-di(N-methylamino)-5-octynyl, 4-methyl-8-(N-methylamino)-6-nonynyl, 3,7-dimethyl-11-(N-methylamino)-9-dodecynyl, 4,8-dimethyl-12-(N-methylamino)-10-tridecynyl, 1-(N-methylamino)-14-pentadecynyl, 14-(N-methylamino)-14-pentadecynyl, 13-methyl-13-(N-methylamino)-11-tetradecynyl, 15-(N-methylamino)-13-hexadecynyl, 1-(N-methylamino)-16-heptadecynyl or 3,7,11-trimethyl-15-(N-methylamino)-15-hexadecynyl, preferably an alkynyl group having 3 to 10 carbon atoms interposed with a hetero atom, and more preferably an alkynyl group having 3 to 5 carbon atoms

interposed with a hetero atom.

In the above, an "alkynyl group having 2 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group" in the definition of $R^7$ indicates a group in which the aforementioned "alkynyl group having 2 to 20 carbon atoms" may be the same or different, and is substituted with 1 to 3 of the aforementioned "aryl groups" or the aforementioned "aromatic heterocyclic groups", and is preferably an alkynyl group having 2 to 5 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group, examples of which include 2-phenylethynyl, 3-phenyl-1-propynyl, 1-phenyl-2-propynyl, 3-(4-methylphenyl)-1-propynyl, 4-phenyl-2-butynyl, 3-phenyl-1-butynyl, 4-(4-methylphenyl)-2-butynyl, 5-phenyl-3-pentynyl, 4-phenyl-2-pentynyl, and 3-phenyl-1-pentynyl.

In the above, an "alkenyl group having 2 to 20 carbon atoms" in the definition of $R^7$ is a linear or branched alkenyl group having 2 to 20 carbon atoms, examples of which include ethenyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-ethyl-2-propenyl, 2-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 2-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 6-heptenyl, 1-methyl-5-hexenyl, 2-methyl-5-hexenyl, 3-methyl-5-hexenyl, 4-methyl-5-hexenyl, 5-methyl-5-hexenyl, 1-propyl-3-butenyl, 4,4-dimethyl-2-pentenyl, 7-octenyl, 1-methyl-6-heptenyl, 2-methyl-6-heptenyl, 3-methyl-6-heptenyl, 4-methyl-6-heptenyl, 5-methyl-6-heptenyl, 6-methyl-6-heptenyl, 1-propyl-4-pentenyl, 2-ethyl-5-hexenyl, 5,5-dimethyl-3-hexenyl, 8-nonenyl, 3-methyl-7-octenyl, 4-methyl-7-octenyl, 5-methyl-7-octenyl, 6-methyl-7-octenyl, 1-propyl-5-hexenyl, 2-ethyl-6-heptenyl, 6,6-dimethyl-4-heptenyl, 9-decenyl, 1-methyl-8-nonenyl, 3-methyl-8-nonenyl, 8-methyl-8-nonenyl, 3-ethyl-7-octenyl, 3,7-dimethyl-7-octenyl, 7,7-dimethyl-7-octenyl, 10-undecenyl, 4,8-dimethyl-8-nonenyl, 9-dodecenyl, 12-tridecenyl, 13-tetradecenyl, 14-

pentadecenyl, 3,7,11-trimethyl-11-dodecenyl, 15-hexadecenyl, 4,8,12-trimethyl-12-tridecenyl, 1-methyl-14-pentadecenyl, 14-methyl-14-pentadecenyl, 13,13-dimethyl-13-tetradecenyl, 16-heptadecenyl, 15-methyl-15-hexadecenyl, 17-octadecenyl, 1-methyl-16-heptadecenyl, 18-nonadecenyl, 19-eicosenyl or 3,7,11,15-tetramethyl-15-hexadecenyl group and preferably an alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms.

In the above, an "alkenyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom" in the definition of $R^7$ indicates a group in which an "alkenyl group having 3 to 20 carbon atoms" of the aforementioned "alkenyl groups having 2 to 20 carbon atoms" may be the same or different, and is interposed with 1 or 2 sulfur atoms, oxygen atoms or nitrogen atoms, examples of which include an alkenyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with one or two sulfur atoms such as 1-methylthioethenyl, 2-methylthioethenyl, 1-methylthio-2-propenyl, 2-methylthio-2-propenyl, 3-methylthio-1-propenyl, 2-ethylthioethenyl, 2-methyl-2-methylthioethenyl, 1-methylthio-3-butenyl, 2-methylthio-3-butenyl, 3-methylthio-3-butenyl, 2-ethylthio-2-propenyl, 3-methyl-3-methylthio-1-propenyl, 4-methylthio-4-pentenyl, 3-methylthio-4-pentenyl, 2-methylthio-4-pentenyl, 1-methylthio-4-pentenyl, 3,3-dimethylthio-1-butenyl, 2,2-dimethylthio-3-butenyl, 1,1-dimethylthio-3-butenyl, 1-methyl-2-methylthio-3-butenyl, 1,3-dimethylthio-3-butenyl, 2,3-dimethylthio-3-butenyl, 2-ethylthio-3-butenyl, 1-methylthio-5-hexenyl, 2-methylthio-5-hexenyl, 3-methylthio-5-hexenyl, 4-methylthio-5-hexenyl, 5-methylthio-5-hexenyl, 1-propylthio-3-butenyl, 4-methyl-4-methylthio-4-pentenyl, 1-methylthio-6-heptenyl, 2-methylthio-6-heptenyl, 3-methylthio-6-heptenyl, 4-methylthio-6-heptenyl, 5-methylthio-6-heptenyl, 6-methylthio-6-heptenyl, 1-propylthio-4-pentenyl, 2-ethylthio-5-hexenyl, 5-methyl-5-methylthio-5-hexenyl, 3-methylthio-7-octenyl, 4-methylthio-7-octenyl, 5-methylthio-7-octenyl, 6-methylthio-7-octenyl, 1-propylthio-5-hexenyl, 2-ethylthio-6-heptenyl, 6-methyl-6-methylthio-6-heptenyl, 1-methylthio-8-nonenyl, 3-methylthio-8-nonenyl, 8-methylthio-8-nonenyl, 3-ethylthio-7-

octenyl, 3-methyl-7-methylthio-7-octenyl, 7,7-dimethylthio-7-octenyl, 4-methyl-8-methylthio-8-nonenyl, 3,7-dimethyl-11-methylthio-11-dodecenyl, 4,8-dimethyl-12-methylthio-12-tridecenyl, 1-methylthio-14-pentadecenyl, 14-methylthio-14-pentadecenyl, 13-methyl-13-methylthio-13-tetradecenyl, 15-methylthio-15-hexadecenyl, 1-methylthio-16-heptadecenyl or 3,7,11-trimethyl-15-methylthio-15-hexadecenyl;
an alkenyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 oxygen atoms such as;
1-methyloxyethenyl, 2-methyloxyethenyl, 1-methyloxy-2-propenyl, 2-methyloxy-2-propenyl, 3-methyloxy-2-propenyl, 2-ethyloxyethenyl, 2-methyl-2-methyloxyethenyl, 1-methyloxy-3-butenyl, 2-methyloxy-3-butenyl, 3-methyloxy-3-butenyl, 2-ethyloxy-2-propenyl, 3-methyl-3-methyloxy-2-propenyl, 4-methyloxy-4-pentenyl, 3-methyloxy-4-pentenyl, 2-methyloxy-4-pentenyl, 1-methyloxy-4-pentenyl, 3,3-dimethyloxy-3-butenyl, 2,2-dimethyloxy-3-butenyl, 1,1-dimethyloxy-3-butenyl, 1-methyl-2-methyloxy-3-butenyl, 1,3-dimethyloxy-3-butenyl, 2,3-dimethyloxy-3-butenyl, 2-ethyloxy-3-butenyl, 1-methyloxy-5-hexenyl, 2-methyloxy-5-hexenyl, 3-methyloxy-5-hexenyl, 4-methyloxy-5-hexenyl, 5-methyloxy-5-hexenyl, 1-propyloxy-3-butenyl, 4-methyl-4-methyloxy-4-pentenyl, 1-methyloxy-6-heptenyl, 2-methyloxy-6-heptenyl, 3-methyloxy-6-heptenyl, 4-methyloxy-6-heptenyl, 5-methyloxy-6-heptenyl, 6-methyloxy-6-heptenyl, 1-propyloxy-4-pentenyl, 2-ethyloxy-5-hexenyl, 5-methyl-5-methyloxy-5-hexenyl, 3-methyloxy-7-octenyl, 4-methyloxy-7-octenyl, 5-methyloxy-7-octenyl, 6-methyloxy-7-octenyl, 1-propyloxy-5-hexenyl, 2-ethyloxy-6-heptenyl, 6-methyl-6-methyloxy-6-heptenyl, 1-methyloxy-8-nonenyl, 3-methyloxy-8-nonenyl, 8-methyloxy-8-nonenyl, 3-ethyloxy-7-octenyl, 3-methyl-7-methyloxy-7-octenyl, 7,7-dimethyloxy-7-octenyl, 4-methyl-8-methyloxy-8-nonenyl, 3,7-dimethyl-11-methyloxy-11-dodecenyl, 4,8-dimethyl-12-methyloxy-12-tridecenyl, 1-methyloxy-14-pentadecenyl, 14-methyloxy-14-pentadecenyl, 13-methyl-13-methyloxy-11-tetradecenyl, 15-methyloxy-15-hexadecenyl, 1-methyloxy-16-heptadecenyl or 3,7,11-trimethyl-15-methyloxy-15-

hexadecenyl;
an alkenyl group having 3 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 nitrogen atoms such as;
1-(N-methylamino)ethenyl, 2-(N-methylamino)ethenyl, 1-(N-methylamino)-2-propenyl, 2-(N-methylamino)-2-propenyl, 3-(N-methylamino)-2-propenyl, 2-(N-ethylamino)ethenyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethenyl, 1-(N-methylamino)-3-butenyl, 2-(N-methylamino)-3-butenyl, 3-(N-methylamino)-3-butenyl, 2-(N-ethylamino)-2-propenyl, 3-(N,N-dimethylamino)-2-propenyl, 4-(N-methylamino)-4-pentenyl, 3-(N-methylamino)-4-pentenyl, 2-(N-methylamino)-4-pentenyl, 1-(N-methylamino)-4-pentenyl, 3-(N,N-dimethylamino)-3-butenyl, 2-(N,N-dimethylamino)-3-butenyl, 1-(N,N-dimethylamino)-3-butenyl, 1-methyl-2-(N-methylamino)-3-butenyl, 1,3-di(N-methylamino)-3-butenyl, 2,3-di(N-methylamino)-3-butenyl, 2-(N-ethylamino)-3-butenyl, 1-(N-methylamino)-5-hexenyl, 2-(N-methylamino)-5-hexenyl, 3-(N-methylamino)-5-hexenyl, 4-(N-methylamino)-5-hexenyl, 5-(N-methylamino)-5-hexenyl, 1-(N-propylamino)-3-butenyl, 4-methyl-4-(N-methylamino)-4-pentenyl, 1-(N-methylamino)-6-heptenyl, 2-(N-methylamino)-6-heptenyl, 3-(N-methylamino)-6-heptenyl, 4-(N-methylamino)-6-heptenyl, 5-(N-methylamino)-6-heptenyl, 6-(N-methylamino)-6-heptenyl, 1-(N-propylamino)-4-pentenyl, 2-(N-ethylamino)-5-hexenyl, 5-methyl-5-(N-methylamino)-3-hexenyl, 3-(N-methylamino)-7-octenyl, 4-(N-methylamino)-7-octenyl, 5-(N-methylamino)-7-octenyl, 6-(N-methylamino)-7-octenyl, 1-(N-propylamino)-5-hexenyl, 2-(N-ethylamino)-6-heptenyl, 6-methyl-6-(N-methylamino)-6-heptenyl, 1-(N-methylamino)-8-nonenyl, 3-(N-methylamino)-8-nonenyl, 8-(N-methylamino)-8-nonenyl, 3-(N-ethylamino)-7-octenyl, 3-methyl-7-(N-methylamino)-7-octenyl, 7,7-di(N-methylamino)-5-octenyl, 4-methyl-8-(N-methylamino)-8-nonenyl, 3,7-dimethyl-11-(N-methylamino)-11-dodecenyl, 4,8-dimethyl-12-(N-methylamino)-12-tridecenyl, 1-(N-methylamino)-14-pentadecenyl, 14-(N-methylamino)-14-pentadecenyl, 13-methyl-13-(N-methylamino)-13-tetradecenyl, 15-(N-methylamino)-15-hexadecenyl, 1-(N-methylamino)-16-heptadecenyl or 3,7,11-trimethyl-15-(N-methylamino)-15-hexadecenyl and preferably an

alkenyl group having 3 to 10 carbon atoms interposed with a hetero atom.

In the above, an "alkenyl group having 2 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or heterocyclic group" in the definition of $R^7$ is a group in which the aforementioned "alkenyl group having 2 to 20 carbon atoms" may be the same or different, and is substituted with 1 to 3 of the aforementioned "aryl groups" or the aforementioned "aromatic heterocyclic groups", examples of which include 2-phenylethenyl, 3-phenyl-1-propenyl, 1-phenyl-2-propenyl, 3-(4-methylphenyl)-1-propenyl, 4-phenyl-2-butenyl, 3-phenyl-1-butenyl, 4-(4-methylphenyl)-2-butenyl, 5-phenyl-3-pentenyl, 4-phenyl-2-pentenyl and 3-phenyl-1-pentenyl.

In the above, an "alkyl group having 1 to 20 carbon atoms substituted with an aryl group or aromatic heterocyclic group and interposed with a hetero atom" in the definition of $R^7$ indicates a group in which the aforementioned "alkyl group having 2 to 20 carbon atoms interposed with a hetero atom" may be the same or different, and is substituted with 1 or 3 of the aforementioned "aryl groups" or the aforementioned "aromatic heterocyclic groups", examples of which include an alkyl group having 2 to 20 carbon atoms interposed with 1 or sulfur atoms substituted with an aryl group such as 1-phenylthioethyl, 2-phenylthioethyl, 1-phenylthio-2-propyl, 2-phenylthio-2-propyl, 3-phenylthio-1-propyl, 2-(4-methylphenyl)thioethyl, 2-methyl-2-phenylthioethyl, 1-phenylthio-3-butyl, 2-phenylthio-3-butyl, 3-phenylthio-3-butyl, 2-(4-methylphenyl)thio-2-propyl, 3-methyl-3-phenylthio-1-propyl, 4-phenylthio-4-pentyl, 3-phenylthio-4-pentyl, 2-phenylthio-4-pentyl, 1-phenylthio-4-pentyl, 3,3-diphenylthio-1-butyl, 2,2-diphenylthio-3-butyl, 1,1-diphenylthio-3-butyl, 1-methyl-2-phenylthio-3-butyl, 1,3-diphenylthio-3-butyl, 2,3-diphenylthio-3-butyl, 2-(4-methylphenyl)thio-3-butyl, 1-phenylthio-5-hexyl, 2-phenylthio-5-hexyl, 3-phenylthio-5-hexyl, 4-phenylthio-5-hexyl, 5-phenylthio-5-hexyl, 1-(4-ethylphenyl)thio-3-butyl, 4-methyl-4-phenylthio-4-pentyl, 1-phenylthio-6-heptyl, 2-phenylthio-6-heptyl, 3-

phenylthio-6-heptyl, 4-phenylthio-6-heptyl, 5-phenylthio-6-heptyl, 6-phenylthio-6-heptyl, 1-(4-ethylphenyl)thio-4-pentyl, 2-(4-methylphenyl)thio-5-hexyl, 5-methyl-5-phenylthio-5-hexyl, 3-phenylthio-7-octyl, 4-phenylthio-7-octyl, 5-phenylthio-7-octyl, 6-phenylthio-7-octyl, 1-(4-ethylphenyl)thio-5-hexyl, 2-(4-methylphenyl)thio-6-heptyl, 6-methyl-6-phenylthio-6-heptyl, 1-phenylthio-8-nonyl, 3-phenylthio-8-nonyl, 8-phenylthio-8-nonyl, 3-(4-methylphenyl)thio-7-octyl, 3-methyl-7-phenylthio-7-octyl, 7,7-diphenylthio-7-octyl, 4-methyl-8-phenylthio-8-nonyl, 3,7-dimethyl-11-phenylthio-11-dodecyl, 4,8-dimethyl-12-phenylthio-12-tridecyl, 1-phenylthio-14-pentadecyl, 14-phenylthio-14-pentadecyl, 13-methyl-13-phenylthio-13-tetradecyl, 15-phenylthio-15-hexadecyl, 1-phenylthio-16-heptadecyl or 3,7,11-trimethyl-15-phenylthio-15-hexadecyl;
an alkyl group having 2 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 oxygen atoms substituted with an aryl group such as 1-phenyloxyethyl, 2-phenyloxyethyl, 1-phenyloxy-2-propyl, 2-phenyloxy-2-propyl, 3-phenyloxy-2-propyl, 2-ethyloxyethyl, 2-methyl-2-phenyloxyethyl, 1-phenyloxy-3-butyl, 2-phenyloxy-3-butyl, 3-phenyloxy-3-butyl, 2-ethyloxy-2-propyl, 3-methyl-3-phenyloxy-2-propyl, 4-phenyloxy-4-pentyl, 3-phenyloxy-4-pentyl, 2-phenyloxy-4-pentyl, 1-phenyloxy-4-pentyl, 3,3-diphenyloxy-3-butyl, 2,2-diphenyloxy-3-butyl, 1,1-diphenyloxy-3-butyl, 1-methyl-2-phenyloxy-3-butyl, 1,3-diphenyloxy-3-butyl, 2,3-diphenyloxy-3-butyl, 2-(4-methylphenyl)oxy-3-butyl, 1-phenyloxy-5-hexyl, 2-phenyloxy-5-hexyl, 3-phenyloxy-5-hexyl, 4-phenyloxy-5-hexyl, 5-phenyloxy-5-hexyl, 1-(4-ethylphenyl)oxy-3-butyl, 4-methyl-4-phenyloxy-4-pentyl, 1-phenyloxy-6-heptyl, 2-phenyloxy-6-heptyl, 3-phenyloxy-6-heptyl, 4-phenyloxy-6-heptyl, 5-phenyloxy-6-heptyl, 6-phenyloxy-6-heptyl, 1-(4-ethylphenyl)oxy-4-pentyl, 2-(4-methylphenyl)oxy-5-hexyl, 5-methyl-5-phenyloxy-5-hexyl, 3-phenyloxy-7-octyl, 4-phenyloxy-7-octyl, 5-phenyloxy-7-octyl, 6-phenyloxy-7-octyl, 1-(4-ethylphenyl)oxy-5-hexyl, 2-(4-methylphenyl)oxy-6-heptyl, 6-methyl-6-phenyloxy-6-heptyl, 1-phenyloxy-8-nonyl, 3-phenyloxy-8-nonyl, 8-phenyloxy-8-nonyl, 3-(4-methylphenyl)oxy-7-octyl, 3-methyl-7-phenyloxy-7-octyl, 7,7-

diphenyloxy-7-octyl, 4-methyl-8-phenyloxy-8-nonyl, 3,7-dimethyl-11-phenyloxy-11-dodecyl, 4,8-dimethyl-12-phenyloxy-12-tridecyl, 1-phenyloxy-14-pentadecyl, 14-phenyloxy-14-pentadecyl, 13-methyl-13-phenyloxy-11-tetradecyl, 15-phenyloxy-15-hexadecyl, 1-phenyloxy-16-heptadecyl or 3,7,11-trimethyl-15-phenyloxy-15-hexadecyl; and

an alkyl group having 2 to 20 carbon atoms interposed with 1 or 2 nitrogen atoms substituted with an aryl group such as 1-(N-phenylamino)ethyl, 2-(N-phenylamino)ethyl, 1-(N-phenylamino)-2-propyl, 2-(N-phenylamino)-2-propyl, 3-(N-phenylamino)-2-propyl, 2-[N-(4-methylphenyl)amino]ethyl, 2-(N,N-diphenylamino)ethyl, 1-(N-phenylamino)-3-butyl, 2-(N-phenylamino)-3-butyl, 3-(N-phenylamino)-3-butyl, 2-[N-(4-methylphenyl)amino]-2-propyl, 3-(N,N-diphenylamino)-2-propyl, 4-(N-phenylamino)-4-pentyl, 3-(N-phenylamino)-4-pentyl, 2-(N-phenylamino)-4-pentyl, 1-(N-phenylamino)-4-pentyl, 3-(N,N-diphenylamino)-3-butyl, 2-(N,N-diphenylamino)-3-butyl, 1-(N,N-diphenylamino)-3-butyl, 1-methyl-2-(N-phenylamino)-3-butyl, 1,3-di(N-phenylamino)-3-butyl, 2,3-di(N-phenylamino)-3-butyl, 2-[N-(4-methylphenyl)amino]-3-butyl, 1-(N-phenylamino)-5-hexyl, 2-(N-phenylamino)-5-hexyl, 3-(N-phenylamino)-5-hexyl, 4-(N-phenylamino)-5-hexyl, 5-(N-phenylamino)-5-hexyl, 1-[N-(4-ethylphenyl)amino]-3-butyl, 4-methyl-4-(N-phenylamino)-4-pentyl, 1-(N-phenylamino)-6-heptyl, 2-(N-phenylamino)-6-heptyl, 3-(N-phenylamino)-6-heptyl, 4-(N-phenylamino)-6-heptyl, 5-(N-phenylamino)-6-heptyl, 6-(N-phenylamino)-6-heptyl, 1-[N-(4-ethylphenyl)amino]-4-pentyl, 2-[N-(4-methylphenyl)amino]-5-hexyl, 5-methyl-5-(N-phenylamino)-3-hexyl, 3-(N-phenylamino)-7-octyl, 4-(N-phenylamino)-7-octyl, 5-(N-phenylamino)-7-octyl, 6-(N-phenylamino)-7-octyl, 1-[N-(4-ethylphenyl)amino]-5-hexyl, 2-[N-(4-methylphenyl)amino]-6-heptyl, 6-methyl-6-(N-phenylamino)-6-heptyl, 1-(N-phenylamino)-8-nonyl, 3-(N-phenylamino)-8-nonyl, 8-(N-phenylamino)-8-nonyl, 3-[N-(4-methylphenyl)amino]-7-octyl, 3-methyl-7-(N-phenylamino)-7-octyl, 7,7-di(N-phenylamino)-5-octyl, 4-methyl-8-(N-phenylamino)-8-nonyl, 3,7-dimethyl-11-(N-phenylamino)-11-dodecyl, 4,8-dimethyl-12-(N-phenylamino)-12-tridecyl, 1-(N-

phenylamino)-14-pentadecyl, 14-(N-phenylamino)-14-pentadecyl, 13-methyl-13-(N-phenylamino)-13-tetradecyl, 15-(N-phenylamino)-15-hexadecyl, 1-(N-phenylamino)-16-heptadecyl or 3,7,11-trimethyl-15-(N-phenylamino)-15-hexadecyl.

In the above, a "cycloalkyl group having 2 to 20 carbon atoms" in the definition of $R^7$ is a lower cycloalkyl group, examples of which include the aforementioned "cycloalkyl group", cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group, and preferably a cyclopropyl group.

Step C1:

In Step C1, a compound having general formula (X) is produced, and this is carried out by selectively acylating only one of the hydroxyl groups of a compound having general formula (VIII) using a compound having general formula (IX) in the presence or absence of an inert solvent and in the presence of lipase.

There are no particular limitations on the lipase used in the aforementioned reaction, and although the optimum lipase varies depending on the type of raw material compound, it is preferably a lipase originating in Pseudomonas sp., Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas cepacia, Chromobacterium viscosum, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Candida antarctica, Candida cylindracea, Candida lipolytica, Candida rugosa, Candida utilis, Penicillium roqueforti, Rhizopus arrhizus, Rhizopus delemar, Rhizopus javanicus, Rhizomucor miehei, Rhizopus niveus, Humicola lanuginosa, Mucor javanicus, Mucor miehei, Thermus aquaticus, Thermus flavus, Thermus thermophilus, etc. or human pancreas, hog pancreas, porcine pancreas and wheat germ, and more preferably one which is immobilized from Pseudomonas sp., an example of which is immobilized lipase from Pseudomonas sp. (Toyobo). In addition to the enzyme being able to be used either partially or completely purified, it can also be used in the immobilized form.

While the optimum compound varies depending on the type of raw material compound, examples of compounds having general formula (IX) used in the aforementioned reaction preferably

include vinyl esters of linear aliphatic carboxylic acids such as n-hexanoic acid vinyl ester, n-heptanoic acid vinyl ester, n-pentanoic acid vinyl ester and acetic acid vinyl ester, and more preferably, n-hexanoic acid vinyl ester.

Although there are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, a compound having general formula (IX) may be used alone, or, although the optimum inert solvent varies depending on the type of raw material compound, various types of organic solvents and water-containing organic solvents can be used, preferred examples of which include ethers such as diisopropyl ether, t-butyl methyl ether, diethyl ether or tetrahydrofuran; aliphatic hydrocarbons such as n-hexane or n-heptane; aromatic hydrocarbons such as benzene or toluene; or halogenated hydrocarbons such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane, more preferably ethers, and particularly preferably diisopropyl ether or t-butyl methyl ether.

Although varying depending on the raw material compound, solvent used and type of lipase used and so forth, the reaction temperature is normally from -50 to 50°C, and preferably from 0 to 40°C.

Although varying depending on the raw material compound, solvent used, type of lipase used, reaction temperature and so forth, the reaction time is normally from 15 minutes to 150 hours, and preferably from 30 minutes to 24 hours.

Step C2:

In Step C2, a compound having general formula (XI) is produced, and this is carried out by oxidizing a compound having general formula (X) in an inert solvent in the presence of an oxidizing agent.

There are no particular limitations on the oxidation reaction in the aforementioned reaction provided it is an oxidation reaction in which an aldehyde is formed from a primary alcohol, and examples of oxidation reactions include Collins oxidation which is carried out in dichloromethane using pyridine and chromic acid; PCC oxidation which is carried out in dichloromethane using pyridinium chlorochromate (PCC); PDC

oxidation which is carried out in dichloromethane using pyridinium dichromate (PDC); DMSO oxidation such as Swern oxidation which is carried out in dichloromethane using an electrophilic agent (such as acetic anhydride, trifluorobutyric anhydride, thionyl chloride, sulfuryl chloride, oxalyl chloride, dicyclohexyl carbodiimide, diphenylketene-p-tolylimine, N,N-diethylaminoacetylene or sulfur trioxide-pyridine complex) and dimethyl sulfoxide (DMSO); or manganese dioxide oxidation which is carried out in dichloromethane or benzene using manganese dioxide, and preferably PCC oxidation, PDC oxidation or Swern oxidation.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, type of oxidizing agent and so forth, the reaction temperature is normally from -78 to 80°C, and preferably from -78 to 30°C.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, type of oxidizing agent, reaction temperature and so forth, the reaction time is normally from 10 minutes to 48 hours, and preferably from 30 minutes to 24 hours.

Step C3:

In Step C3, a compound having general formula (XIII) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (XI) with a compound having general formula (XII) in an inert solvent in the presence of a base.

Examples of the inert solvent used in the aforementioned reaction include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; and amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethyl phosphoric triamide, preferably ethers, and more preferably tetrahydrofuran.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reaction, and examples include alkyl lithiums

such as methyl lithium, ethyl lithium, propyl lithium or butyl lithium; alkaline metal carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate or potassium carbonate; alkaline metal bicarbonates such as lithium bicarbonate, sodium bicarbonate or potassium bicarbonate; alkaline metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; alkaline metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide; and, alkaline metal alkoxides such as lithium methoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide, preferably alkaline metal hydroxides; and organic amines such as trimethyl amine, tributyl amine, diisopropyl ethyl amine, N-methyl morpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU), preferably alkaline metal alkoxides, and more preferably potassium t-butoxide.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, type of base and so forth, the reaction temperature is normally from -78 to 200°C, preferably from -50 to 150°C, and more preferably 0°C.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, base, reaction temperature and so forth, the reaction time is normally from 15 minutes to 48 hours, and preferably from 30 minutes to 8 hours.

Step C4:

In Step C4, a compound having general formula (XIV) is produced, and this is carried out by hydrolyzing a compound having general formula (XIII) in an inert solvent in the presence of a base.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene

glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol or methyl cellosolve; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethyl phosphoric triamide; water; or mixed solvents of the aforementioned solvents or mixed solvents of the aforementioned solvents and water, preferably mixed solvents of alcohols, ethers and water or mixed solvents of alcohols and water, and more preferably a mixed solvent of methanol, tetrahydrofuran and water or a mixed solvent of methanol and water.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reaction provided it only acts in the desired hydrolysis reaction, and examples include those similar to the bases used in the aforementioned Step A3 of Process A, preferably alkaline metal hydroxides, and more preferably sodium hydroxide.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, type of base and so forth, the reaction temperature is normally from -78 to 150°C, preferably from -50 to 100°C and more preferably in the vicinity of room temperature.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, base, reaction temperature and so forth, the reaction time is normally from 15 minutes to 48 hours, and preferably from 30 minutes to 6 hours.

Step C5:

In Step C5, a compound having general formula (XV) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (XIV) with base in an inert solvent.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; amides such as formamide, N,N-dimethyl formamide, N,N-dimethylacetamide and hexamethyl phosphoric triamide; water; or

mixed solvents of the aforementioned solvents or mixed solvents of the aforementioned solvents and water, preferably ethers or amides, and more preferably tetrahydrofuran.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reaction provided it is used as a base in ordinary reactions, and examples include those similar to the bases used in the aforementioned Step A3 of Process A, preferably alkaline metal hydroxides, and more preferably potassium t-butoxide.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, type of base and so forth, the reaction temperature is normally from -78 to 150°C, preferably from -50 to 100°C and more preferably 0°C to room temperature.

Although varying depending on the raw material compound, solvent, base, reaction temperature and so forth, the reaction time is normally from 15 minutes to 48 hours, and preferably from 30 minutes to 8 hours.

Step C5 can also be carried out by de-protecting the amino group of a compound having general formula (XIV), and then reacting with an acylating agent such as N,N-carbonyl diimidazole, dimethyl carbonate or diethyl carbonate.

Step C6:

In Step C6, a compound having general formula (II) is produced, and this is carried out by reducing a compound having general formula (XV) in an inert solvent in the presence of a reducing agent, and preferably, by catalytic reduction in a hydrogen atmosphere.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate or diethyl acetate; ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran,

dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamide; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol or methyl cellosolve; organic acids such as formic acid or acetic acid; aqueous inorganic acid solutions such as aqueous hydrochloric acid or aqueous sulfuric acid; or water or mixed solvents of the aforementioned solvents and water. These examples preferably include alcohols or ethers, and more preferably methanol.

There are no particular limitations on the reducing agent used in the aforementioned reaction provided it is used in ordinary catalytic reduction reactions, and examples include palladium black, palladium-carbon, Raney nickel, platinum oxide, platinum black, rhodium-aluminium oxide, triphenyl phosphine-rhodium chloride or palladium-barium sulfate, preferably palladium-carbon or triphenyl phosphine-rhodium chloride, and more preferably 10% palladium carbon.

Although there are no particular limitations on the hydrogen pressure, it is normally 1 to 10 atmospheres and preferably 1 atmosphere.

Although the reaction temperature varies depending on the type of raw material compound, solvent, type of reducing agent and so forth, it is normally from -20 to 200°C, preferably from 0 to 100°C, and more preferably from 20 to 30°C.

Although the reaction time varies mainly depending on the reaction temperature as well as the raw material compound, reaction reagents, type of solvent used and so forth, it is normally from 5 minutes to 96 hours, preferably 15 minutes to 24 hours, and more preferably from 30 minutes to 2 hours.

Step C7:

In Step C7, a compound having general formula (XVI) is produced, and this is carried out by hydrolyzing a compound having general formula (II) in an inert solvent in the presence of a base.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include the same solvents as used in the previously described Step A3, preferably mixed solvents of alcohol and ether or mixed solvents of alcohol and water, and more preferably a mixed solvent of methanol and tetrahydrofuran or a mixed solvent of methanol and water.

There are no particular limitations on the base used in the aforementioned reaction provided it only acts in the desired hydrolysis reaction, and examples include the same bases used in the previously described Step A3 of Process A, preferably alkaline metal hydroxides, and more preferably potassium hydroxide or sodium hydroxide.

Although the reaction temperature varies depending on the type of raw material compound, solvent, type of base and so forth, it is normally from -78 to 200°C, preferably from 0 to 180°C, and more preferably from 20 to 120°C.

Although the reaction time varies depending on the raw material compound, base, solvent, reaction temperature and so forth, it is preferably from 15 minutes to 10 days, and more preferably from 2 hours to 5 days.

Step C8:

In Step C8, a compound having general formula (III) is produced, and this is carried out by protecting a hydroxyl group and an amino group of a compound having general formula (XVI) in an inert solvent.

Protection of the hydroxyl group and amino group can typically be carried out according to a commonly known method in the art of organic synthesis chemistry, such as Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

An example of a method for protecting the amino group consists of reacting a compound having general formula (XVI) with the following compound:

$R^4$-Q or $R^5$-Q

(wherein $R^4$, $R^5$ and Q are the same as previously defined)

in an inert solvent (preferably an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; or an alcohol such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol or methyl cellosolve), in the presence or absence of a base (preferably an organic amine such as trimethyl amine, tributyl amine, diisopropyl ethyl amine, N-methyl morpholine or pyridine), and at a reaction temperature of -78 to 150°C, preferably -50 to 100°C and particularly preferably in the vicinity of room temperature, for 15 minutes to 48 hours and preferably for 30 minutes.

An example of a method for protecting the hydroxyl group includes reacting compound (XVI) with the following compound:

$R^6$-Q

(wherein $R^6$ and Q are the same as previously defined) in an inert solvent (preferably a halogenated hydrocarbon such as chloroform, dichloromethane, 1,2-dichloroethane or carbon tetrachloride; an amide such as formamide, dimethylformamide, dimethylacetamide or hexamethyl phosphoric triamide; or a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide), in the presence of a base (preferably an alkaline metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide; or an organic amine such as trimethyl amine, tributyl amine, diisopropyl ethyl amine, N-methyl morpholine or pyridine), and at a reaction temperature of -78 to 150°C, preferably -50 to 100°C and most preferably in the vicinity of room temperature, for 15 minutes to 48 hours and preferably for 30 minutes.

Amino group protection and hydroxyl group protection can be carried out in any order, and the desired reactions can be carried out sequentially.

The desired compounds of each step of Process C are recovered from the reaction mixture in accordance with ordinary methods. For example, in the case of suitably neutralizing the reaction mixture or when impurities are present, an organic

solvent such as ethyl acetate that is not miscible with water is added after removing the impurities by filtration, and after washing with water and so forth, the organic layer containing the desired compound is separated, and after drying with anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate, the desired compound is obtained by distilling off the solvent. The resulting desired compound can be separated and purified as necessary by suitably combining ordinary methods, such as recrystallization, reprecipitation or other method commonly used for separation and purification of organic compounds, examples of which include absorption column chromatography using a carrier such as silica gel, alumina or magnesium-silica gel-based Florisil; a method using a synthetic adsorbent such as partition column chromatography using a carrier such as Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) or Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), a method using ion exchange chromatography, and a forward-phase, reverse-phase column chromatography method using silica gel or alkylated silica gel (and preferably high-performance liquid column chromatography), and eluting with a suitable eluent.

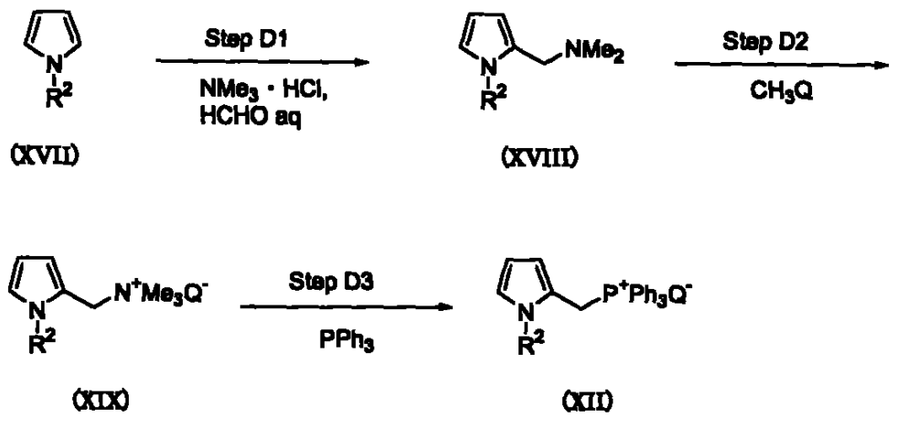
Furthermore, when it is necessary to separate isomers, isomers can be separated by the aforementioned separation and purification means at a suitable time either following completion of the reaction of each step or following completion of a desired step.

Raw materials in the form of the compounds having general formula (VIII) and general formula (IX) are either known or can be easily produced by a known method or method similar thereto.

Process D is a process for producing a compound having general formula (XII), and can be carried out in accordance with a method described in the literature (J. Org. Chem., 52, 19 (1987)).

[Chemical Formula 14]

Process D




In the above formulae, $R^2$ and Q are the same as previously defined.

Step D1:

In Step D1, a compound having general formula (XVIII) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (XVII) with formalin and dimethylamine hydrochloride in accordance with a known method (such as the method described in J. Am. Chem. Soc., 73, 4921 (1951)).

Step D2:

In Step D2, a compound having general formula (XIX) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (XVIII) with a methyl halide such as methyl iodide to obtain a quaternary salt.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; lower alkyl nitriles such as acetonitrile or propionitrile; lower alkyl alcohols such as methanol,

ethanol, propanol or butanol; or lower alkyl ketones such as acetone or methyl ethyl ketone, and preferably alcohols.

Although the reaction temperature varies depending on the raw material compound, type of solvent and so forth, it is normally from -10 to 200°C and preferably from 0 to 50°C.

Although the reaction time mainly varies depending on the reaction temperature as well as raw material compound and type of solvent used, it is normally from 5 minutes to 96 hours, preferably from 15 minutes to 48 hours, and more preferably from 1 to 8 hours.

Step D3:

In Step D3, a compound having general formula (XII) is produced, and this is carried out by reacting a compound having general formula (XIX) with triphenyl phosphine in an inert solvent.

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction, and examples include aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; lower alkyl nitriles such as acetonitrile or propionitrile; lower alkyl alcohols such as methanol, ethanol, propanol or butanol; or lower alkyl ketones such as acetone or methyl ethyl ketone, preferably ethers or nitriles, and more preferably acetonitrile.

Although the reaction temperature varies depending on the raw material compound, type of solvent and so forth, it is normally from 0 to 200°C, preferably from room temperature to 150°C, and more preferably from 20 to 100°C.

Although the reaction time mainly varies depending on the reaction temperature as well as raw material compound and type of solvent used, it is normally from 5 minutes to 96 hours,

preferably from 15 minutes to 48 hours, and more preferably from 1 to 8 hours.

The desired compounds of each step of Process D are recovered from the reaction mixture in accordance with ordinary methods. For example, in the case of suitably neutralizing the reaction mixture or when impurities are present, an organic solvent such as ethyl acetate that is not miscible with water is added after removing the impurities by filtration, and after washing with water and so forth, the organic layer containing the desired compound is separated, and after drying with anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate, the desired compound is obtained by distilling off the solvent. The resulting desired compound can be separated and purified as necessary by suitably combining ordinary methods, such as recrystallization, reprecipitation or other method commonly used for separation and purification of organic compounds, examples of which include absorption column chromatography using a carrier such as silica gel, alumina or magnesium-silica gel-based Florisil; a method using a synthetic adsorbent such as partition column chromatography using a carrier such as Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) or Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), a method using ion exchange chromatography, and a forward-phase, reverse-phase column chromatography method using silica gel or alkylated silica gel (and preferably high-performance liquid column chromatography), and eluting with a suitable eluent.

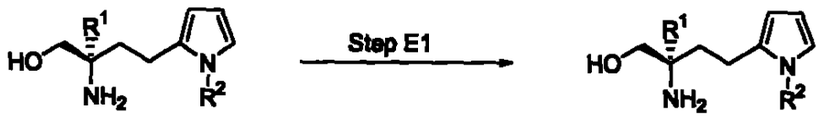
Furthermore, when it is necessary to separate isomers, isomers can be separated by the aforementioned separation and purification means at a suitable time either following completion of the reaction of each step or following completion of a desired step.

A raw material in the form of the compound having general formula (XVII) is either known or can be easily produced by a known method or method similar thereto.

Process E is a process for increasing the optical purity of a compound having general formula (XVI).

[Chemical Formula 15]

Process E




(XVI) (XVI)

In the above formulae, $R^1$ and $R^2$ are the same as previously defined.

Step E1:

In Step E1, the optical purity of a compound having general formula (XVI) is increased, and this is carried out by treating a compound having general formula (XVI) with an optically active organic acid in an inert solvent to form a salt followed by increasing the optical purity by recrystallizing as necessary, and treating with base to obtain a compound having general formula (XVI).

There are no particular limitations on the inert solvent used in the aforementioned reaction provided it dissolves the raw material, and examples include aromatic hydrocarbons such as toluene, benzene or xylene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate or diethyl acetate; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol or methyl cellosolve; nitriles such as acetonitrile or propionitrile; water or mixed solvents of the aforementioned solvents and water, and preferably alcohols or mixed solvents of alcohols and water.

There are no particular limitations on the optically

active organic acid used in the aforementioned reaction, and examples include tartaric acid, mandelic acid or camphor-10-sulfonic acid, and preferably tartaric acid.

The resulting salt can be easily returned to the free form (XVI) by an ordinary extraction procedure using organic solvent and base.

The desired compounds of each step of Process D are recovered from the reaction mixture in accordance with ordinary methods. For example, in the case of suitably neutralizing the reaction mixture or when impurities are present, an organic solvent such as ethyl acetate that is not miscible with water is added after removing the impurities by filtration, and after washing with water and so forth, the organic layer containing the desired compound is separated, and after drying with anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate, the desired compound is obtained by distilling off the solvent. The resulting desired compound can be separated and purified as necessary by suitably combining ordinary methods, such as recrystallization, reprecipitation or other method commonly used for separation and purification of organic compounds, examples of which include absorption column chromatography using a carrier such as silica gel, alumina or magnesium-silica gel-based Florisil; a method using a synthetic adsorbent such as partition column chromatography using a carrier such as Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) or Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), a method using ion exchange chromatography, and a forward-phase, reverse-phase column chromatography method using silica gel or alkylated silica gel (and preferably high-performance liquid column chromatography), and eluting with a suitable eluent.

In the case of using an active ingredient of the present invention in the form of a compound having general formula (I), a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically acceptable ester thereof as the aforementioned therapeutic or prophylactic, the active ingredient itself, or a mixture with a suitable pharmacologically acceptable vehicle or

diluent and so forth can be administered orally in the form of, for example, a tablet, capsule, granules, powder or syrup, or parenterally in the form of an injection or suppository and so forth, and preferably administered orally in the form of a tablet or capsule.

These preparations can be produced by commonly known methods using an additive such as a vehicle (examples of which include sugar derivatives such as lactose, sucrose, glucose, mannitol or sorbitol; starch derivatives such as corn starch, potato starch, α-starch or dextrin; cellulose derivatives such as crystalline cellulose; organic vehicles such as pullulan; and, inorganic vehicles such as light silicic anhydride, synthetic aluminium silicate, calcium silicate or magnesium metasilicate aluminate), a lubricant (examples of which include stearic acid and stearic acid metal salts such as calcium stearate or magnesium stearate; talc; colloidal silica; waxes such as bee gum or spermaceti; boric acid; adipic acid; sulfates such as sodium sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate; DL-leucine; fatty acid sodium salts; lauryl sulfates such as sodium lauryl sulfate or magnesium lauryl sulfate; silicic acids such as silicic anhydride or silicic hydride; and, the aforementioned starch derivatives), a binder (examples of which include hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, Macrogol and compounds similar to the aforementioned vehicles), a disintegrant (examples of which include cellulose derivatives such as lowly substituted hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose or internally crosslinked sodium carboxymethyl cellulose; and, chemically modified starches and celluloses such as carboxymethyl starch, sodium carboxymethyl starch and crosslinked polyvinylpyrrolidone), a stabilizer (examples of which include paraoxybenzoic acid esters such as methyl p-hydroxybenzoate or propyl p-hydroxybenzoate; alcohols such as chlorobutanol, benzyl alcohol or phenyl ethyl alcohol; phenols such as benzalkonium chloride, phenol or cresol; thimerosal; dehydroacetic acid; and, sorbic acid), or a diluent.

Although varying depending on symptoms, age and so forth, the human adult dosage of the active ingredient in the form of an amino alcohol compound, regardless of whether by oral administration or intravenous administration, is 0.0001 mg/kg to 1.0 mg/kg, and preferably 0.001 mg/kg/day to 0.1 mg/kg.

In the case of oral administration, although the number of administrations is normally from one to three times per day to once per week depending on the case, since the pharmaceutical composition of the present invention has satisfactory physicochemical stability, biological absorptivity and pharmacokinetics (including blood half-life), it has the advantage of enabling the number of administrations to be lower than normal, and the number of administrations thereof is from once per day to once per week, and preferably from once per day to once in three days.

[Example]

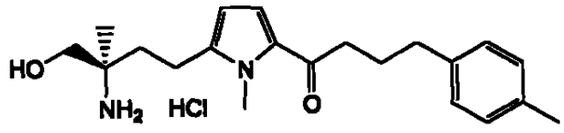
In the following, Examples and Test examples are shown and the present invention is explained in more detail but the scope of the present invention is not limited thereto.

(Example 1)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 19)

[Chemical formula 16]




(1a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)-1-(4-(4-methylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

Thionyl chloride (9.0 mL, 123 mmol) and N,N-dimethylformamide (50 μL) were added to a solution of 4-(4-methylphenyl)butyric acid (11.0 g, 62.0 mmol) in benzene (220 mL) and the mixture was stirred at 80°C for 2 hours. After cooling the mixture to room temperature, the solvent was

evaporated under reduced pressure to obtain 5-(4-methylphenyl)butyric chloride. A solution of 4-dimethylaminopyridine (15.2 g, 124 mmol) and 4-(4-methylphenyl)butyric chloride (12.2 g, 62.0 mmol) in toluene (50 mL) was added to a solution of (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane (5.00 g, 18.8 mmol) obtained in Reference example 1 in toluene (150 mL) and the mixture was stirred at 110°C for 48 hours. The temperature of the mixture was returned to room temperature and ethyl acetate and water were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane, 3:2-2:1) to obtain the title compound (5.15 g, yield: 47%).

(1b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)-1-(4-(4-methylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane (5.15 g, 8.80 mmol) obtained in Example 1 (1a) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (52 mL) and methanol (52 mL), and water (52 mL) and lithium hydroxide monohydrate (3.68 g, 87.7 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at 50°C for 4 hours. After cooling, water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel (NH type) chromatography (methylene chloride:metahanol, 100:1) to obtain (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (2.51 g). A 4N hydrochloric acid-dioxane solution (0.42 mL, 1.68 mmol) was added to a solution of the thus obtained (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol

143

(600 mg, 1.80 mmol) in methanol (9 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure, ethyl acetate was added thereto and the precipitated crystal was collected by filtration. The crystal was washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the title compound (500 mg, yield: 86%).

Mp: 165-166°C;

$[\alpha]_D$ -4.848 (c 1.00, MeOH);

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.06-7.05 (m, 4H,), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.03 (ddd, 1H, J = 13.9, 9.5, 7.3 Hz), 1.94 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3345, 3019, 2946, 2919, 2900, 1645, 1499, 1481, 1462, 1381, 1362, 1174, 1067, 1043, 770;

MS (FAB) m/z : 343 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5\ H_2O$),

Calculated: C : 65.01, H : 8.31 , N : 7.22;

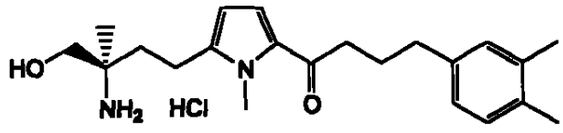
Found: C : 64.58, H : 8.44 , N : 7.26.

(Example 2)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 23)

[Chemical formula 17]




(2a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(3,4-dimethylphenyl)butyric acid obtained

in Reference example 4 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 65%).

(2b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 2 (2a) to obtain the title compound (yield: 64%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3354, 2947, 2898, 1645, 1502, 1480, 1380, 1354, 1174, 1066, 986, 911, 769;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

Calculated: C : 67.24, H : 8.46 , N : 7.13;

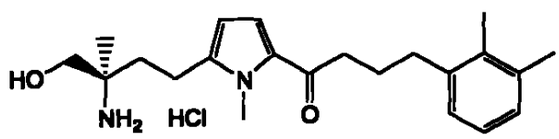
Found: C : 67.09, H : 8.41 , N : 7.29.

(Example 3)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 20)

[Chemical formula 18]




(3a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-(4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

145

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(2,3-dimethylphenyl)butyric acid obtained in Reference example 5 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 69%).

(3b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-(4-(2,3-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 3 (3a) to obtain the title compound (yield: 84%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.97 (d, 1H, J = 4.3Hz), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.05 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.34 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3387, 3104, 2948, 2896, 1641, 1589, 1481, 1462, 1384, 1362, 1072, 769;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$),

Calculated: C : 67.24, H : 8.75, N : 6.84, Cl : 9.02;

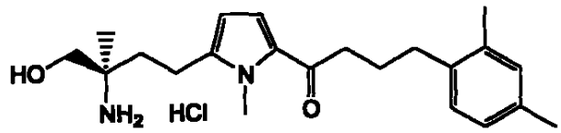
Found: C : 67.10, H : 8.75, N : 6.89, Cl : 8.84.

(Example 4)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 21)

[Chemical formula 19]




(4a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-dimethylphenyl)-1-(4-(2,4-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-

enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(2,4-dimethylphenyl)butyric acid obtained in Reference example 6 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 63%).

(4b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(2,4-dimethylphenyl)-1-(4-(2,4-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 4 (4a) to obtain the title compound (yield: 62%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.99 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.35 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3353, 3014, 2974, 2948, 2918, 2898, 1645, 1501, 1480, 1461, 1381, 800;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

Calculated: C : 67.24, H : 8.46 , N : 7.13;

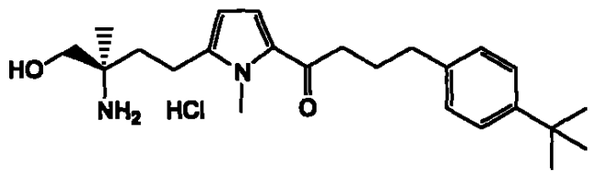
Found: C : 64.75, H : 8.36 , N : 6.95.

(Example 5)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-t-butylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 36)

[Chemical formula 20]




(5a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-t-butylphenyl)-1-(4-(4-t-butylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to (1a) using 4-(4-t-butylphenyl)butyric acid obtained in Reference example 7 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 59%).

(5b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-t-butylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-t-butylphenyl)-1-(4-(4-t-butylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 5 (5a) to obtain the title compound (yield: 62%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 500 MHz): δ 7.29 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3369, 2956, 1647, 1479, 1460, 1382, 1063, 1041;

MS (FAB) m/z: 385 ((M+H)$^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{22}H_{36}N_2O_2 \cdot HCl$),

Calculated: C : 68.47, H : 8.86 , N : 6.65;

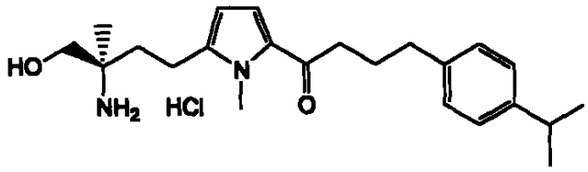
Found: C : 67.89, H : 9.04 , N : 6.64.

(Example 6)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-isopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride (Exemplary compound No. 33)

148

[Chemical formula 21]



(6a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-isopropylphenyl)-1-(4-(4-isopropylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(4-isopropylphenyl)butyric acid obtained in Reference example 8 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 58%).

(6b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-isopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-isopropylphenyl)-1-(4-(4-isopropylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 6 (6a) to obtain the title compound (yield: 59%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.13 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.85 (tt, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.94 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3348, 3208, 3008, 2956, 2897, 1646, 1480, 1460, 1382, 1175, 1057, 1041, 987, 917, 811, 771;

MS (FAB) m/z : 371 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

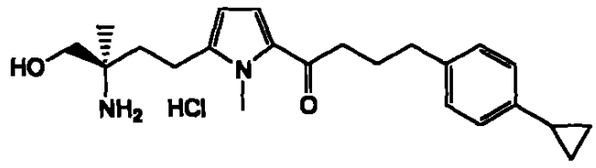
Calculated: C : 66.12, H : 8.73 , N : 6.71;

Found: C : 65.93, H : 8.76 , N : 6.77

(Example 7)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyclopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride (Exemplary compound No. 30)

[Chemical formula 22]




(7a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methyl-5-{4-(4-cyclopropylphenyl)-1-[4-(4-cyclopropylphenyl)butanoyloxy]but-1-enyl}pyrrol-2-yl)butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(4-cyclopropylphenyl)butyric acid obtained in Reference example 9 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 54%).

(7b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyclopropylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methyl-5-{4-(4-cyclopropylphenyl)-1-[4-(4-cyclopropylphenyl)butanoyloxy]but-1-enyl}pyrrol-2-yl)butane obtained in Example 7 (7a) to obtain the title compound (yield: 84%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.05 (d, 2H, $J$ = 8.3Hz), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.60 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H);

MS (FAB) m/z: 369 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{23}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$),

Calculated: C : 66.73, H : 8.28 , N : 6.77;

Found: C : 66.85, H : 8.14 , N : 6.89.

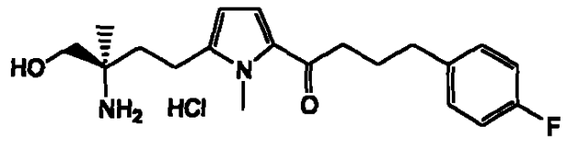
150

(Example 8)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-fluorophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 3)

[Chemical formula 23]




(8a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-fluorophenyl)-1-(4-(4-fluorophenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 5-(4-fluorophenyl)butyric acid obtained in Reference example 10 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 17%).

(8b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-fluorophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-fluorophenyl)-1-(4-(4-fluorophenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 8 (8a) to obtain the title compound (yield: 29%).

$^1$H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 7.24-7.20 (m, 2H,), 7.11-7.07 (m, 2H,), 6.99 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.50 (s, 1H,), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.43 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.64-2.57 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.21 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3366, 3175, 2942, 2688, 2573, 1636, 1509, 1483, 1459, 1381, 1217, 1059, 988, 775;

MS (FAB) m/z : 347 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{26}H_{27}N_2O_2F \cdot HCl$),

Calculated: C : 62.74, H : 7.37 , N : 7.32;

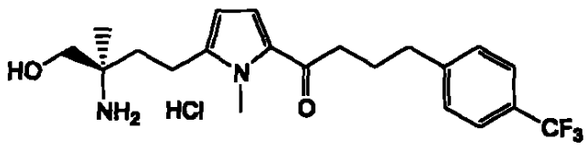
Found: C : 62.68, H : 7.07 , N : 7.37.

151

(Example 9)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-trifluoromethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride (Exemplary compound No. 66)

[Chemical formula 24]




(9a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(4-(4-trifluoromethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(4-trifluoromethylphenyl)butyric acid obtained in Reference example 11 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 28%).

(9b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-trifluoromethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(4-(4-trifluoromethylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 9 (9a) to obtain the title compound (yield: 56%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.51 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 5.92 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.60 (bs, 3H), 1.38 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3362, 2947, 1645, 1480, 1325, 1174, 1129, 1067;

MS (FAB) m/z: 397 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{27}N_2O_2F_3 \cdot HCl \cdot H_2O$),

Calculated: C : 55.94, H : 6.71 , N : 6.21;

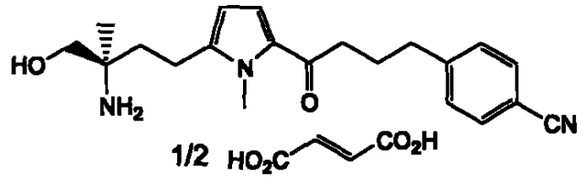
Found: C : 55.99, H : 6.51 , N : 6.28.

(Example 10)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol 1/2 fumarate

(Exemplary compound No. 73)

[Chemical formula 25]




(10a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)-1-(4-(4-cyanophenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(4-cyanophenyl)butyric acid obtained in Reference example 12 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 74%).

(10b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol 1/2 fumarate

(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanolphenyl)-1-(4-(4-cyanophenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane (4.10 g, 6.90 mmol) obtained in Example 10 (10a) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL), and water (10 mL) and lithium hydroxide monohydrate (2.90 g, 69 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at 80°C for 1 hour. After cooling, water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by basic silica gel (NH type) chromatography (methylene chloride:methanol, 100:1) to obtain (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (1.90 g, yield:

153

79%). A solution of fumaric acid (0.630 g, 5.40 mmol) in methanol (10 mL) was added to a solution of the thus obtained (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-cyanophenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (1.90 g, 5.40 mmol) in methanol (10 mL) under ice-cooling. After methanol was evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in a small amount of methanol, ethyl acetate was added thereto and recrystallization was carried out to obtain a crude crystal (1.29 g) of the title compound. Recrystallization of the thus obtained crude crystal (1.29 g) was carried out again using methanol to obtain the title compound (1.01 g, yield: 45%) as a white crystal.

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 500 MHz): δ 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.65-2.80 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.32 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3402, 3275, 2582, 2228, 2135, 1644, 1567, 1548, 1381, 1361;

MS (FAB) m/z: 354 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.5(C_4H_4O_4) \cdot H_2O$),

Calculated: C : 64.32, H : 7.27 , N : 9.78;

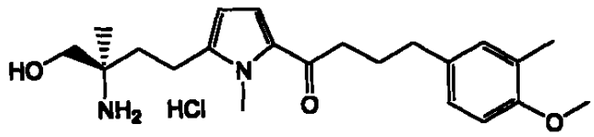
Found: C : 64.67, H : 6.92 , N : 9.82.

(Example 11)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 57)

[Chemical formula 26]




(11a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-1-(4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1a) using 4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butyric acid obtained in Reference example 13 and (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane obtained in Reference example 1 to obtain the title compound (yield: 37%).

(11b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

The reaction was carried out in the similar manner to Example 1 (1b) using (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-1-(4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane obtained in Example 11 (11a) to obtain the title compound (yield: 64%).

$^1$H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.00 (br, 3H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.53 (t, 1H, J = 5.1Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.23 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3365, 2999, 2837, 1630, 1505, 1486, 1463, 1375, 1253, 1228, 1133, 1067, 1032, 904;

MS (FAB) m/z: 373 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

Calculated: C : 64.61, H : 8.13 , N : 6.85;

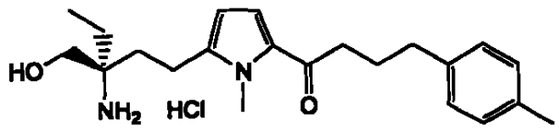
Found: C : 63.78, H : 8.16 , N : 6.69.

(Example 12)

(2R)-2-Amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(Exemplary compound No. 165)

[Chemical formula 27]




(12a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)-1-(4-(4-methylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

A solution of 4-dimethylaminopyridine (1.17 g, 11.8 mmol) and 4-(4-methylphenyl)butyric chloride (1.06 g, 5.90 mmol) in toluene (5 mL) was added to a solution of (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-ethyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane (444 mg, 1.60 mmol) obtained in Reference example 2 in toluene (15 mL) and the mixture was stirred at 110°C for 72 hours. The temperature of the mixture was returned to room temperature and ethyl acetate and water were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane, 3:2-2:1) to obtain the title compound (377 mg, yield: 40%).

(12b) (2R)-2-Amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

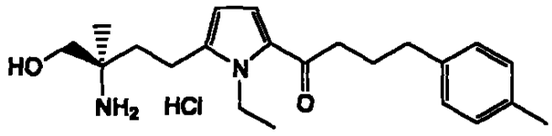
(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)-1-(4-(4-methylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane (372 mg, 0.620 mmol) obtained in Example 12 (12a) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (5 mL) and methanol (5 mL), and water (5 mL) and lithium hydroxide monohydrate (260 mg, 6.20 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at 50°C for 4 hours. After cooling, water was added to the reaction mixture and methylene chloride was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by basic silica gel (NH type) chromatography (methylene chloride:methanol, 100:1) to obtain crude (2R)-2-amino-2-ethyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (206 mg). A 4N hydrochloric acid-dioxane solution (0.135 mL, 0.54 mmol) was added to a solution of the thus obtained crude product in methanol (5.0 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was concentrated under reduced

156

pressure, ethyl acetate was added thereto and the precipitated crystal was collected by filtration. The crystal was washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the title compound (212 mg, yield: 88%).

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.06 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 4H) 1.81-1.71 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz);
MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; free body).

(Example 13)
(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-ethyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride
(Exemplary compound No. 92)
[Chemical formula 28]




(13a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-ethyl-5-[4-(4-methylphenyl)-1-(4-(4-methylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane

A solution of 4-dimethylaminopyridine (1.30 g, 10.6 mmol) and 4-(4-methylphenyl)butyric chloride (1.05 g, 5.3 mmol) in tolunen (10 mL) was added to a solution of (2R)-1-acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)butane (500 mg, 1.80 mmol) obtained in Reference example 3 in toluene (20 mL) and the mixture was stirred at 110°C for 78 hours. The temperature of the mixture was returned to room temperature and ethyl acetate and water were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane, 3:2) to obtain the

title compound (751 mg, yield: 70%).

(13b) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-ethyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol hydrochloride

(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-ethyl-5-[4-(4-methylphenyl)-1-(4-(4-methylphenyl)butanoyloxy)but-1-enyl]pyrrol-2-yl}butane (750 mg, 1.20 mmol) obtained in Example 13 (13a) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (7 mL) and methanol (7 mL), and water (7 mL) and lithium hydroxide monohydrate (530 mg, 12.6 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at 50°C for 7 hours. After cooling, water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by basic silica gel (NH type) chromatography (methylene chloride:methanol, 97:3) to obtain crude (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-ethyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (251 mg). A 4N hydrochloric acid-dioxane solution (0.360 mL, 1.40 mmol) was added to a solution of the thus obtained crude product in ethanol (5 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure, ethyl acetate was added thereto and the precipitated crystal was collected by filtration. The crystal was washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the title compound (215 mg, yield: 44%).

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 7.90 (br s, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.95 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.53 (br s, 1H), 4.30 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

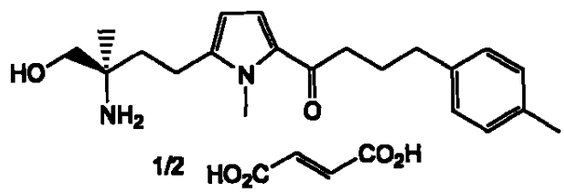
MS (FAB) m/z : 357 ($(M+H)^+$; free body).

(Example 14)

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-

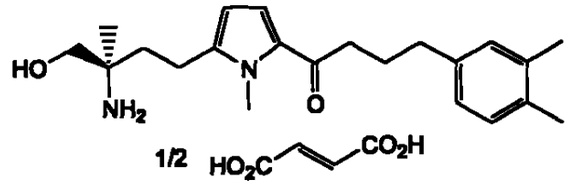
158

methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol 1/2 fumarate
(Exemplary compound No. 19)
[Chemical formula 29]




Fumaric acid (94.9 mg, 0.82 mmol) was added to a solution of (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (560 mg, 1.6 mmol) obtained in Example 1 (1b) in ethanol (18 mL) at room temperature and the mixture was left to stand for 15 hours. The precipitated crystal was collected by filtration to obtain the title compound (622.7 mg, yield: 95%).
$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.08-7.03 (m, 4H,), 6.96 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.65 (s, 0.5x2H), 6.01 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);
MS (FAB) m/z: 343 ((M+H)$^+$; free body);
Elementary analysis (% for $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$),
Calculated: C : 68.97, H : 8.05 , N : 6.99;
Found: C : 69.06, H : 7.82 , N : 7.08.

(Example 15)
(2R)-2-Amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol 1/2 fumarate
(Exemplary compound No. 23)
[Chemical formula 30]




(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyloxy)but-1-

enyl]pyrrol-2-yl}butane (29.6 g, 48.1 mmol) obtained in Example 2 (2a) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (100 mL) and methanol (100 mL), and water (100 mL) and lithium hydroxide monohydrate (20.2 g, 481 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at 60°C for 5 hours. After cooling, water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. An organic phase was separated and after it was washed with a saturated aqueous NaCl solution, it was dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by basic silica gel (NH type) chromatography (methylene chloride:methanol, 100:1) to obtain (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (13.2 g, yield: 77%). A solution of fumaric acid (244 g, 2.10 mmol) in methanol (5 mL) was added to a solution of the obtained (2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol (1.50 g, 4.21 mmol) in methanol (16 mL) under ice-cooling. After methanol was evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in a small amount of methanol, ethyl acetate was added thereto and recrystallization was carried out to obtain a crude crystal (1.51 g) of the title compound. The obtained crude crystal (1.51 g), was subjected again to recrystallization using methanol and ethyl acetate to obtain the title compound (1.23 g, yield: 71%) as a white crystal.

$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.98 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.53 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3276, 2945, 2900, 1645, 1543, 1411, 1355, 1216, 1157, 986, 804, 669, 536;

MS (FAB) m/z : 357 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 0.5(C4H4O4)$),

Calculated: C : 69.54, H : 8.27, N : 6.76;

160

Found: C : 69.40, H : 8.44 , N : 6.73.

(Reference example 1)

(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane

(1a) (2R)-2-t-Butoxycarbonylamino-3-n-hexanoyloxy-2-methyl-1-propanol

2-t-Butoxycarbonylamino-2-methylpropane-1,3-diol (20.0 g, 97.4 mmol) was suspended in isopropyl ether (200 mL), and 16.3 mL (0.100 mol) of vinyl hexanoate and lipase [Immobilized lipase from Pseudomonas sp., manufactured by TOYOBO Co., Inc., 0.67 U/mg] (0.8 g) were added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 2 hours. After the reaction mixture was filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1-2:1) to obtain the title compound (25.0 g, yield: 85%).

The thus obtained (2R)-2-t-butoxycarbonylamino-3-n-hexanoyloxy-2-methyl-1-propanol was analyzed by optical active HPLC column for analysis [ChiralCel OF (0.46 cm X 25 cm), manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent hexane:2-propanol, 70:30, flow rate 0.5 mL/min] and optical purity (85%ee) was determined. The retention time of 2S form was 8.2 minutes and the retention time of 2R form was 10.5 minutes.

$[\alpha]_D$ -8.5 (c 1.86, $CHCl_3$);

$^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta$ 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (br s, 1H), 3.70-3.55(m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (Liquid Film): 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076;

MS (FAB) m/z: 304 ($(M+H)^+$).

(1b) (2S)-2-t-Butoxycarbonylamino-3-n-hexanoyloxy-2-methyl-1-propanal

Molecular sieve 4A (220 g) and pyridinium chlorochromate (43.6 g, 0.202 mol) were added to a solution of (2R)-2-t-butoxycarbonylamino-3-n-hexanoyloxy-2-methyl-1-propanol (30.7 g, 0.101 mol) obtained in Reference example 1 (1a) in methylene chloride (600 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Ether was added to the reaction mixture, the mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1-5:1) to obtain the title compound (28.8 g, yield: 95%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.46 Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (Liquid Film): 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078;

MS (FAB) m/z: 302 ($(M+H)^+$).

(1c) (1-Methylpyrrol-2-yl)methyltriphenylphosphonium iodide

A mixture of 35% aqueous formaldehyde solution (20.8 mL, 264 mmol) and dimethylamine hydrochloride (22.7 g, 278 mmol) was added to 1-methylpyrrole (21.4 g, 264 mmol) under ice-cooling with stirring over 1 hour and 30 minutes and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. A 10% aqueous sodium hydroxide solution (150 mL) and ether were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (methylene chloride:methanol, 10:1) to obtain 2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1-methylpyrrole (31.5 g, yield: 86%). Methyl iodide (16.2 mL, 260 mmol) was added to a solution of 2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1-methylpyrrole (30.0 g, 217 mmol) in ethanol (220 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Ethyl acetate (220 mL) was

added to the reaction mixture, the precipitated crystal was collected by filtration, washed with ethyl acetate and dried to obtain (1-methylpyrrol-2-yl)methyltrimethylammonium iodide (55.3 g, yield: 91%).

(1-Methylpyrrol-2-yl)methyltrimethylammonium iodide (55.3 g, 198 mmol) was suspended in acetonitrile (400 mL) and triphenylphosphine (62.2 g, 237 mmol) was added thereto, followed by stirring of the mixture at 80°C for 10 hours. After cooling, the mixture was concentrated to about 1/2 under reduced pressure, ethyl acetate (200 mL) was added thereto, and the precipitated crystal was collected by filtration. The crystal was washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the title compound (77.1 g, yield: 81%).

(1d) (2R)-2-t-Butoxycarbonylamino-1-n-hexanoyloxy-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)-3-butene

(1-Methylpyrrol-2-yl)methyltriphenylphosphonium iodide (58.0 g, 120 mmol) obtained in Reference example 1 (1c) was suspended in tetrahydrofuran (300 mL) and a solution of potassium t-butoxide (13.5 g, 120 mmol) in tetrahydrofuran (180 mL) was added thereto under ice-cooling with stirring over 30 minutes, followed by further stirring of the mixture under ice-cooling for 80 minutes. A solution of (2S)-2-t-butoxycarbonylamino-3-n-hexanoyloxy-2-methyl-1-propanal (30.3 g, 101 mmol) obtained in Reference example 1 (1b) in tetrahydrofuran (120 mL) was added to the reaction mixture over 30 minutes and the mixture was stirred under ice-cooling for 30 minutes. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture to stop the reaction and the temperature of the liquid was returned to room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and water and ethyl acetate were added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 9:1) to obtain the title compound (37.0 g, yield: 97%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.60 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.30-6.26 (m, 2H), 6.27 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 3.2Hz), 6.08 (t, 1H, J = 3.2Hz), 5.99 (d, 1H, J =16.1 Hz), 5.58 (d, 1H, J = 12.5 Hz) 5.04 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.34-4.16 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.67-1.22 (m, 36H), 0.92-0.87 (s, 6H);

MS (EI) m/z: 280($M^+$), 249, 224, 193 (base), 164, 149, 132, 108, 94, 57.

(1e) (4R)-4-Methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethenyl]-1,3-oxazolidin-2-one

(2R)-2-t-butoxycarbonylamino-1-n-hexanoyloxy-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)-3-butene (37.0 g, 97.8 mmol) obtained in Reference example 1 (1d) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (100 mL) and methanol (100 mL) and a 2N aqueous sodium hydroxide solution (100 mL) was added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 1 hour. Water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain a crude product (28.8 g, yield: quantitative). A solution of potassium t-butoxide (13.2 g, 117 mmol) in tetrahydrofuran (80 mL) was added to a solution of the crude product in tetrahydrofuran (320 mL) under ice-cooling over 10 minutes and the mixture was stirred at the same temperature for 20 minutes. Acetic acid (6.7 mL, 117 mmol) was added to the reaction mixture to neutralize it and the mixture was concentrated under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 1:1-1:2) to obtain the title compound (20.3 g, yield: quantitative).

164

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.67 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.36 (dd, 1H, J =3.7, 1.5Hz), 6.31 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.14-6.10 (m, 2H), 6.07 (br d, 1H, J = 3.6Hz), 5.99 (d, 1H, J =15.7 Hz), 5.65 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 5.46 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.31 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H);
MS (EI) m/z: 206 ($M^+$, base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77.

(1f) (4R)-4-Methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl-1,3-oxazolidin-2-one

10% Palladium-carbon (2.02 g, 50% hydrous) was suspended in methanol (40 mL) and a solution of (4R)-4-methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (20.3 g, 97.8 mmol) obtained in Reference example 1 (1e) in methanol (360 mL) was added thereto, followed by stirring of the mixture under hydrogen atmosphere at room temperature for 60 minutes. After the palladium-carbon in the reaction mixture was Celite-filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 3:2) to obtain the title compound (18.8 g, yield: 88%).

The thus obtained (4R)-4-methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one was analyzed by an optically active HPLC column for analysis [ChiralCel OJ (0.46 cm X 25 cm), manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent n-hexane:2-propanol, 70:30, flow rate 1.0 mL/min] to determine the optical purity (75%ee). The retention time of 4S form was 12.5 minutes and the retention time of 4R form was 15.5 minutes.
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.58 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.05 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88 (br d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.15 (br s, 1H), 4.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 3H);
IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495,

1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656;
MS (EI) m/z: 208 ($M^+$), 108 (base), 94, 81, 56, 42.

(1g) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butan-1-ol 1/2D-(-)-tartrate

(4R)-4-Methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one (17.9 g, 86.0 mmol) obtained in Reference example 1 (1f) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (250 mL) and methanol (125 mL) and a 5N aqueous potassium hydroxide solution (125 mL) was added thereto, followed by heating under reflux of the mixture for 4 days. After cooling, water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (260 mL). D-(-)-tartaric acid (6.45 g, 43.0 mmol) was added thereto and the mixture was stirred for 2 hours. The precipitated crystal was collected by filtration to obtain a crude crystal (20.7 g). The crude crystal (18.7 g) was recrystallized from a mixture of ethanol (370 mL) and water (37 mL) and the thus obtained crystal was recrystallized again from a mixture of ethanol (300 mL) and water (30 mL). Further, the obtained crystal was recrystallized again from a mixture of ethanol (240 mL) and water (24 mL) to obtain the title compound (10.5 g, yield: 53%) as a colourless scaly crystal.

The optical purity of the obtained title compound was determined as shown below.

The obtained (2R)-2-amino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butan-1-ol 1/2 D-(-)-tartrate (41.4 mg, 0.16 mmol) was suspended in methylene chloride (1.6 mL) and di-t-butyl dicarbonate (0.176 g, 0.810 mmol), triethylamine (0.225 mL, 1.62 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (2.0 mg, 0.016 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 30 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel

chromatography (hexane:ethyl acetate 3:2-2:1) to obtain (4R)-4-methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one (17.7 mg, yield: 53%).

The thus obtained (4R)-4-methyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one was analyzed by an optically active HPLC column for analysis [ChiralCel OJ (0.46 cm X 25 cm), manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent n-hexane:2-propanol, 70:30, flow rate 1.0 mL/min] similarly to Reference example (1f) to determine the optical purity (99.7%ee).

Mp: 198-199°C;

$[\alpha]_D$ -13.3 (c 1.00, $H_2O$);

$^1H$ NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 5.91 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 2.3 Hz), 5.82 (br d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.32 (s, 1H), 3.61 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H, J = 13.8, 9.4, 7.6 Hz), 1.88 (ddd, 1H, J = 13.8, 11.0, 6.3 Hz), 1.28 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3480, 3430, 2926, 2634, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690;

MS (FAB) m/z : 183 ($(M+H)^+$; free body);

Elementary analysis (% for $C_{10}H_{18}N_2O \cdot 1/2C_4H_6O_6$),

Calculated: C : 56.01, H : 8.23 , N : 10.89;

Found: C : 55.81, H : 8.22 , N : 10.89.

(1h) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane

(2R)-2-Amino-2-methyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butan-1-ol 1/2 D-(-)-tartrate (3.98 g, 15.5 mmol) obtained in Reference example 1 (1g) was suspended in a mixture of methylene chloride (50 mL) and water (12.5 mL) and an aqueous sodium hydroxide solution (3.20 g of 97% sodium hydroxide was dissolved in 12.5 mL of water) was added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 20 minutes. Methylene chloride was added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated

under reduced pressure and the residue was dissolved in methylene chloride (78 mL). Triethylamine (21.5 mL, 155 mmol), acetic anhydride (7.30 mL, 77.4 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.189 g, 1.55 mmol) were added thereto and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Methanol was added thereto to stop the reaction and the solvent was evaporated under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added to the residue to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate) to obtain the title compound (4.23 g, yield: quantitative).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.39 (br s, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.38 (s, 3H);

MS (FAB) m/z: 267 ($(M+H)^+$), 266 ($M^{+\cdot}$).

(Reference example 2)

(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-ethyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane

(2a) (2R)-2-t-Butoxycarbonylamino-2-ethyl-3-n-hexanoyloxy-1-propanol

2-t-Butoxycarbonylamino-2-ethylpropane-1,3-diol (52.9 g, 241 mmol) was suspended in isopropyl ether (1.0 L) and vinyl hexanoate (41.0 mL, 254 mmol) and lipase [Immobilized lipase from Pseudomonas sp., manufactured by TOYOBO Limited, 0.67 U/mg] (2.1 g) was added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 4 hours. After the reaction mixture was filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography

168

(hexane:ethyl acetate, 7:1-4:1-2:1) to obtain the title compound (66.8 g, yield: 87%).

The thus obtained (2R)-2-t-butoxycarbonylamino-2-ethyl-3-n-hexanoyloxy-1-propanol was analyzed by an optically active HPLC column for analysis [ChiralCel OF (0.46 cm X 25 cm), manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent hexane:2-propanol, 80:20, flow rate 0.5 mL/min] to determine the optical purity (93%ee). The retention time of 2S form was 7.4 minutes and the retention time of 2R form was 7.9 minutes.

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.76 (br s, 1H), 4.24 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 6H);

MS (FAB) m/z: 340 ($(M+Na)^+$), 318 ($(M+H)^+$).

(2b) (2S)-2-t-Butoxycarbonylamino-2-ethyl-3-n-hexanoyloxy-1-propanal

Molecular sieve 4A (117 g) and pyridinium dichromate (117 g, 311 mmol) were added to a solution of (2R)-2-t-butoxycarbonylamino-2-ethyl-3-n-hexanoyloxy-1-propanol (66.7 g, 210 mmol) obtained in Reference example 2 (2a) in methylene chloride (700 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Ether was added to the reaction mixture and the mixture was filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1-5:1) to obtain the title compound (45.9 g, yield: 69%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.34, (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.60 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 4.40 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 2.28 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.81 (t, 3H, J = 7.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 338 ($(M+Na)^+$), 316 ($(M+H)^+$).

(2c) (2R)-2-t-Butoxycarbonylamino-2-ethyl-1-n-hexanoyloxy-4-(1-methylpyrrol-2-yl)-3-butene

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 1 (1d) using (1-methylpyrrol-2-

yl)methyltriphenylphosphonium iodide obtained in Reference example 1 (1c) and (2S)-2-t-butoxycarbonylamino-3-n-hexanoyloxy-2-ethyl-1-propanal obtained in Reference example 2 (2b) as starting materials to obtain the title compound (yield: 69%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.61-6.54 (m, 1H), 6.39-6.21 (m, 2H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.89-5.37 (m, 1H), 4.39-4.20 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 3H), 2.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.23 (m, 17H), 0.97-0.85 (t, 6H, J = 7.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 392 ($M^+$).

(2d) (4R)-4-Ethyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethenyl]-1,3-oxazolidin-2-one

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 1 (1e) using (2R)-2-t-butoxycarbonylamino-2-ethyl-1-n-hexanoyloxy-4-(1-methylpyrrol-2-yl)-3-butene obtained in Reference example 2 (2c) as a starting material to obtain the title compound (yield: 74%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.66-6.57 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.30-4.15 (m, 2H,) 3.55-3.50 (m, total 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H);

MS (EI) m/z: 220 ($M^+$).

(2e) (4R)-4-Ethyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 1 (1f) using (4R)-4-ethyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethenyl]-1,3-oxazolidin-2-one obtained in Reference example 2 (2d) as a starting material to obtain the title compound (yield: 96%). The thus obtained (4R)-4-ethyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one was analyzed by an optically active HPLC column for analysis [ChiralCel OJ-H (0.46 cm X 25 cm), manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent n-hexane:2-propanol, 60:40, flow rate 1.0 mL/min] to determine the optical purity (94%ee). The retention time of 2S form was 8.5 minutes and the retention time of 2R form was 11.3 minutes.

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.58 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.06 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.54 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 7.3Hz).

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (liquid film): 3270, 2969, 2938, 1748, 1495, 1400, 1302, 1271, 1049, 709;

MS (EI) m/z: 222 ($M^+$).

(2f) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-ethyl-4-(1-methylpyrrol-2-yl)butane

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 1 (1g) and (1h) using (4R)-4-ethyl-4-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one obtained Reference example 2 (2e) as a starting material to obtain the title compound (yield: 77%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52 (dd, 2H, J = 8.8, 8.3Hz), 2.17-1.72 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J = 7.3Hz);

MS (FAB) m/z: 281 ($(M+H)^+$).

(Reference example 3)

(2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)butane

(3a) (1-Ethylpyrrol-2-yl)methyltriphenylphosphonium iodide

A mixture of a 35% aqueous formaldehyde solution (9.0 mL, 105 mmol) and dimethylamine hydrochloride (9.0 g, 110 mmol) was added to 1-ethylpyrrole (10.0 g, 105 mmol) under ice-cooling with stirring over 1 hour and 30 minutes and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. A 10% aqueous sodium hydroxide solution (150 mL) and ether were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (methylene

chloride:methanol, 9:1) to obtain 2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1-ethylpyrrole (15.6 g, yield: 97%).

Methyl iodide (7.7 mL, 124 mmol) was added to a solution of 2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1-ethylpyrrole (15.6 g, 102 mmol) in ethanol (150 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Ethyl acetate (150 mL) was added to the reaction mixture and the precipitated crystal was collected by filtration. After the crystal was washed with ethyl acetate and dried to obtain (1-ethylpyrrol-2-yl)methyltrimethylammonium iodide (20.0 g, yield: 66%).

(1-Ethylpyrrol-2-yl)methyltrimethylammonium iodide (20.0 g, 68.0 mmol) was suspended in acetonitrile (200 mL) and triphenylphosphine (22.0 g, 83.9 mmol) was added thereto, followed by stirring of the mixture at 80°C for 9 hours. After cooling, the mixture was concentrated to about 1/2 under reduced pressure and ethyl acetate (100 mL) was added thereto. The precipitated crystal was collected by filtration, washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the title compound (27.5 g, yield: 81%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 6H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.10 (d, 2H, J = 13.9Hz), 3.35 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(3b) (2R)-2-t-Butoxycarbonylamino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)-1-n-hexanoyloxy-3-butene

(1-Ethylpyrrol-2-yl)methyltriphenylphosphonium iodide (19.8 g, 39.8 mmol) obtained in Reference example 3 (3a) was suspended in tetrahydrofuran (100 mL) and a solution of potassium t-butoxide (4.47 g, 39.8 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) was added thereto under ice-cooling with stirring over 30 minutes, followed by further stirring of the mixture under ice-cooling for 1 hour and 30 minutes. Then, a solution of (2S)-2-t-butoxycarbonylamino-1-n-hexanoyloxy-2-methyl-3-propanal (10.0 g, 33.2 mmol) obtained in Reference example 1 (1b) in tetrahydrofuran (50 mL) was added to the mixture over 30 minutes and the mixture was stirred under ice-cooling for 1 hour and 30

172

minutes. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture to stop the reaction and the temperature of the mixture was returned to room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and water and ethyl acetate were added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 4:1) to obtain the title compound (11.7 g, yield: 90%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.67-6.62 (m, 2H), 6.42-6.36 (m, 1H,), 6.31-6.26 (m, 3H), 6.13-6.08 (m, 2H), 6.02-5.96 (m, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.35-4.08 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.48-1.24 (m, 38H), 0.93-0.86 (m, 6H).

(3c) (4R)-4-Methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethenyl]-1,3-oxazolidin-2-one

(2R)-2-t-Butoxycarbonylamino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)-1-n-hexanoyloxy-3-butene (11.7 g, 29.8 mmol) obtained in Reference example 3 (3b) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (40 mL) and methanol (40 mL) and a 2N aqueous sodium hydroxide solution (40 mL) was added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 1 hour and 30 minutes. Acetic acid (1.5 mL) was added to the reaction mixture to stop the reaction and water and ethyl acetate were added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain a crude product (8.7 g). A solution of potassium t-butoxide (4.0 g, 35.6 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added to a solution of the crude product (8.7 g) in tetrahydrofuran (100 mL) under ice-cooling over 10 minutes, followed by stirring of the mixture at the same temperature for 1 hour. Acetic acid (2 mL) was added to the reaction mixture to neutralize it, and

the mixture was concentrated under reduced pressure and water and ethyl acetate were added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 3:2) to obtain the title compound (5.7 g, yield: 86%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.73-6.65 (m, 2H), 6.52-6.46 (m, 1H,), 6.36-6.29 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 2H), 6.05-5.97 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 2H), 4.31-4.09 (m, 4H), 3.97-3.83 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 6H).

(3d) (4R)-4-Methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one

10% Palladium-carbon (500 mg, 50% hydrous) was suspended in ethanol (10 mL) and a solution of (4R)-4-methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (5.7 g, 25.9 mmol) obtained in Reference example 3 (3c) in ethanol (50 mL) was added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature under a hydrogen atmosphere for 1 hour. After the palladium-carbon in the reaction mixture was Celite-filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane: ethyl acetate, 3:7) to obtain the title compound (5.0 g, yield: 87%).

The thus obtained (4R)-4-methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one was analyzed by an optically active HPLC column for analysis (ChiralPak OJ (0.46 cm X 25 cm), manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent n-hexane:2-propanol, 70:30, flow rate 1.0 mL/min) to determine the optical purity (84%ee). The retention time of 4S form was 7.5 minutes and the retention time of 4R form was 8.3 minutes.

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.66-6.63 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.84 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

174

(3e) (2R)-2-Amino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)butan-1-ol 1/2 D-(-)-tartrate

(4R)-4-Methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one (4.90 g, 22.0 mmol) obtained in Reference example 3 (3d) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (80 mL) and methanol (40 mL) and a 5.5N aqueous potassium hydroxide solution (40 mL) was added thereto, followed by heating under reflux of the mixture for 4 days. After cooling, water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in 200 mL of ethanol. After a solution of D-(-)-tartrate (1.59 g, 10.5 mmol) in ethanol (20 mL) was added thereto and the mixture was left to stand for 4 hours, the precipitated crude crystal was recrystallized from a mixture of ethanol (100 mL) and water (10 mL). The obtained crystal was recrystallized again from a mixture of ethanol (50 mL) and water (5 mL) to obtain the title compound (2.80 g, yield: 37%) as a colourless plate-like crystal.

The thus obtained (2R)-2-amino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)butan-1-ol 1/2 D-(-)-tartrate (55.5 mg, 0.160 mmol) was suspended in methylene chloride (1.6 mL) and di-t-butyl dicarbonate (0.17 g, 0.78 mmol), triethylamine (0.22 mL, 1.58 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (3.0 mg, 0.025 mmol) were added thereto, followed by stirring of the mixture at room temperature for 20 minutes. Water and ethyl acetate were added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 1:1) to obtain (4R)-4-methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one (18.0 mg, yield: 58%).

The thus obtained (4R)-4-methyl-4-[2-(1-ethylpyrrol-2-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one was analyzed by an optically active HPLC column for analysis [ChiralPak OJ (0.46 cm X 25 cm),

manufactured by Daicel Chemical Industries, eluting solvent n-hexane:2-propanol, 70:30, flow rate 1.0 mL/min] to determine the optical purity (99.9%ee).

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 6.58-6.54 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.27 (s, 3H).

(3f) (2R)-1-Acetoxy-2-acetylamino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)butane

Triethylamine (17.0 mL, 122 mmol), acetic anhydride (7.6 mL, 80.4 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (20 mg, 0.16 mmol) were added to a solution of (2R)-2-amino-2-methyl-4-(1-ethylpyrrol-2-yl)butan-1-ol 1/2 D-(-)-tartrate (2.70 g, 7.80 mmol) obtained in Reference example 3 (3e) in methylene chloride (30 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours and 30 minutes. Water and methylene chloride were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, it was concentrated to dryness under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate) to obtain the title compound (2.2 g, yield: 96%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.62-6.59 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.34 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.85 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(Reference example 4)

4-(3,4-Dimethylphenyl)butyric acid

[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]triphenylphosphonium bromide (99.2 g, 224 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (200 mL) and a solution of potassium t-butoxide (25.1 g, 224 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added thereto under nitrogen

atmosphere over 30 minutes, followed by stirring of the mixture under ice-cooling for 30 minutes. A solution of 3,4-dimethylbenzaldehyde (20.2 g, 151 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added thereto over 20 minutes and the mixture was stirred under ice-cooling for 20 minutes. A saturated aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 15:1-10:1) to obtain a crude product (29.9 g). 10% Palladium-carbon (3.01 g, 50% hydrous) was added to a solution of the obtained crude product (29.9 g) in methanol (300 mL) and the mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 2 hours. After the palladium-carbon in the reaction mixture was Celite-filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1) to obtain [1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(3,4-dimethylphenyl)propane (29.6 g, yield: 98%). Water (250 mL) was added to a solution of the obtained [1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(3,4-dimethylphenyl)]propane (29.6 g, 134.4 mmol) in tetrahydrofuran (250 mL) and OXONE ™ (248 g, 403 mmol) was added thereto with stirring at room temperature over 20 minutes, followed by stirring of the mixture at room temperature for 18 hours. The insolubles were separated by filtration and a 1N aqueous sodium hydroxide solution was added thereto to bring the pH to 11. Ether was added thereto to separate it. A 1N aqueous hydrochloric acid solution was added to an aqueous phase to bring the pH to 2 and ethyl acetate was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain the title compound (26.1 g, yield: 98%).

(Reference example 5)

4-(2,3-Dimethylphenyl)butyric acid

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 4 using 2,3-dimethylbenzaldehyde to obtain the title compound (yield: 87%).

(Reference example 6)

4-(2,4-Dimethylphenyl)butyric acid

(2-Carboxyethyl)triphenylphosphonium bromide (150 g, 361 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (500 mL) and 2,4-dimethylbenzaldehyde (55.4 mL, 397 mmol) was added thereto. A solution of potassium t-butoxide (81.1 g, 722 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL) was added thereto under nitrogen atmosphere over 10 minutes and the mixture was stirred under ice-cooling for 3 hours. Water was added to the reaction mixture to stop the reaction and the temperature of the liquid was returned to room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure, a 8N aqueous sodium hydroxide solution was added thereto to bring pH to 11 and ether was added thereto to separate it. A 12N aqueous hydrochloric acid solution was added to an aqueous phase to bring pH to 2 and ethyl acetate was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1-6:1) to obtain 4-(2,4-dimethylphenyl)-3-butenoic acid (37.0 g, yield: 54%). 10% Palladium-carbon (7.96 g, 50% hydrous) was added to a solution of the obtained 4-(2,4-dimethylphenyl)-3-butenoic acid (37.0 g, 195 mmol) in methanol (400 mL) and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 3 hours. After the palladium-carbon in the reaction mixture was Celite-filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1) to obtain the title compound (64.4

g, yield: 84%).

(Reference example 7)

4-(4-t-Butylphenyl)butyric acid

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 4 using 4-t-butylbenzaldehyde to obtain the title compound (yield: 85%).

(Reference example 8)

4-(4-Isopropylphenyl)butyric acid

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 6 using 4-isopropylbenzaldehyde to obtain the title compound (yield: 34%).

(Reference example 9)

4-(4-Cyclopropylphenyl)butyric acid

Bromine (12.5 mL, 244 mmol) was dropwise added to a solution of cyclopropylbenzene (25.0 g, 212 mmol) in chloroform (430 mL) with stirring at -78°C and the mixture was stirred for 45 minutes. A 10% aqueous sodium sulfite solution and water were added to the reaction mixture at -78°C and chloroform was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane) to obtain 1-bromo-4-cyclopropylbenzene (35.5 g, yield: 85%). Tetrakis-(triphenylphosphine)palladium (5.33 g, 4.61 mmol) and 3-butyn-1-ol (31.5 g, 450 mmol) were added to a solution of the obtained 1-bromo-4-cyclopropylbenzene (35.5 g, 180 mol) in piperidine (345 mL) and the mixture was stirred at 80°C under nitrogen atmosphere for 3 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and ethyl acetate and a 1N aqueous hydrochloric acid solution were added to the residue to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with

a 1N aqueous hydrochloric acid solution, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 4:1-3:1) to obtain 4-(4-cyclopropylphenyl)but-3-yn-1-ol (30.2 g, yield: 90%). A 6N aqueous sulfuric acid solution (250 mL) was added to a solution of the obtained 4-(4-cyclopropylphenyl)but-3-yn-1-ol (27.8 g, 149 mmol) in methanol (300 mL) and the mixture was heated under reflux for 6 hours. After it was left to stand, methanol of the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and ethyl acetate was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure. The thus obtained residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 4:1-2:1) to obtain 1-(4-cyclopropylphenyl)-4-hydroxybutan-1-one (18.7 g, yield: 61%). Hydrazine monohydrate (10.4 mL) and potassium hydroxide (14.4 g) were added to a solution of the obtained 1-(4-cyclopropylphenyl)-4-hydroxybutan-1-one (17.5 g, 85.8 mmol) in ethylene glycol (90 mL) and the mixture was heated under reflux at 180°C for 6 hours. Water was added to the reaction mixture to dilute it and ethyl acetate was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 5:1-3:1) to obtain 4-(4-cyclopropylphenyl)butan-1-ol (15.8 g, yield: 97%). TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical) (905 mg, 5.79 mmol) and a sodium hydrogenphosphate buffer solution (300 mL, 0.67M, pH 6.7) were added to a solution of the obtained 4-(4-cyclopropylphenyl)butan-1-ol (15.7 g, 83.0 mmol) in acetonitrile (300 mL) and the mixture was stirred at 35°C for 10

minutes. After an aqueous sodium chlorite solution (16.4 g, water 80 mL) was added to the reaction mixture, a 2% aqueous hypochlorous acid solution (42.3 mL) was further added dropwise thereto and the mixture was stirred at 35°C for 2 hours. A 1N aqueous sodium hydroxide solution (250 mL) was added to the reaction mixture and the mixture was poured into ice-water (300 mL) added with sodium sulfite (30 g), followed by stirring of the mixture for 5 minutes. Ether was added thereto to separate it. An aqueous phase was taken, concentrated hydrochloric acid was added thereto to acidify it and ether was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain 4-(4-cyclopropylphenyl)butyric acid (15.8 g, yield: 88%) as a white solid.

(Reference example 10)
4-(4-Fluorophenyl)butyric acid

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 6 using 4-fluorobenzaldehyde to obtain the title compound (yield: 71%).

(Reference example 11)
4-(4-Trifluoromethylphenyl)butyric acid

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 4 using 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde to obtain the title compound (yield: 53%).

(Reference example 12)
4-(4-Cyanophenyl)butyric acid

The reaction was carried out in the similar manner to Reference example 4 using 4-cyanobenzaldehyde to obtain the title compound (yield: 79%).

(Reference example 13)
4-(3-Methyl-4-methoxyphenyl)butyric acid

[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]triphenylphosphonium bromide (28.2 g, 63.8 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (100 mL) and a solution of potassium t-butoxide (7.15 g, 63.8 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added thereto under nitrogen atmosphere over 30 minutes, followed by stirring of the mixture under ice-cooling for 30 minutes. A solution of 4-methoxy-3-methylbenzaldehyde (8.2 mL, 60.6 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added thereto over 20 minutes and the mixture was stirred under ice-cooling for 20 minutes. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture to stop the reaction and ethyl acetate was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 15:1-10:1) to obtain a crude product (14.9 g). 10% Palladium-carbon (5.00 g, 50% moisture) was added to a solution of the obtained crude product (14.9 g) in ethanol (100 mL) and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 2 hours. After the palladium-carbon in the reaction mixture was Celite-filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 10:1) to obtain [1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(4-methoxy-3-methylphenyl)]propane (12.8 g, yield: 85%). A 3N aqueous hydrochloric acid solution was added dropwise to a solution of the obtained [1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(4-methoxy-3-methylphenyl)]propane (12.8 g, 54.0 mmol) in THF (200 mL) and the mixture was stirred for 2 hours. Water (400 mL) and ethyl acetate (300 mL) were added to the reaction mixture to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with water and a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain 4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanaldehyde (8.42 g, 81%). An aqueous solution (50 mL) of sulfamic acid (7.8 g, 0.08 mol)

and an aqueous solution (50 mL) of sodium chlorite (9.2 g, 0.10 mol) were added to a solution of 4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanaldehyde (8.42 g, 43.8 mmol) in dioxane (100 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Ethyl ether (200 mL) was added to the reaction mixture to separate it. After the pH of the aqueous phase was brought to 3 to 4 by 1N hydrochloric acid, ethyl acetate was added thereto to separate it. The thus obtained organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain 4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butyric acid (5.38 g, yield: 60%).

(Test Examples)

(Test Example 1)

Measurement of Rat Peripheral Blood Lymphocyte Count

(1) LEW rats (males, age 5 weeks, Japan Charles River) were used in groups of 5 animals per group.

(2) Administration of Compounds

The compounds were suspended in 1% tragacanth liquid (solvent). The suspended compounds were orally administered to the rats using a gastric tube in a dose of 5 mL per kg of body weight. Furthermore, the solvent was administered instead of the suspended compounds to a normal control group.

(3) Measurement of Peripheral Blood Lymphocyte Count

Blood samples were collected from the descending vena cava under ether anesthesia 3 hours after administration of the solvent or suspended compounds, and then transferred to tubes containing EDTA.

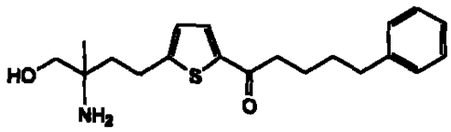
The absolute lymphocyte counts were measured for the collected blood samples using a hematology testing device. Lymphocyte count lowering activity of the test compounds was calculated as a relative value (%) based on a value of 100% for the lymphocyte count of the normal control group.

| Compound | Lymphocyte Count (Relative Value Based on a value of 100% for Normal Control Group) (%) |
|---|---|
| Example 1 | 8 |
| Example 11 | 11 |
| Comparative Compound 1 | 30 |
| Comparative Compound 2 | 31 |

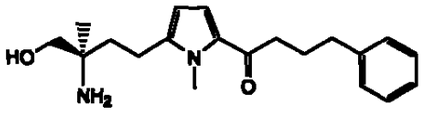
The compounds of the present invention demonstrated superior activity.

Furthermore, Comparative Compound 1 is a compound described in Japanese Patent Application (Kokai) No. 2002-167382 (Exemplary Compound No. 1-1344, Example 19), while Comparative Compound 2 is an optical isomer of a compound described in Japanese Patent Application (Kokai) No. 2003-267950 (Exemplary Compound No. 1-1082).

[Chemical Formula 31]




Comparative Compound 1




Comparative Compound 2

Measurement of $ID_{50}$ of Rat Peripheral Blood Lymphocyte Count (mg/kg)

The inhibition rates for each compound dose group at each dosage were calculated according to the equation below.

Inhibition rate (%) = {1-(lymphocyte count of compound dose group/lymphocyte count of solvent dose group)} × 100

The dosage of the compound that yielded a value of 50% for the inhibition rate was calculated as the $ID_{50}$ value.

| Compound | $ID_{50}$ (mg/kg) |
|---|---|
| Example 1 | 0.21 |
| Example 2 | 0.42 |
| Example 11 | 0.39 |
| Comparative Compound 2 | 0.78 |

(Test Example 2)

Rat Pharmacokinetics (dosage: 1 mg/kg)

(1) LEWIS rats (males, age 6 weeks, Japan Charles River) were used after acclimating for 1 week. 1 to 3 rats were used for each compound.

(2) Administration of Compounds

The compounds were dissolved in an aqueous physiological saline solution containing 4% (w/v) sulfobutyl ether β-cyclodextrin. The rats were administered the dissolved compounds directly into the stomach using a metal gastric tube in a dose of 2 mL per kg of body weight.

(3) Measurement of Blood Compound Concentrations

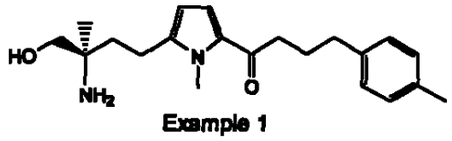
Blood samples were collected at 0.1 mL/animal/collection from the jugular vein using heparin as anticoagulant under ether anesthesia at predetermined times after administering the compounds. The blood samples were promptly treated with methanol after collection, and were placed in frozen storage until the time of measurement treatment. After treating the resulting blood samples by solid phase extraction, blood compound concentrations were measured with a high-performance liquid chromatograph-quadropole mass spectrometer. Various pharmacokinetic parameters were then calculated using pharmacokinetics analysis software (Winnonlin Professional) from the resulting blood concentrations.

195

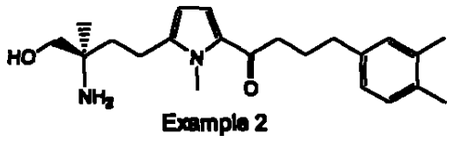
| Compound | AUC (0-24 h) (ng/mL·h) | Cmax (ng/mL) | T1/2 (h) |
|---|---|---|---|
| Example 1 | 288 | 19.4 | 15.6 |
| Example 2 | 123 | 8.4 | 8.50 |
| Example 11 | 71.7 | 5.38 | 6.04 |

On the basis of these test results, the pharmaceutical composition of the present invention was determined to demonstrate satisfactory pharmacokinetics.

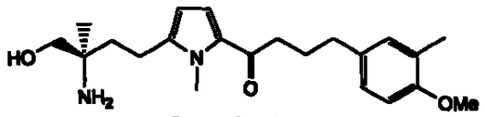
[Chemical Formula 32]




Example 1




Example 2

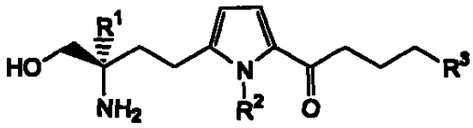



Example 11

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition containing a compound having general formula (I):

[Chemical Formula 1]



(I)

(wherein $R^1$ represents a methyl group or an ethyl group, $R^2$ represents a methyl group or an ethyl group, and $R^3$ represents a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a lower alkyl group, a cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a halogeno lower alkyl group, a lower aliphatic acyl group and a cyano group), a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically acceptable ester thereof.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein $R^1$ is a methyl group.

3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein $R^2$ is a methyl group.

4. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3, wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a lower alkyl group, a cycloalkyl group and a lower alkoxy group.

5. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3, wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a lower alkyl group and a lower alkoxy group.

6. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3 wherein $R^3$ is a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a methyl group and a methoxy group.

7. A pharmaceutical composition containing any one of the compounds selected from the following or a pharmacologically acceptable salt thereof:

(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,

(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3,4-dimethylphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol,
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol and
(2R)-2-amino-2-methyl-4-{1-methyl-5-[4-(3-methyl-4-methoxyphenyl)butanoyl]pyrrol-2-yl}butan-1-ol.

8. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 7 wherein the pharmacologically acceptable salt is a fumarate.

9. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 having peripheral blood lymphocyte count lowering activity.

10. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 that is a peripheral blood lymphocyte count lowering agent.

11. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 that inhibits increases in peripheral blood lymphocyte count.

12. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 for treatment or prophylaxis of diseases caused by abnormal peripheral blood lymphocyte count.

13. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 for prophylaxis or treatment of diseases for which symptoms can be improved by lowering peripheral blood lymphocyte count.

14. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 that exhibits immunosuppressive effects through peripheral blood lymphocyte count lowering activity.

15. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 for suppressing rejection reactions during skin transplants or organ transplants.

16. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 for prophylaxis or treatment of autoimmune diseases.

17. A pharmaceutical composition according to claim 16 wherein the autoimmune diseases are one or more types selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, multiple sclerosis, ulcerative colitis and Crohn's

disease.

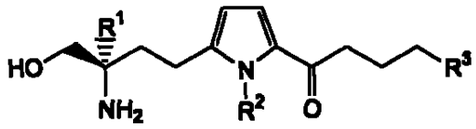
18. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 17 for administering orally to human adults at a dose of the active ingredient of 0.0001 mg/kg/day to 1 mg/kg/day.

ABSTRACT

A pharmaceutical composition is provided that has a low toxicity, demonstrates superior physicochemical properties and pharmacokinetics, and has superior peripheral blood lymphocyte count lowering activity.

The pharmaceutical composition contains a compound having general formula (I):

[Chemical Formula 1]



(I)

(wherein $R^1$ represents a methyl group or an ethyl group, $R^2$ represents a methyl group or an ethyl group, and $R^3$ represents a phenyl group substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a lower alkyl group, a cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a halogeno lower alkyl group, a lower aliphatic acyl group and a cyano group), a pharmacologically acceptable salt thereof or a pharmacologically acceptable ester thereof.

# C MPUESTO DE AMIN ALCOH L

## CAMPO TECNICO

La presente invención se relaciona con un compuesto de amino alcohol que tiene una actividad inmunosupresora superior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y con una composición farmacéutica que tiene una actividad para disminuir el conteo de los linfocitos de la sangre periférica, que demuestran propiedades físicas y farmacocinéticas superiores.

## TECNICA ANTERIOR

Convencionalmente, en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la inmunidad, tales como artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, los fármacos antiinflamatorios tales como esteroides, se han utilizado contra las reacciones inflamatorias causadas por una respuesta inmune anormal. Sin embargo, este tratamiento es simplemente una terapia nosotrópica, y no constituye una cura fundamental.

Además, aunque las anormalidades del sistema inmune también se han reportado como que están involucradas en el inicio de la diabetes y la nefritis (véase, por ejemplo, el Documento 1 que no es de la Patente), aún no se ha desarrollado un fármaco capaz de corregir estas anormalidades.

Por otra parte, el desarrollo de un método para suprimir la respuesta inmune es extremadamente importante para evitar las reacciones de rechazo durante los transplantes de órganos y células, y para tratar y prevenir varias enfermedades autoinmunes. Sin embargo, los inmunosupresores conocidos convencionales tales como Ciclosporina A

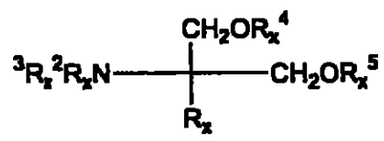
(CsA) y Tacrolimus (TRL), son conocidos por demostrar toxicidad para los riñones y el hígado, y aunque las terapias que combinan su uso con esteroides se utilizan ampliamente para disminuir tales efectos laterales adversos, estos fármacos son todavía incapaces de demostrar efectos inmunosupresores adecuados sin causar efectos laterales adversos.

En vista de estas circunstancias, se han hecho intentos para descubrir compuestos que tengan baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior.

Lo siguiente lista los ejemplos de los inmunosupresores conocidos.

(1) Un compuesto de la fórmula general (a), se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, el Documento 1 de la Patente):

Fórmula Química 1



(a)

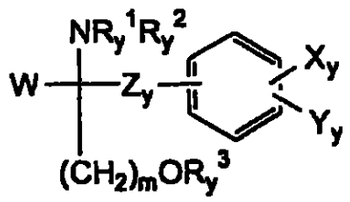
{en el compuesto (a), $R_x$ representa una cadena de carbono lineal o ramificada, sustituida opcionalmente [que puede tener un enlace doble, un enlace triple, oxígeno, azufre, un grupo $-N(R_x^6)-$ (en donde $R_x^6$ representa hidrógeno), arileno sustituido opcionalmente o heteroarileno sustituido opcionalmente, y pueden tener un arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente al final de la cadena]; y $R_x^2$, $R_x^3$, $R_x^4$ y $R_x^5$ pueden ser los mismos o diferentes y representar hidrógeno o alquilo).

Aunque el compuesto (a) de la técnica anterior tiene como sustituyentes esenciales dos grupos oximetilo sustituidos en el mismo átomo de carbono (a saber, $-CH_2ORx^4$ y $-CH_2ORx^5$), el compuesto de la presente

invención difiere del compuesto (a) en que tiene un grupo $-CH_2OH$ y un grupo metilo o etilo sustituido en el mismo átomo de carbono que los grupos correspondientes del mismo.

(2) Un compuesto de la fórmula general (b) se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, el Documento 2 de la Patente):

Fórmula Química 2



(b)

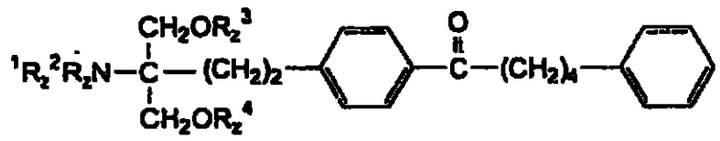
[en el compuesto (b), $R_y^1$, $R_y^2$ y $R_y^3$ representan un átomo de hidrógeno o lo similar, W representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o lo similar, $Z_y$ representa un solo enlace o un grupo alquileno; $X_y$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, y $Y_y$ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo amino, un grupo acilamino o lo similar].

Aunque es esencial que el compuesto (b) tenga un grupo fenilo en su cadena principal básica, el compuesto contenido en la composición farmacéutica de la presente invención difiere del compuesto (b) en que el grupo correspondiente es un grupo heterocíclico en la forma de un grupo pirrol que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno.

Además, un compuesto que tiene una estructura que se parece a la estructura del compuesto contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, no se describe en esta publicación.

Un compuesto de la fórmula general (c) se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, el Documento 3 de la Patente):

Fórmula Química 3



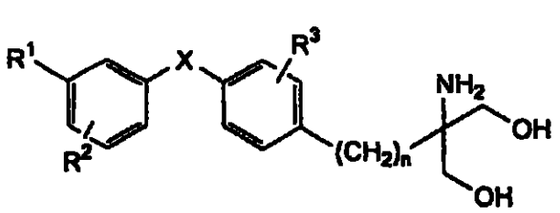
(c)

[en el compuesto (c), $R_z^1$, $R_z^2$, $R_z^3$ y $R_z^4$ pueden ser los mismos o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno o un grupo acilo].

Aunque el compuesto (c) tiene dos grupos oximetilo (a saber, $-CH_2OR_z^3$ y $-CH_2OR_z^4$) sustituidos en el mismo átomo de carbono que los sustituyentes esenciales, el compuesto de la presente invención difiere del compuesto (c) en que tiene un grupo $-CH_2OH$ y un grupo metilo o etilo sustituido en el mismo átomo de carbono que los grupos correspondientes del mismo. Además, aunque el compuesto (c) tiene un grupo esencial en la forma de un grupo fenilo entre el grupo $-(CH_2)_2-$ y el grupo $-CO-(CH_2)_4-$ en la cadena principal básica del mismo, el compuesto contenido en la composición farmacéutica de la presente invención difiere del compuesto (c) en que el grupo correspondiente es un grupo heterocíclico en la forma de un grupo pirrol que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno.

(4) Un compuesto de la fórmula general (d) se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, los Documentos 4 y 5 de la Patente):

Fórmula Química 4



(d)

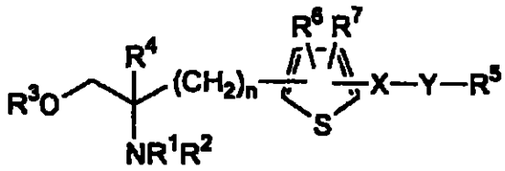
[en el compuesto (d), $R^1$ representa un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenoximetilo o lo similar; $R^2$ representa un

átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo o lo similar; X representa O, S, SO o $SO_2$; y n representa un entero de 1 a 4].

Aunque el compuesto (d) tiene dos grupos oximetilo ($-CH_2OH$) sustituidos en el mismo átomo de carbono que los sustituyentes esenciales, el compuesto de la presente invención difiere del compuesto (d) en que tiene un grupo $-CH_2OH$ y un grupo metilo o etilo sustituido en el mismo átomo de carbono que los grupos correspondientes del mismo. Además, aunque el compuesto (d) tiene un grupo fenilo sustituido en su cadena principal básica como un grupo esencial, el compuesto contenido en la composición farmacéutica difiere del compuesto (d) en que el grupo correspondiente es un grupo heterocíclico en la forma de un grupo pirrol que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno.

Por otra parte, un compuesto de la fórmula general (e) que tiene actividad inmunosupresora, se describe por la presente solicitante en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2002-167382 (Documento 6 de la Patente):

Fórmula Química 5

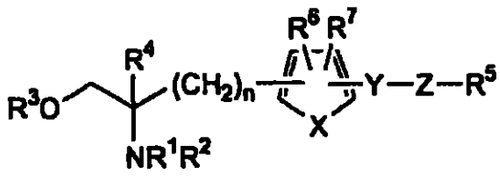


(e)

[en donde $R^1$ y $R^2$ representan un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; $R^3$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; $R^4$ representa un grupo alquilo inferior; n representa un entero de 1 a 6; X representa un grupo etileno, Y representa un grupo alquileno de $C_1$-$C_{10}$; $R^5$ representa un grupo arilo o un grupo arilo sustituido; y $R^6$ y $R^7$ representan un átomo de hidrógeno].

Además, un compuesto de la fórmula general (f) que tiene actividad inmunosupresora, se describe por la presente solicitante en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2003-267950 (Documento 7 de la Patente):

Fórmula Química 6



(f)

[en donde $R^1$ y $R^2$ representan un átomo de hidrógeno, un grupo protector de amino o lo similar; $R^3$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; $R^4$ representa un grupo alquilo inferior; n representa un entero de 1 a 6; X representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno no sustituido o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alquilo inferior o lo similar; Y representa un grupo etileno o lo similar; Z representa un grupo alquileno que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o lo similar; $R^5$ representa un grupo arilo o un grupo arilo sustituido o lo similar; y $R^6$ y $R^7$ representan un átomo de hidrógeno o lo similar].

En vista de estas circunstancias, se desea descubrir una composición farmacéutica que tenga baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior.

[Documento 1 de la Patente] Publicación Internacional WO94/08943 (EP627406)

[Documento 2 de la Patente] Publicación Internacional WO96/06068

[Documento 3 de la Patente] Publicación Internacional WO98/45249

[Documento 4 de la Patente] Publicación Internacional WO03/029184

[Documento 5 de la Patente] Publicación Internacional WO03/029205

[Documento 6 de la Patente] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2002-167382

[Documento 7 de la Patente] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) 2003-267950

[Documento 1 que no es de la Patente] Kidney International, vol. 51, 94 (1997); Journal of Immunology, vol. 157, 4691 (1996).

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

### Problema a ser solucionado por la invención

Como resultado de realizar estudios extensos durante muchos años sobre composiciones farmacéuticas, los presentes inventores encontraron una composición farmacéutica novedosa que tiene baja toxicidad y una actividad inmunosupresora superior, que es útil contra las reacciones de rechazo durante varios trasplantes de órganos o trasplantes de piel, enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con la inmunidad, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, miositis esquelética, artrosteítis, osteoartritis, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, pomfo autoinmune, soriasis vulgar, angiítis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjogren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angiítis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto postmiocárdico, hipertensión pulmonar primaria, nefrosis lipoide, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, nefritis crescentérica, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis fotosensible crónica, hiperfotosensibilidad, úlcera por decúbito, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes de inicio en el adulto, diabetes dependiente de la insulina, diabetes juvenil, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis viral, GVHD, dermatitis por contacto y septicemia, infecciones tales como infecciones por hongos, micoplasma, virales y por protozoarios, enfermedades

cardiovasculares tales como falla cardiaca, cardiomegalia, arritmia, angina de pecho, isquemia cardiaca, embolismo arterial, aneurisma, varices y enfermedades circulatorias, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, depresión maniaca, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsión, trastorno de hiperactividad, encefalitis, meningitis, anorexia y bulimia, y varias enfermedades tales como linfoma, leucemia, poliuria, tamuria y retinopatía diabética (y particularmente contra las reacciones de rechazo durante varios transplantes de órganos y transplantes de piel, y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y dermatitis atópica).

Así, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de amino alcohol novedoso, que tiene baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

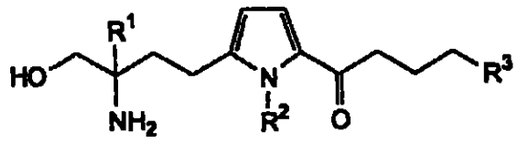
Además, puesto que se desea descubrir una composición farmacéutica que sea útil para enfermedades causadas por el conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica y así sucesivamente, un problema a ser solucionado por la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que es útil para las enfermedades mencionadas anteriormente, que tenga baja toxicidad, y que demuestre propiedades fisicoquímicas superiores y farmacocinética superior.

Medios para solucionar el problema

La presente invención se describirá de manera específica.

(1) El compuesto de amino alcohol contenido en la composición farmacéutica de la presente invención tiene la siguiente fórmula general (I'):

Fórmula Química 7



(I')

(en donde $R^1$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, $R^2$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, y $R^3$ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la fórmula general (I'), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

(2) en (1), un compuesto en donde $R^1$ es un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(3) en (1) o (2), un compuesto en donde $R^2$ es un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(4) en (1) a (3), un compuesto en donde $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi inferior, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(5) en (1) a (3), un compuesto en donde $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo

alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(6) en cualquiera seleccionado de (1) a (3), un compuesto en donde $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo metilo y un grupo metoxi, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; y,

(7) en (1), cualquier compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

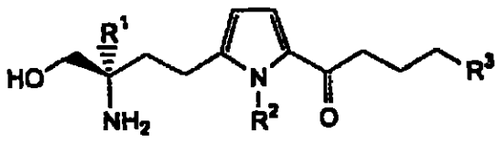
2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il)butan-1-ol.

Además, la presente invención incluye las siguientes invenciones.

(8) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I):

Fórmula Química 8



(I)

(en donde $R^1$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, $R^2$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, y $R^3$ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo;

(9) una composición farmacéutica de acuerdo con (8), en donde $R^1$ es un grupo metilo;

(10) una composición farmacéutica de acuerdo con (8) o (9), en donde $R^2$ es un grupo metilo;

(11) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (10), en donde $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi inferior;

(12) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (10), en donde $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;

(13) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (10), en donde $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo metilo y un grupo metoxi;

(14) una composición farmacéutica que contiene cualquier compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

(2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

(2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

(2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

(2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y

(2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)-butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol;

(15) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (14), en donde la sal farmacológicamente aceptable es un fumarato;

(16) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que tiene una actividad que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(17) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que es un agente que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(18) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que inhibe los incrementos en el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(19) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por un conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica;

(20) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades para las cuales los síntomas pueden mejorarse disminuyendo el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(21) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que exhibe efectos inmunosupresores a través de una actividad que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(22) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para suprimir las reacciones de rechazo durante los transplantes de piel o los transplantes de órganos;

(23) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades autoinmunes;

(24) una composición farmacéutica de acuerdo con (23), en donde las enfermedades autoinmunes son uno o más tipos seleccionados del grupo que consiste de artritis reumatoide, soriasis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn;

(25) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (24), para administrar oralmente a una dosis del ingrediente activo de 0.00042 mg/kg/día a 0.84 mg/kg/día;

(26) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (25), en donde el número de administraciones es una vez por uno a tres días; y,

(27) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (25), en donde el número de administraciones es una vez por día.

Efecto de la invención

Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de amino alcohol que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior, y es particularmente útil como un profiláctico o un terapéutico (y de manera preferida un terapéutico) en animales de sangre caliente (y particularmente humanos), contra las reacciones de rechazo durante varios transplantes de órganos o transplantes de piel, enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con la inmunidad, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, miositis esquelética, artrosteítis, osteoartritis, dermatomiositis, esclerodema, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, pomfo autoinmune, soriasis vulgar, angiítis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjogren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angiítis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto postmiocárdico, hipertensión pulmonar primaria, nefrosis lipoide, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, nefritis crescentérica, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis fotosensible crónica, hiperfotosensibilidad, úlcera

por decúbito, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes de inicio en el adulto, diabetes dependiente de la insulina, diabetes juvenil, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis viral, GVHD, dermatitis por contacto y septicemia, infecciones tales como infecciones por hongos, micoplasma, virales y por protozoarios, enfermedades cardiovasculares tales como falla cardiaca, cardiomegalia, arritmia, angina de pecho, isquemia cardiaca, embolismo arterial, aneurisma, varices y enfermedades circulatorias, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, depresión maniaca, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsión, trastorno de hiperactividad, encefalitis, meningitis, anorexia y bulimia, y varias enfermedades tales como linfoma, leucemia, poliuria, tamuria y retinopatía diabética (y particularmente contra reacciones de rechazo durante varios transplantes de órganos o transplantes de piel, y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y dermatitis atópica).

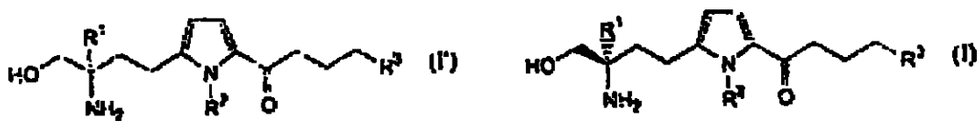
Además, puesto que la composición farmacéutica de la presente invención tiene baja toxicidad, demuestra propiedades físicas superiores y farmacocinética superior, y demuestra una actividad satisfactoria que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica, a través de la administración oral, es útil como un profiláctico oral o un terapéutico oral (y de manera preferida un terapéutico oral) para las enfermedades autoinmunes mencionadas anteriormente, y así sucesivamente, como un profiláctico oral o un terapéutico oral (y de manera preferida un terapéutico oral) para otras enfermedades causadas por un conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica.

## MODALIDAD PREFERIDA DE LA INVENCION

Lo siguiente proporciona una explicación específica de la presente invención.

El compuesto de amino alcohol que sirve como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, tiene la siguiente fórmula general (I) o (I').

Fórmula Química 9



En las fórmulas anteriores, un "átomo de halógeno" en la definición de $R^3$ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, de manera preferida, un átomo de flúor o un átomo de cloro, y de manera más preferida, un átomo de cloro.

En las fórmulas anteriores, un "grupo alquilo inferior" en la definición de $R^3$ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo o 2-etilbutilo, de manera preferida, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, de manera más preferida, un grupo metilo o etilo, y de manera más preferida, un grupo metilo.

En las fórmulas anteriores, un "grupo cicloalquilo" en la definición de $R^3$ es un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, de manera preferida, un grupo ciclopropilo o ciclobutilo, y de manera más preferida, un grupo ciclopropilo.

En las fórmulas anteriores, un "grupo alcoxi inferior" en la definición de $R^3$ indica un grupo en el cual el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, está unido a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi,

pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, 2-etilpropoxi, neopentoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi, de manera preferida, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, de manera más preferida, un grupo alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, y de manera más preferida, un grupo metoxi.

En las fórmulas anteriores, un "grupo halógeno alquilo inferior" en la definición de $R^3$ indica un grupo en el cual un átomo de halógeno está sustituido en el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, y es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el cual un átomo de halógeno se ha sustituido tal como un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo, de manera preferida, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el cual el átomo de halógeno se ha sustituido; de manera más preferida, un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, en el cual un átomo de halógeno se ha sustituido, y de manera más preferida un grupo trifluorometilo.

En las fórmulas anteriores, un "grupo acilo alifático inferior" en la definición de $R^3$ es un grupo acilo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo o hexanoilo, de manera preferida, un grupo acilo alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, de manera más preferida, un grupo acetilo o propionilo, y de manera más preferida, un grupo acetilo.

La "sal farmacológicamente aceptable del mismo" mencionada anteriormente, se refiere a una sal de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, puesto que el compuesto tiene un

grupo básico en la manera de un grupo amino, y puede convertirse a una sal haciéndolo reaccionar con un ácido.

Los ejemplos preferidos de sales farmacológicamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, normalmente incluye sales de hidroácidos halogenados tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos, sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos alcansulfónicos inferiores tales como metansulfonatos, trifluorometansulfonatos y etansulfonatos, sales de ácidos arilsulfónicos tales como bencensulfonatos y p-toluensulfonatos, sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácidos tales como glicina, lisina, arginina, ornitina, glutamatos y aspartatos, y de manera más preferida, sales de hidroácidos halogenados.

En la presente invención, una sal preferible se determina en consideración de las propiedades físicas, solubilidad, higroscopicidad, estabilidad térmica y punto de fusión y así sucesivamente de la sal misma, y la estabilidad cuando se mezcla con un vehículo o diluyente y así sucesivamente, durante la formulación y así sucesivamente (incluyendo que no reaccione con esa mezcla junto con las propiedades físicas, solubilidad, higroscopicidad, estabilidad térmica y punto de fusión y así sucesivamente de la preparación). Una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I'), que sirve como el ingrediente activo de la presente invención, es de manera preferida una sal de un ácido orgánico y de manera más preferida un fumarato.

El "éster" mencionado anteriormente, se refiere a un éster de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, puesto que el compuesto puede convertirse a un éster, un ejemplo de tal éster

puede ser un "éster de un grupo hidroxilo", y tales ésteres se refieren a ésteres en los cuales el residuo éster es un "grupo protector ordinario" o un "grupo protector que puede escindirse mediante un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo".

Un "grupo protector ordinario" se refiere a grupos protectores que pueden escindirse mediante un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis.

Los ejemplos preferidos de un "grupo protector ordinario" en un "éster de un grupo hidroxilo" incluyen "grupos acilo alifáticos", incluyendo grupos alcanoilo tales como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilpeptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo o heneicosanoilo, grupos alquil carbonilo halogenados tales como un grupo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo, grupos alcoxi alquil carbonilo inferiores tales como un grupo metoxiacetilo y grupos alquil carbonilo no saturados tales como un grupo acriloilo, propionoilo, metacriloilo, crotonoilo, isocrotonoilo o (E)-2-metil-2-butenoilo (y de manera preferida, grupos acilo alifáticos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono); "grupos acilo aromáticos", incluyendo grupos aril carbonilo tales como un grupo benzoilo, α-naftoilo o β-naftoilo, grupos aril carbonilo halogenados tales como un grupo 2-bromobenzoilo, 4-clorobenzoilo o 2,4,6-trifluorobenzoilo, grupos aril carbonilo alquilados tales como un grupo 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toloilo, grupos aril carbonilo alcoxilados inferiores, tales como un grupo 4-anisoilo, grupos aril carbonilo nitrados, tales como un grupo 4-nitrobenzoilo

o 2-nitrobenzoilo, grupos aril carbonilo alcoxicarbonilados inferiores tales como un grupo 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y grupos aril carbonilo arilados tales como un grupo 4-fenilbenzoilo; "grupos alcoxicarbonilo", incluyendo grupos alcoxicarbonilo inferiores, tales como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo, y grupos alcoxicarbonilo inferiores sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo trialquilsililo inferior tal como un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-trimetilsilil etoxicarbonilo; "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como un grupo tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo o 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; grupos "tetrahidrofuranoilo o tetrahidrotiofuranilo", tales como un grupo tetrahidrofurano-2-ilo o tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo", incluyendo grupos trialquilsililo inferiores, tales como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, isopropil dimetilsililo, t-butil dimetilsililo, metil diisopropilsililo, metil di-t-butilsililo o triisopropilsililo, y grupos trialquil sililo inferiores sustituidos con 1 a 2 grupos arilo tales como un grupo difenil metilsililo, difenil butilsililo, difenil isopropilsililo o fenil diisopropilsililo; "grupos alcoximetilo", incluyendo grupos alcoximetilo inferiores, tales como un grupo metoximetilo, 1,1-dimetil-11-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo o t-butoximetilo, grupos alcoximetilo inferiores alcoxilados inferiores tales como un grupo 2-metoxietoximetilo, y grupos halógeno alcoximetilo inferiores tales como un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo sustituidos", incluyendo grupos etilo alcoxinados inferiores, tales como un grupo 1-etoxietilo o 1-(isopropoxi)etilo, y grupos etilo halogenados tales como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo", incluyendo grupos alquilo inferiores sustituidos con 1 a 3 grupos arilo tales como un grupo bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo o 9-antrilmetilo, y grupos alquilo inferiores sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, en

los cuales el anillo de arilo está sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, halógeno o ciano, tal como un grupo 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo o 4-cianobencilo; "grupos alqueniloxicarbonilo", tales como un grupo viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo; y, "grupos aralquiloxicarbonilo" en los cuales el anillo de arilo está sustituido opcionalmente con 1 a 2 grupos alcoxi inferiores o grupos nitro, tales como un grupo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo o 4-nitrobenciloxicarbonilo.

Un "grupo protector que puede escindirse mediante un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo", se refiere a un grupo protector que genera un ácido libre o una sal del mismo como resultado de ser escindido por un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo, y si es o no un derivado del mismo, puede determinarse administrando a un animal de laboratorio tal como una rata o ratón mediante inyección intravenosa, investigando posteriormente un fluido corporal del animal, y detectando el compuesto original o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Los ejemplos preferidos de un "grupo protector que puede escindirse mediante un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo" en un "éster de un grupo hidroxilo", incluyen un 1-(aciloxi) "grupo alquilo inferior" tal como un 1-("acilo alifático inferior"oxi) "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo formiloximetilo, acetoximetilo, dimetilaminoacetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, hexanoiloximetilo, 1-formiloxietilo, 1-acetoxietilo, 1-propioniloxietilo, 1-butiriloxietilo, 1-pivaloiloxietilo, 1-valeriloxietilo, 1-isovaleriloxietilo, 1-hexanoiloxietilo, 1-formiloxipropilo, 1-acetoxipropilo, 1-propioniloxipropilo, 1-butiriloxipropilo, 1-pivaloiloxipropilo, 1-valeriloxipropilo,

1-isovaleriloxipropilo, 1-hexanoiloxipropilo, 1-acetoxibutilo, 1-propioniloxibutilo, 1-butiriloxibutilo, 1-pivaloiloxibutilo, 1-acetoxipentilo, 1-propioniloxipentilo, 1-butiriloxipentilo, 1-pivaloiloxipentilo o 1-pivaloiloxihexilo, un 1-("cicloalquil" carboniloxi) "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo ciclopentilcarboniloximetilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclopentilcarboniloxietilo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo, 1-ciclopentilcarboniloxipropilo, 1-ciclohexilcarboniloxipropilo, 1-ciclopentilcarboniloxibutilo o 1-ciclohexilcarboniloxibutilo, un 1-("acilo aromático"oxi) "grupo alquilo inferior" por ejemplo, un grupo benzoiloximetilo; un "grupo carboniloxi alquilo" tal como un grupo (alcoxicarboniloxi inferior)alquilo, por ejemplo, un grupo metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloxi, (ciclohexil)metilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(t-butoxicarboniloxi)etilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)butilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)butilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)propilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)propilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-(ettoxicarboniloxi)butilo, 1-(propoxicarboniloxi)butilo, 1-

(isopropoxicarboniloxi)butilo, 1-(butoxicarboniloxi)butilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)butilo, 1-(metoxicarboniloxi)pentilo, 1-(etoxicarboniloxi)pentilo, 1-(metoxicarboniloxi)hexilo, o 1-(etoxicarboniloxi)hexilo; un grupo oxodioxolenil metilo, por ejemplo, un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo: un "grupo ftalidilo" tal como un grupo ftalidilo, dimetilftalidilo, o dimetoxi ftalidilo; el "grupo acilo alifático inferior" mencionado anteriormente; el "grupo acilo aromático" mencionado anteriormente; una "sal del semiéster del residuo de ácido succínico"; un "residuo de la sal del éster de fosfato"; un "residuo de la formación del éster, tal como un aminoácido"; un grupo carbamoilo: un grupo carbamoilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo inferiores; y un grupo pivaloiloximetiloxicarbonilo, y de manera preferida, un "grupo carboniloxialquilo".

Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I'), que sirve con un ingrediente activo de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, puede estar en la forma de un hidrato, dejando reposar en aire, recristalizando, absorbiendo el agua o que tiene agua absorbida, y que tales hidratos también se incluyen en la presente invención.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I'), que sirve como un ingrediente activo de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, un éster farmacológicamente aceptable del mismo u otro derivado farmacológicamente aceptable del mismo que tiene isómeros

ópticos, puesto que tiene un átomo de carbono simétrico dentro de su molécula.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I), que sirve como un ingrediente activo de la presente invención es un isómero óptico, a saber, el isómero (R). Aunque la presente invención incluye principalmente el isómero (R) entre los isómeros ópticos del mismo, también incluye el isómero (R) en mezcla con una pequeña cantidad del isómero (S) por razones atribuibles al procedimiento de producción y así sucesivamente, como se representa por la fórmula (I').

Aunque los ejemplos específicos de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') que sirven como un ingrediente activo de la presente invención incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 1, la presente invención no está limitada a estos compuestos.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en el Cuadro.

Ac : grupo acetilo

tBu : grupo t-butilo

Et : grupo etilo

EtO : grupo etoxi

Me : grupo metilo

MeO : grupo metoxi

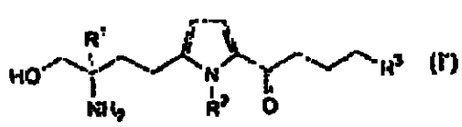
Ph : grupo fenilo

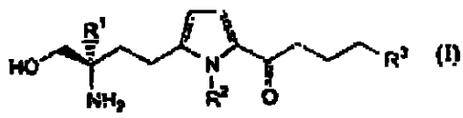
cPr : grupo ciclopropilo

iPr : grupo isopropilo

## CUADRO 1

Fórmula Química 10


(I')


(I)

| Compuesto No. | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ |
|---|---|---|---|
| 1 | Me | Me | 2-F-Ph |
| 2 | Me | Me | 3-F-Ph |
| 3 | Me | Me | 4-F-Ph |
| 4 | Me | Me | 2,3-di-F-Ph |
| 5 | Me | Me | 2,4-di-F-Ph |
| 6 | Me | Me | 2,5-di-F-Ph |
| 7 | Me | Me | 3,4-di-F-Ph |
| 8 | Me | Me | 3,5-di-F-Ph |
| 9 | Me | Me | 2-Cl-Ph |
| 10 | Me | Me | 3-Cl-Ph |
| 11 | Me | Me | 4-Cl-Ph |
| 12 | Me | Me | 2,3-di-Cl-Ph |
| 13 | Me | Me | 2,4-di-Cl-Ph |
| 14 | Me | Me | 2,5-di-Cl-Ph |
| 15 | Me | Me | 3,4-di-Cl-Ph |
| 16 | Me | Me | 3,5-di-Cl-Ph |
| 17 | Me | Me | 2-Me-Ph |
| 18 | Me | Me | 3-Me-Ph |
| 19 | Me | Me | 4-Me-Ph |
| 20 | Me | Me | 2,3-di-Me-Ph |
| 21 | Me | Me | 2,4-di-Me-Ph |
| 22 | Me | Me | 2,5-di-Me-Ph |
| 23 | Me | Me | 3,4-di-Me-Ph |
| 24 | Me | Me | 3,5-di-Me-Ph |
| 25 | Me | Me | 2-Et-Ph |
| 26 | Me | Me | 3-Et-Ph |
| 27 | Me | Me | 4-Et-Ph |
| 28 | Me | Me | 2-cPr-Ph |
| 29 | Me | Me | 3-cPr-Ph |
| 30 | Me | Me | 4-cPr-Ph |
| 31 | Me | Me | 2-iPr-Ph |
| 32 | Me | Me | 3-iPr-Ph |
| 33 | Me | Me | 4-iPr-Ph |
| 34 | Me | Me | 2-tBu-Ph |
| 35 | Me | Me | 3-tBu-Ph |
| 36 | Me | Me | 4-tBu-Ph |
| 37 | Me | Me | 2-tBu-Ph |
| 38 | Me | Me | 3-tBu-Ph |
| 39 | Me | Me | 4-tBu-Ph |
| 40 | Me | Me | 2-Meo-Ph |
| 41 | Me | Me | 3-Meo-Ph |
| 42 | Me | Me | 4-Meo-Ph |
| 43 | Me | Me | 2,3-di-MeO-Ph |
| 44 | Me | Me | 2,4-di-MeO-Ph |
| 45 | Me | Me | 2,5-di-MeO-Ph |
| 46 | Me | Me | 3,4-di-MeO-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 77 | Me | Et | 2,3-di-F-Ph |
| 78 | Me | Et | 2,4-di-F-Ph |
| 79 | Me | Et | 2,5-di-F-Ph |
| 80 | Me | Et | 3,4-di-F-Ph |
| 81 | Me | Et | 3,5-di-F-Ph |
| 82 | Me | Et | 2-Cl-Ph |
| 83 | Me | Et | 3-Cl-Ph |
| 84 | Me | Et | 4-Cl-Ph |
| 85 | Me | Et | 2,3-di-Cl-Ph |
| 86 | Me | Et | 2,4-di-Cl-Ph |
| 87 | Me | Et | 2,5-di-Cl-Ph |
| 88 | Me | Et | 3,4-di-Cl-Ph |
| 89 | Me | Et | 3,5-di-Cl-Ph |
| 90 | Me | Et | 2-Me-Ph |
| 91 | Me | Et | 3-Me-Ph |
| 92 | Me | Et | 4-Me-Ph |
| 93 | Me | Et | 2,3-di-Me-Ph |
| 94 | Me | Et | 2,4-di-Me-Ph |
| 95 | Me | Et | 2,5-di-Me-Ph |
| 96 | Me | Et | 3,4-di-Me-Ph |
| 97 | Me | Et | 3,5-di-Me-Ph |
| 98 | Me | Et | 2-Et-Ph |
| 99 | Me | Et | 3-Et-Ph |
| 100 | Me | Et | 4-Et-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 121 | Me | Et | 2-EtO-Ph |
| 122 | Me | Et | 3-EtO-Ph |
| 123 | Me | Et | 4-EtO-Ph |
| 124 | Me | Et | 2-iPrO-Ph |
| 125 | Me | Et | 3-iPrO-Ph |
| 126 | Me | Et | 4-iPrO-Ph |
| 127 | Me | Et | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 128 | Me | Et | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 129 | Me | Et | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 130 | Me | Et | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 131 | Me | Et | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 132 | Me | Et | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 133 | Me | Et | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 134 | Me | Et | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 135 | Me | Et | 3-MeO-4-Me-Ph |
| 136 | Me | Et | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 137 | Me | Et | 2-$CF_3$-Ph |
| 13B | Me | Et | 3-$CF_3$-Ph |
| 139 | Me | Et | 4-$CF_3$-Ph |
| 140 | Me | Et | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 141 | Me | Et | 2-Ac-Ph |
| 142 | Me | Et | 3-Ac-Ph |
| 143 | Me | Et | 4-Ac-Ph |
| 144 | Me | Et | 2-CN-Ph |
| 145 | Me | Et | 3-CN-Ph |
| 146 | Me | Et | 4-CN-Ph |
| 147 | Et | Me | 2-F-Ph |
| 148 | Et | Me | 3-F-Ph |
| 149 | Et | Me | 4-F-Ph |
| 150 | Et | Me | 2,3-di-F-Ph |
| 151 | Et | Me | 2,4-di-F-Ph |
| 152 | Et | Me | 2,5-di-F-Ph |
| 153 | Et | Me | 3,4-di-F-Ph |
| 154 | Et | Me | 3,5-di-F-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 165 | Et | Me | 4-Me-Ph |
| 166 | Et | Me | 2,3-di-Me-Ph |
| 167 | Et | Me | 2,4-di-Me-Ph |
| 168 | Et | Me | 2,5-di-Me-Ph |
| 169 | Et | Me | 3,4-di-Me-Ph |
| 170 | Et | Me | 3,5-di-Me-Ph |
| 171 | Et | Me | 2-Et-Ph |
| 172 | Et | Me | 3-Et-Ph |
| 173 | Et | Me | 4-Et-Ph |
| 174 | Et | Me | 2-cPr-Ph |
| 175 | Et | Me | 3-cPr-Ph |
| 176 | Et | Me | 4-cPr-Ph |
| 177 | Et | Me | 2-iPr-Ph |
| 178 | Et | Me | 3-iPr-Ph |
| 179 | Et | Me | 4-iPr-Ph |
| 180 | Et | Me | 2-tBu-Ph |
| 181 | Et | Me | 3-tBu-Ph |
| 182 | Et | Me | 4-tBu-Ph |
| 183 | Et | Me | 2-tBu-Ph |
| 184 | Et | Me | 3-tBu-Ph |
| 185 | Et | Me | 4-tBu-Ph |
| 186 | Et | Me | 2-MeO-Ph |
| 187 | Et | Me | 3-MeO-Ph |
| 188 | Et | Me | 4-MeO-Ph |
| 189 | Et | Me | 2,3-di-MeO-Ph |
| 190 | Et | Me | 2,4-di-MeO-Ph |
| 191 | Et | Me | 2,5-di-MeO-Ph |
| 192 | Et | Me | 3,4-di-MeO-Ph |
| 193 | Et | Me | 3,5-di-MeO-Ph |
| 194 | Et | Me | 2-EtO-Ph |
| 195 | Et | Me | 3-EtO-Ph |
| 196 | Et | Me | 4-EtO-Ph |
| 197 | Et | Me | 2-iPrO-Ph |
| 198 | Et | Me | 3-iPrO-Ph |
| 199 | Et | Me | 4-iPrO-Ph |
| 200 | Et | Me | 2-Me-3-MeO-Ph |
| 201 | Et | Me | 2-Me-4-MeO-Ph |
| 202 | Et | Me | 2-Me-5-MeO-Ph |
| 203 | Et | Me | 3-Me-4-MeO-Ph |
| 204 | Et | Me | 3-Me-5-MeO-Ph |
| 205 | Et | Me | 2-MeO-3-Me-Ph |
| 206 | Et | Me | 2-MeO-4-Me-Ph |
| 207 | Et | Me | 2-MeO-5-Me-Ph |
| 208 | Et | Me | 3-MeO-4-Me-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 209 | Et | Me | 3-MeO-5-Me-Ph |
| 210 | Et | Me | 2-$CF_3$-Ph |
| 211 | Et | Me | 3-$CF_3$-Ph |
| 212 | Et | Me | 4-$CF_3$-Ph |
| 213 | Et | Me | 3,5-di-$CF_3$-Ph |
| 214 | Et | Me | 2-Ac-Ph |
| 215 | Et | Me | 3-Ac-Ph |
| 216 | Et | Me | 4-Ac-Ph |
| 217 | Et | Me | 2-CN-Ph |
| 218 | Et | Me | 3-CN-Ph |
| 219 | Et | Me | 4-CN-Ph |
| 220 | Et | Et | 2-F-Ph |
| 221 | Et | Et | 3-F-Ph |
| 222 | Et | Et | 4-F-Ph |
| 223 | Et | Et | 2,3-di-F-Ph |
| 224 | Et | Et | 2,4-di-F-Ph |
| 225 | Et | Et | 2,5-di-F-Ph |
| 226 | Et | Et | 3,4-di-F-Ph |
| 227 | Et | Et | 3,5-di-F-Ph |
| 228 | Et | Et | 2-Cl-Ph |
| 229 | Et | Et | 3-Cl-Ph |
| 230 | Et | Et | 4-Cl-Ph |
| 231 | Et | Et | 2,3-di-Cl-Ph |
| 232 | Et | Et | 2,4-di-Cl-Ph |
| 233 | Et | Et | 2,5-di-Cl-Ph |
| 234 | Et | Et | 3,4-di-Cl-Ph |
| 235 | Et | Et | 3,5-di-C1-Ph |
| 236 | Et | Et | 2-Me-Ph |
| 237 | Et | Et | 3-Me-Ph |
| 238 | Et | Et | 4-Me-Ph |
| 239 | Et | Et | 2,3-di-Me-Ph |
| 240 | Et | Et | 2,4-di-Me-Ph |
| 241 | Et | Et | 2,5-di-Me-Ph |
| 242 | Et | Et | 3,4-di-Me-Ph |
| 243 | Et | Et | 3,5-di-Me-Ph |
| 244 | Et | Et | 2-Et-Ph |
| 245 | Et | Et | 3-Et-Ph |
| 246 | Et | Et | 4-Et-Ph |
| 247 | Et | Et | 2-cPr-Ph |
| 248 | Et | Et | 3-cPr-Ph |
| 249 | Et | Et | 4-cPr-Ph |
| 250 | Et | Et | 2-iPr-Ph |
| 251 | Et | Et | 3-iPr-Ph |
| 252 | Et | Et | 4-iPr-Ph |
| 253 | Et | Et | 2-tBu-Ph |
| 254 | Et | Et | 3-tBu-Ph |
| 255 | Et | Et | 4-tBu-Ph |
| 256 | Et | Et | 2-tBu-Ph |
| 257 | Et | Et | 3-tBu-Ph |
| 258 | Et | Et | 4-tBu-Ph |
| 259 | Et | Et | 2-MeO-Ph |
| 260 | Et | Et | 3-MeO-Ph |

En el Cuadro 1 anterior, los ejemplos preferidos del compuesto (I) o (I') que sirve como un ingrediente activo de la presente invención, incluye los Compuestos Ejemplares Nos. 17 a 24, 40 a 47, 54 a 63, 72, 73, 90 a 97, 113 a 120, 127 a 136, 145, 146, 163 a 170, 186 a 193, 200 a 209, 218, 219, 236 a 243, 259 a 266, 273 a 282, 291 a 292, de manera más preferida, los Compuestos Ejemplares Nos. 17 a 24, 54 a 63, 72, 73, 163 a 170, 192, 203, 208 y 219, y aún de manera más preferida los ejemplos incluyen

el Compuesto Ejemplar No. 17: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 18: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 19: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 20: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 21: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 22: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 23: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 24: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 57: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

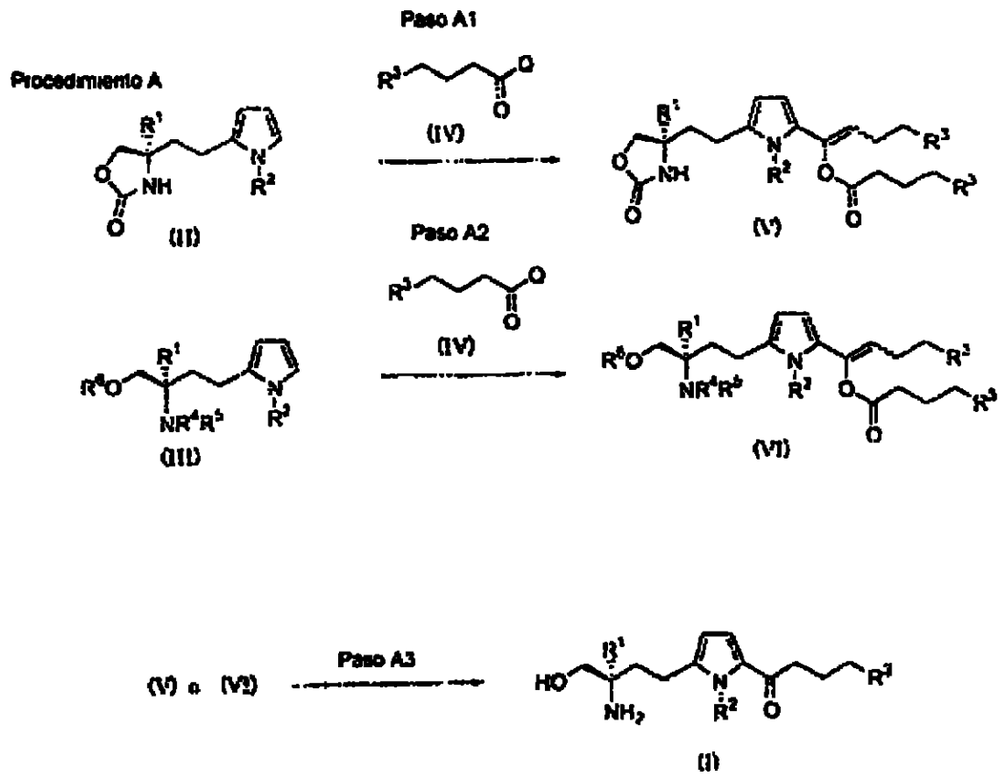
el Compuesto Ejemplar No. 62: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y

el Compuesto Ejemplar No. 73: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I), que sirve como un ingrediente activo de la presente invención, puede producirse de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

El Procedimiento A es un procedimiento mediante el cual un compuesto que tiene la fórmula general (I), se produce a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (II) o la fórmula general (III).

Fórmula Química 11




En las fórmulas mencionadas anteriormente, $R^1$, $R^2$ y $R^3$ son los mismos como se definió previamente, $R^4$ y $R^5$ pueden ser los mismos o diferentes y representan un grupo protector de amino, $R^6$ representa un "grupo protector de hidroxilo" y Q representa un grupo saliente.

No hay limitaciones particulares en el "grupo protector de amino" en la definición de $R^4$ y $R^5$, con la condición de que sea un grupo protector de amino utilizado en el campo de la química sintética orgánica, y los ejemplos incluyen grupos acilo alifáticos inferiores y grupos alcoxicarbonilo inferiores, y de manera preferida un grupo acetilo o un grupo t-butoxicarbonilo.

No hay limitaciones particulares en el "grupo protector de hidroxilo" en la definición de $R^6$, con la condición de que sea un grupo protector de hidroxilo utilizado en el campo de la química sintética orgánica, y

los ejemplos incluyen grupos acilo alifático inferiores, y de manera preferida, un grupo acetilo.

No hay limitaciones particulares en el grupo saliente en la definición de Q, con la condición de que sea un grupo saliente utilizado en el campo de la química sintética orgánica, y los ejemplos incluyen grupos halógeno, tales como un átomo de cloro, bromo o yodo, y grupos sulfonato tales como un grupo metansulfonato o un grupo p-toluensulfonato, y de manera preferida, un átomo de cloro.

Paso A1:

En el Paso A1, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (V), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II) y un compuesto que tiene la fórmula general (IV) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que no reaccione con el compuesto que tiene la fórmula general (IV), y los ejemplos incluyen hidrocarbonos alifáticos, tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; y alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, de manera preferida, hidrocarbonos aromáticos, y de manera más preferida, benceno, tolueno o xileno.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que active el

compuesto que tiene la fórmula general (IV), y los ejemplos incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), y de manera preferida, 4-(N,N-dimetilaminopiridina) o 4-pirrolidinopiridina.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto de la materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de 0 a 200°C, y de manera preferida, de temperatura ambiente a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 7 días, y de manera preferida, de 6 horas a 3 días.

Paso A2:

En el Paso A2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (VI), y esto se lleva a cabo utilizando el mismo método que en el Paso A1, utilizando un compuesto que tiene la fórmula general (III) y un compuesto que tiene la fórmula general (IV).

Paso A3:

En el Paso A3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (I), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (V) o la fórmula general (VI) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en las reacciones mencionadas anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; alquil alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol; y agua, de manera preferida alcoholes o éteres, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol y tetrahidrofurano. La velocidad de la reacción puede incrementarse agregando agua como un cosolvente.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en las reacciones mencionadas anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio,

de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto de materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de -78 a 200°C, y de manera preferida de -50 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 8 horas.

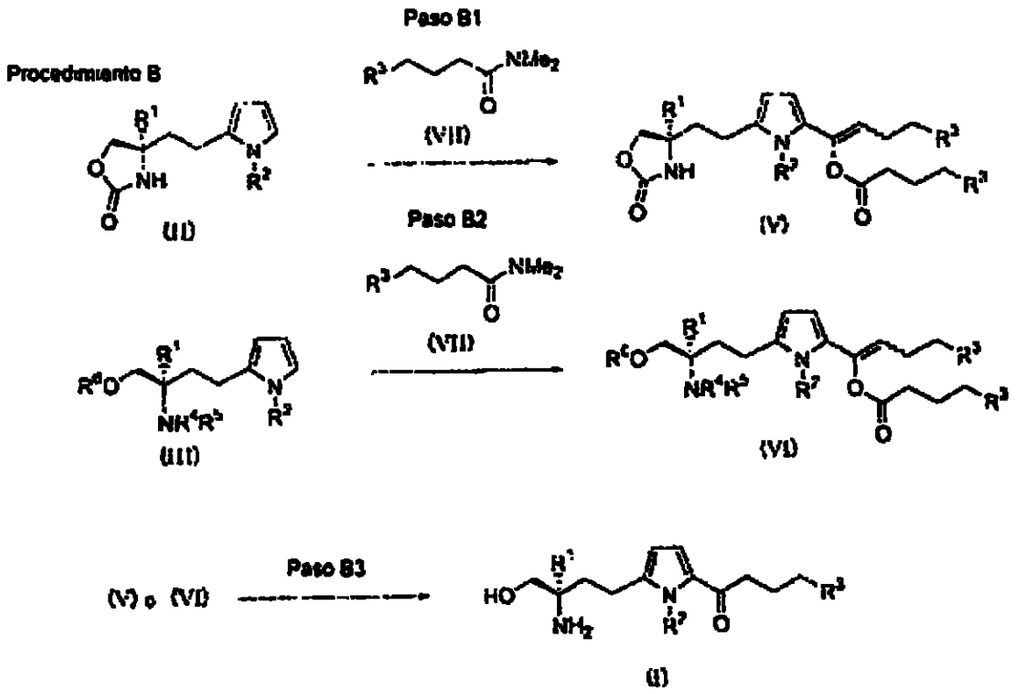
Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento A se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después del lavado con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuada, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción, utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de

cromatografía en columna en fase delantera, fase inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto desempeño), y eluyendo con un eluyente adecuado.

Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse mediante los medios de separación y purificación mencionados anteriormente a un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

El Procedimiento B es un procedimiento alterno del Procedimiento A, en el cual se produce un compuesto que tiene la fórmula general (I) a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (II) o la fórmula general (III).

Fórmula Química 12




En las fórmulas anteriores, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ tienen el mismo significado definido previamente.

Paso B1:

En el Paso B1, se produce un compuesto que tiene la fórmula (V), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II) y un compuesto que tiene la fórmula general (VII), en un solvente inerte, en la presencia de oxicloruro de fósforo o cloruro de oxalilo. Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido (tal como el método descrito en J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)).

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarbonos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro

de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; y alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, de manera preferida hidrocarbonos aromáticos, y de manera más preferida benceno o tolueno.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de 0 a 200°C, y de manera preferida de temperatura ambiente a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 7 días, y de manera preferida de 6 horas a 3 días.

Paso B2:

En el Paso B2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (VI), y esto se lleva a cabo utilizando el mismo método que en el Paso B1, utilizando un compuesto que tiene la fórmula general (III) y un compuesto que tiene la fórmula general (VII).

Paso B3:

En el Paso B3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (I), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (V) o un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en las reacciones mencionadas anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres

tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; agua; o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, de manera preferida, solventes mezclados de alcoholes y éter y agua o solventes mezclados de alcoholes y agua, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol, tetrahidrofurano y agua o un solvente mezclado de metanol y agua.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en las reacciones mencionadas anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida hidróxido de sodio.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de -78 a 150°C, de manera preferida, de -50 a 100°C, y de manera más preferida en la vecindad de la temperatura ambiente.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 6 horas.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento B se recolectan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después del lavado con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuada, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción, utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Dialon HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna en fase delantera, fase inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto desempeño), y eluyendo con un eluyente adecuado.

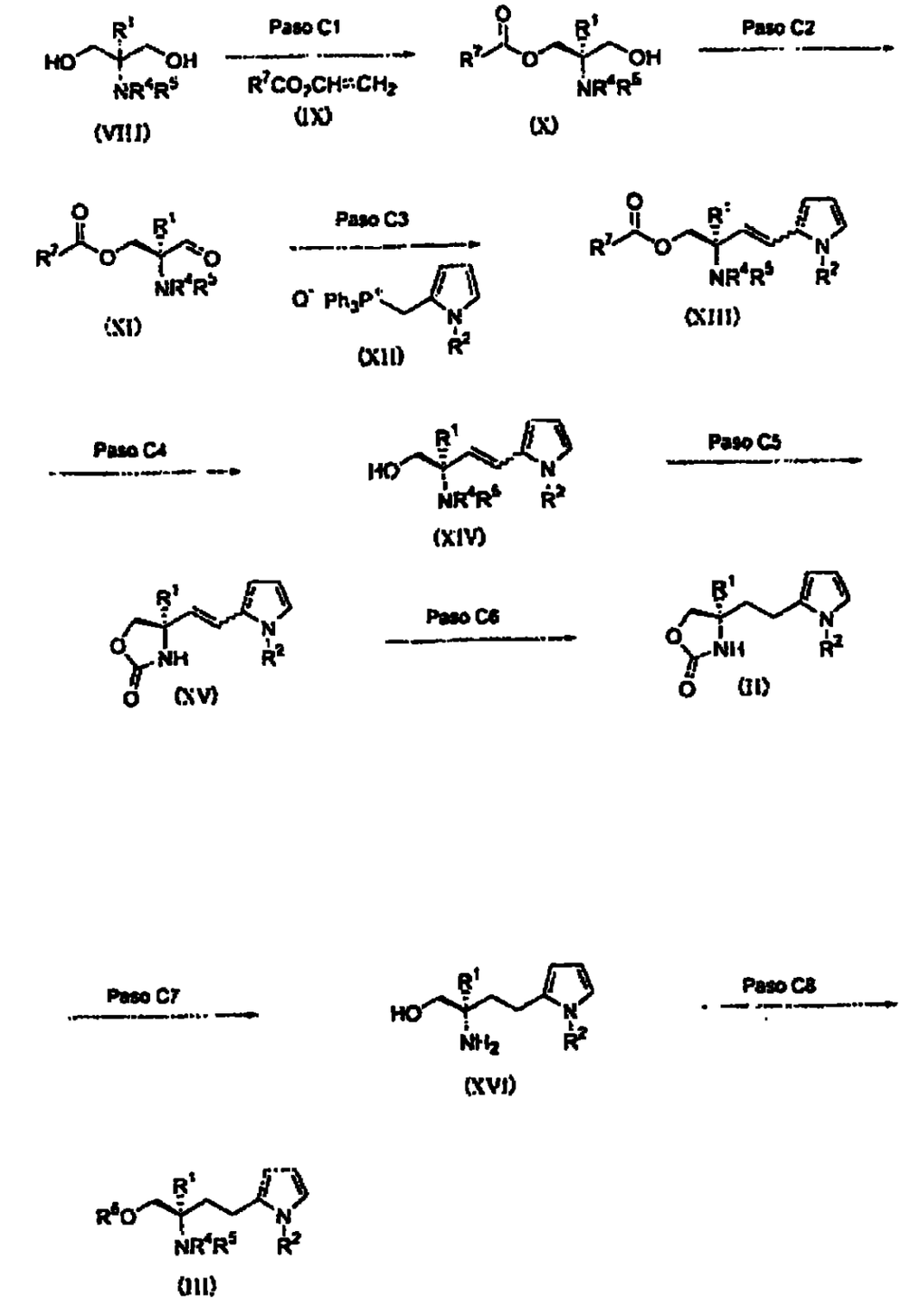
Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse mediante los medios de separación y purificación

mencionados anteriormente, en un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

El Procedimiento C es un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula general (III).

Fórmula Química 13

Procedimiento C



En las fórmulas anteriores, $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ y Q, son los mismos como se definió previamente.

$R^7$ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático e interpuesto con un heteroátomo, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono.

Un "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono" en la definición de $R^7$ incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, tales como el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, o un grupo heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-propilpentilo, 2-etilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, nonilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 1-propilhexilo, 2-etilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, decilo, 1-metilnonilo, 3-metilnonilo,

8-metilnonilo, 3-etiloctilo, 3,7-dimetiloctilo, 7,7-dimetiloctilo, undecilo, 4,8-dimetilnonilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, 3,7,11-trimetildodecilo, hexadecilo, 4,8,12-trimetiltridecilo, 1-metilpentadecilo, 14-metilpentadecilo, 13,13-dimetiltetradecilo, heptadecilo, 15-metilhexadecilo, octadecilo, 1-metilheptadecilo, nonadecilo, eicosilo o 3,7,11,15-tetrametilhexadecilo, y de manera preferida, grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono.

En lo anterior, un "grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo", en la definición de $R^7$, indica grupos en los cuales un "grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" de los "grupos alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono" mencionados anteriormente, pueden ser los mismo o diferentes, y están interpuestos con 1 ó 2 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen grupos alquilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono interpuestos con 1 o dos átomos de azufre tales como metiltiometilo, 1-metiltioetilo, 2-metiltioetilo, etiltiometilo, 1-metiltiopropilo, 2-metiltiopropilo, 3-metiltiopropilo, 2-etiltioetilo, 2-metil-2-metiltioetilo, 1-metiltiobutilo, 2-metiltiobutilo, 3-metiltiobutilo, 2-etiltiopropilo, 3-metil-3-metiltiopropilo, 4-metiltiopentilo, 3-metiltiopentilo, 2-metiltiopentilo, 1-metiltiopentilo, 3,3-dimetiltiobutilo, 2,2-dimetiltiobutilo, 1,1-dimetiltiobutilo, 1-metil-2-metiltiobutilo, 1,3-dimetiltiobutilo, 2,3-dimetiltiobutilo, 2-etiltiobutilo, 1-metiltiohexilo, 2-metiltiohexilo, 3-metiltiohexilo, 4-metiltiohexilo, 5-metiltiohexilo, 1-propiltiobutilo, 4-metil-4-metiltiopentilo, 1-metiltioheptilo, 2-metiltioheptilo, 3-metiltioheptilo, 4-metiltioheptilo, 5-metiltioheptilo, 6-metiltioheptilo, 1-propiltiopentilo, 2-etiltiohexilo, 5-metil-5-metiltiohexilo, 3-metiltiooctilo, 4-metiltiooctilo, 5-metiltiooctilo, 6-metiltiooctilo, 1-propiltiohexilo, 2-etiltioheptilo, 6-metil-6-metiltioheptilo, 1-metiltiononilo, 3-metiltiononilo, 8-metiltiononilo, 3-etiltiooctilo, 3-metil-7-metiltiooctilo,

7,7-dimetiltiooctilo, 4-metil-8-metiltiononilo, 3,7-dimetill1-metiltiododecilo, 4,8-dimetil-12-metiltiotridecilo, 1-metiltiopentadecilo, 14-metiltiopentadecilo, 13-metil-13-metiltiotetradecilo, 15-metiltiohexadecilo, 1-metiltioheptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltiohexadecilo; grupos alquilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono interpuestos con 1 ó 2 átomos de oxígeno tales como metiloximetilo, 1-metiloxietilo, 2-metiloxietilo, etiloximetilo, 1-metiloxipropilo, 2-metiloxipropilo, 3-metiloxipropilo, 2-etiloxietilo, 2-metil-2-metiloxietilo, 1-metiloxibutilo, 2-metiloxibutilo, 3-metiloxibutilo, 2-etiloxipropilo, 3-metil-3-metiloxipropilo, 4-metiloxipentilo, 3-metiloxipentilo, 2-metiloxipentilo, 1-metiloxipentilo, 3,3-dimetiloxibutilo, 2,2-dimetiloxibutilo, 1,1-dimetiloxibutilo, 1-metil-2-metiloxibutilo, 1,3-dimetiloxibutilo, 2,3-dimetiloxibutilo, 2-etiloxibutilo, 1-metiloxihexilo, 2-metiloxihexilo, 3-metiloxihexilo, 4-metiloxihexilo, 5-metiloxihexilo, 1-propiloxibutilo, 4-metil-4-metiloxipentilo, 1-metiloxiheptilo, 2-metiloxiheptilo, 3-metiloxiheptilo, 4-metiloxiheptilo, 5-metiloxiheptilo, 6-metiloxiheptilo, 1-propiloxipentilo, 2-etiloxihexilo, 5-metil-5-metiloxihexilo, 3-metiloxioctilo, 4-metiloxioctilo, 5-metiloxioctilo, 6-metiloxioctilo, 1-propiloxihexilo, 2-etiloxiheptilo, 6-metil-6-metiloxiheptilo, 1-metiloxinonilo, 3-metiloxinonilo, 8-metiloxinonilo, 3-etiloxioctilo, 3-metil-7-metiloxioctilo, 7,7-dimetiloxioctilo, 4-metil-8-metiloxinonilo, 3,7-dimetil-11-metiloxidodecilo, 4,8-dimetil-12-metiloxitridecilo, 1-metiloxipentadecilo, 14-metiloxipentadecilo, 13-metil-13-metiloxitetradecilo, 15-metiloxihexadecilo, 1-metiloxiheptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxihexadecilo;

grupos alquilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono interpuestos con 1 ó 2 átomos de nitrógeno tales como N-metilaminometilo, 1-(N-metilamino)etilo, 2-(N-metilamino)etilo, N-etilaminometilo, 1-(N-metilamino)propilo, 2-(N-metilamino)propilo, 3-(N-metilamino)propilo, 2-(N-etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 1-(N-metilamino)butilo, 2-(N-metilamino)butilo, 3-(N-metilamino)butilo, 2-(N-etilamino)propilo, 3-(N,N-

dimetilamino)propilo, 4-(N-metilamino)pentilo, 3-(N-metilamino)pentilo, 2-(N-metilamino)pentilo, 1-(N-metilamino)pentilo, 3-(N,N-dimetilamino)butilo, 2-(N,N-dimetilamino)butilo, 1-(N,N-dimetilamino)butilo, 1-metil-2-(N-metilamino)butilo, 1,3-di(N-metilamino)butilo, 2,3-di(N-metilamino)butilo, 2-(N-etilamino)butilo, 1-(N-metilamino)hexilo, 2-(N-metilamino)hexilo, 3-(N-metilamino)hexilo, 4-(N-metilamino)hexilo, 5-(N-metilamino)hexilo, 1-(N-propilamino)butilo, 4-metil-4-(N-metilamino)pentilo, 1-(N- metilamino)heptilo, 2-(N-metilamino)heptilo, 3-(N-metilamino)heptilo, 4-(N-metilamino)heptilo, 5-(N-metilamino)heptilo, 6-(N-metilamino)heptilo, 1-(N-propilamino)pentilo, 2-(N-etilamino)hexilo, 5-metil-5-(N-metilamino)hexilo, 3-(N-metilamino)octilo, 4-(N-metilamino)octilo, 5-(N-metilamino)octilo, 6-(N-metilamino)octilo, 1-(N-propilamino)hexilo, 2-(N-etilamino)heptilo, 6-metil-6-(N-metilamino)heptilo, 1-(N-metilamino)nonilo, 3-(N-metilamino)nonilo, 8-N-(metilamino)nonilo, 3-(N-etilamino)octilo, 3-metil-7-(N-metilamino)octilo, 7,7-di(N-metilamino)octilo, 4-metil-8-(N-metilamino)nonilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)dodecilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)tridecilo, 1-(N-metilamino)pentadecilo, 14-(N-metilamino)pentadecilo, 13-metil-13-(N-metilamino)tetradecilo, 15-(N-metilamino)hexadecilo, 1-(N-metilamino)heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)hexadecilo, de manera preferida, grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono interpuestos con un heteroátomo, y de manera más preferida, grupos alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono interpuestos con un heteroátomo.

En lo anterior, un "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático", en la definición de $R^7$ es un grupo en el cual el "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono" mencionado anteriormente, puede ser el mismo o diferente, y está sustituido con 1 a 3 "grupos arilo" o "grupos heterocíclicos aromáticos", y de manera preferida, un grupo alquilo que tiene de 2 a 5

átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático.

Los ejemplos de "grupos arilo" incluyen grupos hidrocarbono aromáticos que tienen de 5 a 14 átomos de carbono, tales como un grupo fenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo o antracenilo, y de manera preferida, un grupo fenilo.

El "grupo arilo" mencionado anteriormente, también pueden condensarse en un anillo con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como un grupo 2-indanilo.

Un "grupo heterocíclico aromático", indica un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros" que contiene de 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen grupos heterocíclicos aromáticos tales como un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo o piracinilo, y de manera preferida un "grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros", que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo o piracinilo.

El "grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros" mencionado anteriormente, puede condensarse en un anillo con otros grupos cíclicos, los ejemplos de los cuales incluyen isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, prinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalacinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo y isoindolinilo, y de manera preferida,

isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo o indazolilo.

En lo anterior, un "grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" en la definición de $R^7$, es un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butirilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, 6-heptinilo, 1-metil-5-hexinilo, 2-metil-5-hexinilo, 3-metil-5-hexinilo, 4-metil-5-hexinilo, 5-metil-3-hexinilo, 1-propil-3-butinilo, 4,4-dimetil-2-pentinilo, 7-octinilo, 1-metil-6-heptinilo, 2-metil-6-heptinilo, 3-metil-6-heptinilo, 4-metil-6-heptinilo, 5-metil-6-heptinilo, 6-metil-4-heptinilo, 1-propil-4-pentinilo, 2-etil-5-hexinilo, 5,5-dimetil-3-hexinilo, 7-noninilo, 3-metil-7-octinilo, 4-metil-7-octinilo, 5-metil-7-octinilo, 6-metil-7-octinilo, 1-propil-5-hexinilo, 2-etil-6-heptinilo, 6,6-dimetil-4-heptinilo, 9-decinilo, 1-metil-8-noninilo, 3-metil-8-noninilo, 8-metil-6-noninilo, 3-etil-7-octinilo, 3,7-dimetil-4-octinilo, 7,7-dimetil-5-octinilo, 10-undecinilo, 4,8-dimetil-6-noninilo, 11-dodecinilo, 12-tridecinilo, 13-tetradecinilo, 14-pentadecinilo, 3,7,11-trimetil-9-dodecinilo, 15-hexadecinilo, 4,8,12-trimetil-10-tridecinilo, 1-metil-14-pentadecinilo, 14-metil-12-pentadecinilo, 13,13-dimetil-12-tetradecinilo, 16-heptadecinilo, 15-metil-13-hexadecinilo, 17-octadecinilo, 1-metil-16-heptadecinilo, 18-nonadecinilo, 19-eicosinilo o 3,7,11,15-tetrametil-13-hexadecinilo, de manera preferida, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y de manera más preferida, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono.

En lo anterior, un "grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuestos con un heteroátomo" en la definición de $R^7$, indica un

grupo en el cual un "grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono" de los "grupos alquinilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono" mencionados anteriormente, pueden ser iguales o diferentes, y está interpuesto con 1 ó 2 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de azufre tales como 2-metiltioetinilo, 1-metiltio-2-propinilo, 3-metiltio-1-propinilo, 1-metiltio-3-butinilo, 2-metiltio-3-butinilo, 1-etiltio-2-propinilo, 3-metil-3-metiltio-1-propinilo, 4-metiltio-2-pentinilo, 3-metiltio-4-pentinilo, 2-metiltio-3-pentinilo, 1-metiltio-3-pentinilo, 3,3-dimetiltio-1-butinilo, 2,2-dimetiltio-3-butinilo, 1,1-dimetiltio-3-butinilo, 1-metil-2-metiltio-3-butinilo, 2-etiltio-3-butinilo, 1-metiltio-5-hexinilo, 2-metiltio-5-hexinilo, 3-metiltio-5-hexinilo, 4-metiltio-5-hexinilo, 5-metiltio-3-hexinilo, 1-propiltio-2-butinilo, 4-metil-4-metiltio-2-pentinilo, 1-metiltio-6-heptinilo, 2-metiltio-6-heptinilo, 3-metiltio-6-heptinilo, 4-metiltio-6-heptinilo, 5-metiltio-6-heptinilo, 6-metiltio-4-heptinilo, 1-propiltio-4-pentinilo, 2-etiltio-5-hexinilo, 5-metil-5-metiltio-3-hexinilo, 3-metiltio-7-octinilo, 4-metiltio-7-octinilo, 5-metiltio-7-octinilo, 6-metiltio-7-octinilo, 1-propiltio-5-hexinilo, 2-etiltio-6-heptinilo, 6-metil-6-metiltio-4-heptinilo, 1-metiltio-8-noninilo, 3-metiltio-8-noninilo, 8-metiltio-6-noninilo, 3-etiltio-7-octinilo, 3-metil-7-metiltio-4-octinilo, 7,7-dimetiltio-5-octinilo, 4-metil-8-metiltio-6-noninilo, 3,7-dimetil-11-metiltio-9-dodecinilo, 4,8-dimetil-12-metiltio-10-tridecinilo, 1-metiltio-14-pentadecinilo, 14-metiltio-12-pentadecinilo, 13-metil-13-metiltio-11-tetradecinilo, 15-metiltio-13-hexadecinilo, 1-metiltio-16-heptadecinilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltio-13-hexadecinilo;

un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de oxígeno tales como 2-metiloxietinilo, 1-metiloxi-2-propinilo, 3-metiloxi-1-propinilo, 2-etiloxietinilo, 1-metiloxi-3-butinilo, 2-metiloxi-3-butinilo, 1-etiloxi-2-propinilo, 3-metil-3-metiloxi-1-propinilo,

4-metiloxi-2-pentinilo, 3-metiloxi-4-pentinilo, 2-metiloxi-4-pentinilo, 1-metiloxi-4-pentinilo, 3,3-dimetiloxi-1-butinilo, 2,2-dimetiloxi-3-butinilo, 1,1-dimetiloxi-3-butinilo, 1-metil-2-metiloxi-3-butinilo, 2-etiloxi-3-butinilo, 1-metiloxi-5-hexinilo, 2-metiloxi-5-hexinilo, 3-metiloxi-5-hexinilo, 4-metiloxi-5-hexinilo, 5-metiloxi-3-hexinilo, 1-propiloxi-3-butinilo, 4-metil-4-metiloxi-2-pentinilo, 1-metiloxi-6-heptinilo, 2-metiloxi-6-heptinilo, 3-metiloxi-6-heptinilo, 4-metiloxi-6-heptinilo, 5-metiloxi-6-heptinilo, 6-metiloxi-6-heptinilo, 1-propiloxi-6-pentinilo, 2-etiloxi-5-hexinilo, 5-metil-5-metiloxi-3-hexinilo, 3-metiloxi-7-octinilo, 4-metiloxi-7-octinilo, 5-metiloxi-7-octinilo, 6-metiloxi-7-octinilo, 1-propiloxi-5-hexinilo, 2-etiloxi-6-heptinilo, 6-metil-6-metiloxi-4-heptinilo, 1-metiloxi-8-noninilo, 3-metiloxi-8-noninilo, 8-metiloxi-6-noninilo, 3-etiloxi-7-octinilo, 3-metil-7-metiloxi-6-octinilo, 7,7-dimetiloxi-5-octinilo, 4-metil-8-metiloxi-6-noninilo, 3,7-dimetil-11-metiloxi-9-dodecinilo, 4,8-dimetil-12-metiloxi-10-tridecinilo, 1-metiloxi-14-pentadecinilo, 14-metiloxi-12-pentadecinilo, 13-metil-13-metiloxi-11-tetradecinilo, 15-metiloxi-13-hexadecinilo, 1-metiloxi-14-heptadecinilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxi-13-hexadecinilo;

un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de nitrógeno tales como 2-(N-metilamino)etinilo, 1-(N-metilamino)-2-propinilo, 3-(N-metilamino)-1-propinilo, 2-(N-etilamino)etinilo, 2-(N,N-dimetilamino)etinilo, 1-(N-metilamino)-3-butinilo, 2-(N-metilamino)-3-butinilo, 3-(N-metilamino)-1-butinilo, 3-(N-etilamino)-1-propinilo, 3-(N,N-dimetilamino)-1-propinilo, 4-(N-metilamino)-2-pentinilo, 3-(N-metilamino)-4-pentinilo, 2-(N-metilamino)-4-pentinilo, 1-(N-metilamino)-4-pentinilo, 3-(N,N-dimetilamino)-1-butinilo, 2-(N,N-dimetilamino)-3-butinilo, 1-(N,N-dimetilamino)-3-butinilo, 1-metil-2-(N-metilamino)-3-butinilo, 2-(N-etilamino)-3-butinilo, 1-(N-metilamino)-5-hexinilo, 2-(N-metilamino)-5-hexinilo, 3-(N-metilamino)-5-hexinilo, 4-(N-metilamino)-5-hexinilo, 5-(N-metilamino)-3-hexinilo, 1-(N-propilamino)-3-butinilo, 4-metil-4-(N-metilamino)-2-pentinilo,

1-(N-metilamino)-6-heptinilo, 2-(N-metilamino)-6-heptinilo, 3-(N-metilamino)-6-heptinilo, 4-(N-metilamino)-6-heptinilo, 5-(N-metilamino)-6-heptinilo, 6-(N-metilamino)-6-heptinilo, 1-(N-propilamino)-4-pentinilo, 2-(N-etilamino)-5-hexinilo, 5-metil-5-(N-metilamino)-5-hexinilo, 3-(N-metilamino)-7-octinilo, 4-(N-metilamino)-7-octinilo, 5-(N-metilamino)-7-octinilo, 6-(N-metilamino)-7-octinilo, 1-(N-propilamino)-5-hexinilo, 2-(N-etilamino)-6-heptinilo, 6-metil-6-(N-metilamino)-6-heptinilo, 1-(N-metilamino)-8-noninilo, 3-(N-metilamino)-8-noninilo, 8-(N-metilamino)-6-noninilo, 3-(N-etilamino)-7-octinilo, 3-metil-7-(N-metilamino)-5-octinilo, 7,7-di(N-metilamino)-5-octinilo, 4-metil-8-(N-metilamino)-6-noninilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)-9-dodecinilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)-10-tridecinilo, 1-(N-metilamino)-14-pentadecinilo, 14-(N-metilamino)-14-pentadecinilo, 13-metil-13-(N-metilamino)-11-tetradecinilo, 15-(N-metilamino)-13-hexadecinilo, 1-(N-metilamino)-16-heptadecinilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)-15-hexadecinilo, de manera preferida, un grupo alquinilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, y de manera más preferida, un grupo alquinilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo.

En lo anterior, un "grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático" en la definición de $R^7$, indica un grupo en el cual el "grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" mencionado anteriormente, puede ser el mismo o diferente, y está sustituido con 1 a 3 de los "grupos arilo" mencionados anteriormente o los "grupos heterocíclicos aromáticos" mencionados anteriormente, y es de manera preferida un grupo alquinilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, los ejemplos de los cuales incluyen 2-feniletinilo, 3-fenil-1-propinilo, 1-fenil-2-propinilo, 3-(4-metilfenil)-1-propinilo, 4-fenil-2-butinilo, 3-fenil-1-

butinilo, 4-(4-metilfenil)-2-butinilo, 5-fenil-3-pentinilo, 4-fenil-2-pentinilo y 3-fenil-1-pentilo.

En lo anterior, un "grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" en la definición de $R^7$, es un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo etenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 6-heptenilo, 1-metil-5-hexenilo, 2-metil-5-hexenilo, 3-metil-5-hexenilo, 4-metil-5-hexenilo, 5-metil-5-hexenilo, 1-propil-3-butenilo, 4,4-dimetil-2-pentenilo, 7-octenilo, 1-metil-6-heptenilo, 2-metil-6-heptenilo, 3-metil-6-heptenilo, 4-metil-6-heptenilo, 5-metil-6-heptenilo, 6-metil-6-heptenilo, 1-propil-4-pentenilo, 2-etil-5-hexenilo, 5,5-dimetil-3-hexenilo, 8-nonenilo, 3-metil-7-octenilo, 4-metil-7-octenilo, 5-metil-7-octenilo, 6-metil-7-octenilo, 1-propil-5-hexenilo, 2-etil-6-heptenilo, 6,6-dimetil-4-heptenilo, 9-decenilo, 1-metil-8-nonenilo, 3-metil-8-nonenilo, 8-metil-8-nonenilo, 3-etil-7-octenilo, 3,7-dimetil-7-octenilo, 7,7-dimetil-7-octenilo, 10-undecenilo, 4,8-dimetil-8-nonenilo, 9-dodecenilo, 12-tridecenilo, 13-tetradecenilo, 14-pentadecenilo, 3,7,11-trimetil-11-dodecenilo, 15-hexadecenilo, 4,8,12-trimetil-12-tridecenilo, 1-metil-14-pentadecenilo, 14-metil-14-pentadecenilo, 13,13-dimetil-13-tetradecenilo, 16-heptadecenilo, 15-metil-15-hexadecenilo, 17-octadecenilo, 1-metil-16-heptadecenilo, 18-nonadecenilo, 19-eicosenilo o 3,7,11,15-tetrametil-15-hexadecenilo, y de manera preferida, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

En lo anterior, un "grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo" en la definición de $R^7$, indica un

grupo en el cual un "grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono" de los "grupos alquenilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono" mencionados anteriormente pueden ser iguales o diferentes, y está interpuesto con 1 ó 2 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con uno o dos átomos de azufre, tales como 1-metiltioetenilo, 2-metiltioetenilo, 1-metiltio-2-propenilo, 2-metiltio-2-propenilo, 3-metiltio-1-propenilo, 2-etiltioetenilo, 2-metil-2-metiltioetenilo, 1-metiltio-3-butenilo, 2-metiltio-3-butenilo, 3-metiltio-3-butenilo, 2-etiltio-2-propenilo, 3-metil-3-metiltio-1-propenilo, 4-metiltio-4-pentenilo, 3-metiltio-4-pentenilo, 2-metiltio-4-pentenilo, 1-metiltio-4-pentenilo, 3,3-dimetiltio-1-butenilo, 2,2-dimetiltio-3-butenilo, 1,1-dimetiltio-3-butenilo, 1-metil-2-metiltio-3-butenilo, 1,3-dimetiltio-3-butenilo, 2,3-dimetiltio-3-butenilo, 2-etiltio-3-butenilo, 1-metiltio-5-hexenilo, 2-metiltio-5-hexenilo, 3-metiltio-5-hexenilo, 4-metiltio-5-hexenilo, 5-metiltio-5-hexenilo, 1-propiltio-3-butenilo, 4-metil-4-metiltio-4-pentenilo, 1-metiltio-6-heptenilo, 2-metiltio-6-heptenilo, 3-metiltio-6-heptenilo, 4-metiltio-6-heptenilo, 5-metiltio-6-heptenilo, 6-metiltio-6-heptenilo, 1-propiltio-4-pentenilo, 2-etiltio-5-hexenilo, 5-metil-5-metiltio-5-hexenilo, 3-metiltio-7-octenilo, 4-metiltio-7-octenilo, 5-metiltio-7-octenilo, 6-metiltio-7-octenilo, 1-propiltio-5-hexenilo, 2-etiltio-6-heptenilo, 6-metil-6-metiltio-6-heptenilo, 1-metiltio-8-nonenilo, 3-metiltio-8-nonenilo, 8-metiltio-8-nonenilo, 3-etiltio-7-octenilo, 3-metil-7-metiltio-7-octenilo, 7,7-dimetiltio-7-octenilo, 4-metil-8-metiltio-8-nonenilo, 3,7-dimetil-limetiltio-11-dodecenilo, 4,8-dimetil-12-metiltio-12-tridecenilo, 1-metiltio-14-pentadecenilo, 14-metiltio-14-pentadecenilo, 13-metil-13-metiltio-13-tetradecenilo, 15-metiltio-15-hexadecenilo, 1-metiltio-16-heptadecenilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltio-l5-hexadecenilo;

un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de oxígeno tales como;

1-metiloxietenilo, 2-metiloxietenilo, 1-metiloxi-2-propenilo, 2-metiloxi-2-propenilo, 3-metiloxi-2-propenilo, 2-etiloxietenilo, 2-metil-2-metiloxietenilo, 1-metiloxi-3-butenilo, 2-metiloxi-3-butenilo, 3-metiloxi-3-butenilo, 2-etiloxi-2-propenilo, 3-metil-3-metiloxi-2-propenilo, 4-metiloxi-4-pentenilo, 3-metiloxi-4-pentenilo, 2-metiloxi-4-pentenilo, 1-metiloxi-4-pentenilo, 3,3-dimetiloxi-3-butenilo, 2,2-dimetiloxi-3-butenilo, 1,1-dimetiloxi-3-butenilo, 1-metil-2-metiloxi-3-butenilo, 1,3-dimetiloxi-3-butenilo, 2,3-dimetiloxi-3-butenilo, 2-etiloxi-3-butenilo, 1-metiloxi-5-hexenilo, 2-metiloxi-5-hexenilo, 3-metiloxi-5-hexenilo, 4-metiloxi-5-hexenilo, 5-metiloxi-5-hexenilo, 1-propiloxi-3-butenilo, 4-metil-4-metiloxi-4-pentenilo, 1-metiloxi-6-heptenilo, 2-metiloxi-6-heptenilo, 3-metiloxi-6-heptenilo, 4-metiloxi-6-heptenilo, 5-metiloxi-6-heptenilo, 6-metiloxi-6-heptenilo, 1-propiloxi-4-pentenilo, 2-etiloxi-5-hexenilo, 5-metil-5-metiloxi-5-hexenilo, 3-metiloxi-7-octenilo, 4-metiloxi-7-octenilo, 5-metiloxi-7-octenilo, 6-metiloxi-7-octenilo, 1-propiloxi-5-hexenilo, 2-etiloxi-6-heptenilo, 6-metil-6-metiloxi-6-heptenilo, 1-metiloxi-8-nonenilo, 3-metiloxi-8-nonenilo, 8-metiloxi-8-nonenilo, 3-etiloxi-7-octenilo, 3-metil-7-metiloxi-7-octenilo, 7,7-dimetiloxi-7-octenilo, 4-metil-8-metiloxi-8-nonenilo, 3,7-dimetil-11-metiloxi-11-dodecenilo, 4,8-dimetil-12-metiloxi-12-tridecenilo, 1-metiloxi-14-pentadecenilo, 14-metiloxi-14-pentadecenilo, 13-metil-13-metiloxi-11-tetradecenilo, 15-metiloxi-15-hexadecenilo, 1-metiloxi-16-heptadecenilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxi-15-hexadecenilo;

un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de nitrógeno tales como;

1-(N-metilamino)etenilo, 2-(N-metilamino) etenilo, 1-(N-metilamino)-2-propenilo, 2-(N-metilamino)-2-propenilo, 3-(N-metilamino)-2-propenilo, 2-(N-etilamino)etenilo, 2-(N,N-dimetilamino)etenilo, 1-(N-metilamino)-3-butenilo, 2-(N-metilamino)-3-butenilo, 3-(N-metilamino)-3-butenilo, 2-(N-etilamino)-2-propenilo, 3-(N,N-dimetilamino)-2-propenilo,

4-(N-metilamino)-4-pentenilo, 3-(N-metilamino)-4-pentenilo, 2-(N-metilamino)-4-pentenilo, 1-(N-metilamino)-4-pentenilo, 3-(N,N-dimetilamino)-3-butenilo, 2-(N,N-dimetilamino)-3-butenilo, 1-(N,N-dimetilamino)-3-butenilo, 1-metil-2-(N-metilamino)-3-butenilo, 1,3-di(N-metilamino)-3-butenilo, 2,3-di(N-metilamino)-3-butenilo, 2-(N-etilamino)-3-butenilo, 1-(N-metilamino)-5-hexenilo, 2-(N-metilamino)-5-hexenilo, 3-(N-metilamino)-5-hexenilo, 4-(N-metilamino)-5-hexenilo, 5-(N-metilamino)-5-hexenilo, 1-(N-propilamino)-3-butenilo, 4-metil-4-(N-metilamino)-4-pentenilo, 1-(N-metilamino)-6-heptenilo, 2-(N-metilamino)-6-heptenilo, 3-(N-metilamino)-6-heptenilo, 4-(N-metilamino)-6-heptenilo, 5-(N-metilamino)-6-heptenilo, 6-(N-metilamino)-6-heptenilo, 1-(N-propilamino)-4-pentenilo, 2-(N-etilamino)-5-hexenilo, 5-metil-5-(N-metilamino)-3-hexenilo, 3-(N-metilamino)-7-octenilo, 4-(N-metilamino)-7-octenilo, 5-(N-metilamino)-7-octenilo, 6-(N-metilamino)-7-octenilo, 1-(N-propilamino)-5-hexenilo, 2-(N-etilamino)-6-heptenilo, 6-metil-6-(N-metilamino)-6-heptenilo, 1-(N-metilamino)-8-nonenilo, 3-(N-metilamino)-8-nonenilo, 8-(N-metilamino)-8-nonenilo, 3-(N-etilamino)-7-octenilo, 3-metil-7-(N-metilamino)-7-octenilo, 7,7-di(N-metilamino)-5-octenilo, 4-metil-8-(N-metilamino)-8-nonenilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)-11-dodecenilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)-12-tridecenilo, 1-(N-metilamino)-14-pentadecenilo, 14-(N-metilamino)-14-pentadecenilo, 13-metil-13-(N-metilamino)-13-tetradecenilo, 15-(N-metilamino)-15-hexadecenilo, 1-(N-metilamino)-16-heptadecenilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)-15-hexadecenilo, y de manera preferida, un grupo alquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo.

En lo anterior, un "grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico" en la definición de $R^7$, es un grupo en el cual el "grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" mencionado anteriormente, puede ser el mismo o diferente, y esta sustituido con 1 a 3 de los "grupos arilo" mencionados

anteriormente o los "grupos heterocíclicos aromáticos" mencionados anteriormente, los ejemplos de los cuales incluyen 2-feniletenilo, 3-fenil-l-propenilo, 1-fenil-2-propenilo, 3-(4-metilfenil)-1-propenilo, 4-fenil-2-butenilo, 3-fenil-1-butenilo, 4-(4-metilfenil)-2-butenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 4-fenil-2-pentenilo y 3-fenil-1-pentenilo.

En lo anterior, un "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático e interpuesto con un heteroátomo" en la definición de $R^7$, indica un grupo en el cual el "grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo" mencionado anteriormente, puede ser igual o diferente, y está sustituido con 1 ó 3 de los "grupos arilo" mencionados anteriormente o los "grupos heterocíclicos aromáticos" mencionados anteriormente, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó átomos de azufre sustituidos con un grupo arilo, tal como 1-feniltioetilo, 2-feniltioetilo, 1-feniltio-2-propilo, 2-feniltio-2-propilo, 3-feniltio-1-propilo, 2-(4-metilfenil)tioetilo, 2-metil-2-feniltioetilo, 1-feniltio-3-butilo, 2-feniltio-3-butilo, 3-feniltio-3-butilo, 2-(4-metilfenil) tio-2-propilo, 3-metil-3-feniltio-1-propilo, 4-feniltio-4-pentilo, 3-feniltio-4-pentilo, 2-feniltio-4-pentilo, 1-feniltio-4-pentilo, 3,3-difeniltio-1-butilo, 2,2-difeniltio-3-butilo, 1,1-difeniltio-3-butilo, 1-metil-2-feniltio-3-butilo, 1,3-difeniltio-3-butilo, 2,3-difeniltio-3-butilo, 2-(4-metilfenil) tio-3-butilo, 1-feniltio-5-hexilo, 2-feniltio-5-hexilo, 3-feniltio-5-hexilo, 4-feniltio-5-hexilo, 5-feniltio-5-hexilo, 1-(4-etilfenil)tio-3-butilo, 4-metil-4-feniltio-4-pentilo, 1-feniltio-6-heptilo, 2-feniltio-6-heptilo, 3-feniltio-6-heptilo, 4-feniltio-6-heptilo, 5-feniltio-6-heptilo, 6-feniltio-6-heptilo, 1-(4-etilfenil)tio-4-pentilo, 2-(4-metilfenil)tio-5-hexilo, 5-metil-5-feniltio-5-hexilo, 3-feniltio-7-octilo, 4-feniltio-7-octilo, 5-feniltio-7-octilo, 6-feniltio-7-octilo, 1-(4-etilfenil)tio-5-hexilo, 2-(4-metilfenil)tio-6-heptilo, 6-metil-6-feniltio-6-heptilo, 1-feniltio-8-nonilo, 3-feniltio-8-nonilo, 8-feniltio-8-nonilo, 3-(4-metilfenil)tio-7-

octilo, 3-metil-7-feniltio-7-octilo, 7,7-difeniltio-7-octilo, 4-metil-8-feniltio-8-nonilo, 3,7-dimetil-11-feniltio-11-dodecilo, 4,8-dimetil-12-feniltio-12-tridecilo, 1-feniltio-14-pentadecilo, 14-feniltio-14-pentadecilo, 13-metil-13-feniltio-13-tetradecilo, 15-feniltio-15-hexadecilo, 1-feniltio-16-heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-feniltio-15-hexadecilo;

un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de oxígeno sustituidos con un grupo arilo, tal como 1-feniloxietilo, 2-feniloxietilo, 1-feniloxi-2-propilo, 2-feniloxi-2-propilo, 3-feniloxi-2-propilo, 2-etiloxietilo, 2-metil-2-feniloxietilo, 1-feniloxi-3-butilo, 2-feniloxi-3-butilo, 3-feniloxi-3-butilo, 2-etiloxi-2-propilo, 3-metil-3-feniloxi-2-propilo, 4-feniloxi-4-pentilo, 3-feniloxi-4-pentilo, 2-feniloxi-4-pentilo, 1-feniloxi-4-pentilo, 3,3-difeniloxi-3-butilo, 2,2-difeniloxi-3-butilo, 1,1-difeniloxi-3-butilo, 1-metil-2-feniloxi-3-butilo, 1,3-difeniloxi-3-butilo, 2,3-difeniloxi-3-butilo, 2-(4-metilfenil)oxi-3-butilo, 1-feniloxi-5-hexilo, 2-feniloxi-5-hexilo, 3-feniloxi-5-hexilo, 4-feniloxi-5-hexilo, 5-feniloxi-5-hexilo, 1-(4-etilfenil)oxi-3-butilo, 4-metil-4-feniloxi-4-pentilo, 1-feniloxi-6-heptilo, 2-feniloxi-6-heptilo, 3-feniloxi-6-heptilo, 4-feniloxi-6-heptilo, 5-feniloxi-6-heptilo, 6-feniloxi-6-heptilo, 1-(4-etilfenil)oxi-4-pentilo, 2-(4-metilfenil)oxi-5-hexilo, 5-metil-5-feniloxi-5-hexilo, 3-feniloxi-7-octilo, 4-feniloxi-7-octilo, 5-feniloxi-7-octilo, 6-feniloxi-7-octilo, 1-(4-etilfenil)oxi-5-hexilo, 2-(4-metilfenil)oxi-6-heptilo, 6-metil-6-feniloxi-6-heptilo, 1-feniloxi-8-nonilo, 3-feniloxi-8-nonilo, 8-feniloxi-8-nonilo, 3-(4-metilfenil)oxi-7-octilo, 3-metil-7-feniloxi-7-octilo, 7,7-difeniloxi-7-octilo, 4-metil-8-feniloxi-8-nonilo, 3,7-dimetil-11-feniloxi-11-dodecilo, 4,8-dimetil-12-feniloxi-12-tridecilo, 1-feniloxi-14-pentadecilo, 14-feniloxi-14-pentadecilo, 13-metil-13-feniloxi-11-tetradecilo, 15-feniloxi-15-hexadecilo, 1-feniloxi-16-heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-feniloxi-15-hexadecilo; y

un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de nitrógeno sustituidos con un grupo arilo, tal

como 1-(N-fenilamino)etilo, 2-(N-fenilamino)etilo, 1-(N-fenilamino)-2-propilo, 2-(N-fenilamino)-2-propilo, 3-(N-fenilamino)-2-propilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]etilo, 2-(N,N-difenilamino)etilo, 1-(N-fenilamino)-3-butilo, 2-(N-fenilamino)-3-butilo, 3-(N-fenilamino)-3-butilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-2-propilo, 3-(N,N-difenilamino)-2-propilo, 4-(N-fenilamino)-4-pentilo, 3-(N-fenilamino)-4-pentilo, 2-(N-fenilamino)-4-pentilo, 1-(N-fenilamino)-4-pentilo, 3-(N,N-difenilamino)-3-butilo, 2-(N,N-difenilamino)-3-butilo, 1-(N,N-difenilamino)-3-butilo, 1-metil-2-(N-fenilamino)-3-butilo, 1,3-di(N-fenilamino)-3-butilo, 2,3-di(N-fenilamino)-3-butilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-3-butilo, 1-(N-fenilamino)-5-hexilo, 2-(N-fenilamino)-5-hexilo, 3-(N-fenilamino)-5-hexilo, 4-(N-fenilamino)-5-hexilo, 5-(N-fenilamino)-5-hexilo, 1-[N-(4-etilfenil)amino]-3-butilo, 4-metil-4-(N-fenilamino)-4-pentilo, 1-(N-fenilamino)-6-heptilo, 2-(N-fenilamino)-6-heptilo, 3-(N-fenilamino)-6-heptilo, 4-(N-fenilamino)-6-heptilo, 5-(N-fenilamino)-6-heptilo, 6-(N-fenilamino)-6-heptilo, 1-[N-(4-etilfenil)amino]-4-pentilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-5-hexilo, 5-metil-5-(N-fenilamino)-3-hexilo, 3-(N-fenilamino)-7-octilo, 4-(N-fenilamino)-7-octilo, 5-(N-fenilamino)-7-octilo, 6-(N-fenilamino)-7-octilo, 1-[N-(4-etilfenil)amino]-5-hexilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-6-heptilo, 6-metil-6-(N-fenilamino)-6-heptilo, 1-(N-fenilamino)-8-nonilo, 3-(N-fenilamino)-8-nonilo, 8-(N-fenilamino)-8-nonilo, 3-[N-(4-metilfenil)amino]-7-octilo, 3-metil-7-(N-fenilamino)-7-octilo, 7,7-di(N-fenilamino)-5-octilo, 4-metil-8-(N-fenilamino)-8-nonilo, 3,7-dimetil-11-(N-fenilamino)-11-dodecilo, 4,8-dimetil-12-(N-fenilamino)-12-tridecilo, 1-(N-fenilamino)-14-pentadecilo, 14-(N-fenilamino)-14-pentadecilo, 13-metil-13-(N-fenilamino)-13-tetradecilo, 15-(N-fenilamino)-15-hexadecilo, 1-(N-fenilamino)-16-heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-fenilamino)-15-hexadecilo.

En lo anterior, un "grupo cicloalquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" en la definición de $R^7$, es un grupo cicloalquilo inferior, los ejemplos de los cuales incluyen el "grupo cicloalquilo" mencionado

anteriormente, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y de manera preferida, un grupo ciclopropilo.

Paso C1:

En el Paso C1, un compuesto que tiene la fórmula general (X) se produce, y esto se lleva a cabo acilando de manera selectiva sólo uno de los grupos hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (VIII), utilizando un compuesto que tiene la fórmula general (IX) en la presencia o ausencia de un solvente inerte y en la presencia de una lipasa.

No hay limitaciones particulares sobre la lipasa utilizada en la reacción mencionada anteriormente, y aunque la lipasa óptima varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, es preferible una lipasa que se origine de Pseudomonas sp., Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas cepacia, Chromobacterium viscosum, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Candida antarctica, Candida cylindracea, Candida lipolytica, Candida rugosa, Candida utilis, Penicillium roqueforti, Rhizopus arrhizus, Rhizopus delemar, Rhizopus javanicus, Rhizomucor miehei, Rhizopus niveus, Humicola lanuginosa, Mucor javanicus, Mucor miehei, Thermus aquaticus, Thermus flavus, Thermus thermophilus, etc., o del páncras humano, páncreas de cerdo, páncreas porcino y germen de trigo, y de manera más preferida, una que se inmoviliza a partir de Pseudomonas sp., un ejemplo de las cuales es la lipasa inmovilizada de Pseudomonas sp. (Toyobo). Además de que la enzima es capaz de ser utilizada ya sea parcial o completamente purificada, también puede utilizarse en la forma inmovilizada.

Aunque el compuesto óptimo varía dependiendo del tipo del compuesto de material prima, los ejemplos de los compuestos que tienen la fórmula general (IX) utilizados en la reacción mencionada anteriormente, de

manera preferida incluyen ésteres de vinilo de ácidos carboxílicos alifáticos lineales, tales como el éster vinílico del ácido n-hexanoico, éster vinílico del ácido n-heptanoico, éster vinílico del ácido n-pentanoico y éster vinílico del ácido acético, y de manera más preferida, el éster vinílico del ácido n-hexanoico.

Aunque no hay limitaciones particulares en el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, un compuesto que tiene la fórmula general (IX) puede utilizarse solo, o aunque el solvente inerte óptimo varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, varios tipos de solventes orgánicos y solventes orgánicos que contienen agua pueden utilizarse, los ejemplos preferidos de los cuales incluyen éteres, tales como éter diisopropílico, éter t-butil metílico, éter dietílico o tetrahidrofurano; hidrocarbonos alifáticos tales como n-hexano o n-heptano; hidrocarbonos aromáticos tales como benceno o tolueno; o hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, de manera más preferida, éteres y particularmente, de manera preferida, éter diisopropílico o éter t-butil metílico.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente utilizado y el tipo de lipasa utilizada y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -50 a 50°C, y de manera preferida de 0 a 40°C.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente utilizado, el tipo de lipasa utilizada, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 150 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 24 horas.

Paso C2:

En el Paso C2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XI), y esto se lleva a cabo oxidando un compuesto que tiene la fórmula general (X) en un solvente inerte en la presencia de un agente oxidante.

No hay limitaciones particulares sobre la reacción de oxidación en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que sea una reacción de oxidación, en la cual un aldehído se forma a partir de un alcohol primario, y los ejemplos de las reacciones de oxidación incluyen la oxidación de Collins, que se lleva a cabo en diclorometano, utilizando piridina y ácido crómico; oxidación PCC, que se lleva a cabo en diclorometano utilizando clorocromato de piridinio (PCC); oxidación PDC, que se lleva a cabo en diclorometano utilizando dicromato de piridinio (PDC); oxidación DMSO tal como la oxidación de Swern, que se lleva a cabo en diclorometano utilizando un agente electrofílico (tal como anhídrido acético, anhídrido trifluorobutírico, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de oxalilo, diciclohexil carbodiimida, difenilceten-p-tolilimina, N,N-dietilaminoacetileno o complejo de trióxido de azufre-piridina) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); u oxidación con dióxido de manganeso, que se lleva a cabo en diclorometano o benceno utilizando dióxido de manganeso, y de manera preferida oxidación PCC, oxidación PDC u oxidación de Swern.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de agente oxidante y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 80°C, y de manera preferida de -78 a 30°C.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de agente oxidante, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 24 horas.

Paso C3:

En el Paso C3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XIII), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XI) con un compuesto que tiene la fórmula general (XII) en un solvente inerte en la presencia de una base.

Los ejemplos del solvente inerte utilizado en la reacción mencionado anteriormente, incluye éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; y amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica, de manera preferida éteres, y de manera más preferida tetrahidrofurano.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen alquil litios tales como metil litio, etil litio, propil litio o butil litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos; y aminas orgánicas tales como trimetil amina, tributil amina, diisopropil etil amina, N-metil morfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]nona-5-eno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), de manera preferida alcóxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, t-butóxido de potasio.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de base y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 200°C, de manera preferida de -50 a 150°C, y de manera más preferida 0°C.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, la base, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 8 horas.

Paso C4:

En el Paso C4, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XIV), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (XIII) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionado anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; agua; o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, de manera preferida, solventes mezclados de alcoholes, éteres y agua o solventes mezclados de alcoholes y

agua, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol, tetrahidrofurano y agua o un solvente mezclado de metanol y agua.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen aquéllos similares a las bases utilizadas en el Paso A3 del Procedimiento A mencionado anteriormente, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, hidróxido de sodio.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de la base y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 150°C, de manera preferida de -50 a 100°C y de manera más preferida, en la vecindad de la temperatura ambiente.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, la base, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 6 horas.

Paso C5:

En el Paso C5, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XV), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XIV) con una base en un solvente inerte.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil cellosolve; amidas tales como formamida, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetilacetamida y

triamida hexametil fosfórica; agua; o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, de manera preferida éteres o amidas, y de manera más preferida tetrahidrofurano.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que se utilice como una base en las reacciones ordinarias, y los ejemplos incluyen aquéllas similares a las bases utilizadas en el Paso A3 del Procedimiento A mencionado anteriormente, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, t-butóxido de potasio.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de base y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 150°C, de manera preferida de -50 a 100°C, y de manera más preferida de 0°C a temperatura ambiente.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, la base, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 8 horas.

El Paso C5 puede también llevarse a cabo desprotegiendo el grupo amino del compuesto que tiene la fórmula general (XIV), y a continuación haciéndolo reaccionar con un agente acilante, tal como N,N-carbonil diimidazol, carbonato de dimetilo o carbonato de dietilo.

Paso C6:

En el Paso C6, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (II), y esto se lleva a cabo reduciendo un compuesto que tiene la fórmula general (XV) en un solvente inerte en la presencia de un agente

reductor, y de manera preferida, mediante la reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarbonos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico o ácido acético; soluciones acuosas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso; o agua o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua. Estos ejemplos incluyen de manera preferida alcoholes o éteres, y de manera más preferida metanol.

No hay limitaciones particulares sobre el agente reductor utilizado en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que se utilice en las reacciones de reducción catalítica ordinaria, y los ejemplos incluyen negro de paladio, paladio-carbono, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, rodio-óxido de aluminio, trifenil fosfina-cloruro de rodio o paladio-sulfato de bario, de manera preferida, paladio-carbono o trifenil fosfina-cloruro de rodio, y de manera más preferida, paladio-carbono al 10%.

Aunque no hay limitaciones particulares en la presión de hidrógeno, es normalmente de 1 a 10 atmósferas y de manera preferida 1 atmósfera.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de agente reductor y así sucesivamente, es normalmente de -20 a 200°C, de manera preferida, de 0 a 100°C, y de manera más preferida, de 20 a 30°C.

Aunque el tiempo de reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, así como del compuesto de la materia prima, los reactivos de la reacción, el tipo de solvente utilizado y así sucesivamente, es normalmente de 5 minutos a 96 horas, de manera preferida de 15 minutos a 24 horas, y de manera más preferida de 30 minutos a 2 horas.

Paso C7:

En el Paso C7, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XVI), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (II) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen los mismos solventes utilizados en el Paso A3 descrito previamente, de manera preferida solventes mezclados de alcohol y éter o solventes mezclados de alcohol y agua, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol y tetrahidrofurano o un solvente mezclado de metanol y agua.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen las mismas bases utilizadas en el Paso A3 del Procedimiento A mencionado anteriormente, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de base y así sucesivamente, es normalmente de -78 a 200°C, de manera preferida de 0 a 180°C, y de manera más preferida de 20 a 120°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de la materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es de manera preferida de 15 minutos a 10 días, y de manera más preferida de 2 horas a 5 días.

Paso C8:

En el Paso C8, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (III), y esto se lleva a cabo protegiendo un grupo hidroxilo y un grupo

amino de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) en un solvente inerte.

La protección del grupo hidroxilo y el grupo amino puede típicamente llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido comúnmente en la técnica de la síntesis orgánica, tal como Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

Un ejemplo de un método para proteger el grupo amino consiste de hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) con el siguiente compuesto:

$R^4$-Q o $R^5$-Q

(en donde $R^4$, $R^5$ y Q son los mismos como se definió previamente) en un solvente inerte (de manera preferida un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; o un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve), en la presencia o ausencia de una base (de manera preferida, una amina orgánica tal como trimetil amina, tributil amina, diisopropil etil amina, N-metil morfolina o piridina), y a una temperatura de reacción de -78 a 150°C, de manera preferida de -50 a 100°C y particularmente de manera preferida en la vecindad de la temperatura ambiente, durante 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida durante 30 minutos.

Un ejemplo de un método para proteger el grupo hidroxilo incluye hacer reaccionar el compuesto (XVI) con el siguiente compuesto:

$R^6$-Q

(en donde $R^6$ y Q son los mismos como se definió previamente) en un solvente inerte (de manera preferida, un hidrocarbono halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono; una amida tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; o un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo), en la presencia de una base (de manera preferida, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; o una amina orgánica tal como trimetil amina, tributil amina, diisopropil etil amina, N-metil morfolina o piridina), y a una temperatura de reacción de -78 a 150°C, de manera preferida de -50 a 100°C, y de manera más preferida en la vecindad de la temperatura ambiente, durante 15 minutos a 48 horas y de manera preferida durante 30 minutos.

La protección del grupo amino y la protección del grupo hidroxilo puede llevarse a cabo en cualquier orden, y las reacciones deseadas pueden llevarse a cabo secuencialmente.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento C se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después de lavar con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuados, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente

para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición, utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna de fase delantera, fase inversa, utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto rendimiento), y eluyendo con un eluyente adecuado.

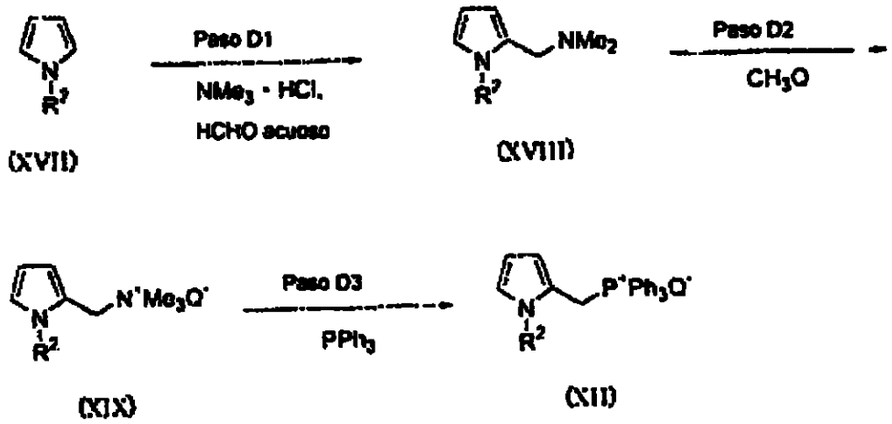
Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse por los medios de separación y purificación mencionados anteriormente a un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

Las materias primas en la forma de los compuestos que tienen la fórmula general (VIII) y la fórmula general (IX), se conocen o se producen fácilmente mediante un método conocido o mediante un método similar al mismo.

El Procedimiento D es un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XII), y puede llevarse a cabo de acuerdo con un método descrito en la literatura (J. Org. Chem., 52, 19 (1987)).

Fórmula Química 14

Procedimiento D




En las fórmulas anteriores, $R^2$ y Q son los mismos como se definió previamente.

Paso D1:

En el Paso D1, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVII) con formalina y clorhidrato de dimetilamina de acuerdo con un método conocido (tal como el método descrito en J. Am. Chem. Soc., 73, 4921 (1951)).

Paso D2:

En el Paso D2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XIX), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) con un haluro de metilo tal como yoduro de metilo para obtener una sal cuaternaria.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarbonos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de

petróleo; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; alquil alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol; o alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, y de manera preferida, alcoholes.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el tipo de solvente y así sucesivamente, es normalmente de -10 a 200°C y de manera preferida de 0 a 50°C.

Aunque el tiempo de reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, así como el compuesto de la materia prima y el tipo de solvente utilizado, es normalmente de 5 minutos a 96 horas, de manera preferida de 15 minutos a 48 horas, y de manera más preferida de 1 a 8 horas.

Paso D3:

En el Paso D3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XII), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XIX) con trifenil fosfina en un solvente inerte.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarbonos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; alquil alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol; o alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, de manera preferida, éteres o nitrilos, y de manera más preferida, acetonitrilo.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el tipo de solvente y así sucesivamente, es normalmente de 0 a 200°C, de manera preferida de temperatura ambiente a 150°C, y de manera más preferida de 20 a 100°C.

Aunque el tiempo de reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, así como el compuesto de la materia prima y el tipo solvente utilizado, es normalmente de 5 minutos a 96 horas, de manera preferida de 15 minutos a 48 horas, y de manera más preferida de 1 a 8 horas.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento D se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como

acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después de lavar con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuados, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición, utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna de fase delantera, fase inversa, utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto rendimiento), y eluyendo con un eluyente adecuado.

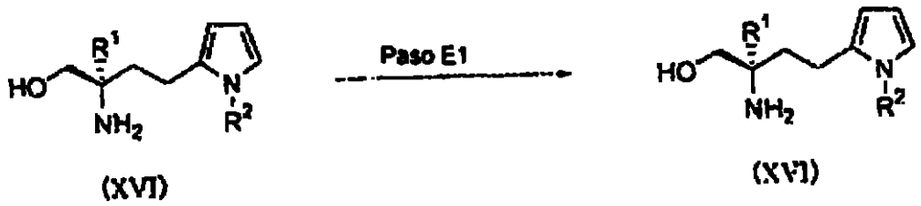
Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse por los medios de separación y purificación mencionados anteriormente a un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

Una materia prima en la forma del compuesto que tiene la fórmula general (XVII), se conoce o puede producirse fácilmente mediante un método conocido o un método similar al mismo.

El Procedimiento E es un procedimiento para incrementar la pureza de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI).

Fórmula Química 15

Procedimiento E




(XVI) (XVI)

En las fórmulas anteriores, $R^1$ y $R^2$ son los mismos como se definió previamente.

Paso E1:

En el Paso E1, la pureza óptica de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) se incrementa, y esto se lleva a cabo tratando un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) con un ácido orgánico óptimamente activo en un solvente inerte para formar una sal, seguido por el incremento de la pureza óptica mediante recristalización conforme sea necesario, y tratar con una base para obtener un compuesto que tiene la fórmula general (XVI).

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que disuelva la materia prima, y los ejemplos incluyen hidrocarbonos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de dietilo; éteres tales

como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; agua o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, y de manera preferida, alcoholes o solventes mezclados de alcoholes y agua.

No hay limitaciones particulares sobre el ácido orgánico óptimamente activo utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen ácido tartárico, ácido mandélico o ácido canfor-10-sulfónico, y de manera preferida, ácido tartárico.

La sal resultante puede regresarse fácilmente a la forma libre (XVI) mediante un procedimiento de extracción ordinario utilizando un solvente orgánico y una base.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento D se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después de lavar con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario, mediante métodos ordinarios de combinación adecuados, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción utilizando un

portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición, utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna de fase delantera, fase inversa, utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto rendimiento), y eluyendo con un eluyente adecuado.

En el caso de utilizar un ingrediente activo de la presente invención en la forma de un compuesto que tiene la fórmula general (I), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo como el terapéutico o profiláctico mencionado anteriormente, el ingrediente activo mismo, o una mezcla con un vehículo o diluyente farmacológicamente aceptable, adecuado, y así sucesivamente, puede administrarse oralmente en la forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, gránulos, polvo o jarabe, o parenteralmente en la forma de una inyección o supositorio y así sucesivamente, y de manera preferida, administrarse oralmente en la forma de una tableta o cápsula.

Estas preparaciones pueden producirse mediante métodos conocidos comúnmente utilizando un aditivo tal como un vehículo (los ejemplos de los cuales incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sucrosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de papa, α-almidón o dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; vehículos orgánicos tales como pululano; y, vehículos inorgánicos tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o aluminato de metasilicato de magnesio), un lubricante (los ejemplos de los cuales incluyen ácido esteárico y sales

metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; sales de sodio de ácidos grasos; sulfato de laurilo tales como sulfato de laurilo sódico o sulfato de laurilo de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico o hidruro silícico; y los derivados de almidón mencionados anteriormente), un aglutinante (los ejemplos de los cuales incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol y compuestos similares a los vehículos mencionados anteriormente), un desintegrante (los ejemplos de los cuales incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa sustituida inferior, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio o carboximetil celulosa sódica reticulada internamente; y almidones y celulosas modificadas químicamente tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada), un estabilizante (los ejemplos de los cuales incluyen ésteres del ácido paraoxibenzoico tales como p-hidroxibenzoato de metilo o p-hidroxibenzoato de propilo; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol fenil etílico; fenoles tales como cloruro de benzalconio, fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético y ácido sórbico), o un diluyente.

Aunque varía dependiendo de los síntomas, la edad y así sucesivamente, la dosificación para un adulto humano del ingrediente activo en la forma del compuesto de amino alcohol, sin importar si es administración oral o administración intravenosa, es de 0.0001 mg/kg a 1.0 mg/kg, y de manera preferida de 0.001 mg/kg/día a 0.1 mg/kg.

En el caso de la administración oral, aunque el número de administraciones es normalmente de una a tres veces por día a una vez por semana dependiendo del caso, puesto que la composición farmacéutica de la

presente invención tiene estabilidad fisicoquímica, absortividad biológica y farmacocinética satisfactoria (incluyendo vida media en sangre), tiene la ventaja de permitir que el número de administraciones sea menor que el normal, y el número de administraciones de la misma es de una vez por día a una vez por semana, y de manera preferida, de una vez por día a una vez en tres días.

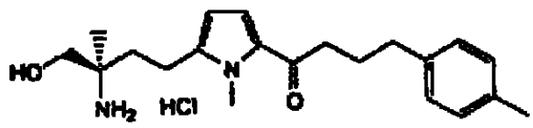
## EJEMPLO

En lo siguiente, los Ejemplos y los Ejemplos de prueba se muestran y la presente invención se explica con más detalle, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

## EJEMPL 1

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il]butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 19)

Fórmula Química 16



(1a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il]butano

Se agregaron cloruro de tionilo (9.0 mL, 123 mmoles) y N,N-dimetilformamida (50 µL) una solución del ácido 4-(4-metilfenil)butírico (11.0 g, 62.0 mmoles) en benceno (220 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el cloruro 5-(4-metilfenil)butírico. Una solución de 4-dimetilaminopiridina (15.2 g, 124 mmoles) y el cloruro 4-(4-metilfenil)butírico (12.2 g, 62.0 mmoles) en tolueno (50 mL) se agregó a una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano (5.00 g, 18.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en tolueno (150 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 48 horas. La temperatura de la mezcla regresó a temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:2-2:1) para obtener el compuesto del título (5.15 g, rendimiento: 47%).

(1b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (5.15 g, 8.80 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 (1a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (52 mL) y metanol (52 mL), y se le agregaron agua (52 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (3.68 g, 87.7 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 50°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenido se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (2.51 g). Una solución 4N de ácido clorhídrico-dioxano solución (0.42 mL, 1.68 mmoles) se agregó a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol así obtenido (600 mg, 1.80 mmoles) en metanol (9 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 86%).

Pf: 165-166°C;

$[\alpha]_D$ -4.848 (c 1.00, MeOH);

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.06-7.05 (m, 4H,), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J =

7.7 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.03 (ddd, 1H, J = 13.9, 9.5, 7.3 Hz), 1.94 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3345, 3019, 2946, 2919, 2900, 1645, 1499, 1481, 1462, 1381, 1362, 1174, 1067, 1043, 770;

MS (FAB) m/z: 343 $((M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$),

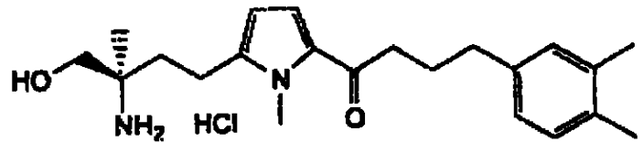
Calculado: C: 65.01, H: 8.31, N: 7.22;

Encontrado: C: 64.58, H: 8.44, N: 7.26.

## EJEMPL 2

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 23)

Fórmula química 17



(2a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(3,4-dimetilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 4 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 65%).

(2b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 2 (2a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 64%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$, $cm^{-1}$ (KBr): 3354, 2947, 2898, 1645, 1502, 1480, 1380, 1354, 1174, 1066, 986, 911, 769;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

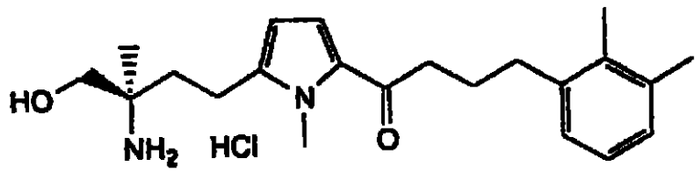
Calculado: C: 67.24, H: 8.46, N: 7.13;

Encontrado: C: 67.09, H: 8.41, N: 7.29.

## EJEMPLO 3

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 20)

Fórmula química 18




(3a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-(4-(2,3-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(2,3-dimetilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 69%).

(3b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-(4-(2,3dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

obtenido en el Ejemplo 3 (3a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 84%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.97 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.05 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.34 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3387, 3104, 2948, 2896, 1641, 1589, 1481, 1462, 1384, 1362, 1072, 769;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{22}H_{33}N_2O_2 \cdot HCl$),

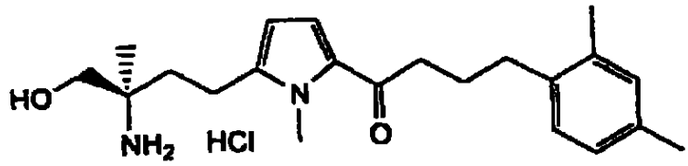
Calculado: C: 67.24, H: 8.75, N: 6.84, Cl: 9.02;

Encontrado: C: 67.10, H: 8.75, N: 6.89, Cl: 8.84.

## EJEMPL 4

## Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 21)

Fórmula química 19




(4a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)-1-(4-(2,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(2,4-dimetilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 6 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 63%).

(4b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)-butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)-1-(4-(2,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 4 (4a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 62%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.99 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.35 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3353, 3014, 2974, 2948, 2918, 2898, 1645, 1501, 1480, 1461, 1381, 800;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

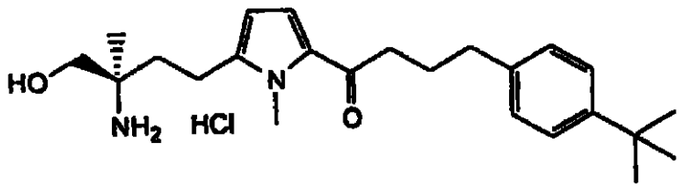
Calculado: C: 67.24, H: 8.46, N: 7.13;

Encontrado: C: 64.75, H: 8.36, N: 6.95.

## EJEMPLO 5

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 36)

Fórmula química 20




(5a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)-1-(4-(4-t-butilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar a (1a) utilizando el ácido 4-(4-t-butilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 7 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 59%).

(5b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-

butilfenil)-1-(4-(4-t-butilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 5 (5a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 62%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 500 MHz): δ 7.29 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3369, 2956, 1647, 1479, 1460, 1382, 1063, 1041;

MS (FAB) m/z: 385 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

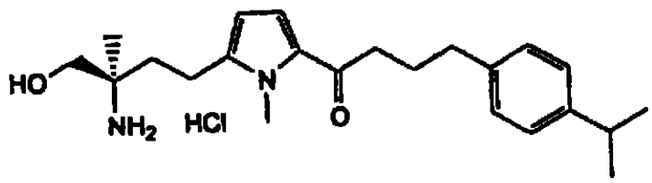
Calculado: C: 68.47, H: 8.86, N: 6.65;

Encontrado: C: 67.89, H: 9.04, N: 6.64.

## EJEMPLO 6

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 33)

Fórmula química 21



(6a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)-1-(4-(4-isopropilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-isopropilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 8 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 58%).

(6b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)-1-(4-(4-isopropilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 6 (6a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 59%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.13 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.85 (tt, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m,

1H), 1.94 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3348, 3208, 3008, 2956, 2897, 1646, 1480, 1460, 1382, 1175, 1057, 1041, 987, 917, 811, 771;

MS (FAB) m/z: 371 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

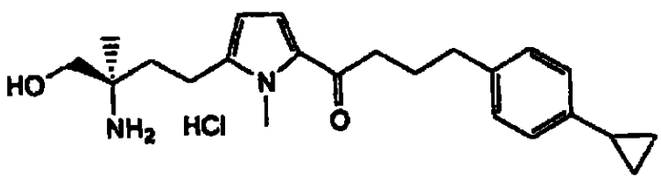
Calculado: C: 66.12, H: 8.73, N: 6.71;

Encontrado: C: 65.93, H: 8.76, N: 6.77

## EJEMPLO 7

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il]butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 30)

Fórmula química 22



(7a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)-1-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoiloxi]but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-ciclopropilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 9 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 54%).

(7b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-{4-(4-ciclopropilfenil)-1-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoiloxi]but-1-enil}pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 7 (7a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 84%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.05 (d, 2H, J = 8.3Hz), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.60 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H); MS (FAB) m/z: 369 ((M+H)$^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{23}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$),

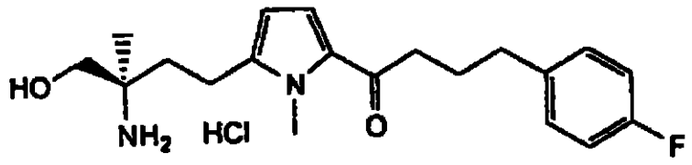
Calculado: C: 66.73, H: 8.28, N: 6.77;

Encontrado: C: 66.85, H: 8.14, N: 6.89.

## EJEMPLO 8

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 3)

Fórmula química 23




(8a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)-1-(4-(4-fluorofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 5-(4-fluorofenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 10 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 17%).

(8b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)-1-(4-(4-fluorofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 8 (8a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 29%).

$^1$H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 7.24-7.20 (m, 2H,), 7.11-7.07 (m, 2H,), 6.99 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.50 (s, 1H,), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.43 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.64-2.57 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.21 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ cm$^{-1}$ (KBr): 3366, 3175, 2942, 2688, 2573, 1636, 1509, 1483, 1459, 1381, 1217, 1059, 988, 775;

MS (FAB) m/z: 347 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{20}H_{27}N_2O_2F \cdot HCl$),

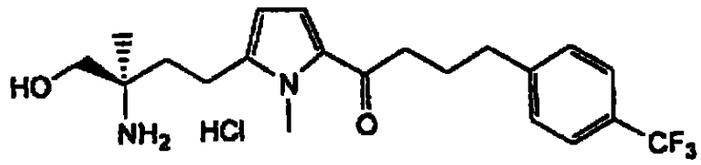
Calculado: C: 62.74, H: 7.37, N: 7.32;

Encontrado: C: 62.68, H: 7.07, N: 7.37.

## EJEMPLO 9

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 66)

Fórmula química 24




(9a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-(4-(4-trifluorometilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-trifluorometilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 11 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 28%).

(9b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-(4-(4-trifluorometilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-

il}butano obtenido en el Ejemplo 9 (9a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 56%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.51 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 5.92 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.60 (s amplio, 3H), 1.38 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3362, 2947, 1645, 1480, 1325, 1174, 1129, 1067;

MS (FAB) m/z: 397 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{27}N_{20}2F_3 \cdot HCl \cdot H_2O$),

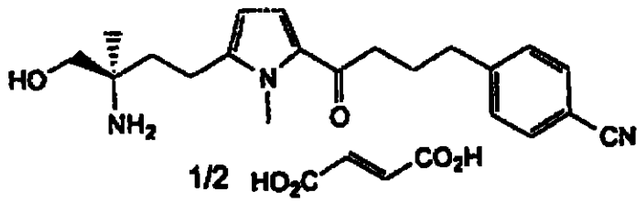
Calculado: C: 55.94, H: 6.71, N: 6.21;

Encontrado: C: 55.99, H: 6.51, N: 6.28.

## EJEMPLO 10

## ½ fumarato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 73)

Fórmula química 25




(10a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-[4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-cianofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-cianofenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 12 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 74%).

(10b) ½ fumarato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-cianofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (4.10 g, 6.90 mmoles) obtenido en el Ejemplo 10 (10a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL), y se le agregaron agua (10 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (2.90 g, 69 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (1.90 g, rendimiento: 79%). Una solución de ácido fumárico (0.630 g, 5.40 mmoles) en metanol (10 mL) se agregó a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol así obtenido (1.90 g, 5.40 mmoles) en metanol (10 mL) bajo enfriamiento con hielo. Después de que el metanol se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se agregó al mismo acetato de etilo y la recristalización se llevó a cabo para obtener un cristal crudo (1.29 g) del compuesto del título. La recristalización del cristal crudo así obtenido (1.29 g) se llevó a cabo nuevamente utilizando metanol para obtener el compuesto del título (1.01 g, rendimiento: 45%) como un cristal blanco.

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 500 MHz): δ 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz),

3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.65-2.80 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.32 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$, $cm^{-1}$ (KBr): 3402, 3275, 2582, 2228, 2135, 1644, 1567, 1548, 1381, 1361;

MS (FAB) m/z: 354 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental ( % para $C_{21}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.5\ (C_4H_4O_4)H_2O$)

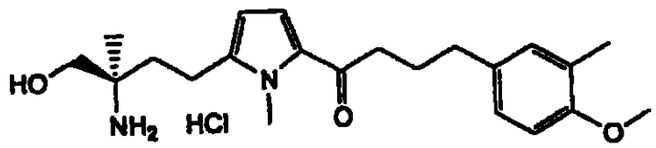
Calculado: C: 64.32, H: 7.27, N: 9.78;

Encontrado: C: 64.67, H: 6.92, N: 9.82.

## EJEMPLO 11

**Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 57)**

Fórmula química 26




(11a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)-1-(4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(3-metil-4-metoxifenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 13 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 37%).

(11b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)-1-(4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 11 (11a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 64%).

$^1$H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8.00 (amplio, 3H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.53 (t, 1H, J = 5.1Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.23 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3365, 2999, 2837, 1630, 1505, 1486, 1463, 1375, 1253, 1228, 1133, 1067, 1032, 904;

MS (FAB) m/z: 373 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

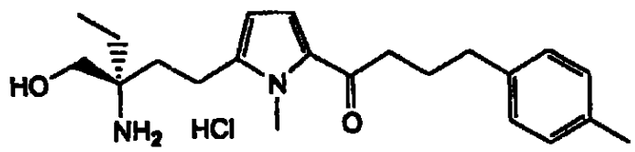
Calculado: C: 64.61, H: 8.13, N: 6.85;

Encontrado: C: 63.78, H: 8.16, N: 6.69.

## EJEMPL 12

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 165)

Fórmula química 27




(12a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

Una solución de la 4-dimetilaminopiridina (1.17 g, 11.8 mmoles) y el cloruro 4-(4-metilfenil)butírico (1.06 g, 5.90 mmoles) en tolueno (5 mL) se agregó a una solución del (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano (444 mg, 1.60 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 en tolueno (15 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 72 horas. La temperatura de la mezcla regresó a la temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:2-2:1) para obtener el compuesto del título (377 mg, rendimiento: 40%).

(12b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

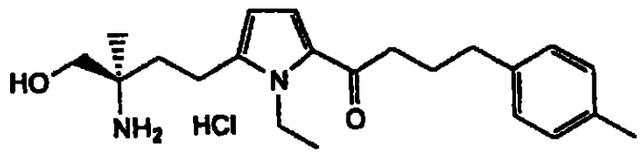
El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (372 mg, 0.620 mmoles) obtenido en el Ejemplo 12 (12a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL), y se le agregaron agua (5 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (260 mg, 6.20 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 50°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua a la mezcla de reacción y se le agregó cloruro de metileno para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol crudo (206 mg). Se agregó una solución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (0.135 mL, 0.54 mmoles) a una solución del producto crudo así obtenido en metanol (5.0 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (212 mg, rendimiento: 88%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.06 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 4H) 1.81-1.71 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz); MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre).

## EJEMPLO 13

## Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 92)

Fórmula química 28




(13a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

Una solución de la 4-dimetilaminopiridina (1.30 g, 10.6 mmoles) y el cloruro 4-(4-metilfenil)butírico (1.05 g, 5.3 mmoles) en tolueno (10 mL) se agregó a una solución del (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano (500 mg, 1.80 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 en tolueno (20 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 78 horas. La temperatura de la mezcla regresó a temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:2) para obtener el compuesto del título (751 mg, rendimiento: 70%).

(13b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (750 mg, 1.20 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13 (13a) se disolvió en una mezcla de

tetrahidrofurano (7 mL) y metanol (7 mL), y se le agregaron agua (7 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (530 mg, 12.6 mmoles) seguido por agitación de la mezcla a 50°C durante 7 horas. Después del enfriamiento, se agregan agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 97:3) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol crudo (251 mg). Se agregó una solución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (0.360 mL, 1.40 mmoles) a una solución del producto crudo así obtenido en etanol (5 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (215 mg, rendimiento: 44%).

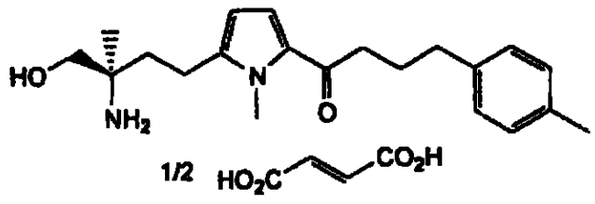
$^1$H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 7.90 (s amplio, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.95 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.53 (s amplio, 1H), 4.30 (c, 2H, J = 7.0 Hz), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H),1.22 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre).

## EJEMPLO 14

## ½ fumarato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol 1/2 (Compuesto ejemplar No. 19)

Fórmula química 29



Se agregó ácido fumárico (94.9 mg, 0.82 mmoles) a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (560 mg, 1.6 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 (1b) en etanol (18 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar durante 15 horas. El cristal precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (622.7 mg, rendimiento: 95%).

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.08-7.03 (m, 4H,), 6.96 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.65 (s, 0.5x2H), 6.01 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

MS (FAB) m/z: 343 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2$-0.5$C_4H_4O_4$),

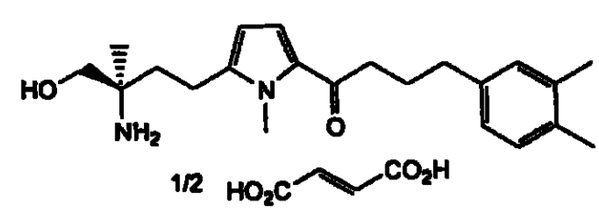
Calculado: C: 68.97, H: 8.05, N: 6.99;

Encontrado: C: 69.06, H: 7.82, N: 7.08.

## EJEMPLO 15

## ½ fumarato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 23)

Fórmula química 30



El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (29.6 g, 48.1 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 (2a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (100 mL), y se le agregó agua (100 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (20.2 g, 481 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 60°C durante 5 horas. Después del enfriamiento, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. Una fase orgánica se separó y después se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (13.2 g, rendimiento: 77%). Una solución de ácido fumárico (244 g, 2.10 mmoles) en metanol (5 mL) se agregó a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol obtenido (1.50 g, 4.21 mmoles) en metanol (16 mL) bajo enfriamiento con hielo. Después, el metanol se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se le agregó acetato de etilo y la recristalización se llevó a cabo para obtener un cristal crudo (1.51 g) del compuesto del título. El cristal crudo obtenido (1.51 g), se sometió nuevamente a recristalización utilizando metanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1.23 g, rendimiento: 71%) como un cristal blanco.

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.98 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.53 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3276, 2945, 2900, 1645, 1543, 1411, 1355, 1216, 1157, 986, 804, 669, 536;

MS (FAB) m/z: 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental ( % para $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 0.5\ (C_4H_4O_4)$),

Calculado: C: 69.54, H: 8.27, N: 6.76;

Encontrado: C: 69.40, H: 8.44, N: 6.73.

## EJEMPLO DE REFERENCIA 1

## (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

(1a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol

El 2-t-Butoxicarbonilamino-2-metilpropan-1,3-diol (20.0 g, 97.4 mmoles) se suspendió en éter isopropílico (200 mL), y se le agregaron 16.3 mL (0.100 moles) de hexanoato de vinilo y lipasa [lipasa inmovilizada de Pseudomonas sp., fabricada por TOYOBO Co., Inc., 0.67 U/mg] (0.8 g), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-2:1) para obtener el compuesto del título (25.0 g, rendimiento: 85%).

El (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol así obtenido se analizó mediante columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OF (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 0.5 mL/minuto] y se determinó la pureza óptica (85%ee). El tiempo de retención de la forma 2S fue de 8.2 minutos y el tiempo de retención de la forma 2R fue de 10.5 minutos.

$[\alpha]_D$ -8.5 (c 1.86, $CHCl_3$);

$^1H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (s amplio, 1H), 3.70-3.55(m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H) 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (Película Líquida): 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 116B, 1076;

MS (FAB) m/z: 304 ( $(M+H)^+$) .

(1b) (2S)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal

Se agregaron tamices moleculares 4A (220 g) y clorocromato de piridinio (43.6 g, 0.202 moles) a una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol (30.7 g, 0.101 moles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (la) en cloruro de metileno (600 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó éter a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-5:1) para obtener el compuesto del título (28.8 g, rendimiento: 95%).

$^1H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 5.26 (s amplio, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.46 Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz);

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (Película Líquida): 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078;

MS (FAB) m/z: 302 ($(M+H)^+$).

(1c) Yoduro de (1-Metilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio

Una mezcla de una solución al 35% de formaldehído acuoso (20.8 mL, 264 mmoles) y clorhidrato de dimetilamina (22.7 g, 278 mmoles) se agregó a 1-metilpirrol (21.4 g, 264 mmoles) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 1 hora y 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (150 mL) y éter a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol, 10:1) para obtener el 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-metilpirrol (31.5 g, rendimiento: 86%). Se agregó yoduro de metilo (16.2 mL, 260 mmoles) a una solución de 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-metilpirrol (30.0 g, 217 mmoles) en etanol (220 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo (220 mL) a la mezcla de reacción, el cristal precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (55.3 g, rendimiento: 91%).

El yoduro de (1-Metilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (55.3 g, 198 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (400 mL) y se le agregó trifenilfosfina (62.2 g, 237 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 10 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a aproximadamente ½ bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo (200 mL) y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (77.1 g, rendimiento: 81%).

301

(1d) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-buteno

El yoduro de (1-Metilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio (58.0 g, 120 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1c) se suspendió en tetrahidrofurano (300 mL) y se le agregó una solución de t-butóxido de potasio (13.5 g, 120 mmoles) en tetrahidrofurano (180 mL) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 30 minutos, seguido por agitación adicional de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 80 minutos. Una solución de (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal (30.3 g, 101 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1b) en tetrahidrofurano (120 mL) se agregó a la mezcla de reacción durante 30 minutos y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Una solución saturada acuosa de cloruro de amonio se agregó a la mezcla de reacción para detener la reacción y la temperatura del líquido regresó a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se le agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1) para obtener el compuesto del título (37.0 g, rendimiento: 97%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.60 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.30-6.26 (m, 2H), 6.27 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 3.2Hz), 6.08 (t, 1H, J = 3.2Hz), 5.99 (d, 1H, J =16.1 Hz), 5.58 (d, 1H, J = 12.5 Hz) 5.04 (s amplio, 1H), 4.81 (s amplio, 1H), 4.34-4.16 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.67-1.22 (m, 36H), 0.92-0.87 (s, 6H);

MS (EI) m/z: 280(M+), 249, 224, 193 (base), 164, 149, 132, 108, 94, 57.

(1e) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

El (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-buteno (37.0 g, 97.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1d) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (100 mL) y se le agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (100 mL), seguido por la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto crudo (28.8 g, rendimiento: cuantitativo). Se agregó una solución de t-butóxido de potasio (13.2 g, 117 mmoles) en tetrahidrofurano (80 mL) a una solución del producto crudo en tetrahidrofurano (320 mL) bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agregó ácido acético (6.7 mL, 117 mmoles) a la mezcla de reacción para neutralizarla y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1-1:2) para obtener el compuesto del título (20.3 g, rendimiento: cuantitativo).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta$ 6.67 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.36 (dd, 1H, J =3.7, 1.5Hz), 6.31 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.14-6.10 (m, 2H), 6.07 (d amplio, 1H, J = 3.6Hz), 5.99 (d,

304
303

1H, J =15.7 Hz), 5.65 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 5.46 (s amplio, 1H), 5.11 (s amplio, 1H), 4.31 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H);

MS (EI) m/z: 206 (M+, base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77.

(1f) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil-1,3-oxazolidin-2-ona

Paladio-carbono al 10% (2.02 g, 50% hídrico) se suspendió en metanol (40 mL) y una solución de la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (20.3 g, 97.8 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 (1e) en metanol (360 mL) se le agregó, seguido por la agitación de la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de que el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró con Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:2) para obtener el compuesto del título (18.8 g, rendimiento: 88%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, eluyendo con solvente n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto] para determinar la pureza óptica (75%ee). El tiempo de retención de la forma 4S fue de 12.5 minutos y el tiempo de retención de la forma 4R fue de 15.5 minutos.

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.58 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.05 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88 (d amplio, 1H, J = 3 2 Hz), 5.15 (s amplio, 1H), 4.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 3H);

305
304

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (KBr): 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495, 1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656;

MS (EI) m/z: 208 (M+), 108 (base), 94, 81, 56, 42.

(1g) ½ D-(-)-tartrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol

La (4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17.9 g, 86.0 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 (1f) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (250 mL) y metanol (125 mL) y una solución acuosa 5N de hidróxido de potasio (125 mL) se le agregó, seguido por calentamiento bajo reflujo de la mezcla durante 4 días. Después de enfriar, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (260 mL). Se le agregó ácido D-(-)-tartárico (6.45 g, 43.0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El cristal precipitado se recolectó mediante filtración para obtener un cristal crudo (20.7 g). El cristal crudo (18.7 g) se recristalizó de una mezcla de etanol (370 mL) y agua (37 mL) y el cristal así obtenido se recristalizó nuevamente de una mezcla de etanol (300 mL) y agua (30 mL). Además, el cristal obtenido se recristalizó nuevamente de una mezcla de etanol (240 mL) y agua (24 mL) para obtener el compuesto del título (10.5 g, rendimiento: 53%) como un cristal escamoso incoloro.

La pureza óptica del compuesto del título obtenido se obtuvo como se muestra a continuación.

El ½ D-(-)-tartrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol obtenido (41.4 mg, 0.16 mmoles) se suspendió en cloruro de metileno (1.6 mL) y bicarbonato de di-t-butilo (0.176 g, 0.810 mmoles),

trietilamina (0.225 mL, 1.62 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (2.0 mg, 0.016 mmoles) se le agregaron, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:2-2:1) para obtener la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17.7 mg, rendimiento: 53%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto] de manera similar al Ejemplo de referencia (1f) para determinar la pureza óptica (99.7%ee).

Pf: 198-199°C;

$[\alpha]_D$ -13.3 (c 1.00, $H_2O$);

$^1$H RMN ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 5.91 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 2.3 Hz), 5.82 (d amplio, 1H, J = 3.7 Hz), 4.32 (s, 1H), 3.61 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H, J = 13.8, 9.4, 7.6 Hz), 1.88 (ddd, 1H, J = 13.8, 11.0, 6.3 Hz), 1.28 (s, 3H);

IR $\upsilon_{max}$; $cm^{-1}$ (KBr): 3480, 3430, 2926, 2634, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690;

MS (FAB) m/z: 183 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{10}H_{18}N_2O \cdot 1/2C_4H_6O_6$),

Calculado: C: 56.01, H: 8.23, N: 10.89;

Encontrado: C: 55.81, H: 8.22, N: 10.89.

(1h) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

El ½ D-(-)-tartrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol (3.98 g, 15.5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1g) se suspendió en una mezcla de cloruro de metileno (50 mL) y agua (12.5 mL) y se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (3.20 g de hidróxido de sodio al 97% se disolvieron en 12.5 mL de agua), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. El cloruro de metileno se agregó a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (78 mL). Se agregaron trietilamina (21.5 mL, 155 mmoles), anhídrido acético (7.30 mL, 77.4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.189 g, 1.55 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó metanol para detener la reacción y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y agua al residuo para separarlo. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua, luna solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4.23 g, rendimiento: cuantitativo).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.39 (s amplio, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.38 (s, 3H);

MS (FAB) m/z: 267 ( $(M+H)^+$), 266 (M+) .

306

307

## EJEMPL DE REFERENCIA 2

## (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

(2a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol

El 2-t-Butoxicarbonilamino-2-etilpropan-1,3-diol (52.9 g, 241 mmoles) se suspendió en éter isopropílico (1.0 L) y se le agregaron hexanoato de vinilo (41.0 mL, 254 mmoles) y lipasa [lipasa inmovilizada de Pseudomonas sp., fabricada por TOYOBO Limited, 0.67 U/mg] (2.1 g), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 7:1-4:1-2:1) para obtener el compuesto del título (66.8 g, rendimiento: 87%).

El (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol así obtenido se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OF (0.46 cm X 25 cm), fabricado por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión hexano:2-propanol, 80:20, velocidad de flujo 0.5 mL/minuto] para determinar la pureza óptica (93%ee). El tiempo de retención de la forma 2S fue de 7.4 minutos y el tiempo de retención de la forma 2R fue de 7.9 minutos.

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.76 (s amplio, 1H), 4.24 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 6H);

MS (FAB) m/z: 340 ($(M+Na)^+$), 318 ($(M+H)^+$).

(2b) (2S)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanal

Se agregaron tamices moleculares 4A (117 g) y dicromato de piridinio (117 g, 311 mmoles) a una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol (66.7 g, 210 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (2a) en cloruro de metileno (700 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó éter a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-5:1) para obtener el compuesto del título (45.9 g, rendimiento: 69%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.34, (s, 1H), 5.30 (s amplio, 1H), 4.60 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 4.40 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 2.28 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.81 (t, 3H, J = 7.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 338 ($(M+Na)^+$), 316 ($(M+H)^+$).

(2c) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-buteno

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1d) utilizando el yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1c) y (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-etil-1-propanal obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (2b) como materias primas para obtener el compuesto del título (rendimiento: 69%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.61-6.54 (m, 1H), 6.39-6.21 (m, 2H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.89-5.37 (m, 1H), 4.39-4.20 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 3H), 2.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.23 (m, 17H), 0.97-0.85 (t, 6H, J = 7.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 392 (M+).

(2d) (4R)-4-Etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1e) utilizando el (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-buteno obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (2c) como una materia prima para obtener el compuesto del título (rendimiento: 74%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.66-6.57 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.30-4.15 (m, 2H,) 3.55-3.50 (m, total 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H);

MS (EI) m/z: 220 ($M^+$).

(2e) (4R)-4-Etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1f) utilizando la (4R)-4-etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 2 (2d) como una materia prima para obtener el compuesto del título (rendimiento: 96%). La (4R)-4-etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OJ-H (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 60:40, velocidad de flujo 1.0 mL/minutos] para determinar la pureza óptica (94%ee). El tiempo de retención de la forma 2S fue de 8.5 minutos y el tiempo de retención de la forma 2R fue de 11.3 minutos.

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.58 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.06 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.10 (d, 1H, J =

8.8 Hz), 3.54 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 7.3Hz).

IR $\upsilon_{max}$ $cm^{-1}$ (película líquida): 3270, 2969, 2938, 1748, 1495, 1400, 1302, 1271, 1049, 709;

MS (EI) m/z: 222 ($M^+$).

(2f) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1g) y (1h) utilizando la (4R)-4-etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 2 (2e) como materia prima para obtener el compuesto del título (rendimiento: 77%).

$^1H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52 (dd, 2H, J = 8.8, 8.3Hz), 2.17-1.72 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J = 7.3Hz);

MS (FAB) m/z: 281 ($(M+H)^+$).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 3

## (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano

(3a) Yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio

Una mezcla de una solución acuosa al 35% de formaldehído (9.0 mL, 105 mmoles) y clorhidrato de dimetilamina (9.0 g, 110 mmoles) se agregó a 1-etilpirrol (10.0 g, 105 mmoles) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 1 horas y 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se le agregaron una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (150 mL) y éter a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de

NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol, 9:1) para obtener el 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-etilpirrol (15.6 g, rendimiento: 97%).

Se agregó yoduro de metilo (7.7 mL, 124 mmoles) a una solución de 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-etilpirrol (15.6 g, 102 mmoles) en etanol (150 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó acetato de etilo (150 mL) a la mezcla de reacción y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. Después el cristal se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (20.0 g, rendimiento: 66%).

El yoduro de (1-Etilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (20.0 g, 68.0 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (200 mL) y se le agregó trifenilfosfina (22.0 g, 83.9 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 9 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a aproximadamente ½ bajo presión reducida y se le agregó acetato de etilo (100 mL). El cristal precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (27.5 g, rendimiento: 81%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 6H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.10 (d, 2H, J = 13.9Hz), 3.35 (c, 2H, J = 7.3 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(3b) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-buteno

El yoduro de (1-Etilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio (19.8 g, 39.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (3a) se suspendió en tetrahidrofurano (100 mL) y se agregó una solución de t-butóxido de potasio (4.47 g, 39.8 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 30 minutos, seguido por agitación adicional de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y 30 minutos. A continuación, una solución del (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-3-propanal (10.0 g, 33.2 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 (1b) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó a la mezcla durante 30 minutos y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener la reacción y la temperatura de la mezcla se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se le agregaron agua y acetato de etil para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1) para obtener el compuesto del título (11.7 g, rendimiento: 90%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.67-6.62 (m, 2H), 6.42-6.36 (m, 1H,), 6.31-6.26 (m, 3H), 6.13-6.08 (m, 2H), 6.02-5.96 (m, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.35-4.08 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.48-1.24 (m, 38H), 0.93-0.86 (m, 6H)

(3c) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

El (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-buteno (11.7 g, 29.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (3b) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (40 mL) y metanol (40 mL) y se le agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (40 mL), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó ácido acético (1.5 mL) a la mezcla de reacción para detener la reacción y se le agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto crudo (8.7 g). Se agregó una solución de t-butóxido de potasio (4.0 g, 35.6 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a una solución del producto crudo (8.7 g) en tetrahidrofurano (100 mL) bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos, seguido por agitación de la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó ácido acético (2 mL) a la mezcla de reacción para neutralizarla y la mezcla se concentró bajo presión reducida y se le agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:2) para obtener el compuesto del título (5.7 g, rendimiento: 86%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.73-6.65 (m, 2H), 6.52-6.46 (m, 1H,), 6.36-6.29 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 2H), 6.05-5.97 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 2H), 4.31-4.09 (m, 4H), 3.97-3.83 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 6H).

(3d) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

345
314

Se suspendió paladio-carbono al 10% (500 mg, 50% acuoso) en etanol (10 mL) y se agregó una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (5.7 g, 25.9 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 (3c) en etanol (50 mL) a la misma, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Posteriormente, el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró en Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:7), para obtener el compuesto del título (5.0 g, rendimiento: 87%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis (ChiralPak OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto), para determinar la pureza óptica (84%ee). El tiempo de retención de la forma 4S fue de 7.5 minutos, y el tiempo de retención de la forma 4R fue de 8.3 minutos.

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.66-6.63 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.00 (s amplio, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.84 (c, 2H, J = 7.3 Hz), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(3e) 1/2 D-(-)-Tartrato del (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol

La (4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (4.90 g, 22.0 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 (3d), se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (80 mL) y metanol (40 mL), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5.5N (40 mL) a la misma, seguido por calentamiento bajo reflujo de la mezcla durante 4 días. Después

de enfriar, se agregó agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 200 mL de etanol. Posteriormente se le agregó una solución de D-(-)-tartrato (1.59 g, 10.5 mmoles) en etanol (20 mL) a la misma, y la mezcla se dejó reposar durante 4 horas, el cristal crudo precipitado se recristalizó a partir de una mezcla de etanol (100 mL) y agua (10 mL). El cristal obtenido se recristalizó nuevamente a partir de una mezcla de etanol (50 mL) y agua (5 mL), para obtener el compuesto del título (2.80 g, rendimiento: 37%) como un cristal incoloro similar a una placa.

El 1/2 D-(-)-tartrato del (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol así obtenido (55.5 mg, 0.160 mmoles), se suspendió en cloruro de metileno (1.6 mL) y se le agregó bicarbonato de di-t-butilo (0.17 g, 0.78 mmoles), trietilamina (0.22 mL, 1.58 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (3.0 mg, 0.025 mmoles) a la misma, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó agua y acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1), para obtener la (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (18.0 mg, rendimiento: 58%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralPak OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto], para determinar la pureza óptica (99.9%ee).

$^1$H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 6.58-6.54 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (c, 2H, J = 7.3 Hz), 3.68 (d, 1H, J

= 11.7 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.27 (s, 3H).

(3f) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano

Se agregó trietilamina (17.0 mL, 122 mmoles), anhídrido acético (7.6 mL, 80.4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0.16 mmoles) a una solución del 1/2 D-(-)-tartrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol (2.70 g, 7.80 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (3e) en cloruro de metileno (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se agregó agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, esta se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo), para obtener el compuesto del título (2.2 g, rendimiento: 96%).

$^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.62-6.59 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.41 (s amplio, 1H), 4.34 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.85 (c, 2H, J = 7.3 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

**EJEMPL DE REFERENCIA 4**

**Acido 4-(3,4-dimetilfenil)butírico**

El bromuro de [2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]trifenilfosfonio (99.2 g, 224 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (200 mL) y se le agregó una solución de t-butóxido de potasio (25.1 g, 224 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL) a la misma bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se agregó una solución de 3,4-dimetilbenzaldehído (20.2 g, 151 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) a la misma durante 20 minutos, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 15:1-10:1) para obtener un producto crudo (29:9 g). Se agregó paladio-carbono al 10% (3.01 g, 50% acuoso) a una solución del producto crudo obtenido (29.9 g) en metanol (300 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Posteriormente, el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró en Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1), para obtener el [1-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(3,4-dimetilfenil)propano (29.6 g, rendimiento: 98%). Se agregó agua (250 mL) a una solución del [1-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(3,4-dimetilfenil)]propano obtenido (29.6 g, 134.4 mmoles) en tetrahidrofurano (250 mL) y se agregó OXONE™ (248 g, 403 mmoles) a la misma con agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido por

280
319

agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Los insolubles se separaron mediante filtración y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N a la misma para llevar el pH a 11. Se agregó éter a la misma para separarla. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N a una fase acuosa para llevar el pH a 2, y se le agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (26.1 g, rendimiento: 98%).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 5

## Acido 4-(2,3-dimetilfenil)butírico

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 4, utilizando 2,3-dimetilbenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 87%).

320

## EJEMPL DE REFERENCIA 6

## Acido 4-(2,4-dimetilfenil)butírico

El bromuro de (2-carboxietil)trifenilfosfonio (150 g, 361 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (500 mL), y se le agregó 2,4-dimetilbenzaldehído (55.4 mL, 397 mmoles) al mismo, Una solución de t-butóxido de potasio (81.1 g, 722 mmoles) en tetrahidrofurano (300 mL) se agregó a la misma bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la temperatura del líquido se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N a la misma para llevar el pH a 11, y se le agregó éter a la misma para separarla. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N a una fase acuosa para llevar el pH a 2, y se agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-6:1), para obtener el ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-3-butenoico (37.0 g, rendimiento: 54%). Se agregó paladio-carbono al 10% (7.96 g, 50% acuoso) a una solución del ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-3-butenoico obtenido (37.0 g, 195 mmoles) en metanol (400 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Posteriormente, el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró en Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1) para obtener el compuesto del título (64.4 g, rendimiento: 84%).

321

**EJEMPLO DE REFERENCIA 7**

**Acido 4-(4-t-butilfenil)butírico**

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 4, utilizando 4-t-butilbenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 85%).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 8**

**Acido 4-(4-isopropilfenil)butírico**

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 6, utilizando 4-isopropilbenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 34%).

**EJEMPL DE REFERENCIA 9**

**Acido 4-(4-ciclopropilfenil)butírico**

Se agregó gota a gota bromo (12.5 mL, 244 mmoles) a una solución de ciclopropilbenceno (25.0 g, 212 mmoles) en cloroformo (430 mL) con agitación a -78°C, y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se agregó una solución acuosa de sulfito de sodio al 10% y agua a la mezcla de reacción a -78°C, y se agregó cloroformo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano), para obtener el 1-bromo-4-ciclopropilbenceno (35.5 g, rendimiento: 85%). Se agregó tetracis-(trifenilfosfin)paladio (5.33 g, 4.61 mmoles) y 3-butin-1-ol (31.5 g, 450 mmoles) a una solución del 1-bromo-4-ciclopropilbenceno obtenido (35.5 g, 180 moles) en piperidina (345 mL), y la mezcla se agitó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y se le agregó acetato de etilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N al residuo para separarlo. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1-3:1), para obtener el 4-(4-ciclopropilfenil)but-3-in-1-ol (30.2 g, rendimiento: 90%). Se agregó una solución acuosa de ácido sulfúrico 6N (250 mL) a una solución del 4-(4-ciclopropilfenil)but-3-in-1-ol obtenido (27.8 g, 149 mmoles) en metanol (300 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Después de

dejaría reposar, el metanol de la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y se agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo así obtenido, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1-2:1), para obtener la 1-(4-ciclopropilfenil)-4-hidroxibutan-1-ona (18.7 g, rendimiento:61%). Se agregó monohidrato de hidracina (10.4 mL) e hidróxido de potasio (14.4 g) a una solución de la 1-(4-ciclopropilfenil)-4-hidroxibutan-1-ona obtenida (17.5 g, 85.8 mmoles) en etilenglicol (90 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo a 180°C durante 6 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción para diluirla, y se le agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1-3:1), para obtener el 4-(4-ciclopropilfenil)butan-1-ol (15.8 g, rendimiento: 97%). TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina, radical libre 1-oxilo) (905 mg, 5.79 mmoles), y se le agregó una solución de amortiguador de fosfato ácido de sodio (300 mL, 0.67M, pH 6.7) a una solución del 4-(4-ciclopropilfenil)butan-1-ol obtenido (15.7 g, 83.0 mmoles) en acetonitrilo (300 mL), y la mezcla se agitó a 35°C durante 10 minutos. Posteriormente se agregó una solución acuosa de clorito de sodio (16.4 g, agua 80 mL) a la mezcla de reacción, adicionalmente se agregó gota a gota una solución acuosa de ácido hipocloroso al 2% (42.3 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a 35°C durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (250 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se vertió en hielo-agua (300 mL) agregada con sulfito de sodio (30 g), seguido por

agitación de la mezcla durante 5 minutos. Se agregó éter a la misma para separarla. Se tomó una fase acuosa, se le agregó ácido clorhídrico concentrado a la misma para acidificarla y se le agregó éter a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el ácido 4-(4-ciclopropilfenil)butírico (15.8 g, rendimiento: 88%) como un sólido blanco.

**EJEMPL DE REFERENCIA 10**

**Acido 4-(4-Fluorofenil)butírico**

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 6 utilizando el 4-fluorobenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 71%).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 11**

**Acido 4-(4-Trifluorometilfenil)butírico**

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 4 utilizando el 4-(trifluorometil)benzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 53%).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 12**

**Acido 4-(4-Cianofenil)butírico**

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 4 utilizando el 4-cianobenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 79%).

## EJEMPL DE REFERENCIA 13

## Acido 4-(3-Metil-4-metoxifenil)butírico

El bromuro de [2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]trifenilfosfonio (28.2 g, 63.8 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (100 mL) y se le agregó una solución de t-butóxido de potasio (7.15 g, 63.8 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Una solución del 4-metoxi-3-metilbenzaldehído (8.2 mL, 60.6 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó a la misma durante 20 minutos y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener la reacción y se agregó acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 15:1-10:1) para obtener un producto crudo (14.9 g). Se agregó paladio-carbono al 10% (5.00 g, 50% de humedad) a una solución del producto crudo obtenido (14.9 g) en etanol (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Después de que el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró con Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1) para obtener el [1-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)]propano (12.8 g, rendimiento: 85%). Se agregó gota a gota una solución acuosa 3N de ácido clorhídrico a una solución del [1-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)]propano así obtenido (12.8 g, 54.0 mmoles) en THF (200 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se

agregaron agua (400 mL) y acetato de etilo (300 mL) a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el 4-(3-metil-4-metoxifenil)butanaldehído (8.42 g, 81%). Se agregaron una solución acuosa (50 mL) de ácido sulfámico (7.8 g, 0.08 moles) y una solución acuosa (50 mL) de clorito de sodio (9.2 g, 0.10 moles) a una solución de 4-(3-metil-4-metoxifenil)butanaldehído (8.42 g, 43.8 mmoles) en dioxano (100 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó éter etílico (200 mL) a la mezcla de reacción para separarla. Después de que el pH de la fase acuosa se llevó de 3 a 4 mediante ácido clorhídrico 1N, se agregó acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el ácido 4-(3-metil-4-metoxifenil)butírico (5.38 g, rendimiento: 60%).

## EJEMPLOS DE PRUEBA

### EJEMPLO DE PRUEBA 1

Medición del Conteo de Linfocitos de la Sangre Periférica de Rata

(1) Se utilizaron ratas LEW (machos, edad de 5 semanas, Japan Charles River) en grupos de 5 animales por grupo.

(2) Administración de los Compuestos

Los compuestos se suspendieron en líquido de tragacanto al 1% (solvente). Los compuestos suspendidos se administraron oralmente a las ratas utilizando un tubo gástrico en una dosis de 5 mL por kg de peso corporal. Además, el solvente se administró en lugar de los compuestos suspendidos a un grupo de control normal.

(3) Medición del Conteo de Linfocitos de Sangre Periférica

Las muestras de sangre se recolectaron de la vena cava descendente bajo anestesia con éter 3 horas después de la administración del solvente o los compuestos suspendidos, y a continuación se transfirieron a tubos que contiene EDTA.

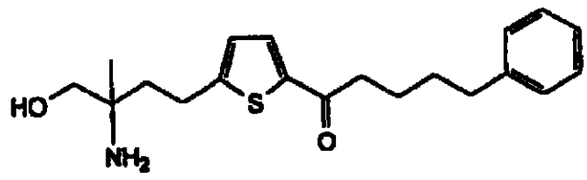
Los conteos absolutos de los linfocitos se midieron para las muestras de sangre recolectadas utilizando un dispositivo de prueba de hematología. La actividad que disminuye el conteo de los linfocitos de los compuestos de prueba se calculó como un valor relativo (%) basándose en un valor del 100% para el conteo de los linfocitos del grupo de control normal.

| Compuesto | Conteo de Linfocitos (Valor Relativo Basado en un valor del 100% para el Grupo de Control Normal) (%) |
|---|---|
| Ejemplo 1 | 8 |
| Ejemplo 11 | 11 |
| Compuesto Comparativo 1 | 30 |
| Compuesto Comparativo 2 | 31 |

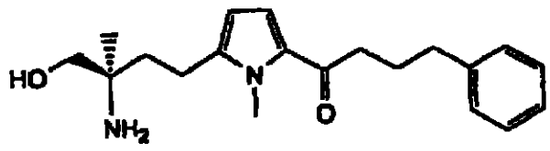
Los compuestos de la presente invención demostraron una actividad superior.

Además, el Compuesto Comparativo 1 es un compuesto descrito en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2002-167382 (Compuesto Ejemplar No. 1-1344, Ejemplo 19), mientras que el Ejemplo Comparativo 2 es un isómero óptico de un compuesto descrito en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2003-267950 (Compuesto Ejemplar No. 1-1082).

Fórmula Química 31




Ejemplo Comparativo 1




Ejemplo Comparativo 2

Medición de la $ID_{50}$ del Conteo de Linfocitos de la Sangre Periférica de Rata (mg/kg)

Las proporciones de inhibición para cada grupo de la dosis del compuesto a cada dosificación se calcularon de acuerdo con la ecuación siguiente.

Proporción de la inhibición (%) = {1-(conteo de linfocitos del grupo de la dosis del compuesto/conteo de linfocitos del grupo de la dosis del solvente)} x 100

La dosificación del compuesto que proporcionó un valor de 50% para la proporción de la inhibición se calculó como el valor de $ID_{50}$.

| Compuesto | $ID_{50}$ (mg/kg) |
|---|---|
| Ejemplo 1 | 0.21 |
| Ejemplo 2 | 0.42 |
| Ejemplo 11 | 0.39 |
| Compuesto Comparativo 2 | 0.78 |

330

## EJEMPLO DE PRUEBA 2

Farmacocinética de la Rata (dosificación: 1 mg/kg)

(1) Se utilizaron ratas LEWIS (machos, edad de 6 semanas, Japan Charles River) después de aclimatarlas durante 1 semana. Se utilizaron 1 a 3 ratas para cada compuesto.

(2) Administración de los Compuestos

Los compuestos se disolvieron en una solución salina fisiológica acuosa que contiene 4% (peso/volumen) de sulfobutil éter β-ciclodextrina. A las ratas se les administraron los compuestos disueltos directamente en el estómago utilizando un tubo gástrico de metal en una dosis de 2 mL por kg de peso corporal.

(3) Medición de las Concentraciones del Compuesto en la Sangre

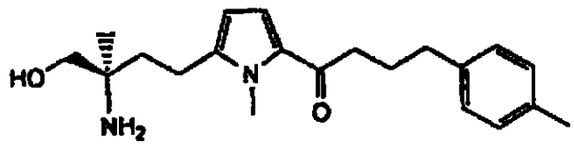
Las muestras de sangre se recolectaron a 0.1 mL/animal/recolección de la vena yugular utilizando heparina como anticoagulante bajo anestesia con éter a tiempos predeterminados después de la administración de los compuestos. Las muestras de sangre se trataron prontamente con metanol después de la recolección, y se colocaron en un almacenamiento congelado hasta el momento del tratamiento de medición. Después de tratar las muestras de sangre resultantes mediante una extracción en fase sólida, las concentraciones del compuesto en la sangre se midieron con cromatografía líquida de alto rendimiento, espectrómetro de masas con cuadrupolo. Varios parámetros farmacocinéticos se calcularon

entonces utilizando el programa de análisis de farmacocinética (Winnonlin Professional) de las concentraciones de sangre resultantes.

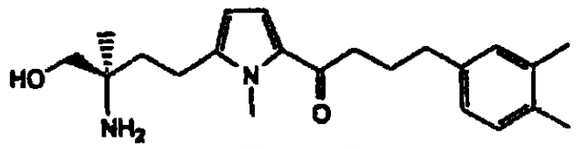
| Compuesto | AUC (0-24 h) (ng/mL•h) | Cmax (n9/mL) | Tl/2 (h) |
|---|---|---|---|
| Ejemplo 1 | 288 | 19.4 | 15.6 |
| Ejemplo 2 | 123 | 8.4 | 8.50 |
| Ejemplo 11 | 71.7 | 5.38 | 6.04 |

Basándose en estos resultados de prueba, se determinó que la composición farmacéutica de la presente invención demostró una farmacocinética satisfactoria.

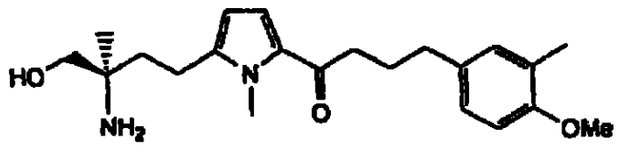
Fórmula Química 32




Ejemplo 1




Ejemplo 2



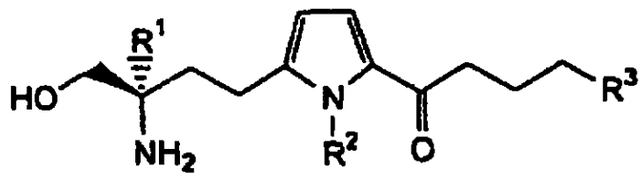

Ejemplo 11

## N VEDAD DE LA INVENCI N

## REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la fórmula general (I):

Fórmula Química 1



(I)

(en donde $R^1$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, $R^2$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, y $R^3$ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque $R^1$ es un grupo metilo.

3.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque $R^2$ es un grupo metilo.

4.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi inferior.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque $R^3$ es un grupo

334
333

fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior.

6.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo metilo y un grupo metoxi.

7.- Una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los compuestos seleccionados de los siguientes o una sal farmacológicamente aceptable del mismo: (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

8.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada además porque la sal farmacológicamente aceptable es un fumarato.

9.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque tiene actividad que disminuye el conteo de linfocitos de la sangre periférica.

10.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque es un agente que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque inhibe los incrementos en el conteo de los linfocitos de la sangre periférica.

12.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque es para el

tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por el conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica.

13.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque es para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades para las cuales los síntomas pueden mejorarse disminuyendo el conteo de los linfocitos de la sangre periférica.

14.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque exhibe efectos inmunosupresores a través de la actividad que disminuye el conteo de linfocitos de la sangre periférica.

15.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque es para suprimir las reacciones de rechazo durante los transplantes de piel o los transplantes de órganos.

16.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque es para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque las enfermedades autoinmunes son uno o más tipos seleccionados del grupo que consiste de artritis reumatoide, soriasis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

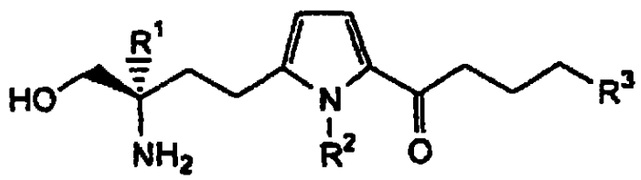
18.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada además porque es para administrar oralmente a adultos humanos a una dosis del ingrediente activo de 0.0001 mg/kg/día a 1 mg/kg/día.

335

## RESUMEN DE LA INVENCI N

Una composición medicinal efectiva para reducir el número de linfocitos de la sangre periférica; es menos tóxica y es excelente en sus propiedades físicas y en su comportamiento interno; la composición medicinal contiene un compuesto que tiene la fórmula general (I):

Fórmula Química 1



(I)

(en donde $R^1$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, $R^2$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, y $R^3$ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

DH

P06-1228F

338

336

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/002884

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08//C07D207/335, 27/337, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08//C07D207/335, 207/337

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CAOLD(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | JP 2003-267950 A (Sankyo Co., Ltd.), 25 September, 2003 (25.09.03), & WO 2003/059880 A1 & BR 2003006811 A & EP 1471054 A1 & US 2005/043386 A1 | 1-18 |
| P,X | JP 2005-41867 A (Sankyo Co., Ltd.), 17 February, 2005 (17.02.05), Claim 55 (Family: none) | 1-18 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 06 April, 2005 (06.04.05) | 19 April, 2005 (19.04.05) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/002884

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08 // C07D207/335, 207/337, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08, C07D207/335, 207/337

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CAOLD(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| X | JP 2003-267950 A (三共株式会社) 2003.09.25<br>& WO 2003/059880 A1 & BR 2003006811 A & EP 1471054 A1<br>& US 2005/043386 A1 | 1-18 |
| P,X | JP 2005-41867 A (三共株式会社) 2005.02.17, 請求項55<br>(ファミリーなし) | 1-18 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
「A」 に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| 06.04.2005 | 19.4.2005 |

| 国際調査機関の名称及びあて先 | 特許庁審査官（権限のある職員） | 4P | 9282 |
|---|---|---|---|
| 日本国特許庁（ISA/JP）<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 中木 亜希<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3492 | | |

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（2004年1月）

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT**

| | |
|---|---|
| (21) N° de solicitud: 06 – 83976 | (51) Int Cl: A61K 31/40 |
| 22) Fecha de solicitud: 24/08/06 | (71)Solicitante(s) SANKYO COMPANY, LIMITED |
| (30) Prioridad (31) 2004-048205 (32) 24/02/04 (33) JP | (72) Inventor(es) TAKAHIDE NISHI Y OTROS |
| | (74) Apoderado: EMILIO FERRERO |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 24/09/2006<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: 23/02/2005<br>No. de solicitud PCT/JP2005/002884 | (87) Publicación internacional<br>Fecha: 01/09/2005<br>N° publicación: WO 2005/079788 A1 |

(54) Título: **COMPUESTO DE AMINO ALCOHOL**

**Reivindicación(es):**

1.- Una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la fórmula general (I):

Fórmula Química 1



(I)

(en donde $R^1$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, $R^2$ representa un grupo metilo o un grupo etilo, y $R^3$ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque $R^1$ es un grupo metilo.

3.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque $R^2$ es un grupo metilo.

4.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi inferior.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior.

6.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque $R^3$ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo metilo y un grupo metoxi.

7.- Una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los compuestos seleccionados de los siguientes o una sal farmacológicamente aceptable del mismo: (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

338

**FORMATO DE DIGITALIZACION**
**RELACION DE ANEXOS**

Royal Technologies S.A.

| Item | | Expediente No 06083976 | No de Folio |
|---|---|---|---|
| | | No de unidades | √ |
| 1 | CD | | |
| 2 | DVD | | |
| 3 | REVISTA | | |
| 4 | LIBRO | | |
| 5 | PERIODICO | | |
| 6 | DISQUETES | | |
| 7 | SOBRE DE MANILA | | |
| 8 | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA | | |
| 9 | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO | | |
| 10 | OTROS: X | 1 | ✓ |

**Observaciones:**

un sobre q' contiene arte final

344
339

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083976- -00000-0000
Tra
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 341

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 61,773
FECHA : AGOSTO 14 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAG | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54928397 | 14/08/2006 | 48,212,440.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | | 463,000.00 |
| | | TOTAL : | $ | 463,000.00 |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____ Cdo 01579-841-022-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-063976- -00000-0000
Trs. 11 PATENTEYYI
Evs: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 341
Superintendencia de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

340

# REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 24 AGO 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia