08-12760

CSA046988

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

OK

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

08-12760

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** *NUEVO DERIVADO DE CERCOSPORAMIDA*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/343

71. **SOLICITANTE** *DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED*

DOMICILIO *TOKYO, JAPON*

APODERADO *DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN*

FEBRERO 8, 2008

PETIT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-012760--00000-0000
Fecha: 2008-02-08 15:40:13 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1351

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I. ☐ Capitulo II.

2) SOLICITANTE (71)	**Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED** **Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokio 103-8426 Japón** **Nacionalidad o domicilio: Tokio, Japón** **Lugar de constitución: Tokio, Japón**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☐ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **Cual** _____ **NÚMERO** _____
	Teléfono: **Fax:** **E. Mail:**	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☒ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **NÚMERO:** 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	**Nombre: VER LISTADO ADJUNTO** **Dirección:** **Nacionalidad o Domicilio:**	

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/315621 Fecha: Agosto 8, 2006

Publicación Internacional No. WO2007/018193 A1 Fecha: Febrero 15, 2007

6)Título (54) NUEVO DERIVADO DE CERCOSPORAMIDA

7) Clasificación Internacional: C07D 307/91 A61K 31/343 A61K 31/357 A61KK 31/36 A61K 31/443 A61P 3/10 C07D 405/12 C07D 407/12

8) PRIORIDAD	**33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
SI ☒ **NO** ☐	**JAPÓN**	**AGOSTO 9, 2005**	**2005-230558**
	JAPÓN	**DIC. 28, 2005**	**2005-379060**

9) Comprobante de pago N°. 08-5,307 21 de enero de 2008, 08-9,864 de 5 de febrero de 2008, 08-5,904, 08-5,905 y 08-5,906 de enero 22 de 2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- [ ] Poderes, si fuera el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- [ ] Copia 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 12 x 12 y 6 x 6 cm
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros:
  1. Reporte internacional de búsqueda
  2. Request
  3. IB 304
  4. IB 306
  5. Traducción a Inglés de la solicitud

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogota **TP** 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

INVENTORES

1. Akihiro FURUKAWA
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

2. Jun OHSUMI
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

3. Tsuyoshi ARITA
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

4. Takehiro FUKUZAKI
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

5. Kazushi ARAKI
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710

6. Makoto MORI
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

7. Takayuki MOMOSE
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

8. Takeshi HONDA
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

9. Masanori KUROHA
c/o Daiichi SankYo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

10. Ryo OKUYAMA
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

11. Susumu SATOH
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi
Shinagawa-ku, Tokyo
140-8710
Japón

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-012760- -00000-0000
Fecha: 2008-02-08 15:40:13 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1351

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,906
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	16 INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TEC	158,000.00
		TOTAL : $	158,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-012760- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 15:40:13 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1351

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,905
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	16 INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TEC	158,000.00
			TOTAL : $	158,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-012760- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 15:40:13 Dep. 2020 NUEVCREACIONI
Tra. 11 PATENTE/YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1351

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,904
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	16 INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TEC	158,000.00
		TOTAL : $	158,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-012760- -00000-0000
Fecha. 2008-02-08 15:40:13 Dep: 2020 NUEOREACION
Tra. 11 PATENTES Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1351

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 9,864
FECHA : FEBRERO 5 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	135464	05/02/2008	200,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL : $	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

8

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-012760- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 15:40:13 Dep: 2020 NUEOREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 1351

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,307
FECHA : ENERO 21 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2662953	21/01/2008	15,265,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	23,000.00
		TOTAL : $	23,000.00

SON: VEINTTRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

9

(12) 特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
2007年2月15日 (15.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/018193 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 307/91 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) *C07D 407/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/315621

(22) 国際出願日: 2006年8月8日 (08.08.2006)

(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2005-230558 2005年8月9日 (09.08.2005) JP
特願2005-379060 2005年12月28日 (28.12.2005) 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).

(71) 出願人 (米国についてのみ): 奥山 亮 (OKUYAMA, Ryo).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古川 詔大 (FURUKAWA, Akihiro). 大隈 潤 (OHSUMI, Jun). 有田 健 (ARITA, Tsuyoshi). 福崎 剛広 (FUKUZAKI, Takehiro). 荒木 一司 (ARAKI, Kazushi). 森 誠 (MORI, Makoto). 百瀬 孝幸 (MOMOSE, Takayuki). 本田 雄 (HONDA, Takashi). 黒羽 正範 (KUROHA, Masanori). 佐藤 進 (SATOH, Susumu).

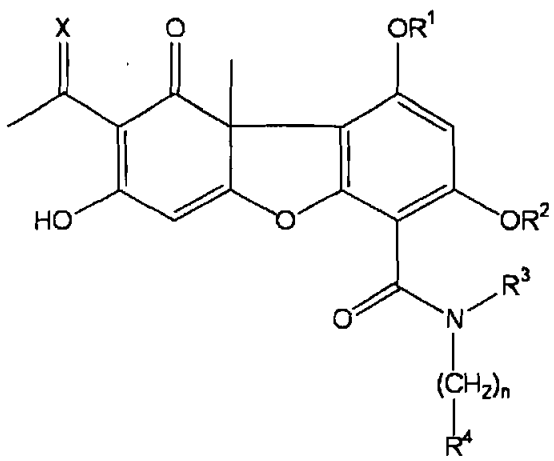
(74) 代理人: 矢口 敏昭, 外(YAGUCHI, Toshiaki et al.); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL CERCOSPORAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規セルコスポラミド誘導体



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a novel cercosporamide derivative which has a good hypoglycemic effect and is useful for a therapeutic drug and/or preventive drug for diabetes, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The cercosporamide derivative having the general formula (I): (wherein X represents an oxygen atom or the like, R^1 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group, R^2 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group or a C_1-C_6 halogenated alkyl group, R^3 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group, R^4 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 groups independently selected from the substituent group (a) or the like, n represents 1, 2 or 3, and the substituent group (a) represents a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_2-C_6 alkenyl group, a C_2-C_6 alkynyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a C_2-C_6 alkenyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and the like), a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof.

(57) 要約: 本発明は、良好な血糖低下作用を有し、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬において有用である新規セルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルに関する。【解決手段】 一般式（Ｉ） [式中、Ｘは、酸素原子等を示し、R^1は、水素原子又はC_1－C_6アルキル基を示し、R^2は、水素原子、C_1－C_6アルキル基又はC_1－C_6ハロゲン化アルキル基を示し、R^3は、水素原子又はC_1－C_6アルキル基を示し、R^4は、置換基群ａから独立に選択される１乃至５個の基で置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基等を示し、ｎは、１、２又は３を示し、置換基群ａは、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基、C_2－C_6アルケニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基等を示す。] を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

WO 2007/018193 A1

MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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
— 明細書とは別に規則１３の２に基づいて提出された生物材料の寄託に関する表示.

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。

明 細 書

新規セルコスポラミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に血糖低下作用を有する新規セルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルに関する。

[0002] また、本発明は、新規セルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する糖尿病(特にII型糖尿病)の治療薬及び／又は予防薬に関する。

背景技術

[0003] セルコスポラミドは真菌類のCercosporidium henningsiiの培養液から単離された天然物である(特許文献1、非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3)。またその誘導体としてセルコスポラミドのヒドロキシル基をエーテル結合で化学修飾した誘導体が公知であり、セルコスポラミドを含め、農薬や抗真菌剤として有用であることが報告されている(特許文献1)。しかし、セルコスポラミドおよびそのエーテル誘導体に血糖低下作用があることは知られていない。さらに、既に公知のセルコスポラミド誘導体は、その4位カルバモイル基の窒素原子上に置換基を有しておらず、単純な4位カルバモイル基(－$CONH_2$)以外のセルコスポラミド誘導体は報告されていない。

特許文献1:米国特許第4983587号公報

非特許文献1:J. Org. Chem., 56, 909-910 (1991).

非特許文献2:Tetrahedron, 48, 4747-4766 (1992).

非特許文献3:Molecular and Cellular Biology, 14, 1017-1025(1994).

発明の開示

発明が解決しようとする課題

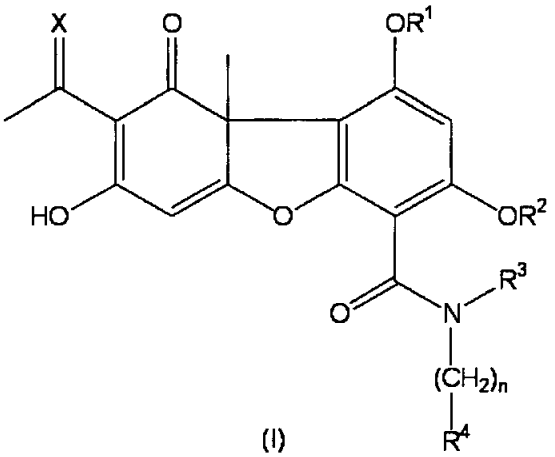
[0004] 本発明者らは、糖尿病等の治療薬及び／又は予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、セルコスポラミドの4位カルバモイル基の窒素原子上に置換基を有する新規セルコスポラミド誘導体が良好な血糖低下作用を有していることを見出し、本発明を完成した。

[0005] 即ち、本発明は、糖尿病(特にII型糖尿病)の治療薬または予防薬として有用な、新規セルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを提供する。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、(1)一般式(I)

[0007] [化1]



(I)

[0008] [式中、

Xは、酸素原子、式=N−O−R^5で表わされる基又は式=N−R^5で表わされる基を示し、

R^1は、水素原子又はC_1−C_6アルキル基を示し、

R^2は、水素原子、C_1−C_6アルキル基又はC_1−C_6ハロゲン化アルキル基を示し、

R^3は、水素原子又はC_1−C_6アルキル基を示し、

R^4は、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいC_6−C_{10}アリール基、置換基群bから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよい複素環基又は置換基群bから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC_3−C_6シクロアルカンと縮環しているフェニル基を示し、

R^5は、C_1−C_6アルキル基、C_1−C_6ハロゲン化アルキル基、C_2−C_6アルケニル基、C_2−C_6アルキニル基又は置換基群cから選択される1個の基で置換されているC_1−C_6アルキル基を示し、

nは、1、2又は3を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基、C_2－C_6アルケニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、(C_2－C_6アルケニルオキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、(C_2－C_6アルキニルオキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、C_1－C_6アルキルチオ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C_2－C_7アルキルカルボニル基、C_4－C_7シクロアルキルカルボニル基、C_2－C_7アルキルカルボニルオキシ基、C_2－C_7アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノ基、モノ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基、ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基、モノ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基、モノ－C_2－C_7アルキルカルボニルアミノ基、モノ－C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシメチル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオメチル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルオキシ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニルアミノ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルアミノ基、1個のカルボキシル基で置換されているC_1－C_6アルキル基、1個のC_2－C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルキル基、1個のC_2－C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルコキシ基及び1個のジ－(C_1－C_6

アルキル)アミノカルボニル基で置換されているC_1-C_6アルコキシ基からなる群を示し、

置換基群bは、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロゲン化アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、ヒドロキシ基及びカルボキシル基からなる群を示し、

置換基群cは、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C_2-C_7アルキルカルボニル基及びC_2-C_7アルコキシカルボニル基からなる群を示し、

置換基群dは、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロゲン化アルキル基及びC_1-C_6アルコキシ基からなる群を示す。]

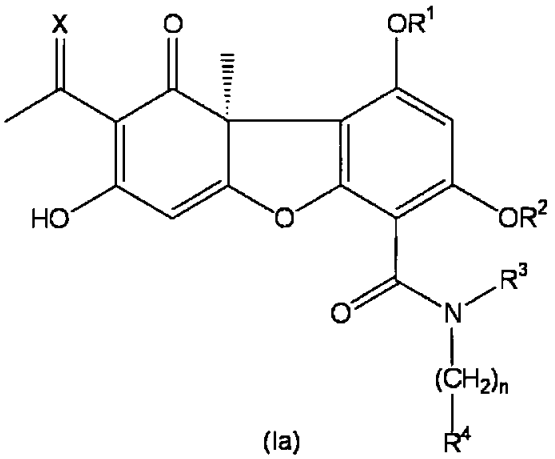
を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルに関する。

[0009] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

[0010] [化2]



(Ia)

[0011] (3) (1)又は(2)において、

Xが、酸素原子又は式$=N-O-R^5$で表わされる基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(4) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

R^5が、メチル基、エチル基、プロピル基、2－プロペニル基又はシクロプロピルメチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(5) (1)又は(2)において、

Xが、酸素原子であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(6) (1)乃至(5)から選択されるいずれか一項において、

R^1が、水素原子であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(7) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、

R^2が、水素原子、メチル基、エチル基又はジフルオロメチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(8) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、

R^2が、メチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(9) (1)乃至(8)から選択されるいずれか一項において、

R^3が、水素原子であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(10) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群aから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(11) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、置換基群eから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群eから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル

[置換基群eは、ハロゲン原子;C_1－C_6アルキル基;C_1－C_6ハロゲン化アルキル基;

C_2－C_6アルケニル基;C_1－C_6アルコキシ基;C_2－C_6アルキニルオキシ基;(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基;(C_2－C_6アルキニルオキシ)－(C_1－C_6アルキル)基;ヒドロキシ基;カルボキシル基;C_4－C_7シクロアルキルカルボニル基;C_2－C_7アルコキシカルボニル基;ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基;ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基;モノ－C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ基;シアノ基;ニトロ基;(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、フェニルチオ基、フェニルオキシメチル基、フェニルメチルオキシ基、フェニルオキシカルボニル基、フェニルカルボニルアミノ基又はフェニルスルホニルアミノ基;1個のカルボキシル基で置換されているC_1－C_6アルキル基;並びに1個のC_2－C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルキル基からなる群を示す]、

(12) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、2位及び6位がC_1－C_3アルキル基で置換されていて更に(3位、4位及び／又は5位)が[C_1－C_3アルキル基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2÷C_6アルキニルオキシメチル基、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基並びに(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルスルホニルアミノ基]から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニル基;1－ナフチル基;(2位、3位若しくは4位)が[ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_7アルコキシカルボニル基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基並びに(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;(2位及び3位若しくは2位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基並びに(フッ素原子及び塩素原子)から選択される1個の基で置換されているフェニルメチ

ルオキシ基]から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は(2位、3位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基及びC_2－C_6アルキニルオキシ基]から独立に選択される3個の基で置換されている1－ナフチル基;であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(13) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、5位及び6位がメチル基で置換されていて更に2位及び3位がC_1－C_3アルキル基で置換されているフェニル基;2位及び6位がメチル基で置換されていて更に4位が[2－ブチニロキシ基、2－ペンチニロキシ基、(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノ基及び(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されていてまた更に3位がメチル基で置換されていてもよいフェニル基;1－ナフチル基;2位若しくは3位が(メチル基及びエチル基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;4位が(フッ素原子、4－クロロフェニルオキシ基、3－クロロフェニルオキシ基、2, 4－ジクロロフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、4－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－クロロフェニルメチルオキシ基及び2, 4－ジフルオロフェニルメチルオキシ基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;2位及び4位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は2位及び3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されていて更に4位がメチル基で置換されていてもよい1－ナフチル基;であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(14) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(15) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(16) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(17) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(18) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(19) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(20) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項において、

R^4が、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(21) (1)乃至(20)から選択されるいずれか一項において、

nが1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(22) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子又は式＝N－O－R^5で表わされ

る基であり、R^5が、メチル基、エチル基、プロピル基、2－プロペニル基又はシクロプロピルメチル基であり、R^1が、水素原子であり、R^2が水素原子、メチル基、フッ素原子又は塩素原子であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群aから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であり、nが1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(23) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、置換基群eから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群eから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(24) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、2位及び6位がC_1－C_3アルキル基で置換されていて更に(3位、4位及び／又は5位)が[C_1－C_3アルキル基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシメチル基、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基並びに(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルスルホニルアミノ基]から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニル基;1－ナフチル基;(2位、3位若しくは4位)が[ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_7アルコキシカルボニル基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基並びに(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されている1－ナ

フチル基;(2位及び3位若しくは2位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基並びに(フッ素原子及び塩素原子)から選択される1個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基]から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は(2位、3位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基及びC_2－C_6アルキニルオキシ基]から独立に選択される3個の基で置換されている1－ナフチル基;であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(25) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、5位及び6位がメチル基で置換されていて更に2位及び3位がC_1－C_3アルキル基で置換されているフェニル基;2位及び6位がメチル基で置換されていて更に4位が[2－ブチニロキシ基、2－ペンチニロキシ基、(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノ基及び(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されていてまた更に3位がメチル基で置換されていてもよいフェニル基;1－ナフチル基;2位若しくは3位が(メチル基及びエチル基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;4位が(フッ素原子、4－クロロフェニルオキシ基、3－クロロフェニルオキシ基、2, 4－ジクロロフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、4－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－クロロフェニルメチルオキシ基及び2, 4－ジフルオロフェニルメチルオキシ基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;2位及び4位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は2位及び3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されていて更に4位がメチル基で置換されていてもよい1－ナフチル基;であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(26) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基

及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(27) (1)において、

Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基であり、nが、1であり、置換基群aが、ハロゲン原子及びC_1－C_6アルキル基からなる群であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(28) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(29) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(30) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(31) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(32) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(33) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)であり、Xが、酸素原子であり、R^1が、水素原子であり、R^2が、メチル基であり、R^3が、水素原子であり、R^4が、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であり、nが、1であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(34) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 6－トリメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(メシチルメチル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 4, 6－トリエチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－

カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 6－ジメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2，3，6－トリメチルベンジル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2，4－ジクロロベンジル)オキシ]－2，3，6－トリメチルベンジル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，3，5，6，－テトラメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，5，6－テトラメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－クロロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロ

キシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ブチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－(ジフルオロメチル)－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

メチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－フェノキシ－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベン

ゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－({4－[(フェニルスルホニル)アミノ]－1－ナフチル}メチル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2－メチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－メチル－4－(2－ペンチニロキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－

ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3，4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2，3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2，3－ジメチル－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2，3－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)-1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－エトキシ－1，7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1，7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－N－[4－(ブタ－2－イニルオキシ)－2，3，6－トリメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチ

ル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－エトキシエタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－プロポキシエタンイミドイル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリルオキシ)エタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(シクロプロピルメトキシ)エタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－8－[(1E)－N－メチルエタンイミドイル]－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(35) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベン

ゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2，4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2，4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフ

チル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3，4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1，7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(36) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，

4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 7－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロ

ジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－7－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(37) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチ

ル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5，6，7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル、

(38) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，3，6－トリメチルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－N－(メシチルメチル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，4，6－トリエチルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，6－ジメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2，6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2，4－ジクロロベンジル)オキシ]－2，6－ジメチルベンジル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オ

キソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 5, 6, －テトラメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，5，6－テトラメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－クロロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ブチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－(ジフルオロメチル)－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロ

キシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

メチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－フェノキシ－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[

b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－({4－[(フェニルスルホニル)アミノ]－1－ナフチル}メチル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2－メチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－メチル－4－(2－ペンチニロキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3－ジメチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2, 3－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)-1－ナ

フチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－エトキシ－1，7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1，7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－N－[4－(ブタ－2－イニルオキシ)－2，3，6－トリメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－エトキシエタンイミドイル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－プロポキシエタンイミドイル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3

ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)ー8ー[(1E)ーNー(アリルオキシ)エタンイミドイル]ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルーNー[(2ーメチルー1ーナフチル)メチル]ー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)ー8ー[(1E)ーNー(シクロプロピルメトキシ)エタンイミドイル]ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルーNー[(2ーメチルー1ーナフチル)メチル]ー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、又は、

(9aS)ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー8ー[(1E)ーNーメチルエタンイミドイル]ーNー[(2ーメチルー1ーナフチル)メチル]ー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(39) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)ー8ーアセチルーNー[4ー(2ーブチニロキシ)ー2, 6ージメチルベンジル]ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)ー8ーアセチルーNー[2, 6ージメチルー4ー(2ーペンチニロキシ)ベンジル]ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)ー8ーアセチルーNー(4ー{[(2, 4ージクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ー2, 6ージメチルベンジル)ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)ー8ーアセチルーNー(4ー{[(2, 4ージクロロー5ーメチルフェニル)スルホニル]アミノ}ー2, 6ージメチルベンジル)ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)ー8ーアセチルー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソーNー(2, 3, 5, 6ーテトラメチルベンジル)ー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，3，5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，3，6－トリメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2，4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチ

ル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2，4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3，4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]

フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(40) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 7－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－7－メチル－1－ナフチ

ル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(41) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩、

(42) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 6－トリメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(メシチルメチル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 4, 6－トリエチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－

カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 6－ジメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2，3，6－トリメチルベンジル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2，4－ジクロロベンジル)オキシ]－2，3，6－トリメチルベンジル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，3，5，6，－テトラメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，5，6－テトラメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－クロロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロ

キシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ブチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－(ジフルオロメチル)－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

メチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－フェノキシ－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベン

ゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－({4－[(フェニルスルホニル)アミノ]－1－ナフチル}メチル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2－メチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－メチル－4－(2－ペンチニロキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－

ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3－ジメチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2, 3－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)-1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－エトキシ－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－N－[4－(ブタ－2－イニルオキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチ

ル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－エトキシエタンイミドイル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－プロポキシエタンイミドイル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリルオキシ)エタンイミドイル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－[(1E)－N－(シクロプロピルメトキシ)エタンイミドイル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－8－[(1E)－N－メチルエタンイミドイル]－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、

(43) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，6－ジメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－

メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a

－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、

(44) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

75

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 7－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチ

ル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6，7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6，8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7，8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－7－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5，6，7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5，6，7－トリフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、

(45) 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ

－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である(1)に記載のセルコスポラミド誘導体、

(46) (1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する医薬組成物、

(47) (1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する、血糖を低下させるための(46)に記載の医薬組成物、

(48) (1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する、糖尿病の治療及び／又は予防のための(46)に記載の医薬組成物、

(49) (1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する、II型糖尿病の治療及び／又は予防のための(46)に記載の医薬組成物、

(50) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルの使用、

(51) 医薬組成物が血糖を低下させるための組成物である(50)に記載の使用、

(52) 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(50)に記載の使用、

(53) 医薬組成物がII型糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(50)に記載の使用、

(54) (1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、血糖を低下させるための方法、

(55) (1)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、疾病の治療及び／又は予防方法、

3.4

(56) 疾病が糖尿病である(55)に記載の方法、

(57) 疾病がII型糖尿病である(55)に記載の方法、

(58) 温血動物がヒトである(54)乃至(57)から選択されるいずれか一項に記載の方法

を挙げることができる。

[0012] 本発明において、「C_1－C_6アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。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－エチルブチル又は2－エチルブチル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基(C_1－C_4アルキル基)であり、より好適には、メチル基、エチル基又はプロピル基であり、更により好適には、メチル基又はエチル基(C_1－C_2アルキル基)であり、R^2、R^3、R^5及び置換基群dにおいては、特に好適には、メチル基である。

[0013] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、置換基群aにおいては、より好適には、フッ素原子である。

[0014] 本発明において、「C_1－C_6ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_6アルキル基」に結合した基である。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-クロロエチル、2-フルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル又は6-ヨードヘキシル基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_4アルキル基」に結合した基(C_1－C_4ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_2アルキル基」に結合した基(C_1－C_2ハロゲン化アルキル基)であり、R^2及び置換基群aにおいては、更

により好適には、ジフルオロメチル基であり、置換基群dにおいては、更により好適には、トリフルオロメチル基である。

[0015] 本発明において、「C_6－C_{10}アリール基」は、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基である。例えば、フェニル、インデニル又はナフチル基であり、好適には、フェニル基又はナフチル基であり、より好適には、ナフチル基である。

[0016] 本発明において、「複素環基」は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含み、更に1又は2個の窒素原子を含有してよく、当該硫黄原子は2個の酸素原子が結合してよい4乃至7員複素環基である。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、ピリミジニル若しくはピラジニル基のような「芳香族複素環基」、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキソラニル若しくはジオキサニル基のような「部分若しくは完全還元型の飽和複素環基」であり、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく（「縮合二環式ヘテロアリール基」）、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、1,3－ジヒドロイソベンゾフラニル、キノリル、1,3－ベンゾジオキソラニル、1，4－ベンゾジオキサニル、インドリル、イソインドリル若しくはインドリニル基であり、好適には、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員複素環基であり、より好適には、ピリジル基、1,3－ベンゾジオキソラニル基又は1，4－ベンゾジオキサニル基であり、更により好適には、3－ピリジル基又は1，4－ベンゾジオキサニル基である。

[0017] 本発明において、「C_3－C_6シクロアルカン」は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン又はシクロヘキサンである。

[0018] 本発明において、「C_3－C_6シクロアルカンと縮環しているフェニル基」は、フェニル基が前記「C_3－C_6シクロアルカン」と縮環している基である。好適には、5，6，7，8－テトラヒドロ－1－ナフチル基又は2，3－ジヒドロ－1H－インダン－4－イル基である

。

[0019] 本発明において、「C_2－C_6アルケニル基」は、前記「C_1－C_6アルキル基」のうち、1個の二重結合を有する炭素数2乃至6個の基である。例えば、エテニル、1－プロペニル、2－プロペニル、1－メチル－2－プロペニル、1－メチル－1－プロペニル、2－メチル－1－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、1－ブテニル、2－ブテニル、1－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、1－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－ペンテニル又は5－ヘキセニル基であり、好適には、炭素数2乃至4個のアルケニル基（C_2－C_4アルケニル基）であり、より好適には、2－プロペニル基である。

[0020] 本発明において、「C_2－C_6アルキニル基」は、前記「C_1－C_6アルキル基」のうち、1個の三重結合を有する炭素数2乃至6個の基である。例えば、エチニル、1－プロピニル、2－プロピニル、1－メチル－2－プロピニル、2－メチル－2－プロピニル、2－エチル－2－プロピニル、1－ブチニル、2－ブチニル、1－メチル－2－ブチニル、2－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、2－ペンチニル、2－メチル－4－ペンチニル又は5－ヘキシニル基であり、好適には、炭素数2乃至4個のアルキニル基（C_2－C_4アルキニル基）であり、より好適には、2－プロピニル基又は2－ブチニル基である。

[0021] 本発明において、「C_1－C_6アルコキシ基」は、前記「C_1－C_6アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。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、2－メチルブトキシ、2－エチルプロポキシ、ネオペントキシ、4－メチルペントキシ又は2，3－ジメチルブトキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基（C_1－C_4アルコキシ基）であり、より好適には、プロポキシ基又はブトキシ基である。

[0022] 本発明において、「C_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_6アルコキシ基」に結合した基である。例えば、

トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブロモメトキシ、フルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-ヨードエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、4-フルオロブトキシ又は6-ヨードヘプチルオキシ基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_4アルコキシ基」に結合した基（C_1－C_4ハロゲン化アルコキシ基）であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_2アルコキシ基」に結合した基（C_1－C_2ハロゲン化アルコキシ基）であり、更により好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0023] 本発明において、「C_2－C_6アルケニルオキシ基」は、前記「C_2－C_6アルケニル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数2乃至6個のアルケニルオキシ基である。例えば、エテニルオキシ、2－プロペニルオキシ、1－プロペニルオキシ、3－ブテニルオキシ、2－ブテニルオキシ、1－ブテニルオキシ又は5－ヘキセニルオキシ基であり、好適には、炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルケニルオキシ基（C_2－C_4アルケニルオキシ基）であり、より好適には、2－プロペニルオキシ基である。

[0024] 本発明において、「C_2－C_6アルキニルオキシ基」は、前記「C_2－C_6アルキニル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数2乃至6個のアルキニルオキシ基である。例えば、エチニルオキシ、2－プロピニルオキシ、1－プロピニルオキシ、3－ブチニロキシ、2－ブチニロキシ、1－ブチニロキシ、2－ペンチニロキシ又は5－ヘキシニルオキシ基であり、好適には、炭素数4乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキニルオキシ基（C_4－C_6アルキニルオキシ基）であり、より好適には、2－ブチニロキシ基又は2－ペンチニロキシ基である。

[0025] 本発明において、「（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基」は、1個の前記「C_1－C_6アルコキシ基」が前記「C_1－C_6アルキル基」に結合した基である。例えば、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、イソブトキシメチル、s－ブトキシメチル、t－ブトキシメチル、2－メトキシエチル、2－エトキシエチル、2－ブトキシエチル、1－ブトキシエチル、1－イソブトキシエチル又は3－イソプロポキシプロピル基であり、好適には、1個の前記「C_1－C_4アルコキシ基」が前記「C_1－C_4アルキル基」に結合した基（（C_1－C_4アルコキシ）－（C_1－C_4アルキ

39

ル)基)であり、より好適には、1個の前記「C_1－C_2アルコキシ基」が前記「C_1－C_2アルキル基」に結合した基(((C_1－C_2アルコキシ)－(C_1－C_2アルキル)基)であり、更により好適には、メトキシメチル基である。

[0026] 本発明において、「(C_2－C_6アルケニルオキシ)－(C_1－C_6アルキル)基」は、1個の前記「C_2－C_6アルケニルオキシ基」が前記「C_1－C_6アルキル基」に結合した基である。例えば、エテニルオキシメチル、2－プロペニルオキシメチル、1－プロペニルオキシメチル、3－ブテニルオキシメチル、5－ヘキセニルオキシメチル、エテニルオキシエチル、2－プロペニルオキシエチル又は2－プロペニルオキシプロピル基であり、好適には、1個の前記「C_2－C_4アルケニルオキシ基」が前記「C_1－C_4アルキル基」に結合した基(((C_2－C_4アルケニルオキシ)－(C_1－C_4アルキル)基)であり、より好適には、2－プロペニルオキシメチル基である。

[0027] 本発明において、「(C_2－C_6アルキニルオキシ)－(C_1－C_6アルキル)基」は、1個の前記「C_2－C_6アルキニルオキシ基」が前記「C_1－C_6アルキル基」に結合した基である。例えば、エチニルオキシメチル、2－プロピニルオキシメチル、1－プロピニルオキシメチル、3－ブチニロキシメチル、2－ブチニロキシメチル、1－ブチニロキシメチル、5－ヘキシニルオキシメチル、2－ペンチニロキシメチル、エチニルオキシプロピル又は2－プロピニルオキシプロピル基であり、好適には、1個の前記「C_4－C_6アルキニルオキシ基」が前記「C_1－C_4アルキル基」に結合した基(((C_4－C_6アルキニルオキシ)－(C_1－C_4アルキル)基)であり、より好適には、2－ブチニロキシメチル基又は2－ペンチニロキシメチル基であり、更により好適には、2－ブチニロキシメチル基である。

[0028] 本発明において、「C_1－C_6アルキルチオ基」は、前記「C_1－C_6アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基である。例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s－ブチルチオ、t－ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2－メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1－エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ又は2－エチルブチルチオ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基(C_1－C_4アルキルチオ基)であり、より好適には、プロピルチオ基又はブチルチオ基である。

[0029] 本発明において、「C_2－C_7アルキルカルボニル基」は、前記「C_1－C_6アルキル基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、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、バレリル又はイソバレリル基であり、好適には、前記「C_1－C_4アルキル基」がカルボニル基に結合した基（C_2－C_5アルキルカルボニル基）であり、より好適には、アセチル基又はプロピオニル基（C_2－C_3アルキルカルボニル基）であり、更により好適には、アセチル基である。

[0030] 本発明において、「C_4－C_7シクロアルキルカルボニル基」は、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基又はシクロヘキシルカルボニル基である。好適には、シクロプロピルカルボニル基である。

[0031] 本発明において、「C_2－C_7アルキルカルボニルオキシ基」は、前記「C_2－C_7アルキルカルボニル基」が酸素原子に結合した基である。例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、ピバロイルオキシ、バレリルオキシ又はイソバレリルオキシ基であり、好適には、前記「C_2－C_5アルキルカルボニル基」が酸素原子に結合した基（C_2－C_5アルキルカルボニルオキシ基）であり、より好適には、アセチルオキシ基又はプロピオニルオキシ基（C_2－C_3アルキルカルボニルオキシ基）であり、更により好適には、アセチルオキシ基である。

[0032] 本発明において、「C_2－C_7アルコキシカルボニル基」は、前記「C_1－C_6アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、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、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソ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、ペントキシカルボニル、2－メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4－メチルペントキシカルボニル、1，1－ジメチルブトキシカルボニル、1，2－ジメチルブトキシカルボニル又は2，3－ジメチルブトキシカルボニル基であり、好適には、前記「C_1－C_4アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基（C_2－C_5アルコキシカルボニル基）であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基（C_2－C_3アルコキシカルボニル基）であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0033] 本発明において、「モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基」は、1個の前記「C_1－C_6アルキ

ル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s－ブチルアミノ、t－ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2－メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ又は2－エチルブチルアミノ基であり、好適には、1個の前記「C_1－C_4アルキル基」がアミノ基に結合した基（モノ－C_1－C_4アルキルアミノ基）であり、より好適には、メチルアミノ基又はエチルアミノ基（モノ－C_1－C_2アルキルアミノ基）であり、更により好適には、メチルアミノ基である。

[0034] 本発明において、「ジ－（C_1－C_6アルキル）アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「C_1－C_6アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N－エチル－N－メチルアミノ、N－メチル－N－プロピルアミノ、N－イソプロピル－N－メチルアミノ、N－ブチル－N－メチルアミノ、N－イソブチル－N－メチルアミノ、N－メチル－N－ペンチルアミノ又はN－エチル－N－イソペンチルアミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「C_1－C_4アルキル基」がアミノ基に結合した基（ジ－（C_1－C_4アルキル）アミノ基）であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はN－エチル－N－メチルアミノ基（ジ－（C_1－C_2アルキル）アミノ基）であり、更により好適には、ジメチルアミノ基である。

[0035] 本発明において、「モノ－（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基」は、1個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基である。例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、s－ブチルアミノカルボニル、t－ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、2－メチルブチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、1－エチルプロピルアミノカルボニル又は2－エチルブチルアミノカルボニル基であり、好適には、1個の前記「C_1－C_4アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基（モノ－（C_1－C_4アルキル）アミノカルボニル基）であり、より好適には、メチルアミノカルボニル基又はエチルアミノカルボニル基（モノ－（C_1－C_2アル

キル)アミノカルボニル基)であり、更により好適には、メチルアミノカルボニル基である。

[0036] 本発明において、「ジー(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基」は、同一又は異なる2個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基である。例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、N－エチル－N－メチルアミノカルボニル、N－メチル－N－プロピルアミノカルボニル、N－イソプロピル－N－メチルアミノカルボニル、N－ブチル－N－メチルアミノカルボニル又はN－エチル－N－イソペンチルアミノカルボニル基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「C_1－C_4アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基(ジー(C_1－C_4アルキル)アミノカルボニル基)であり、より好適には、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基又はN－エチル－N－メチルアミノカルボニル基(ジー(C_1－C_2アルキル)アミノカルボニル基)であり、更により好適には、ジメチルアミノカルボニル基である。

[0037] 本発明において、「モノー(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基」は、1個の前記「モノー(C_1－C_6アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基である。例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、プロピルアミノカルボニルオキシ、イソプロピルアミノカルボニルオキシ、ブチルアミノカルボニルオキシ、イソブチルアミノカルボニルオキシ、s－ブチルアミノカルボニルオキシ、t－ブチルアミノカルボニルオキシ、ペンチルアミノカルボニルオキシ又は2－エチルブチルアミノカルボニルオキシ基であり、好適には、1個の前記「C_1－C_4アルキルアミノ基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基(モノー(C_1－C_4アルキル)アミノカルボニルオキシ基)であり、より好適には、メチルアミノカルボニルオキシ基又はエチルアミノカルボニルオキシ基(モノー(C_1－C_2アルキル)アミノカルボニルオキシ基)であり、更により好適には、メチルアミノカルボニルオキシ基である。

[0038] 本発明において、「ジー(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基」は、1個の前記「ジー(C_1－C_6アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基である。例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオ

キシ、ジプロピルアミノカルボニルオキシ、ジイソプロピルアミノカルボニルオキシ、ジブチルアミノカルボニルオキシ、N－エチル－N－メチルアミノカルボニルオキシ、N－メチル－N－プロピルアミノカルボニルオキシ、N－イソプロピル－N－メチルアミノカルボニルオキシ、N－ブチル－N－メチルアミノカルボニルオキシ、N－イソブチル－N－メチルアミノカルボニルオキシ、N－メチル－N－ペンチルアミノカルボニルオキシ又はN－エチル－N－イソペンチルアミノカルボニルオキシ基であり、好適には、1個の前記「ジ－(C_1－C_4アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基(ジ－(C_1－C_4アルキル)アミノカルボニルオキシ基)であり、より好適には、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基又はN－エチル－N－メチルアミノカルボニルオキシ基(ジ－(C_1－C_2アルキル)アミノカルボニルオキシ基)であり、更により好適には、ジメチルアミノカルボニルオキシ基である。

[0039] 本発明において、「モノ－C_2－C_7アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、s－ブチルカルボニルアミノ、t－ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ又は2－エチルブチルカルボニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「C_1－C_4アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基(モノ－C_2－C_5アルキルカルボニルアミノ基)であり、より好適には、アセトアミド基又はエチルカルボニルアミノ基(モノ－C_2－C_3アルキルカルボニルアミノ基)であり、更により好適には、アセトアミド基である。

[0040] 本発明において、「モノ－C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、t－ブチルスルホニルアミノ又は2－エチルブチルスルホニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「C_1－C_4アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基(モノ－C_1－C_4アルキルスルホニルアミノ基)であり、より好適には、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基(モノ－C_1－C_2アルキルスルホニルアミノ基)であり、更により好適には、メチルスルホ

ニルアミノ基である。

[0041] 本発明において、「C_3－C_6シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、好適には、シクロプロピル基である。

[0042] 本発明において、「置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基」は、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよい前記「C_6－C_{10}アリール基」である。好適には、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群aから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基を示し、より好適には、置換基群eから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群eから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基を示し、更により好適には、2位及び6位がC_1－C_3アルキル基で置換されていて更に(3位、4位及び／又は5位)が[C_1－C_3アルキル基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシメチル基、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基並びに(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルスルホニルアミノ基]から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニル基;1－ナフチル基;(2位、3位若しくは4位)が[ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_7アルコキシカルボニル基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基並びに(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;(2位及び3位若しくは2位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基並びに(フッ素原子及び塩素原子)から選択される1個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基]から独立に選択される2個の基で

42

置換されている1－ナフチル基;又は(2位、3位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基及びC_2－C_6アルキニルオキシ基]から独立に選択される3個の基で置換されている1－ナフチル基;を示し、特に好適には、5位及び6位がメチル基で置換されていて更に2位及び3位がC_1－C_3アルキル基で置換されているフェニル基;2位及び6位がメチル基で置換されていて更に4位が[2－ブチニロキシ基、2－ペンチニロキシ基、(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノ基及び(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されていてまた更に3位がメチル基で置換されていてもよいフェニル基;1－ナフチル基;2位若しくは3位が(メチル基及びエチル基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;4位が(フッ素原子、4－クロロフェニルオキシ基、3－クロロフェニルオキシ基、2, 4－ジクロロフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、4－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－クロロフェニルメチルオキシ基及び2, 4－ジフルオロフェニルメチルオキシ基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;2位及び4位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は2位及び3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されていて更に4位がメチル基で置換されていてもよい1－ナフチル基;を示し、最も好適には、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されている1－ナフチル基を示す。

[0043] 本発明において、また、「置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基」は、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基を示し、より好適には、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基を示し、更により好適には、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基

を示す。

[0044] 本発明において、「置換基群bから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよい複素環基」は、置換基群bから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよい前記「複素環基」である。好適には、置換基群bから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいピリジル基、1,3－ベンゾジオキソラニル基又は1，4－ベンゾジオキサニル基を示す。

[0045] 本発明において、「置換基群bから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC_3－C_6シクロアルカンと縮環しているフェニル基」は、置換基群bから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい前記「C_3－C_6シクロアルカンと縮環しているフェニル基」である。好適には、置換基群bから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい5，6，7，8－テトラヒドロ－1－ナフチル基又は2，3－ジヒドロ－1H－インダン－4－イル基を示す。

[0046] 本発明において、「置換基群cから選択される1個の基で置換されているC_1－C_6アルキル基」は、置換基群cから選択される1個の基で置換されている前記「C_1－C_6アルキル基」である。好適には、シクロプロピルメチル基である。

[0047] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基であり、より好適には、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基であり、更により好適には、4－クロロフェニルオキシ基、3－クロロフェニルオキシ基又は2，4－ジクロロフェニルオキシ基である。

[0048] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルチオ基である。

[0049] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシメチル基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシメチル基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルオキシメチル基である。

[0050] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基であり、より好適には、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基又は(フッ素原子及び塩素原子)から選択される1個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基であり、更により好適には、フェニルメチルオキシ基、4－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－クロロフェニルメチルオキシ基又は2，4－ジフルオロフェニルメチルオキシ基である。

[0051] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオメチル基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオメチル基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルチオメチル基である。

[0052] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニル基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニル基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニル基である。

[0053] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されて

いてもよいフェニルカルボニルアミノ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基である。

[0054] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基であり、より好適には、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルスルホニルアミノ基又は(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基であり、更により好適には、(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノ基又は(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニルアミノ基である。

[0055] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルオキシ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルオキシ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルオキシ基である。

[0056] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニルアミノ基」は、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニルアミノ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニルアミノ基である。

[0057] 本発明において、「置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルアミノ基」は、置換基群dから独立に選択される1

乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルアミノ基である。好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルアミノ基である。

[0058] 本発明において、「1個のカルボキシル基で置換されているC_1－C_6アルキル基」は、1個のカルボキシル基で置換されている前記「C_1－C_6アルキル基」である。好適には、2－カルボキシルエチル基である。

[0059] 本発明において、「1個のC_2－C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルキル基」は、1個の前記「C_2－C_7アルコキシカルボニル基」で置換されている前記「C_1－C_6アルキル基」である。好適には、2－(メトキシカルボニル)エチル基である。

[0060] 本発明において、「1個のC_2－C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルコキシ基」は、1個の前記「C_2－C_7アルコキシカルボニル基」で置換されている前記「C_1－C_6アルコキシ基」である。好適には、2－(メトキシカルボニル)エトキシ基である。

[0061] 本発明において、「1個のジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルコキシ基」は、1個の前記「ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基」で置換されている前記「C_1－C_6アルコキシ基」である。好適には、2－(ジメチルアミノカルボニル)エトキシ基である。

[0062] 本発明において、好適な一般式(I)は、一般式(Ia)である。

[0063] 本発明において、好適なXは、酸素原子又は式＝N－O－R^5で表わされる基(好適なR^5は、メチル基、エチル基、プロピル基、2－プロペニル基又はシクロプロピルメチル基である。)であり、より好適なXは、酸素原子である。

[0064] 本発明において、好適なR^1は、水素原子である。

[0065] 本発明において、好適なR^2は、水素原子、メチル基、エチル基又はジフルオロメチル基であり、より好適なR^2は、メチル基である。

[0066] 本発明において、好適なR^3は、水素原子である。

[0067] 本発明において、好適なR^4は、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群aから独立に選択される1乃至3個の基で置

換されていてもよい1－ナフチル基であり、より好適なR^4は、置換基群eから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群eから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であり、更により好適なR^4は、2位及び6位がC_1－C_3アルキル基で置換されていて更に(3位、4位及び／又は5位)が[C_1－C_3アルキル基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシメチル基、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基並びに(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルスルホニルアミノ基]から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニル基;1－ナフチル基;(2位、3位若しくは4位)が[ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_7アルコキシカルボニル基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基並びに(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;(2位及び3位若しくは2位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基並びに(フッ素原子及び塩素原子)から選択される1個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基]から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は(2位、3位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基及びC_2－C_6アルキニルオキシ基]から独立に選択される3個の基で置換されている1－ナフチル基;であり、特に好適なR^4は、5位及び6位がメチル基で置換されていて更に2位及び3位がC_1－C_3アルキル基で置換されているフェニル基;2位及び6位がメチル基で置換されていて更に4位が[2－ブチニロキシ基、2－ペンチニロキシ基、(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノ基及び(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されていてまた更に3位がメチル基で置換されていてもよいフェニル基;1－ナフチル基;2位若しくは3位が(メチル基及びエチル基)

45

から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;4位が(フッ素原子、4－クロロフェニルオキシ基、3－クロロフェニルオキシ基、2, 4－ジクロロフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、4－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－クロロフェニルメチルオキシ基及び2, 4－ジフルオロフェニルメチルオキシ基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;2位及び4位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は2位及び3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されていて更に4位がメチル基で置換されていてもよい1－ナフチル基;であり、最も好適なR^4は、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されている1－ナフチル基である。

[0068] 本発明において、また、好適なR^4は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であり、より好適なR^4は、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であり、更により好適なR^4は、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基である。

[0069] 本発明において、好適なnは1である。

[0070] 本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、全ての異性体(ケト－エノール異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)を有する。

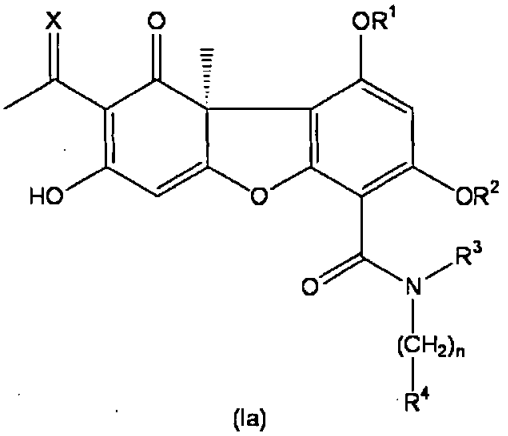
[0071] 本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0072] 本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、その分子内に二重結合が存在するので、種々の幾何異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

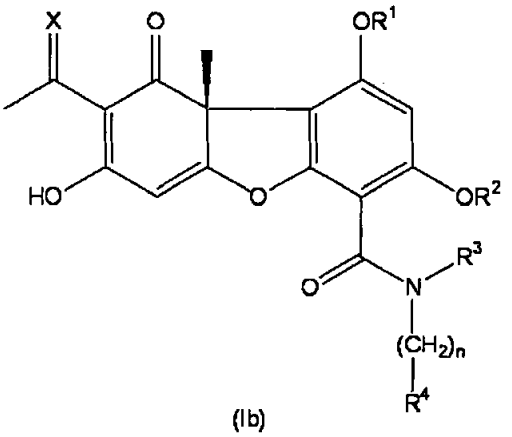
[0073] 上記のような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0074] 一般式(Ia)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、一般式(Ib)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルより好適である。

[0075] [化3]



(Ia)



(Ib)

[0076] 「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基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。

[0077] 塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃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、燐酸塩のような無機酸塩;メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなアルキルスルホン酸塩;トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなハロゲン化アルキルスルホン酸塩;ベン

46

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；又は、酢酸塩、りんご酸塩、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、マレイン酸塩のような有機酸塩を挙げることができ、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩、無機酸塩又は有機酸塩である。

[0078] 一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；又は、アルミニウム塩、鉄塩のような金属塩を挙げることができ、最も好適には、アルカリ金属塩である。

[0079] 本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、大気中に放置したり精製あるいは調製工程で水分を吸収し、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の塩に包含される。

[0080] 本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0081] 上記における「エステル」とは、本発明の化合物(I)が、ヒドロキシ基を有し、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、「ヒドロキシ基のエステル」を挙げることができ、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。好適には、エステル残基が「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。

[0082] 「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

[0083] 「ヒドロキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル基、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「アルキルカルボニル基」(好適には、前記「C_2－C_7アルキルカルボニル基」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C_1－C_6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C_1－C_6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C_2－C_7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「アリールカルボニル基」；前記「C_2－C_7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－(C_1－C_6アルキル)シリル基で置換されたC_2－C_7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－(C_1－C_6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(C_1－C_6アルキル)ジアリールシリル又はジ－(C_1－C_6アルキル)アリールシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル

47

、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C_1－C_6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C_1－C_6アルコキシC_1－C_6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C_1－C_6ハロゲン化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C_1－C_6アルコキシエチル基、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C_1－C_6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C_1－C_6アルキル、C_1－C_6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C_1－C_6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又は2個のC_1－C_6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」であり、好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0084] 「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。

[0085] 「ヒドロキシ基のエステル」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、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－ホルミルオキシ「C_1－C_6アルキル基」又は1－（「アルキルカルボニル」オキシ）「C_1－C_6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）「C_1－C_6アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1－（「アリールカルボニル」オキシ）「C_1－C_6アルキル基」等の1－（アシルオキシ）「C_1－C_6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(C_2－C_7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C_1－C_6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」;「アルキルカルボニル基」;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

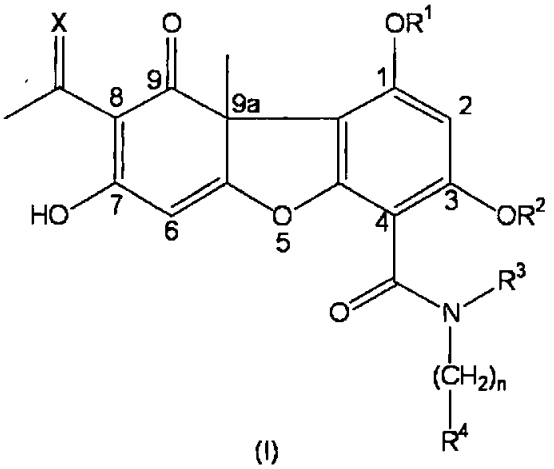
イル、4－トルオイルのようなC_1－C_6アルキル化アリールカルボニル基、4－アニソイルのようなC_1－C_6アルコキシ化アリールカルボニル基、4－ニトロベンゾイル、2－ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2－(メトキシカルボニル)ベンゾイルのようなC_2－C_7アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4－フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等のアリールカルボニル基;「コハク酸のハーフエステル塩残基」;「燐酸エステル塩残基」;「アミノ酸等のエステル形成残基」;カルバモイル基;1又は2個のC_1－C_6アルキル基で置換されたカルバモイル基;及び、ピバロイ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」である。

[0086] 「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」を有する「ヒドロキシ基のエステル」化合物を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985、医薬品の開発 7巻 分子設計 廣川書店 1990年発行等に記載されている。本化合物としては、例えば、アセテート、ピバロエート、ベンゾエート等が挙げられる。

[0087] 本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、好適には、本発明の一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩である。

[0088] 本発明の一般式(I)を有する化合物の位置番号のつけ方は以下の通りである。

[0089] [化4]



(I)

[0090] 本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1乃至表3

に示す化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。

[0091] 下記表1乃至表3における、略号の意味は以下のとおりである。即ち、

Meはメチル基を表し、

Etはエチル基を表し、

nPrはノルマルプロピル基を表し、

iPrはイソプロピル基を表し、

cPrはシクロプロピル基を表し、

nBuはノルマルブチル基を表し、

Phはフェニル基を表し、

1－Naphは1－ナフチル基を表し、

4－F－C_6H_4は4－フルオロフェニル基を表し、

2, 3－di－F－C_6H_3は2, 3－ジフルオロフェニル基を表し、

2, 4－di－Me－1－Naphは2, 4－ジメチル－1－ナフチル基を表し、

2－Et－4－Me－1－Naphは2－エチル—4－メチル－1－ナフチル基を表し、

3－F－2－Me－1－Naphは3－フルオロ—2－メチル－1－ナフチル基を表し、

4－$NHSO_2$(2, 4－di－Cl－C_6H_3)－C_6H_4は4－(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノフェニル基を表し、

2, 3, 4－tri－F－C_6H_2は2, 3, 4－トリフルオロフェニル基を表し、

3－Cl－2, 6－di－F－C_6H_2は3－クロロ－2, 6－ジフルオロフェニル基を表し、

2, 3, 4, 6－tetra－F－C_6Hは2, 3, 4, 6－テトラフルオロフェニル基を表し、

4－OCH_2(2, 4－di－Cl－C_6H_3)－2, 3, 6－tri－Me－C_6Hは

4－(2, 4－ジクロロフェニル)メチルオキシ－2, 3, 6－トリメチルフェニル基を表し、

2, 3, 4, 5, 6－tetra－F－C_6は2, 3, 4, 5, 6－ペンタフルオロフェニル基を表し、

2－($CH=CH_2$)－1－Naphは2－ビニル－1－ナフチル基を表し、

CCは炭素—炭素三重結合を表し、

4－Pyは4－ピリジル基を表し、

Ph(A)は5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1－ナフチル基を表し、

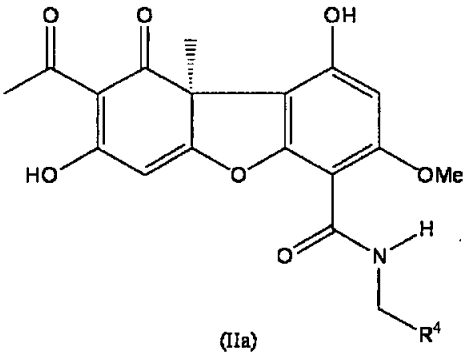
Ph(B)は2, 3－ジヒドロ－1H－インダン－4－イル基を表し、

Ph(C)は2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－5－イル基を表し、

Ph(D)は1,3－ベンゾジオキソラン－4－イル基を表す。

[0092] （表1）

[0093] [化5]



(IIa)

[0094]

化合物番号	R^4
1-1	C_6H_5
1-2	4-F-C_6H_4
1-3	3-F-C_6H_4
1-4	2-F-C_6H_4
1-5	4-Cl-C_6H_4
1-6	3-Cl-C_6H_4
1-7	2-Cl-C_6H_4
1-8	4-Br-C_6H_4
1-9	3-Br-C_6H_4
1-10	2-Br-C_6H_4
1-11	4-Me-C_6H_4
1-12	3-Me-C_6H_4
1-13	2-Me-C_6H_4

1-14 4-Et-C_6H_4

1-15 3-Et-C_6H_4

1-16 2-Et-C_6H_4

1-17 4-OMe-C_6H_4

1-18 3-OMe-C_6H_4

1-19 2-OMe-C_6H_4

1-20 4-OEt-C_6H_4

1-21 3-OEt-C_6H_4

1-22 2-OEt-C_6H_4

1-23 4-OPh-C_6H_4

1-24 3-OPh-C_6H_4

1-25 2-OPh-C_6H_4

1-26 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-C_6H_4

1-27 2,3-di-F-C_6H_3

1-28 2,4-di-F-C_6H_3

1-29 2,5-di-F-C_6H_3

1-30 2,6-di-F-C_6H_3

1-31 3,4-di-F-C_6H_3

1-32 3,5-di-F-C_6H_3

1-33 2,3-di-Cl-C_6H_3

1-34 2,4-di-Cl-C_6H_3

1-35 2,5-di-Cl-C_6H_3

1-36 2,6-di-Cl-C_6H_3

1-37 3,4-di-Cl-C_6H_3

1-38 3,5-di-Cl-C_6H_3

1-39 2,3-di-Me-C_6H_3

1-40 2,4-di-Me-C_6H_3

1-41 2,5-di-Me-C_6H_3

1-42 2,6-di-Me-C_6H_3

1-43 3,4-di-Me-C_6H_3

1-44 3,5-di-Me-C_6H_3

1-45 2-Cl-3-F-C_6H_3

1-46 3-Cl-2-F-C_6H_3

1-47 2-Br-3-F-C_6H_3

1-48 3-Br-2-F-C_6H_3

1-49 2-F-3-Me-C_6H_3

1-50 3-F-2-Me-C_6H_3

1-51 2-Cl-3-Me-C_6H_3

1-52 3-Cl-2-Me-C_6H_3

1-53 2-I-3-Me-C_6H_3

1-54 3-I-2-Me-C_6H_3

1-55 2-F-5-NO_2-C_6H_3

1-56 5-F-2-NO_2-C_6H_3

1-57 2,3,4-tri-F-C_6H_2

1-58 2,3,5-tri-F-C_6H_2

1-59 2,3,6-tri-F-C_6H_2

1-60 2,4,5-tri-F-C_6H_2

1-61 2,4,6-tri-F-C_6H_2

1-62 2,3,4-tri-Me-C_6H_2

1-63 2,3,5-tri-Me-C_6H_2

1-64 2,3,6-tri-Me-C_6H_2

1-65 2,4,5-tri-Me-C_6H_2

1-66 2,4,6-tri-Me-C_6H_2

1-67 2,3,6-tri-Et-C_6H_2

1-68 2,4,6-tri-Et-C_6H_2

1-69 3-Cl-2,6-di-F-C_6H_2

51

1-70 2,3-di-F-4-Me-C_6H_2

1-71 2,6-di-Me-4-F-C_6H_2

1-72 6-Cl-2-F-3-Me-C_6H_2

1-73 2,3-di-Me-4-OMe-C_6H_2

1-74 2,5-di-Me-4-OMe-C_6H_2

1-75 2,6-di-Me-4-OnPr-C_6H_2

1-76 2,6-di-Me-4-(OCH_2-CC-Me)-C_6H_2

1-77 2,6-di-Me-4-(OCH_2-CC-Et)-C_6H_2

1-78 2,6-di-Me-4-$NHSO_2$Me-C_6H_2

1-79 2,6-di-Me-4-$NHSO_2$Et-C_6H_2

1-80 2,6-di-Me-4-$NHSO_2$nPr-C_6H_2

1-81 4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-82 4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-83 2,6-di-Me-4-NHCOPh-C_6H_2

1-84 4-NHCO(4-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-85 4-NHCO(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-86 4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-87 2,6-di-Me-4-$NHSO_2$Ph-C_6H_2

1-88 4-$NHSO_2$(4-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-89 4-$NHSO_2$(3-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-90 4-$NHSO_2$(2-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-91 4-$NHSO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-92 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-93 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-5-Me-C_6H_2)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-94 4-CH_2O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-95 4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-96 4-CH_2O(2,4-di-Cl-5-Me-C_6H_2)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-97 4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-98 4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-99 4-S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-100 4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-101 4-CH_2S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-102 4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-103 4-CO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-104 4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-105 4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-106 4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-107 4-NHCO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-108 4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-109 4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-110 4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

1-111 2,3,4,6-tetra-F-C_6H

1-112 2,3,5,6-tetra-F-C_6H

1-113 2,3,4,6-tetra-Cl-C_6H

1-114 2,3,5,6-tetra-Cl-C_6H

1-115 2,3,4,6-tetra-Me-C_6H

1-116 2,3,5,6-tetra-Me-C_6H

1-117 2,3,4,6-tetra-Et-C_6H

1-118 2,3,5,6-tetra-Et-C_6H

1-119 2-Et-3,5,6-tri-Me-C_6H

1-120 3-Et-2,5,6-tri-Me-C_6H

1-121 2-nPr-3,5,6-tri-Me-C_6H

1-122 3-nPr-2,5,6-tri-Me-C_6H

1-123 3-nBu-2,5,6-tri-Me-C_6H

1-124 4-nBu-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-125 2,3-di-Et-5,6-di-Me-C_6H

52

1-126 2,5-di-Et-3,6-di-Me-C_6H

1-127 2-Br-3,5,6-tri-Me-C_6H

1-128 3-Br-2,5,6-tri-Me-C_6H

1-129 3-CO_2Me-2,5,6-tri-Me-C_6H

1-130 3-CO_2H-2,5,6-tri-Me-C_6H

1-131 4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-132 4-OnPr-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-133 4-OPh-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-134 4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-135 4-(OCH_2-CC-Et)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-136 4-CH_2OH-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-137 4-CH_2OnPr-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-138 4-CH_2OPh-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-139 4-(CH_2OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-140 4-(CH_2OCH_2-CC-Et)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-141 4-CO_2Me-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-142 4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-143 4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-144 4-S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-145 4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-146 4-CH_2O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-147 4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-148 4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-149 4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-150 4-CH_2S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-151 4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-152 4-CO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-153 4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-154 4-NHCO(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-155 4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-156 4-$NHSO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-157 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-158 4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-159 4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-160 4-$NHCO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-161 4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-162 4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-163 4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-164 2,3,4,5,6-pent-F-C_6

1-165 2,3,4,5,6-pent-Cl-C_6

1-166 2,3,4,5,6-pent-Me-C_6

1-167 2,3,4,5,6-pent-Et-C_6

1-168 4-OH-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-169 4-OnPr-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-170 4-OPh-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-171 4-OCH_2Ph-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-172 4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-173 4-(OCH_2-CC-Et)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-174 4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-175 4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-176 4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-177 4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-178 4-S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-179 4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-180 4-CH_2O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-181 4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

53

1-182 4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-183 4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-184 4-CH_2S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-185 4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-186 4-CO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-187 4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-188 4-NHCO(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-189 4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-190 4-$NHSO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-191 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-192 4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-193 4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-194 4-$NHCO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-195 4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-196 4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-197 4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

1-198 4-CO_2Me-2,3,6-tri-Me-C_6H

1-199 1-Naph

1-200 2-Naph

1-201 2-F-1-Naph

1-202 3-F-1-Naph

1-203 4-F-1-Naph

1-204 2-Cl-1-Naph

1-205 3-Cl-1-Naph

1-206 4-Cl-1-Naph

1-207 2-Br-1-Naph

1-208 3-Br-1-Naph

1-209 4-Br-1-Naph

1-210 2-Me-1-Naph

1-211 3-Me-1-Naph

1-212 4-Me-1-Naph

1-213 2-Et-1-Naph

1-214 3-Et-1-Naph

1-215 4-Et-1-Naph

1-216 2-nPr-1-Naph

1-217 3-nPr-1-Naph

1-218 4-nPr-1-Naph

1-219 2-iPr-1-Naph

1-220 3-iPr-1-Naph

1-221 4-iPr-1-Naph

1-222 2-nBu-1-Naph

1-223 3-nBu-1-Naph

1-224 4-nBu-1-Naph

1-225 2-CH_2F-1-Naph

1-226 3-CH_2F-1-Naph

1-227 4-CH_2F-1-Naph

1-228 2-CHF_2-1-Naph

1-229 3-CHF_2-1-Naph

1-230 4-CHF_2-1-Naph

1-231 2-CF_3-1-Naph

1-232 3-CF_3-1-Naph

1-233 4-CF_3-1-Naph

1-234 2-CH_2CH_2F-1-Naph

1-235 3-CH_2CH_2F-1-Naph

1-236 4-CH_2CH_2F-1-Naph

1-237 2-CH_2CHF_2-1-Naph

54

1-238 3-CH_2CHF_2-1-Naph

1-239 4-CH_2CHF_2-1-Naph

1-240 2-CH_2CF_3-1-Naph

1-241 3-CH_2CF_3-1-Naph

1-242 4-CH_2CF_3-1-Naph

1-243 2-CH_2Cl-1-Naph

1-244 3-CH_2Cl-1-Naph

1-245 4-CH_2Cl-1-Naph

1-246 2-$CHCl_2$-1-Naph

1-247 3-$CHCl_2$-1-Naph

1-248 4-$CHCl_2$-1-Naph

1-249 2-CCl_3-1-Naph

1-250 3-CCl_3-1-Naph

1-251 4-CCl_3-1-Naph

1-252 2-CH_2CH_2Cl-1-Naph

1-253 3-CH_2CH_2Cl-1-Naph

1-254 4-CH_2CH_2Cl-1-Naph

1-255 2-CH_2CHCl_2-1-Naph

1-256 3-CH_2CHCl_2-1-Naph

1-257 4-CH_2CHCl_2-1-Naph

1-258 2-CH_2CCl_3-1-Naph

1-259 3-CH_2CCl_3-1-Naph

1-260 4-CH_2CCl_3-1-Naph

1-261 2-$(CH{=}CH_2)$-1-Naph

1-262 3-$(CH{=}CH_2)$-1-Naph

1-263 4-$(CH{=}CH_2)$-1-Naph

1-264 2-$[CH{=}C(CH_3)_2]$-1-Naph

1-265 3-$[CH{=}C(CH_3)_2]$-1-Naph

1-266 4-[CH=C(CH_3)$_2$]-1-Naph

1-267 2-OMe-1-Naph

1-268 3-OMe-1-Naph

1-269 4-OMe-1-Naph

1-270 2-OEt-1-Naph

1-271 3-OEt-1-Naph

1-272 4-OEt-1-Naph

1-273 2-OnPr-1-Naph

1-274 3-OnPr-1-Naph

1-275 4-OnPr-1-Naph

1-276 2-OiPr-1-Naph

1-277 3-OiPr-1-Naph

1-278 4-OiPr-1-Naph

1-279 2-OnBu-1-Naph

1-280 3-OnBu-1-Naph

1-281 4-OnBu-1-Naph

1-282 2-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph

1-283 3-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph

1-284 4-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph

1-285 2-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph

1-286 3-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph

1-287 4-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph

1-288 2-CH_2OMe-1-Naph

1-289 3-CH_2OMe-1-Naph

1-290 4-CH_2OMe-1-Naph

1-291 2-OH-1-Naph

1-292 3-OH-1-Naph

1-293 4-OH-1-Naph

55

1-294 2-CO_2H-1-Naph

1-295 3-CO_2H-1-Naph

1-296 4-CO_2H-1-Naph

1-297 2-(C=O)Me-1-Naph

1-298 3-(C=O)Me-1-Naph

1-299 4-(C=O)Me-1-Naph

1-300 2-(C=O)Et-1-Naph

1-301 3-(C=O)Et-1-Naph

1-302 4-(C=O)Et-1-Naph

1-303 2-(C=O)nPr-1-Naph

1-304 3-(C=O)nPr-1-Naph

1-305 4-(C=O)nPr-1-Naph

1-306 2-(C=O)cPr-1-Naph

1-307 3-(C=O)cPr-1-Naph

1-308 4-(C=O)cPr-1-Naph

1-309 2-O(C=O)Me-1-Naph

1-310 3-O(C=O)Me-1-Naph

1-311 4-O(C=O)Me-1-Naph

1-312 2-O(C=O)Et-1-Naph

1-313 3-O(C=O)Et-1-Naph

1-314 4-O(C=O)Et-1-Naph

1-315 2-O(C=O)nPr-1-Naph

1-316 3-O(C=O)nPr-1-Naph

1-317 4-O(C=O)nPr-1-Naph

1-318 2-CO_2Me-1-Naph

1-319 3-CO_2Me-1-Naph

1-320 4-CO_2Me-1-Naph

1-321 2-CO_2Et-1-Naph

1-322 3-CO_2Et-1-Naph

1-323 4-CO_2Et-1-Naph

1-324 2-CO_2nPr-1-Naph

1-325 3-CO_2nPr-1-Naph

1-326 4-CO_2nPr-1-Naph

1-327 2-NH_2-1-Naph

1-328 3-NH_2-1-Naph

1-329 4-NH_2-1-Naph

1-330 2-CONHMe-1-Naph

1-331 3-CONHMe-1-Naph

1-332 4-CONHMe-1-Naph

1-333 2-CONHEt-1-Naph

1-334 3-CONHEt-1-Naph

1-335 4-CONHEt-1-Naph

1-336 2-$CONMe_2$-1-Naph

1-337 3-$CONMe_2$-1-Naph

1-338 4-$CONMe_2$-1-Naph

1-339 2-$CONEt_2$-1-Naph

1-340 3-$CONEt_2$-1-Naph

1-341 4-$CONEt_2$-1-Naph

1-342 2-O(C=O)NHMe-1-Naph

1-343 3-O(C=O)NHMe-1-Naph

1-344 4-O(C=O)NHMe-1-Naph

1-345 2-O(C=O)NHEt-1-Naph

1-346 3-O(C=O)NHEt-1-Naph

1-347 4-O(C=O)NHEt-1-Naph

1-348 2-O(C=O)NMe_2-1-Naph

1-349 3-O(C=O)NMe_2-1-Naph

1-350 4-O(C=O)NMe$_2$-1-Naph

1-351 2-O(C=O)NEt$_2$-1-Naph

1-352 3-O(C=O)NEt$_2$-1-Naph

1-353 4-O(C=O)NEt$_2$-1-Naph

1-354 2-NHCOMe-1-Naph

1-355 3-NHCOMe-1-Naph

1-356 4-NHCOMe-1-Naph

1-357 2-NHCOEt-1-Naph

1-358 3-NHCOEt-1-Naph

1-359 4-NHCOEt-1-Naph

1-360 2-NHSO$_2$Me-1-Naph

1-361 3-NHSO$_2$Me-1-Naph

1-362 4-NHSO$_2$Me-1-Naph

1-363 2-NHSO$_2$Et-1-Naph

1-364 3-NHSO$_2$Et-1-Naph

1-365 4-NHSO$_2$Et-1-Naph

1-366 2-CN-1-Naph

1-367 3-CN-1-Naph

1-368 4-CN-1-Naph

1-369 2-NO$_2$-1-Naph

1-370 3-NO$_2$-1-Naph

1-371 4-NO$_2$-1-Naph

1-372 2-CONH$_2$-1-Naph

1-373 3-CONH$_2$-1-Naph

1-374 4-CONH$_2$-1-Naph

1-375 2-CH$_2$CH$_2$CO$_2$H-1-Naph

1-376 3-CH$_2$CH$_2$CO$_2$H-1-Naph

1-377 2-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CO$_2$H-1-Naph

1-378 3-$CH_2CH_2CH_2CO_2H$-1-Naph

1-379 2-$CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph

1-380 3-$CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph

1-381 2-$CH_2CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph

1-382 3-$CH_2CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph

1-383 2-$CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

1-384 3-$CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

1-385 2-$CH_2CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

1-386 3-$CH_2CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

1-387 2-OCH_2CO_2Me-1-Naph

1-388 3-OCH_2CO_2Me-1-Naph

1-389 2-$OCH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph

1-390 3-$OCH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph

1-391 2-OCH_2CO_2Et-1-Naph

1-392 3-OCH_2CO_2Et-1-Naph

1-393 2-$OCH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

1-394 3-$OCH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

1-395 2-OCH_2CONMe_2-1-Naph

1-396 4-OCH_2CONMe_2-1-Naph

1-397 2-$OCH_2CH_2CONMe_2$-1-Naph

1-398 4-$OCH_2CH_2CONMe_2$-1-Naph

1-399 2-OCH_2CONEt_2-1-Naph

1-400 4-OCH_2CONEt_2-1-Naph

1-401 2-$OCH_2CH_2CONEt_2$-1-Naph

1-402 4-$OCH_2CH_2CONEt_2$-1-Naph

1-403 4-OPh-1-Naph

1-404 4-O(4-F-C_6H_4)-1-Naph

1-405 4-O(3-F-C_6H_4)-1-Naph

57

1-406 4-O(2-F-C_6H_4)-1-Naph

1-407 4-O(4-Cl-C_6H_4)-1-Naph

1-408 4-O(3-Cl-C_6H_4)-1-Naph

1-409 4-O(2-Cl-C_6H_4)-1-Naph

1-410 4-O(4-CF_3-C_6H_4)-1-Naph

1-411 4-O(3-CF_3-C_6H_4)-1-Naph

1-412 4-O(2-CF_3-C_6H_4)-1-Naph

1-413 4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-1-Naph

1-414 4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph

1-415 4-O(3-Cl-4-F-C_6H_3)-1-Naph

1-416 4-O(3,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph

1-417 4-SPh-1-Naph

1-418 4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph

1-419 4-OCH_2Ph-1-Naph

1-420 4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-1-Naph

1-421 4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-1-Naph

1-422 4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-1-Naph

1-423 4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-1-Naph

1-424 4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-1-Naph

1-425 4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-1-Naph

1-426 4-OCH_2(4-CF_3-C_6H_4)-1-Naph

1-427 4-OCH_2(3-CF_3-C_6H_4)-1-Naph

1-428 4-OCH_2(2-CF_3-C_6H_4)-1-Naph

1-429 4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-1-Naph

1-430 4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph

1-431 4-OCH_2(3-Cl-4-F-C_6H_3)-1-Naph

1-432 4-OCH_2(3,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph

1-433 4-$NHSO_2$Ph-1-Naph

1-434 4-NHSO$_2$(2,4-di-Cl-C$_6$H$_3$)-1-Naph

1-435 2,3-di-Me-1-Naph

1-436 2,3-di-Et-1-Naph

1-437 2-Et-3-Me-1-Naph

1-438 3-Et-2-Me-1-Naph

1-439 4-OMe-2-Me-1-Naph

1-440 4-OEt-2-Me-1-Naph

1-441 2-Me-4-OnPr-1-Naph

1-442 2-Me-4-(OCH$_2$-CC-Me)-1-Naph

1-443 4-(OCH$_2$-CC-Et)-2-Me-1-Naph

1-444 4-OCH$_2$(4-F-C$_6$H$_4$)-2-Me-1-Naph

1-445 4-OCH$_2$(3-F-C$_6$H$_4$)-2-Me-1-Naph

1-446 4-OCH$_2$(2-F-C$_6$H$_4$)-2-Me-1-Naph

1-447 4-OCH$_2$(4-Cl-C$_6$H$_4$)-2-Me-1-Naph

1-448 4-OCH$_2$(3-Cl-C$_6$H$_4$)-2-Me-1-Naph

1-449 4-OCH$_2$(2-Cl-C$_6$H$_4$)-2-Me-1-Naph

1-450 2,3,4-tri-Me-1-Naph

1-451 2,3-di-Me-4-OMe-1-Naph

1-452 2,3-di-Me-4-OEt-1-Naph

1-453 2,3-di-Me-4-OnPr-1-Naph

1-454 4-(OCH$_2$-CC-Me)-2,3-di-Me-1-Naph

1-455 2,3-di-Me-4-(OCH$_2$-CC-Et)-1-Naph

1-456 2,3-di-Me-4-OCH$_2$(4-F-C$_6$H$_4$)-1-Naph

1-457 2,3-di-Me-4-OCH$_2$(3-F-C$_6$H$_4$)-1-Naph

1-458 2,3-di-Me-4-OCH$_2$(2-F-C$_6$H$_4$)-1-Naph

1-459 4-OCH$_2$(4-Cl-C$_6$H$_4$)-2,3-di-Me-1-Naph

1-460 4-OCH$_2$(3-Cl-C$_6$H$_4$)-2,3-di-Me-1-Naph

1-461 4-OCH$_2$(2-Cl-C$_6$H$_4$)-2,3-di-Me-1-Naph

58

1-462 4-Py

1-463 3-Py

1-464 2-Py

1-465 Ph(A)

1-466 Ph(B)

1-467 Ph(C)

1-468 Ph(D)

1-469 5-F-1-Naph

1-470 6-F-1-Naph

1-471 7-F-1-Naph

1-472 8-F-1-Naph

1-473 5-Cl-1-Naph

1-474 6-Cl-1-Naph

1-475 7-Cl-1-Naph

1-476 8-Cl-1-Naph

1-477 5-Br-1-Naph

1-478 6-Br-1-Naph

1-479 7-Br-1-Naph

1-480 8-Br-1-Naph

1-481 5-Me-1-Naph

1-482 6-Me-1-Naph

1-483 7-Me-1-Naph

1-484 8-Me-1-Naph

1-485 5-Et-1-Naph

1-486 6-Et-1-Naph

1-487 7-Et-1-Naph

1-488 8-Et-1-Naph

1-489 4-O(4-Me-C_6H_4)-1-Naph

1-490 4-O(3-Me-C_6H_4)-1-Naph

1-491 4-O(2-Me-C_6H_4)-1-Naph

1-492 2,4-di-Me-1-Naph

1-493 2,4-di-Et-1-Naph

1-494 2-Et-4-Me-1-Naph

1-495 4-Et-2-Me-1-Naph

1-496 2,3-di-F-1-Naph

1-497 2,4-di-F-1-Naph

1-498 2,5-di-F-1-Naph

1-499 2,6-di-F-1-Naph

1-500 2,7-di-F-1-Naph

1-501 2,8-di-F-1-Naph

1-502 3,4-di-F-1-Naph

1-503 3,5-di-F-1-Naph

1-504 3,6-di-F-1-Naph

1-505 3,7-di-F-1-Naph

1-506 3,8-di-F-1-Naph

1-507 4,5-di-F-1-Naph

1-508 4,6-di-F-1-Naph

1-509 4,7-di-F-1-Naph

1-510 4,8-di-F-1-Naph

1-511 5,7-di-F-1-Naph

1-512 2,3-di-Cl-1-Naph

1-513 2,4-di-Cl-1-Naph

1-514 2,5-di-Cl-1-Naph

1-515 2,6-di-Cl-1-Naph

1-516 2,7-di-Cl-1-Naph

1-517 2,8-di-Cl-1-Naph

1-518	3,4-di-Cl-1-Naph
1-519	3,5-di-Cl-1-Naph
1-520	3,6-di-Cl-1-Naph
1-521	3,7-di-Cl-1-Naph
1-522	3,8-di-Cl-1-Naph
1-523	4,5-di-Cl-1-Naph
1-524	4,6-di-Cl-1-Naph
1-525	4,7-di-Cl-1-Naph
1-526	4,8-di-Cl-1-Naph
1-527	5,7-di-Cl-1-Naph
1-528	2,3-di-Br-1-Naph
1-529	2,4-di-Br-1-Naph
1-530	2,5-di-Br-1-Naph
1-531	2,6-di-Br-1-Naph
1-532	2,7-di-Br-1-Naph
1-533	2,8-di-Br-1-Naph
1-534	3,4-di-Br-1-Naph
1-535	3,5-di-Br-1-Naph
1-536	3,6-di-Br-1-Naph
1-537	3,7-di-Br-1-Naph
1-538	3,8-di-Br-1-Naph
1-539	4,5-di-Br-1-Naph
1-540	4,6-di-Br-1-Naph
1-541	4,7-di-Br-1-Naph
1-542	4,8-di-Br-1-Naph
1-543	5,7-di-Br-1-Naph
1-544	3-F-2-Me-1-Naph
1-545	4-F-2-Me-1-Naph

1-546	5-F-2-Me-1-Naph
1-547	6-F-2-Me-1-Naph
1-548	7-F-2-Me-1-Naph
1-549	8-F-2-Me-1-Naph
1-550	3-Cl-2-Me-1-Naph
1-551	4-Cl-2-Me-1-Naph
1-552	5-Cl-2-Me-1-Naph
1-553	6-Cl-2-Me-1-Naph
1-554	7-Cl-2-Me-1-Naph
1-555	8-Cl-2-Me-1-Naph
1-556	3-Br-2-Me-1-Naph
1-557	4-Br-2-Me-1-Naph
1-558	5-Br-2-Me-1-Naph
1-559	6-Br-2-Me-1-Naph
1-560	7-Br-2-Me-1-Naph
1-561	8-Br-2-Me-1-Naph
1-562	2-Et-3-F-1-Naph
1-563	2-Et-4-F-1-Naph
1-564	2-Et-5-F-1-Naph
1-565	2-Et-6-F-1-Naph
1-566	2-Et-7-F-1-Naph
1-567	2-Et-8-F-1-Naph
1-568	3-Cl-2-Et-1-Naph
1-569	4-Cl-2-Et-1-Naph
1-570	5-Cl-2-Et-1-Naph
1-571	6-Cl-2-Et-1-Naph
1-572	7-Cl-2-Et-1-Naph
1-573	8-Cl-2-Et-1-Naph

60

1-574 3-Br-2-Et-1-Naph

1-575 4-Br-2-Et-1-Naph

1-576 5-Br-2-Et-1-Naph

1-577 6-Br-2-Et-1-Naph

1-578 7-Br-2-Et-1-Naph

1-579 8-Br-2-Et-1-Naph

1-580 2-Et-4-F-3-Me-1-Naph

1-581 2-Et-5-F-3-Me-1-Naph

1-582 2-Et-6-F-3-Me-1-Naph

1-583 2-Et-7-F-3-Me-1-Naph

1-584 2-Et-8-F-3-Me-1-Naph

1-585 4-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph

1-586 5-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph

1-587 6-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph

1-588 7-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph

1-589 8-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph

1-590 4-Br-2-Et-3-Me-1-Naph

1-591 5-Br-2-Et-3-Me-1-Naph

1-592 6-Br-2-Et-3-Me-1-Naph

1-593 7-Br-2-Et-3-Me-1-Naph

1-594 8-Br-2-Et-3-Me-1-Naph

1-595 2,5-di-Me-1-Naph

1-596 2,6-di-Me-1-Naph

1-597 2,7-di-Me-1-Naph

1-598 2,8-di-Me-1-Naph

1-599 2-Et-5-Me-1-Naph

1-600 2-Et-6-Me-1-Naph

1-601 2-Et-7-Me-1-Naph

1-602 2-Et-8-Me-1-Naph

1-603 3,4-di-F-2-Me-1-Naph

1-604 3,5-di-F-2-Me-1-Naph

1-605 3,6-di-F-2-Me-1-Naph

1-606 3,7-di-F-2-Me-1-Naph

1-607 3,8-di-F-2-Me-1-Naph

1-608 4,5-di-F-2-Me-1-Naph

1-609 4,6-di-F-2-Me-1-Naph

1-610 4,7-di-F-2-Me-1-Naph

1-611 4,8-di-F-2-Me-1-Naph

1-612 5,6-di-F-2-Me-1-Naph

1-613 5,7-di-F-2-Me-1-Naph

1-614 5,8-di-F-2-Me-1-Naph

1-615 6,7-di-F-2-Me-1-Naph

1-616 6,8-di-F-2-Me-1-Naph

1-617 7,8-di-F-2-Me-1-Naph

1-618 3,4-di-F-2-Et-1-Naph

1-619 3,5-di-F-2-Et-1-Naph

1-620 3,6-di-F-2-Et-1-Naph

1-621 3,7-di-F-2-Et-1-Naph

1-622 3,8-di-F-2-Et-1-Naph

1-623 4,5-di-F-2-Et-1-Naph

1-624 4,6-di-F-2-Et-1-Naph

1-625 4,7-di-F-2-Et-1-Naph

1-626 4,8-di-F-2-Et-1-Naph

1-627 5,6-di-F-2-Et-1-Naph

1-628 5,7-di-F-2-Et-1-Naph

1-629 5,8-di-F-2-Et-1-Naph

6 [

1-630 6,7-di-F-2-Et-1-Naph

1-631 6,8-di-F-2-Et-1-Naph

1-632 7,8-di-F-2-Et-1-Naph

1-633 2-Et-4-F-6-Me-1-Naph

1-634 2-Et-5-F-6-Me-1-Naph

1-635 2-Et-7-F-6-Me-1-Naph

1-636 2-Et-8-F-6-Me-1-Naph

1-637 2-Et-4-F-7-Me-1-Naph

1-638 2-Et-5-F-7-Me-1-Naph

1-639 2-Et-6-F-7-Me-1-Naph

1-640 2-Et-8-F-7-Me-1-Naph

1-641 2-Me-5,6,7-tri-F-1-Naph

1-642 2-Me-5,6,7-tri-Cl-1-Naph

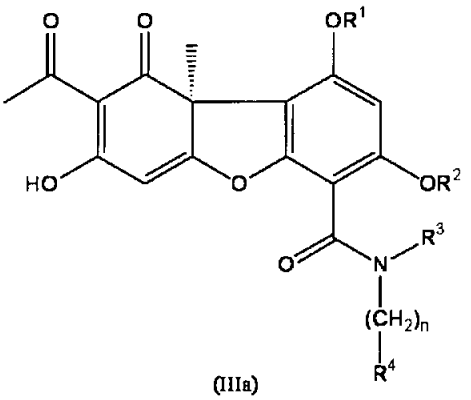
1-643 2-Et-5,6,7-tri-F-1-Naph

1-644 2-Et-5,6,7-tri-Cl-1-Naph

。

[0095] (表2)

[0096] [化6]



(IIIa)

[0097]

化合物番号	R^1	R^2	R^3	n	R^4

2-1	H	H	H	1	C_6H_5
2-2	H	H	H	1	1-Naph
2-3	H	H	H	1	2-Me-1-Naph
2-4	H	H	H	1	2-Et-1-Naph
2-5	H	H	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-6	H	Me	Me	1	C_6H_5
2-7	H	Me	H	2	C_6H_5
2-8	H	Me	Me	2	C_6H_5
2-9	H	Me	Me	1	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-10	H	Me	H	2	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-11	H	Me	Me	2	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-12	H	Me	Me	1	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-13	H	Me	H	2	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-14	H	Me	Me	2	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-15	H	Me	Me	1	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-16	H	Me	H	2	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-17	H	Me	Me	2	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-18	H	Me	Me	1	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-19	H	Me	H	2	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-20	H	Me	Me	2	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-21	H	Me	Me	1	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-22	H	Me	H	2	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-23	H	Me	Me	2	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-24	H	Me	Me	1	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-25	H	Me	H	2	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-26	H	Me	Me	2	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-27	H	Me	Me	1	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-28	H	Me	H	2	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

62

2-29	H	Me	Me	2	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-30	H	Me	Me	1	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-31	H	Me	H	2	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-32	H	Me	Me	2	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-33	H	Me	Me	1	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-34	H	Me	H	2	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-35	H	Me	Me	2	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-36	H	Me	Me	1	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-37	H	Me	H	2	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-38	H	Me	Me	2	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-39	H	Me	Me	1	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-40	H	Me	H	2	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-41	H	Me	Me	2	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-42	H	Me	Me	1	1-Naph
2-43	H	Me	H	2	1-Naph
2-44	H	Me	Me	2	1-Naph
2-45	H	Me	Me	1	2-F-1-Naph
2-46	H	Me	H	2	2-F-1-Naph
2-47	H	Me	Me	2	2-F-1-Naph
2-48	H	Me	Me	1	2-Cl-1-Naph
2-49	H	Me	H	2	2-Cl-1-Naph
2-50	H	Me	Me	2	2-Cl-1-Naph
2-51	H	Me	Me	1	2-Me-1-Naph
2-52	H	Me	H	2	2-Me-1-Naph
2-53	H	Me	Me	2	2-Me-1-Naph
2-54	H	Me	Me	1	2-Et-1-Naph
2-55	H	Me	H	2	2-Et-1-Naph
2-56	H	Me	Me	2	2-Et-1-Naph

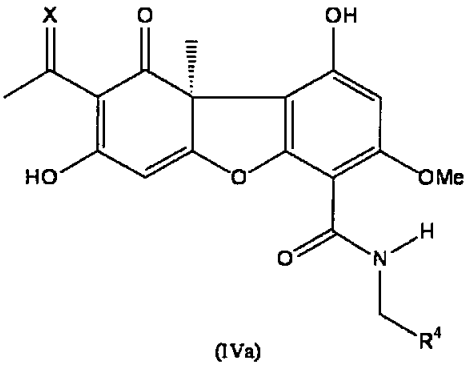
2-57	H	Me	Me	1	3-Me-1-Naph
2-58	H	Me	H	2	3-Me-1-Naph
2-59	H	Me	Me	2	3-Me-1-Naph
2-60	H	Me	Me	1	4-Me-1-Naph
2-61	H	Me	H	2	4-Me-1-Naph
2-62	H	Me	Me	2	4-Me-1-Naph
2-63	H	Me	Me	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-64	H	Me	H	2	2-Et-3-Me-1-Naph
2-65	H	Me	Me	2	2-Et-3-Me-1-Naph
2-66	H	Et	H	1	C_6H_5
2-67	H	Et	H	1	1-Naph
2-68	H	Et	H	1	2-Me-1-Naph
2-69	H	Et	H	1	2-Et-1-Naph
2-70	H	Et	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-71	H	CHF_2	H	1	C_6H_5
2-72	H	CHF_2	H	1	1-Naph
2-73	H	CHF_2	H	1	2-Me-1-Naph
2-74	H	CHF_2	H	1	2-Et-1-Naph
2-75	H	CHF_2	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-76	Me	H	H	1	C_6H_5
2-77	Me	H	H	1	1-Naph
2-78	Me	H	H	1	2-Me-1-Naph
2-79	Me	H	H	1	2-Et-1-Naph
2-80	Me	H	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-81	Me	Me	H	1	C_6H_5
2-82	Me	Me	H	1	1-Naph
2-83	Me	Me	H	1	2-Me-1-Naph
2-84	Me	Me	H	1	2-Et-1-Naph

2-85	Me	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-86	Et	Me	H	1	C_6H_5
2-87	Et	Me	H	1	1-Naph
2-88	Et	Me	H	1	2-Me-1-Naph
2-89	Et	Me	H	1	2-Et-1-Naph
2-90	Et	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-91	Et	Et	H	1	C_6H_5
2-92	Et	Et	H	1	1-Naph
2-93	Et	Et	H	1	2-Me-1-Naph
2-94	Et	Et	H	1	2-Et-1-Naph
2-95	Et	Et	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-96	Pr	Me	H	1	C_6H_5
2-97	Pr	Me	H	1	1-Naph
2-98	Pr	Me	H	1	2-Me-1-Naph
2-99	Pr	Me	H	1	2-Et-1-Naph
2-100	Pr	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph

。

[0098] （表3）

[0099] [化7]



(IVa)

[0100]

化合物番号	X	R^4

3-1	MeO-N=	C_6H_5
3-2	MeO-N=	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-3	MeO-N=	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-4	MeO-N=	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-5	MeO-N=	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-6	MeO-N=	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-7	MeO-N=	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-8	MeO-N=	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-9	MeO-N=	4-NHSO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-10	MeO-N=	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-11	MeO-N=	4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-12	MeO-N=	4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-13	MeO-N=	4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-14	MeO-N=	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-15	MeO-N=	1-Naph
3-16	MeO-N=	2-F-1-Naph
3-17	MeO-N=	2-Cl-1-Naph
3-18	MeO-N=	2-Me-1-Naph
3-19	MeO-N=	2-Et-1-Naph
3-20	MeO-N=	3-Me-1-Naph
3-21	MeO-N=	4-Me-1-Naph
3-22	MeO-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-23	EtO-N=	1-Naph
3-24	EtO-N=	2-Me-1-Naph
3-25	EtO-N=	2-Et-1-Naph
3-26	EtO-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-27	PrO-N=	1-Naph

3-28 PrO-N= 2-Me-1-Naph

3-29 PrO-N= 2-Et-1-Naph

3-30 PrO-N= 2-Et-3-Me-1-Naph

3-31 H_2C=CH-CH_2O-N= C_6H_5

3-32 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-33 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-34 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-35 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-36 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-37 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-38 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-39 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-40 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-41 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-42 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-43 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H

3-44 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H

3-45 H_2C=CH-CH_2O-N= 1-Naph

3-46 H_2C=CH-CH_2O-N= 2-F-1-Naph

3-47 H_2C=CH-CH_2O-N= 2-Cl-1-Naph

3-48 H_2C=CH-CH_2O-N= 2-Me-1-Naph

3-49 H_2C=CH-CH_2O-N= 2-Et-1-Naph

3-50 H_2C=CH-CH_2O-N= 3-Me-1-Naph

3-51 H_2C=CH-CH_2O-N= 4-Me-1-Naph

3-52 H_2C=CH-CH_2O-N= 2-Et-3-Me-1-Naph

3-53 H-CC-CH_2O-N= C_6H_5

3-54 H-CC-CH_2O-N= 4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-55 H-CC-CH_2O-N= 4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

3-56	H-CC-CH_2O-N=	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-57	H-CC-CH_2O-N=	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-58	H-CC-CH_2O-N=	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-59	H-CC-CH_2O-N=	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-60	H-CC-CH_2O-N=	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-61	H-CC-CH_2O-N=	4-NHSO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-62	H-CC-CH_2O-N=	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-63	H-CC-CH_2O-N=	4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-64	H-CC-CH_2O-N=	4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-65	H-CC-CH_2O-N=	4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-66	H-CC-CH_2O-N=	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-67	H-CC-CH_2O-N=	1-Naph
3-68	H-CC-CH_2O-N=	2-F-1-Naph
3-69	H-CC-CH_2O-N=	2-Cl-1-Naph
3-70	H-CC-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-71	H-CC-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-72	H-CC-CH_2O-N=	3-Me-1-Naph
3-73	H-CC-CH_2O-N=	4-Me-1-Naph
3-74	H-CC-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-75	Me-CC-CH_2O-N=	1-Naph
3-76	Me-CC-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-77	Me-CC-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-78	Me-CC-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-79	cPr-CH_2O-N=	1-Naph
3-80	cPr-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-81	cPr-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-82	cPr-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-83	Ph-CH_2O-N=	1-Naph

65

3-84	Ph-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-85	Ph-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-86	Ph-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-87	HOCH_2CH_2O-N=	1-Naph
3-88	HOCH_2CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-89	HOCH_2CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-90	HOCH_2CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-91	HO(C=O)CH_2O-N=	1-Naph
3-92	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-93	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-94	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-95	Me(C=O)CH_2O-N=	1-Naph
3-96	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-97	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-98	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-99	MeO(C=O)CH_2O-N=	1-Naph
3-100	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-101	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-102	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-103	Me-N=	1-Naph
3-104	Me-N=	2-Me-1-Naph
3-105	Me-N=	2-Et-1-Naph
3-106	Me-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-107	PhCH_2-N=	1-Naph
3-108	PhCH_2-N=	2-Me-1-Naph
3-109	PhCH_2-N=	2-Et-1-Naph
3-110	PhCH_2-N=	2-Et-3-Me-1-Naph

[0101] 表1乃至表3において、好適な化合物は、化合物番号1－1、1－5、1－12、1－23、1－26、1－30、1－36、1－40、1－61、1－64、1－66、1－68、1－71、1－73、1－75、1－76、1－77、1－80、1－81、1－87、1－88、1－90、1－91、1－92、1－93、1－97、1－98、1－105、1－106、1－109、1－111、1－112、1－115、1－116、1－118、1－119、1－121、1－123、1－131、1－132、1－134、1－135、1－138、1－139、1－142、1－143、1－147、1－149、1－156、1－157、1－159、1－162、1－163、1－164、1－166、1－169、1－172、1－173、1－174、1－176、1－177、1－183、1－190、1－191、1－192、1－196、1－197、1－199、1－201、1－202、1－203、1－204、1－205、1－206、1－207、1－209、1－210、1－211、1－212、1－213、1－214、1－222、1－223、1－225、1－228、1－231、1－240、1－261、1－268、1－269、1－270、1－272、1－275、1－276、1－281、1－284、1－287、1－319、1－335、1－339、1－347、1－349、1－353、1－361、1－365、1－401、1－403、1－404、1－406、1－407、1－408、1－409、1－410、1－412、1－413、1－414、1－419、1－420、1－421、1－422、1－423、1－424、1－425、1－426、1－428、1－429、1－430、1－431、1－432、1－433、1－434、1－435、1－436、1－437、1－438、1－439、1－440、1－441、1－442、1－443、1－444、1－445、1－446、1－447、1－448、1－449、1－450、1－453、1－454、1－455、1－456、1－457、1－458、1－459、1－460、1－461、1－465、1－469、1－470、1－471、1－472、1－474、1－475、1－476、1－481、1－482、1－483、1－484、1－492、1－493、1－494、1－496、1－497、1－498、1－499、1－500、1－501、1－544、1－546、1－548、1－550、1－551、1－552、1－553、1－554、1－555、1－562、1－563、1－564、1－565、1－566、1－567、1－568、1－569、1－570、1－571、1－572、1－573、1－580、1－581、1－582、1－583、1－584、1－595、1－596、1－597、1－598、1－599、1－600、1－601、1－602、2－68、2－73、2－89、2－94、2－98、2－99、3－2、3－5、3－14、3－18、3－24、3－28、3－39、3－44、3－48、3－70、3－76、3－80、3－84、3－96、3－100、3－104又は3－108であり、

66

より好適な化合物は、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，3，6－トリメチルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－64)、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－N－(メシチルメチル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－66)、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，4，6－トリエチルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－68)、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，6－ジメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－76)、

(9aS)－8－アセチル－N－[2，6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－77)、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2，4－ジクロロベンジル)オキシ]－2，6－ジメチルベンジル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－81)、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－92)、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2，4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－93)、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ

－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－116)、

(9aS)－8－アセチル－N－(2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－119)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－121)、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－134)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－135)、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－139)、

(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－149)、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 5, 6, －テトラメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－172)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 5, 6－テトラメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－173)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキ

サミド(化合物番号1－199)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－203)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－クロロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－204)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－210)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－213)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－222)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ブチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－223)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[2－(ジフルオロメチル)－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－228)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－281)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－284)、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－287)、

メチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート(化合物番号1－319)、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－フェノキシ－1－ナフチル)メチル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－403)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－407)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－408)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－409)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2，4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－414)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－419)、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－420)、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル

}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－421)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－423)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－424)、
(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフチル)メチル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－426)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2，4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－429)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－431)、
(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－({4－[(フェニルスルホニル)アミノ]－1－ナフチル}メチル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－433)、
(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－435)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－437)、
(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2－メチル－1－ナフチル]メチル}－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒ

ドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－442)、
(9aS)－8－アセチル－N－{[2－メチル－4－(2－ペンチニロキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－443)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－444)
、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－446)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－448)、
(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－450)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－453)、
(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3－ジメチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－454)、
(9aS)－8－アセチル－N－{[2, 3－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)-1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－455)、
(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]

フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－492)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1,7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－494)、

(9aS)－8－アセチル－3－エトキシ－1,7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号2－68)、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1,7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号2－73)、

(9aS)－N－[4－(ブタ－2－イニルオキシ)－2,3,6－トリメチルベンジル]－1,7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－14)、

(9aS)－1,7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－18)、

(9aS)－8－[(1E)－N－エトキシエタンイミドイル]－1,7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－24)、

(9aS)－1,7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－プロポキシエタンイミドイル]－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－28)、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2,4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2,6－ジメチルベンジル)－1,7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9,9a－ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－39)、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリルオキシ)エタンイミドイル]－1,7－ジヒドロキシ－3

ーメトキシー9aーメチルーN－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－48)、

(9aS)－8－[(1E)－N－(シクロプロピルメトキシ)エタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－80)、又は、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－8－[(1E)－N－メチルエタンイミドイル]－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－104)であり、

更により好適な化合物は、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－76)、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－77)、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－92)、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－93)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－116)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ

－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－121)、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－134)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－135)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－199)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－203)、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－210)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－213)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－407)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－408)、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロ

ジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－414)、
(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－419)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－420)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－421)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－424)、
(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－429)、
(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－435)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－437)、
(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－450)、
(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－492)、

71

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号2－73)、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－18)、又は、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号3－39)である。

[0102] また、表1において、好適な化合物は、化合物番号1－492、1－494、1－545、1－546、1－547、1－548、1－549、1－551、1－553、1－554、1－557、1－563、1－566、1－567、1－572、1－597、1－613、1－615、1－628、1－630、1－631、1－632、1－637、1－641又は1－643であり、

より好適な化合物は、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－492)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－494)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－545)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－548)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－

1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－563)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－566)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－567)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－572)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 7－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－597)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－613)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－628)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－630)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－631)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロ

72

ジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－632)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－7－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－637)、
(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－641)、又は、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－643)であり、

更により好適な化合物は、
(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－545)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－548)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－563)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－566)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－567)、
(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[

b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－572)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－613)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－628)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－630)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－631)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－632)、又は、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(化合物番号1－641)である。

発明の効果

[0103] 本発明の前記一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、良好な血糖低下作用を有し、糖尿病(特にII型糖尿病)の治療及び／又は予防のための医薬として用いることができる。

[0104]

発明を実施するための最良の形態

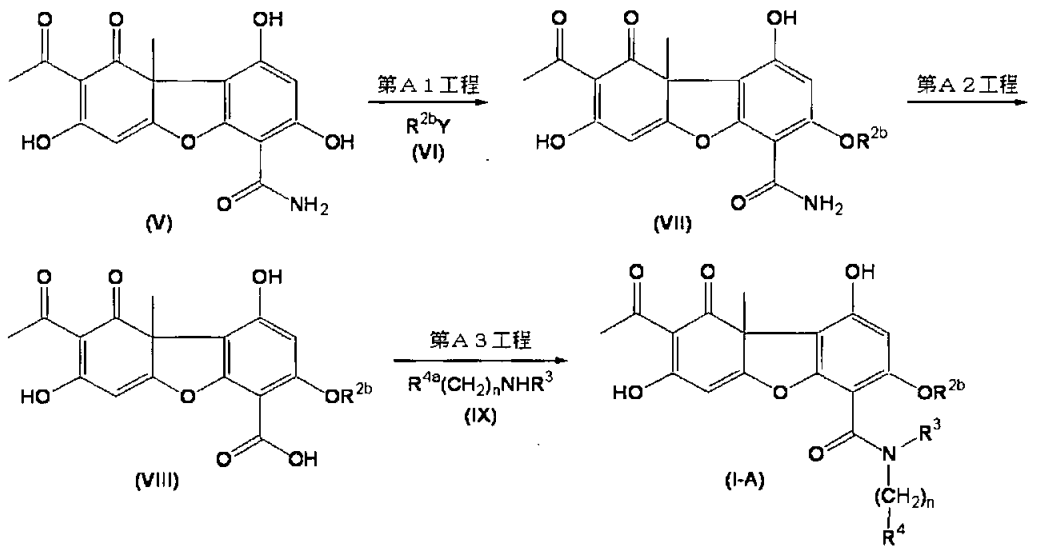
[0105] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

[0106] A法は、一般式(I－A)を有する化合物を製造する方法である。

73

[0107] [化8]

A法



[0108] 本発明において、R^3、R^4及びnは、前述したものと同意義を示し、R^{2b}は、C_1-C_6アルキル基又はC_1-C_6ハロゲン化アルキル基を示し、R^{4a}は、R^4の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、R^4の基の定義における基と同様の基を示し、Yは、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキルスルホニルオキシ基、C_1-C_6アルコキシスルホニルオキシ基又はC_6-C_{10}アリールスルホニルオキシ基（好適には、ハロゲン原子であり、より好適には、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、更により好適には、臭素原子又はヨウ素原子である。）を示す。

[0109] 上記において、R^{4a}の定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び「保護されてもよいカルボキシル基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す（例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999年参照）。

[0110] 上記において、R^{4a}の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」と同意義を示す。

[0111] 上記において、R^{4a}の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「カルボキシル基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、前記「C_1－C_6アルキル基」;前記「C_2－C_6アルケニル基」;前記「C_2－C_6アルキニル基」;前記「C_1－C_6ハロゲン化アルキル基」;2－ヒドロキシエチル、2, 3－ジヒドロキシプロピル、3－ヒドロキシプロピル、3, 4－ジヒドロキシブチル、4－ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「C_1－C_6アルキル基」;アセチルメチルのような「C_2－C_7アルキルカルボニル」－「C_1－C_6アルキル基」;前記「アラルキル基」;又は前記「シリル基」であり、好適には、C_1－C_6アルキル基又はアラルキル基である。

[0112] 上記において、R^{4a}の定義における「保護されてもよいアミノ基」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、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」における、「アルキルカルボニル基」;「アリールカルボニル基」;「アルコキシカルボニル基」;「アルケニルオキシカルボニル基」;「アラルキルオキシカルボニル基」;「シリル基」;又は「アラルキル基」と同様な基を示すか或いはN, N－ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4－メトキシベンジリデン、4－ニトロベンジリデン、サリシリデン、5－クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5－クロロ－2－ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、最も好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0113] 第A1工程

本工程は、一般式(VII)を有する化合物を製造する工程である。

[0114] (i)一般式(VI)を有する化合物が固体又は液体である場合

本工程は、アルゴン又は窒素雰囲気下、不活性溶媒中、塩基の存在下、天然から単離される公知[例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1991年、56巻、p. 909－910]のカビ毒、セルコスポラミド(V)を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VI)を有する化合物と反応させることにより行われる。

74

[0115] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、スルホキシド類又はニトリル類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミド又はN, N－ジメチルアセトアミドである。

[0116] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;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;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム－t－ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム－t－ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属水酸化物類又は有機金属塩基類であり、より好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムである。

[0117] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好適には20℃乃至80℃である。

[0118] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等に

より異なるが、通常、1時間乃至96時間であり、好適には2時間乃至72時間である。

[0119] (ii)一般式(VI)を有する化合物が気体である場合

本工程は、アルゴン又は窒素雰囲気下、不活性溶媒中、塩基の存在下、セルコスポラミド(V)を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VI)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0120] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、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;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、ニトリル類、ケトン類又はハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタン又は1, 2－ジクロロエタンである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100～100:1であり、好適には、1:10～10:1である。)を使用することができる。

[0121] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;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;又は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり、好適には、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類又はアルカリ金属水酸化

物類であり、より好適には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。

[0122] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

[0123] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至96時間であり、好適には2時間乃至72時間である。

[0124] 第A2工程

本工程は、一般式(VIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0125] 本工程は、不活性溶媒中、硫酸の存在下、一般式(VII)を有する化合物を、亜硝酸ナトリウムと反応させる工程であり、例えば、Journal of Organic Chemistry、1995年、60巻、p. 7739－7746等に記載の方法に準じて行われる。

[0126] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、イソブチロニトリルのようなニトリル類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、炭化水素類、エーテル類又はニトリル類であり、より好適には、ジオキサン又はアセトニトリルである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100～100:1であり、好適には、1:2～2:1である。)を使用することができる。

[0127] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－5℃乃至80℃であり、好適には0℃乃至40℃である。

[0128] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には2時間乃至10時間である。

[0129] 第A3工程

本工程は、一般式(I－A)を有する化合物を製造する工程であり、(i)～(ii)から成る。

[0130] (i)本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、一般式(VIII)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知

の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0131] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、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;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、エーテル類又はハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンである。

[0132] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、1－プロパンホスホン酸 環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI)、クロロぎ酸イソブチル(IBCF)、1, 1'－カルボニルビス－1H－イミダゾール(CDI)、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)又はジフェニルリン酸アジド(DPPA)であり、必要に応じて1－ヒドロキシベンゾトリアゾールを共存させることもでき、好適には、EDCIである。

[0133] 本工程において使用される塩基は、例えば、N－メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N－メチルピペリジン、ピリジン、4－ピロリジノピリジン、ピコリン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6－ジ(t－ブチル)－4－メチルピリジン、キノリン、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(DBN)、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]ウンデカ－7－エン(DBU)であり、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又は4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジンである。

[0134] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

[0135] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至48時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0136] (ii)本工程は、不活性溶媒中、前記(i)で得られた化合物を、塩基と反応させることにより行われる。

[0137] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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;水;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水又は、これらの混合溶媒である。水との混合溶媒の場合、混合比は1:100～100:1であり、好適には、1:10～10:1である。

[0138] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;又は、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム－t－ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム－t－ブトキシド、リチウムメ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、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類又はアルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。

[0139] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至40℃である。

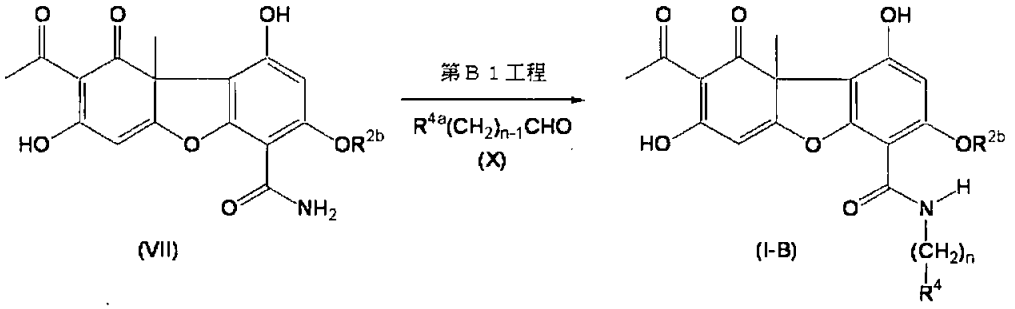
[0140] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0. 5時間乃至72時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0141] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよく、脱保護反応は、既知の方法(例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Greene、Peter G. M.Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行等に記載の方法)に準じて行われる。

[0142] B法は、一般式(I－B)を有する化合物を製造する方法である。

[0143] [化9]

B法



[0144] 本発明において、R^4、R^{2b}、R^{4a}及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0145] 第B1工程

本工程は、一般式(I－B)を有する化合物を製造する工程である。

[0146] 本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下、前記A法第A1工程で得られる一般式(VII)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(X)を有する化合物及びハイドロシランと反応させる工程であり、例えば、Tetrahedron Lett. 1999、40巻、p. 2295－2298等に記載の方法に準じて行われる。

[0147] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、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;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭

77

素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、ニトリル類、ハロゲン化炭化水素類又は芳香族炭化水素類であり、より好適には、アセトニトリル、ジクロロメタン又はトルエンである。

[0148] 本工程において使用される酸は、例えば、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸類;酢酸、蟻酸若しくはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類;塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸;又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、カルボン酸類であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

[0149] 本工程において使用されるハイドロシランは、トリクロロシラン、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリブチルシラン、エチルジメチルシラン、ジエチルメチルシラン又はt－ブチルジメチルシランであり、好適には、トリエチルシランである。

[0150] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至120℃であり、好適には10℃乃至110℃である。

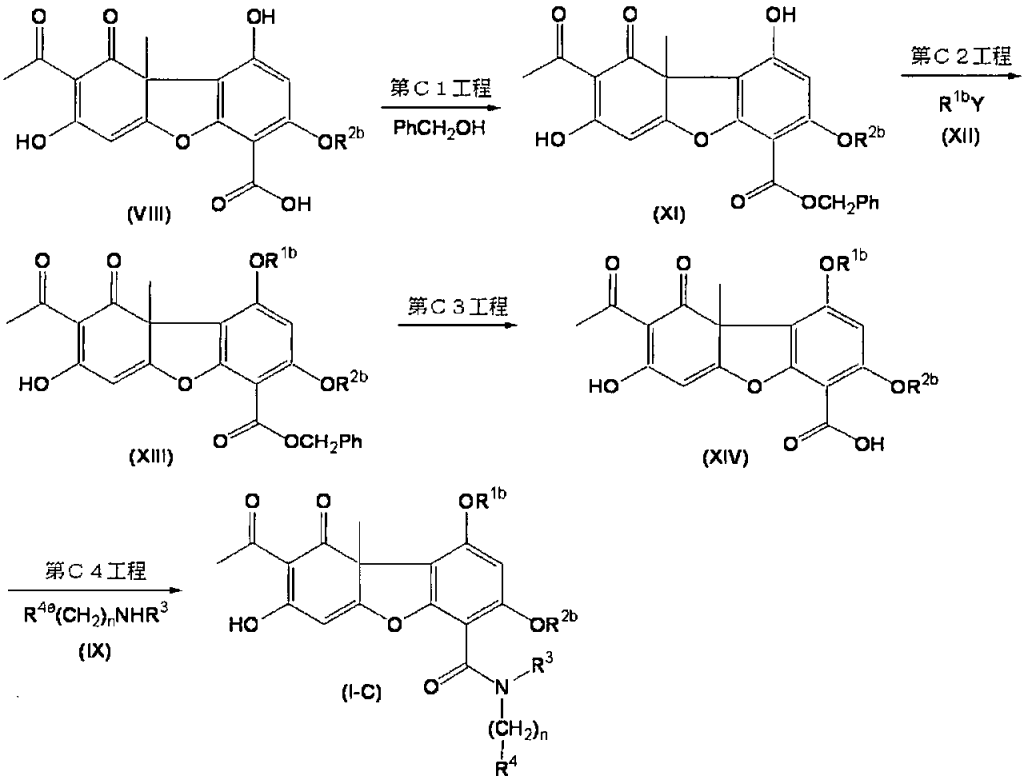
[0151] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至72時間であり、好適には4時間乃至48時間である。

[0152] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0153] C法は、一般式(I－C)を有する化合物を製造する方法である。

[0154] [化10]

C法



[0155] 本発明において、R^3、R^4、R^{2b}、R^{4a}、Y及びnは、前述したものと同意義を示し、R^{1b}は、C_1－C_6アルキル基を示す。

[0156] 第C1工程

本工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程である。

[0157] 本工程は、不活性溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下、前記A法第A2工程で得られる一般式(VIII)を有する化合物を、ベンジルアルコールと反応させることにより行われる。

[0158] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プ

28

ロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類又はエーテル類であり、より好適には、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランである。

[0159] 本工程において使用される塩基は、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、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(DBN)、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]ウンデカ-7-エン(DBU)であり、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又は4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

[0160] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、1-プロパンホスホン酸 環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI)、クロロぎ酸イソブチル(IBCF)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)又はジフェニルリン酸アジド(DPPA)であり、好適には、DCCD又はEDCIであり、より好適には、EDCIである。

[0161] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃であり、好適には-10℃乃至40℃である。

[0162] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0163] 第C2工程

本工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0164] 本工程は、アルゴン又は窒素雰囲気下、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XI)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XII)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0165] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、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;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;1, 2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類又はエーテル類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランである。

[0166] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;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;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、アルカリ金属水素化物類であり、より好適には、水素化ナトリウム又は水素化カリウムである。

[0167] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－20℃乃至100℃であり、好適には－10℃乃至50℃である。

79

[0168] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0．5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0169] 第C3工程

本工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0170] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XIII)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより行われる。

[0171] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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、i-プロパノール、n-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;蟻酸エチル、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;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又はエステル類であり、より好適には、テトラヒドロフラン又は酢酸エチルである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100～100:1であり、好適には、1:10～10:1である。)を使用することができる。

[0172] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1,5－シクロオクタジエン)パラジウム(II)、アセチルアセトンパラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、ジクロロ[1，1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)、テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーであり、より好適には、パラジウム－活性炭素である。

[0173] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には10℃乃至60℃である。

[0174] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0．1時間乃至48時間であり、好適には0．5時間乃至24時間である。

[0175] 第C4工程

本工程は、一般式(I－C)を有する化合物を製造する工程であり、(i)～(ii)から成る。

[0176] (i)本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、一般式(XIV)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより前記A法の第A3工程の(i)と同様に行われる。

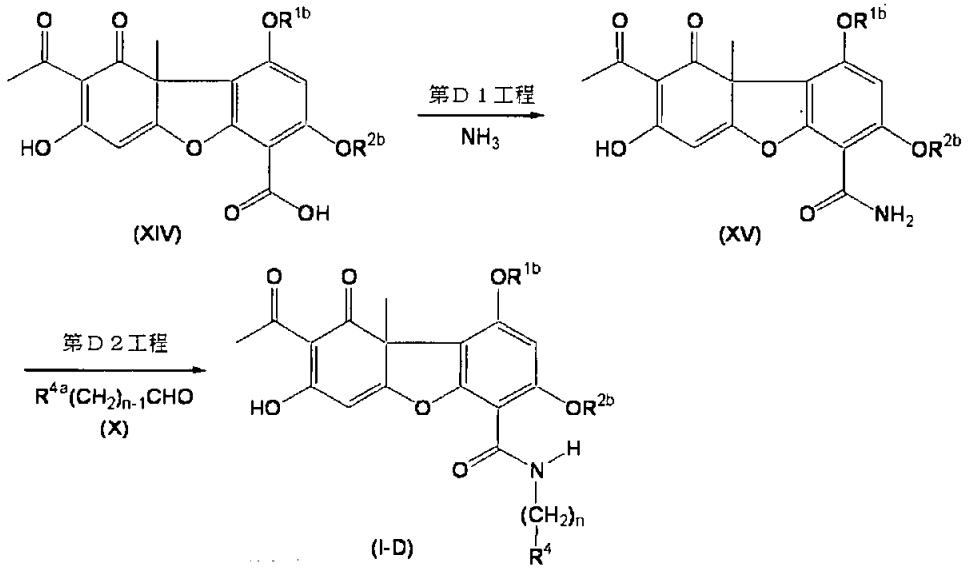
[0177] (ii)本工程は、不活性溶媒中、前記(i)で得られた化合物を、塩基と反応させることにより前記A法の第A3工程の(ii)と同様に行われる。

[0178] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0179] D法は、一般式(I－D)を有する化合物を製造する方法である。

[0180] [化11]

D法



80

[0181] 本発明において、R^4、R^{1b}、R^{2b}、R^{4a}及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0182] 第D1工程

本工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程である。

[0183] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、前記C法第C3工程で得られる一般式(XIV)を有する化合物を、アンモニアと反応させることにより行われる。

[0184] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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、i-プロパノール、n-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、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、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;ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はi-プロパノールである。

[0185] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、1－プロパンホスホン酸 環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI)、クロロぎ酸イソブチル(IBCF)、1, 1'－カルボニルビス－1H－イミダゾール(CDI)、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)又はジフェニルリン酸アジド(DPPA)であり、必要に応じて1－ヒドロキシベンゾトリアゾールを共存させることもでき、好適には、DCCD又はEDCIであり、より好適には、EDCIである。

[0186] 本工程において使用される塩基は、例えば、N－メチルモルホリン、トリエチルアミ

ン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N－メチルピペリジン、ピリジン、4－ピロリジノピリジン、ピコリン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6－ジ(t－ブチル)－4－メチルピリジン、キノリン、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(DBN)、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]ウンデカ－7－エン(DBU)であり、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又は4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジンである。

[0187] 本工程において使用されるアンモニアは、例えば、アンモニア水、アンモニアガス、アンモニア イソプロパノール溶液であり、好適には、アンモニア イソプロパノール溶液である。

[0188] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－20℃乃至80℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

[0189] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0. 2時間乃至12時間であり、好適には0. 5時間乃至6時間である。

[0190] 第D2工程

本工程は、一般式(I－D)を有する化合物を製造する工程である。

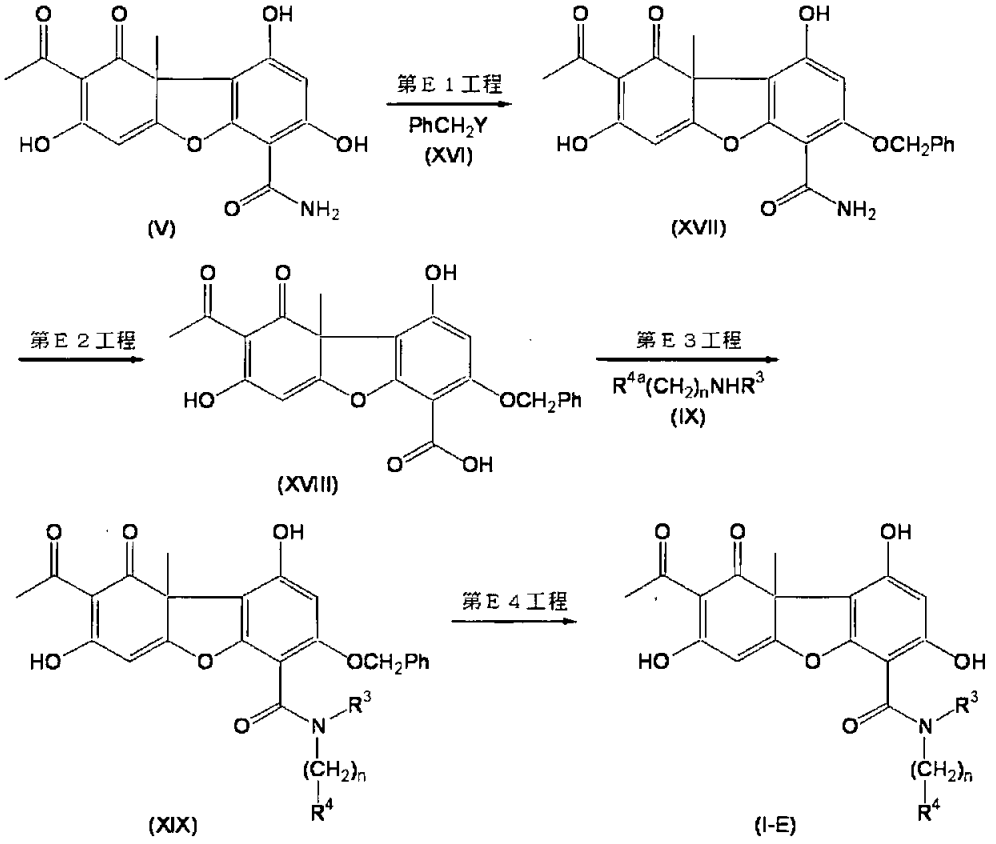
[0191] 本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下、一般式(XV)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(X)を有する化合物及びハイドロシランと反応させることにより前記B法の第B1工程と同様に行われる。

[0192] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0193] E法は、一般式(I－E)を有する化合物を製造する方法である。

[0194] [化12]

E法



[0195] 本発明において、R^3、R^4、R^{4a}、Y及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0196] 第E1工程

本工程は、化合物(XVII)を製造する工程である。

[0197] 本工程は、アルゴン又は窒素雰囲気下、不活性溶媒中、塩基の存在下、天然から単離される公知[例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1991年、56巻、p. 909－910]のカビ毒、セルコスポラミド(V)を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XVI)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0198] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、スルホキシド類又はニトリル類であり、より好適には、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0199] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;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;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-t-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属水酸化物類又は有機金属塩基類であり、より好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムである。

[0200] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好適には20℃乃至80℃である。

[0201] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至96時間であり、好適には2時間乃至72時間である。

[0202] 第E2工程

本工程は、化合物(XVIII)を製造する工程である。

[0203] 本工程は、不活性溶媒中、硫酸の存在下、化合物(XVII)を、亜硝酸ナトリウムと反応させることにより前記A法の第A2工程と同様に行われる。

[0204] 第E3工程

82

本工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程であり、(i)～(ii)から成る。

[0205] (i)本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、化合物(XVIII)を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより前記A法の第A3工程(i)と同様に行われる。

[0206] (ii)本工程は、不活性溶媒中、前記(i)で得られた化合物を、塩基と反応させることにより前記A法の第A3工程(ii)と同様に行われる。

[0207] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0208] 第E4工程

本工程は、一般式(I－E)を有する化合物を製造する工程である。

[0209] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XIX)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより行われる。

[0210] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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、i-プロパノール、n-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;蟻酸エチル、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;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又はエステル類であり、より好適には、エタノール又は酢酸エチルである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100～100:1であり、好適には、1:10～10:1である。)を使用することができる。

[0211] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウ

ム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1,5－シクロオクタジエン)パラジウム(II)、アセチルアセトンパラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、ジクロロ[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)、テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーであり、より好適には、パラジウム－活性炭素である。

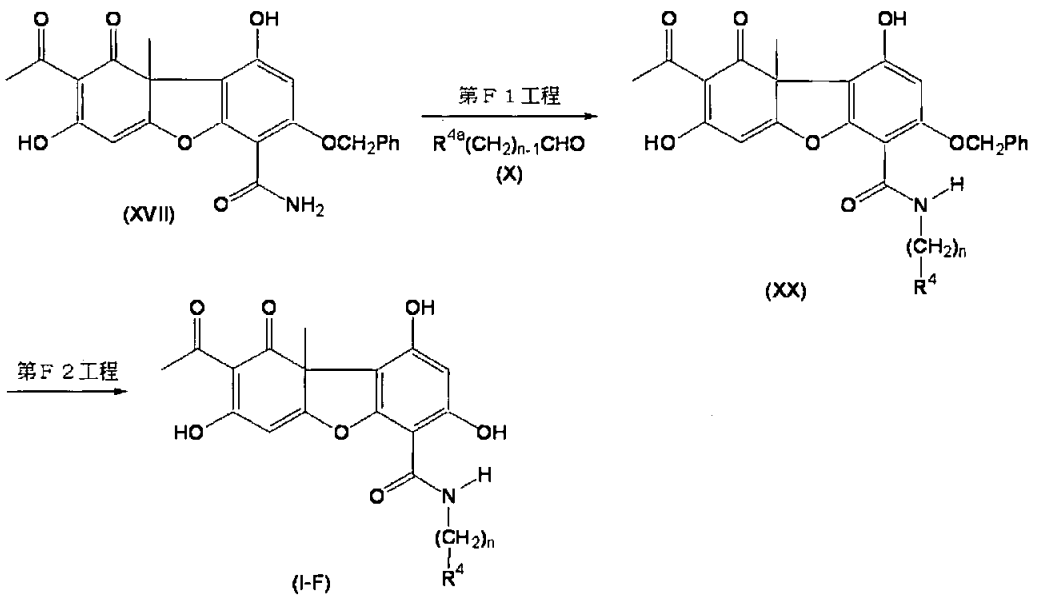
[0212] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、10℃乃至80℃であり、好適には20℃乃至70℃である。

[0213] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0. 5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至36時間である。

[0214] F法は、一般式(I－F)を有する化合物を製造する方法である。

[0215] [化13]

F法



[0216] 本発明において、R^4、R^{4a}及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0217] 第F1工程

本工程は、一般式(XX)を有する化合物を製造する工程である。

[0218] 本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下、前記E法第E1工程で得られる化合物(X

83

VII)を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(X)を有する化合物及びハイドロシランと反応させることにより前記B法の第B1工程と同様に行われる。

[0219] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0220] 第F2工程

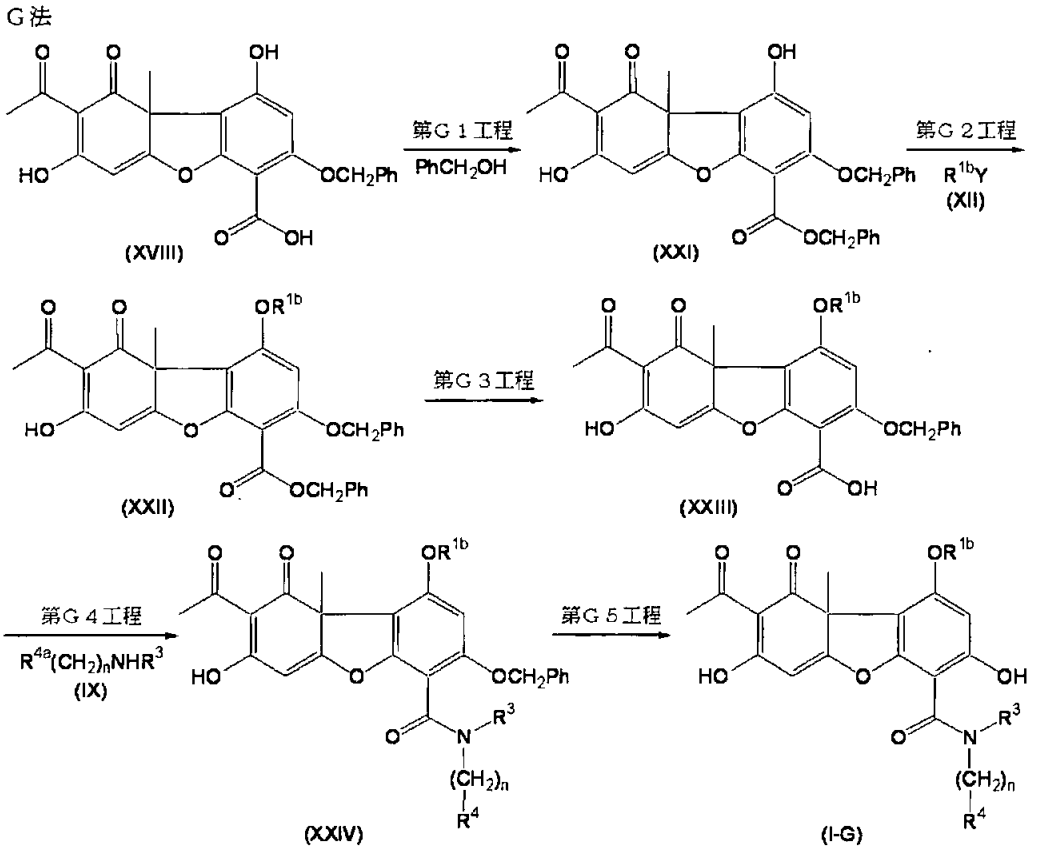
本工程は、一般式(I－F)を有する化合物を製造する工程である。

[0221] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XX)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより前記E法の第E4工程と同様に行われる。

[0222] G法は、一般式(I－G)を有する化合物を製造する方法である。

[0223] [化14]

G法



[0224] 本発明において、R^3、R^4、R^{1b}、R^{4a}、Y及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0225] 第G1工程

本工程は、化合物(XXI)を製造する工程である。

[0226] 本工程は、不活性溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下、前記E法第E2工程で得ら

れる化合物(XVIII)を、ベンジルアルコールと反応させることにより前記C法の第C1工程と同様に行われる。

[0227] 第G2工程

本工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程である。

[0228] 本工程は、アルゴン又は窒素雰囲気下、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXI)を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XII)を有する化合物と反応させることにより前記C法の第C2工程と同様に行われる。

[0229] 第G3工程

本工程は、一般式(XXIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0230] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXII)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。

[0231] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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、i-プロパノール、n-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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリルのようなニトリル類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、水であり、好適には、アルコール類、エーテル類、又は、水であり、より好適には、エタノール、テトラヒドロフラン、又は、水である。必要に応じて、エタノールと水又はテトラヒドロフランと水の混合溶媒(混合比は1:100～100:1である。)を使用することができる。

[0232] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム

である。必要に応じて、水溶液(例えば、1%～50%であり、好適には、3%～20%である。)として用いることができる。

[0233] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至130℃であり、好適には、20℃乃至100℃である。

[0234] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0．5時間乃至12時間であり、好適には、1時間乃至5時間である。

[0235] 第G4工程

本工程は、一般式(XXIV)を有する化合物を製造する工程であり、(i)～(ii)から成る。

[0236] (i)本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、一般式(XXIII)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより前記A法の第A3工程(i)と同様に行われる。

[0237] (ii)本工程は、不活性溶媒中、前記(i)で得られた化合物を、塩基と反応させることにより前記A法の第A3工程(ii)と同様に行われる。

[0238] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0239] 第G5工程

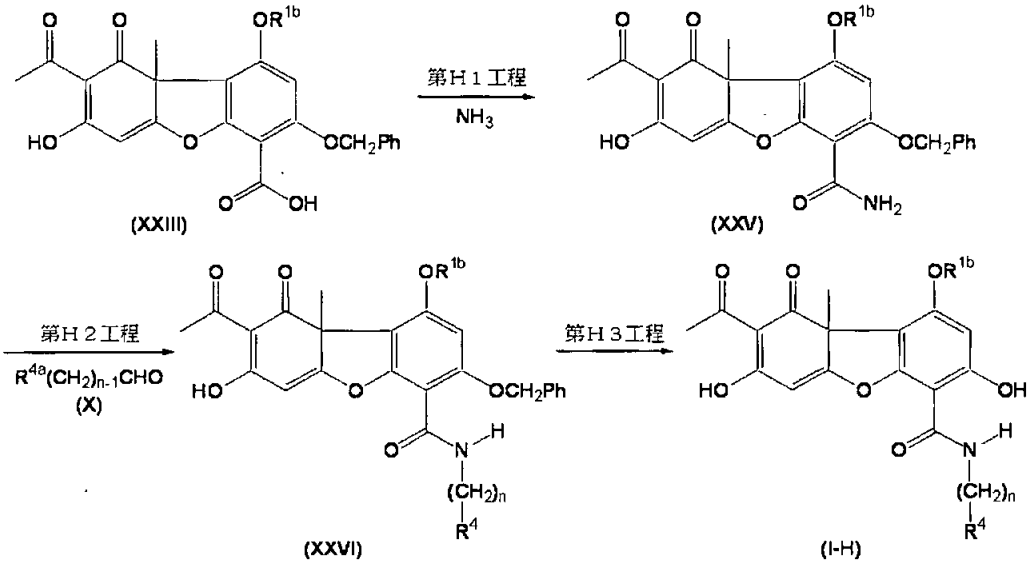
本工程は、一般式(I－G)を有する化合物を製造する工程である。

[0240] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XXIV)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより前記E法の第E4工程と同様に行われる。

[0241] H法は、一般式(I－H)を有する化合物を製造する方法である。

[0242] [化15]

H法



[0243] 本発明において、R^4、R^{1b}、R^{4a}及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0244] 第H1工程

本工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0245] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、前記G法第G3工程で得られる一般式(XXIII)を有する化合物を、アンモニアと反応させることにより前記D法の第D1工程と同様に行われる。

[0246] 第H2工程

本工程は、一般式(XXVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0247] 本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下、一般式(XXV)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(X)を有する化合物及びハイドロシランと反応させることにより前記B法の第B1工程と同様に行われる。

[0248] なお、上記反応の終了後、さらに所望の化合物を得る目的で、R^{4a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基の脱保護反応を行ってもよい。

[0249] 第H3工程

本工程は、一般式(I－H)を有する化合物を製造する工程である。

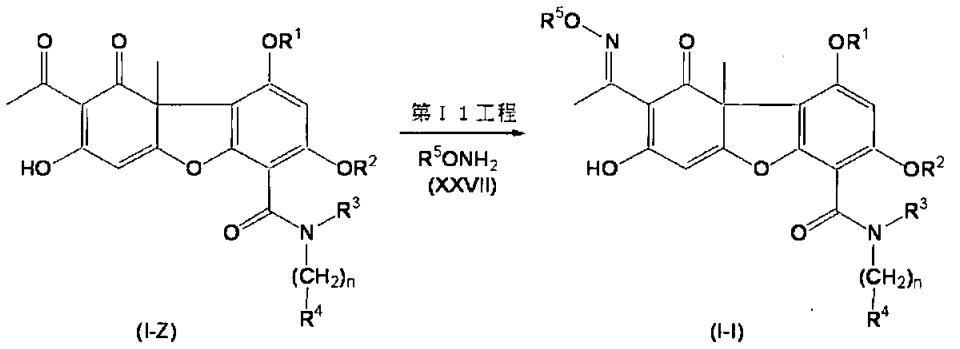
[0250] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XXVI)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより前記E法の第E4工程と同様に行われる。

25

[0251] I法は、一般式(I－I)を有する化合物を製造する方法である。

[0252] [化16]

I 法



[0253] 本発明において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0254] 第I1工程

本工程は、一般式(I－I)を有する化合物を製造する工程である。

[0255] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、前記A法～H法で得られる一般式(I－Z)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXVII)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0256] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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、i-プロパノール、n-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;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール又はエタノールである。

[0257] 本工程において反応に用いる一般式(XXVII)を有する化合物が塩酸塩のような塩である場合は、適宜中和するために塩基を共存させることができる。塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水

素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;又は、N－メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N－メチルピペリジン、ピリジン、4－ピロリジノピリジン、ピコリン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6－ジ(t－ブチル)－4－メチルピリジン、キノリン、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(DBN)、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]ウンデカ－7－エン(DBU)のような有機塩基類であり、好適には、アルカリ金属炭酸水素塩類であり、より好適には、炭酸水素ナトリウムである。

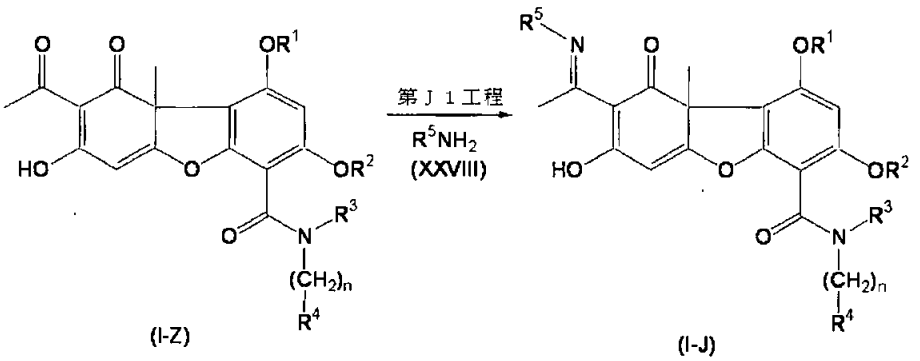
[0258] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には20℃乃至50℃である。

[0259] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0. 5時間乃至36時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0260] J法は、一般式(I－J)を有する化合物を製造する方法である。

[0261] [化17]

J法



[0262] 本発明において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0263] 第J1工程

本工程は、一般式(I－J)を有する化合物を製造する工程である。

[0264] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、前記A法～H法で得られる一般式(I－Z)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXVIII)を有する化合物と反応さ

86

せることにより行われる。

[0265] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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、i-プロパノール、n-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、イソブチロニトリルのようなニトリル類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類、又はハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール又はジクロロメタンである。

[0266] 本工程において反応に用いる一般式(XXVIII)を有する化合物が塩酸塩のような塩である場合は、適宜中和するために塩基を共存させることができる。塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;又は、N－メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N－メチルピペリジン、ピリジン、4－ピロリジノピリジン、ピコリン、4－(N，N－ジメチルアミノ)ピリジン、2，6－ジ(t－ブチル)－4－メチルピリジン、キノリン、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(DBN)、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]ウンデカ－7－エン(DBU)のような有機塩基類であり、好適には、アルカリ金属炭酸水素塩類であり、より好適には、炭酸水素ナトリウムである。

[0267] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

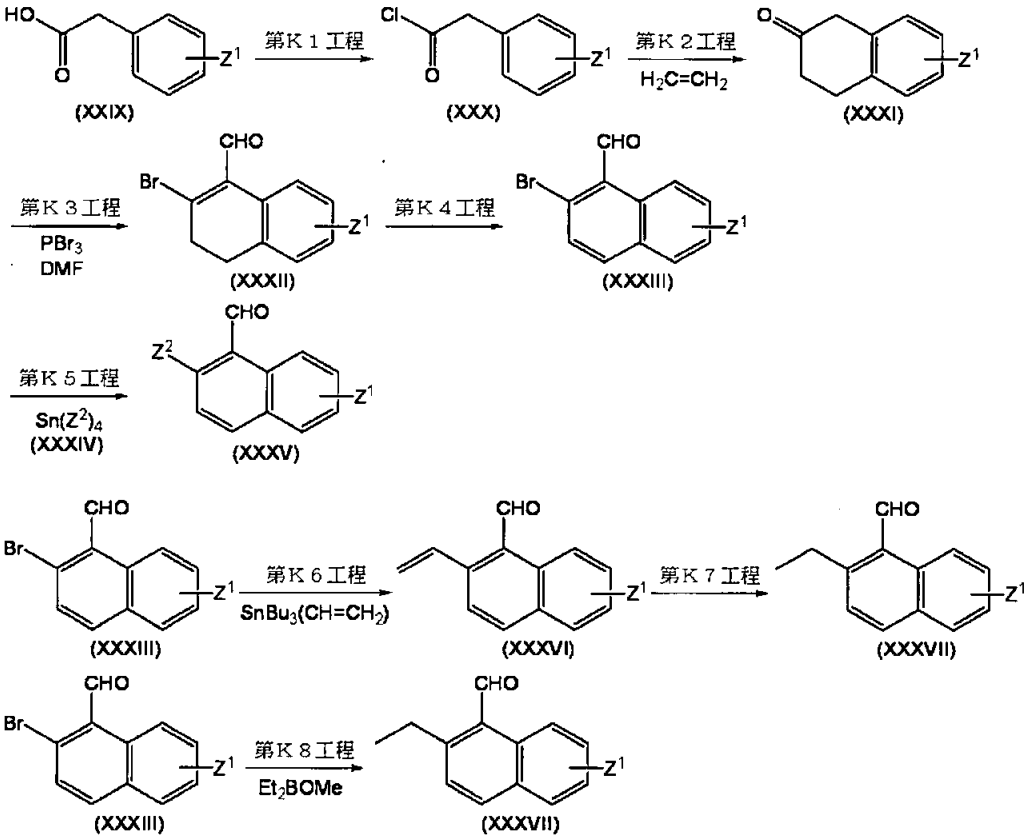
[0268] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である

。

[0269] K法は、前記B法第B1工程、前記D法第D2工程、前記F法第F1工程及び前記H法第H2工程で用いる一般式(X)を有する化合物のうち、一般式(XXXV)を有する化合物及び一般式(XXXVII)を有する化合物を製造する方法である。

[0270] [化18]

K法



[0271] 本発明において、Z^1は、ハロゲン原子又はC_1－C_6アルキル基を示し、Z^2は、メチル基又はエチル基を示す。

[0272] Z^1の結合位置は、一般式(XXXV)を有する化合物及び一般式(XXXVII)を有する化合物において、5、6、7位及び／又は8位であり、Z^1の数は、1乃至4である。

[0273] 第K1工程

本工程は、一般式(XXX)を有する化合物を製造する工程である。

[0274] 本工程は、不活性溶媒中、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXIX)を有する化合物を、触媒量のN, N－ジメチルホルムアミドの存在下又は非存在下、塩素化剤と反応させることにより行

87

われる。

[0275] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、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;蟻酸エチル、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;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;又は、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0276] 本工程において使用される塩素化剤は、例えば、塩酸のような無機酸;塩素のようなハロゲン分子類;三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンのようなリン試薬類;塩化オキサリルのような塩化物;塩化チオニル、トルエンスルホン酸クロリドのようなスルフィン酸試薬類;又は、塩化スルホニルのようなスルホン酸試薬類であり、好適には、塩化物又はスルフィン酸試薬類であり、より好適には、塩化オキサリル又は塩化チオニルである。

[0277] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至130℃であり、好適には、10℃乃至80℃である。

[0278] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0．1時間乃至24時間であり、好適には、0．5時間乃至5時間である。

[0279] 第K2工程

本工程は、一般式(XXXI)を有する化合物を製造する工程である。

[0280] 本工程は、不活性溶媒中、ルイス酸の存在下、一般式(XXX)を有する化合物を、エチレンと反応させる工程であり、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1968年、33巻、p.4288－4290等に記載の方法に準じて行われる。

[0281] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石

油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0282] 本工程において使用されるルイス酸は、例えば、塩化アルミ、塩化亜鉛、四塩化スズ、三塩化チタン、ボロントリフルオリド又はボロントリブロミドであり、好適には、塩化アルミである。

[0283] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－75℃乃至40℃であり、好適には－20℃乃至30℃である。

[0284] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

[0285] 第K3工程

本工程は、一般式(XXXII)を有する化合物を製造する工程である。

[0286] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXI)を有する化合物を、三臭化リン及びN，N－ジメチルホルムアミドと反応させる工程であり、例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン・トランスアクッション・1(Journal of Chemical Society Perkin Transaction1)、1988年、p.2595－2601等に記載の方法に準じて行われる。

[0287] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、クロロホルムである。

[0288] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なる

88

が、通常、－10℃乃至70℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

[0289] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至8時間であり、好適には2時間乃至6時間である。

[0290] 第K4工程

本工程は、一般式(XXXIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0291] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXII)を有する化合物を、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノン(DDQ)又はパラジウム触媒と反応させることにより行われる。

[0292] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、DDQと反応させる場合には、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンであり、パラジウム触媒と反応させる場合には、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0293] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)又は沃化パラジウム(II)であり、より好適には、パラジウム－活性炭素である。

[0294] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、10℃乃至160℃であり、DDQと反応させる場合には、好適には60℃乃至120℃であり、パラジウム触媒と反応させる場合には、好適には30℃乃至120℃である。

[0295] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0．5時間乃至168時間であり、DDQと反応させる場合には、好適には6時間乃至96時間であり、パラジウム触媒と反応させる場合には、好適には1

時間乃至120時間である。

[0296] 第K5工程

本工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0297] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XXXIII)を有する化合物を、一般式(XXXIV)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0298] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、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、N－メチル－2－ピロリドン、N－メチル－2－ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;蟻酸エチル、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;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミドである。

[0299] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)又はジクロロ[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)であり、より好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

[0300] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至160℃であり、好適には40℃乃至120℃である。

[0301] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至12時間であり、好適には1時間乃至8時間である。

[0302] 第K6工程

本工程は、一般式(XXXVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0303] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XXXIII)を有する化合物を、トリ-n-ブチルビニルスズと反応させることにより行われる。

[0304] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石

油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N－メチル－2－ピロリドン、N－メチル－2－ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミドである。

[0305] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)又はジクロロ[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)であり、より好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

[0306] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至160℃であり、好適には40℃乃至120℃である。

[0307] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

[0308] 第K7工程

本工程は、一般式(XXXVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0309] 本工程は、水素雰囲気下、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XXXVI)を有する化合物を、反応させることにより行われる。

[0310] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-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;蟻酸エチル、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;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アルコール類又はエステル類であり、より好適には、エタノール又は酢酸エチルである。

[0311] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、パラジウム－活性炭素又はパラジウム黒であり、より好適には、パラジウム－活性炭素である。

[0312] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好適には20℃乃至60℃である。

[0313] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0314] 第K8工程

本工程は、一般式(XXXVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0315] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XXXIII)を有する化合物を、ジエチルメトキシボランと反応させることにより行われる。

[0316] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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、N－メチル－2－ピロリドン、N－メチル－2－ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;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;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、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;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミドである。

[0317] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)又はジクロロ[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)であり、より好適には、ジクロロ[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)である。

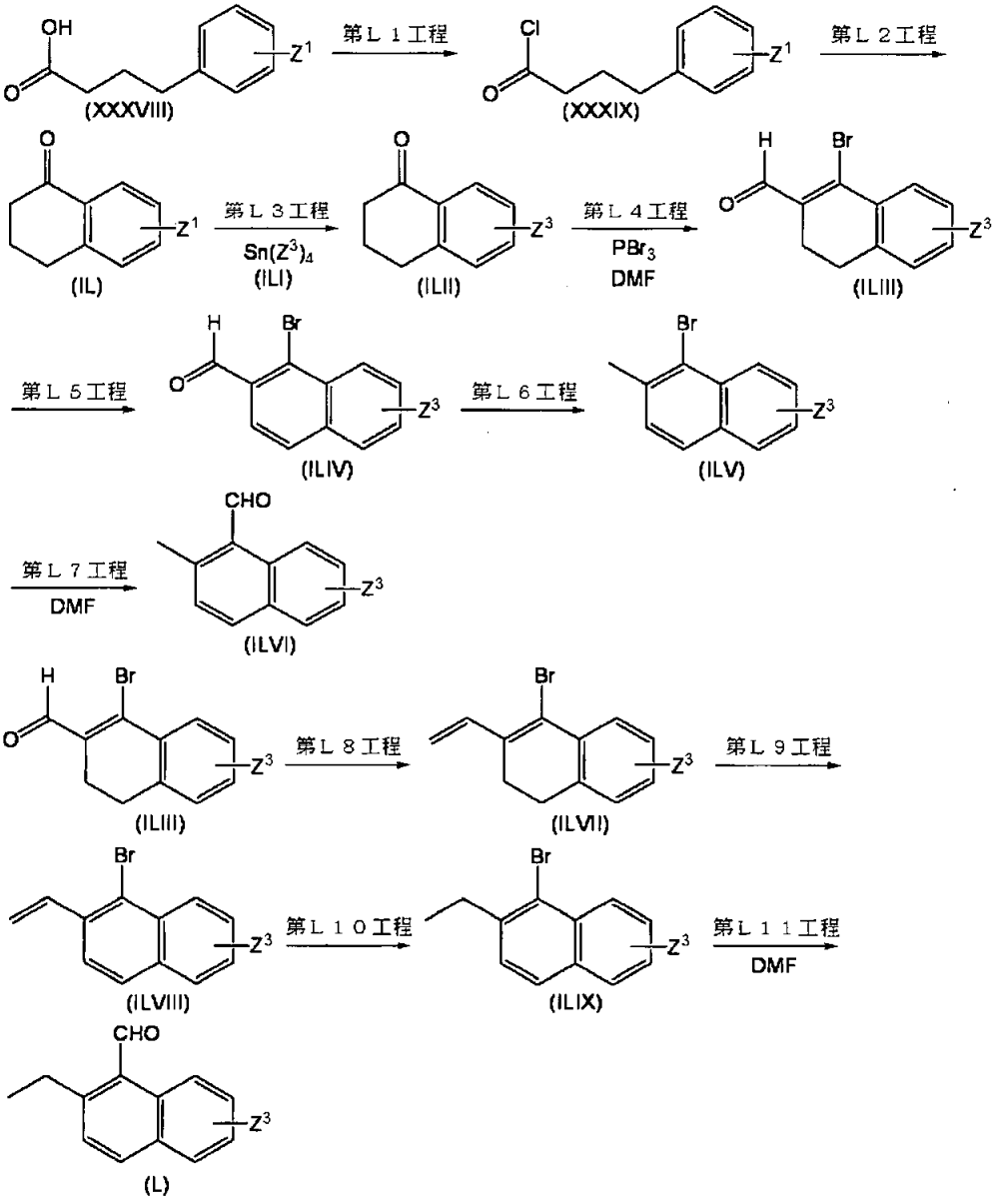
[0318] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至160℃であり、好適には40℃乃至120℃である。

[0319] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0320] L法は、前記B法第B1工程、前記D法第D2工程、前記F法第F1工程及び前記H法第H2工程で用いる一般式(X)を有する化合物のうち、一般式(ILVI)を有する化合物及び一般式(L)を有する化合物を製造する方法である。

[0321] [化19]

L法



[0322] 本発明において、Z^1は、前述したものと同意義を示し、Z^3は、第L3工程を経る場合にはC_1－C_6アルキル基を示し、第L3工程を経ない場合（一般式(IL)を有する化合物と一般式(ILII)を有する化合物が同一である場合）にはZ^1を示す。

[0323] Z^3の結合位置は、一般式(ILVI)を有する化合物及び一般式(L)を有する化合物において、5、6、7位及び／又は8位であり、Z^1及びZ^3の数は、1乃至4である。

[0324] 第L1工程

本工程は、一般式(XXXIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0325] 本工程は、不活性溶媒中、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の

方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXVIII)を有する化合物を、触媒量のN,N－ジメチルホルムアミドの存在下又は非存在下、塩素化剤と反応させることにより、前記K法の第K1工程と同様に行われる。

[0326] 第L2工程

本工程は、一般式(IL)を有する化合物を製造する工程である。

[0327] 本工程は、不活性溶媒中、ルイス酸の存在下、一般式(XXXIX)を有する化合物を、反応させることにより行われる。

[0328] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;ジクロロメタン、1,2－ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0329] 本工程において使用されるルイス酸は、例えば、塩化アルミ、塩化亜鉛、四塩化スズ、三塩化チタン、ボロントリフルオリド又はボロントリブロミドであり、好適には、塩化アルミである。

[0330] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至60℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

[0331] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0332] 第L3工程

本工程は、一般式(ILII)を有する化合物を製造する工程である。

[0333] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(IL)を有する化合物を、一般式(ILI)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0334] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度

溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、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、N－メチル－2－ピロリドン、N－メチル－2－ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;蟻酸エチル、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;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N－ジメチルホルムアミドである。

[0335] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ジクロロ[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)であり、より好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

[0336] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至160℃であり、好適には40℃乃至120℃である。

[0337] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0338] 第L4工程

本工程は、一般式(ILIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0339] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILII)を有する化合物を、三臭化リン及びN, N－ジメチルホルムアミドと反応させることにより、前記K法の第K3工程と同様に行われる。

[0340] 第L5工程

本工程は、一般式(ILIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0341] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILIII)を有する化合物を、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノン(DDQ)又はパラジウム触媒と反応させることにより、前記K法の第K4工程と同様に行われる。

[0342] 第L6工程

本工程は、一般式(ILV)を有する化合物を製造する工程である。

[0343] 本工程は、不活性溶媒中、トリ(ペンタフルオロフェニル)ボランの存在下、一般式(ILIV)を有する化合物を、トリエチルシランと反応させることにより行われる。

[0344] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;ジクロロメタン、1,2−ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0345] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好適には20℃乃至60℃である。

[0346] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、2時間乃至96時間であり、好適には6時間乃至72時間である。

[0347] 第L7工程

本工程は、一般式(ILVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0348] 本工程は、不活性溶媒中、有機金属試薬の存在下、一般式(ILV)を有する化合物を、N,N−ジメチルホルムアミドと反応させることにより行われる。

[0349] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0350] 本工程において使用される有機金属試薬は、例えば、ブチルリチウム、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジ

ド又はリチウムジイソプロピルアミドであり、好適には、ブチルリチウムである。

[0351] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－100℃乃至80℃であり、好適には－78℃乃至30℃である。

[0352] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0．1時間乃至24時間であり、好適には0．5時間乃至8時間である。

[0353] 第L8工程

本工程は、一般式(ILVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0354] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(ILIII)を有する化合物を、臭化(メチル)トリフェニルホスホニウムと反応させることにより行われる。

[0355] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類;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であり、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0356] 本工程において使用される塩基は、例えば、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;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム－t－ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム－t－ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類;又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、アルカリ金属水素化物類であり、より好適には、水素化ナトリウムである。

[0357] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、－78℃乃至80℃であり、好適には－20℃乃至60℃である。

[0358] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0．5時間乃至12時間であり、好適には1時間乃至8時間である

。

[0359] 第L9工程

本工程は、一般式(ILVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0360] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILVII)を有する化合物を、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノン(DDQ)又はパラジウム触媒と反応させることにより、前記K法の第K4工程と同様に行われる。

[0361] 第L10工程

本工程は、一般式(ILIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0362] 本工程は、水素雰囲気下、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(ILVIII)を有する化合物を、反応させることにより、前記K法の第K7工程と同様に行われる。

[0363] 第L11工程

本工程は、一般式(L)を有する化合物を製造する工程である。

[0364] 本工程は、不活性溶媒中、有機金属試薬の存在下、一般式(ILIX)を有する化合物を、N, N－ジメチルホルムアミドと反応させることにより、第L7工程と同様に行われる。

[0365] 上記の各工程において、反応終了後、各目的化合物を常法に従って、反応混合物から単離して精製して次の工程に用いてもよく、あるいは反応後の粗生成物を減圧下濃縮して次の工程に用いてもよい。通常は、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水および水と混和しない有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル等)を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、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、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、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。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。

[0366] 一般式(VI)、(IX)、(X)、(XII)、(XVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX

IV)、(XXXVIII)及び(ILI)を有する原料化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に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。

[0367] 公知物質セルコスポラミド(V)は、以下に記載する方法に従って製造される。

[0368] 1. セルコスポラミド生産菌

ラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株は、日本国長野県で採集された落葉に生じていた子実体から分離された。

[0369] そして、分離されたラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株(以下、単に「SANK 19096株」ともいう。)の培養物中にセルコスポラミドが見出された。

[0370] なお、セルコスポラミド生産菌としては、セルコスポラミドを生産するラキヌム属の菌であれば特に制限されないが、好適にはラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株である。

[0371] SANK 19096株について以下に記載する。

[0372] 菌学上の特徴を記載するにあたり、コロニー色調の表示は「コーネルップ アンド ヴァンシャー (1978)メチューン ハンドブック オブ カラー 第三版、エリー メチューン、ロンドン、イギリス、1－252;(Kornerup, A & Wanscher, JH (1978) Methuen handbook of colour. 3rd ed., Eyre Methuen, London, UK, 1－252)」に従った。

[0373] SANK 19096株の培養下での菌学的性状を観察するため、以下の各培地を使用した。

[0374] ポテトデキストロース寒天(Potato Dextrose Agar)培地(以下、「PDA培地」という):ニッスイ・ポテトデキストロース寒天培地(日水製薬(株)製) 39gを蒸留水 1000mlに溶解させ、121℃にて15分間滅菌したのちプレートを作製する。

[0375] 改良ワイツマン アンド シルバーヒュンター(Modified Weitzman and Silva－Hutner)培地(以下「WSH培地」という):日食オートミール 10g、硫酸マグネシウム七水和物 1g、リン酸二水素カリウム 1g、硝酸ナトリウム 1g及び寒天 20gを蒸留水 1000mlに溶解させ、121℃にて15分間滅菌したのちプレートを作製する。

[0376] マルトエキス寒天(Malt Extract Agar)培地(以下「MEA培地」という):マルトエキス 20g、ポリペプトンペプトン(日本製薬) 1g、グルコース 20g及び寒天 20gを蒸留水 1000mlに溶解させ、121℃にて15分間滅菌したのちプレートを作製する。

[0377] コーンミール寒天(Corn Meal Agar)培地(以下、「CMA培地」という):ニッスイ・コーンミールアガール(日水製薬(株)製) 17gを蒸留水 1000mlに溶解させ、121℃にて15分間滅菌したのちプレートを作製する。

[0378] SANK 19096株の分離に用いた子実体乾燥標本の菌学的性状を以下に記す。子のう盤は短柄、水で戻した時は、高さ263μm、直径約557μm、盤面は浅い凹状で、淡褐色を呈す。乾燥時は縁が内側に褶曲し、直径は499μmで、淡褐色を呈す。托外皮層は方形菌糸組織様を呈し、淡褐色から褐色を呈し、厚壁の細胞からなり、最外層から毛様の短い突起あるいは毛を形成する。托髄層は密な交錯菌糸組織からなり、無色である。毛は円筒形で、真直あるいはやや湾曲し、先端は鈍頭、隔壁を有し、表面に粒状を有し、褐色を呈し、幅4.5−6μm、長さ71−76μmである。毛先端部には希に結晶が付着する。柄は円筒形で、淡褐色を呈し、長さ115μmである。子のうは無弁で、円筒状棍棒形であり、8胞子を含み、その大きさは30−43×3.5−5μmである。子のうの先端はメルツァー試薬によって青変する。側糸は槍先状で、無隔壁、希に1−2隔壁、無色、長さ50.9−68.7μmで、最も太い部分で2.7−4.1μm、子のう先端より9.1−16.5μm長くのびる。子のう胞子は紡錘形から長楕円形で、無隔壁であり、無色、その大きさは5.5−8.5×1.3−2.2μmである。

[0379] SANK 19096株は前記各培地上で以下のような菌学的性状を示す。

[0380] PDA培地でのコロニーは、23℃、21日間の培養で直径 19−21mmとなる。コロニーはビロード状から綿毛状で、中心部に向かって隆起した菌糸層よりなり、赤灰色(Reddish Grey(11B2))から白色を呈する。浸出液、菌核、分生子は観察されない。裏面は、中心部では灰橙色(Greyish Orange(5B4))で、縁辺部では白色を呈し、放射状のしわを有する。可溶性色素は観察されない。菌糸は有隔壁、分枝し、無色、1.5−3.5μmとなる。

[0381] WSH培地でのコロニーは、23℃、21日間の培養で直径 29－31mmとなる。コロニーは羊毛状からビロード状で、薄い菌糸層よりなり、白色を呈する。浸出液、菌核、分生子は観察されない。裏面は、白色を呈する。可溶性色素は観察されない。

[0382] CMA培地でのコロニーは、23℃、21日間の培養で直径 33－34mmとなる。コロニーは極めて薄い菌糸層のみで、無色となる。浸出液、菌核、分生子は観察されない。裏面は、無色となる。可溶性色素は観察されない。

[0383] MEA培地でのコロニーは、23℃、21日間の培養で直径 21－22mmとなる。コロニーは中心部で綿毛状、縁辺部に向けて菌糸が密集しビロード状となり、灰黄色(Greyish Yellow (4C4))から黄白色(Yellowish White(4A1))を呈し、気中菌糸の密集した部分では白色を呈す、縁辺部は基底菌糸のみで茶橙色(Browish Orange (5C3))から黄灰色(Orange Grey(5C2))を呈する。浸出液、菌核、分生子は観察されない。裏面は、黄茶色(Yellowish Brown(5D6))から灰橙色(Greyish Orange(5B3))を呈し、縁辺部で白色を呈する。可溶性色素は観察されない。

[0384] 以上のような菌学的特徴はスプーナーの文献「スプーナー(1987)ビブリオテカ ミコロギカ、116:1－711」(Spooner, BM(1987) Bibliothca Mycologiica 116:1－711)のラキヌム属の記載に一致した。したがって、本菌をラキヌム・エスピー(Lachnum sp.)と同定し、ラキヌム・エスピー(Lachnum sp.) SANK 19096株と命名した。

[0385] SANK19096株は、さらに、デニスの文献(「デニス(1949)マイコロジカル ペーパーズ 32:1－97」(Dennis, RWG (1949) Mycological Papers 32:1－97))のダシスキファス・フセッセンス(Dasyscyphus fuscescens (Pers.) Gray)及び、タナカとホソヤの文献(「タナカ&ホソヤ(2001)マイコサイエンス42:597－609」(Tanaka, I & Hosoya, T (2001) Mycoscience 42:597－609))のラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens (Pers.) P. Karst.)の種の記載とわずかな例外を除いて一致した。ダシスキファス・フセッセンスは現在ではラキヌム・フセッセンスの異名とされている。また、バラールとクレグルステイナーの文献(「バラール&クレグルステイナー(1985)バイヘフテン ツーア ツァイトシュリフト フォー ミコロギー6:1－160」(Baral, HO & Krieglsteiner, GJ (1985) Beihe

fte zur Zeitschrift fur Mykologie 6:1－160))では、ラキヌム・フセッセンスのように毛が茶色のラキヌム属の種に対して新属ブルンニピラ(Brunnipila)属を設立しラキヌム属とは別属として取り扱っている。そして、バラールとクレグルステイナーの文献の中でラキヌム・フセッセンスはブルンニピラ・フセッセンス(Brunnipila fuscescens (Pers.) Baral)の異名として扱われている。しかし、この考え方は広くは受け入れられておらず、カークらの著書「カークら編(2001)アインスワース アンド ビスビー'ズ ディクショナリー オブ フンギ 9版、CABIインターナショナル、ウォリンフォード、イギリス、1－655」(Krik, PM et al. (2001)Ainsworth & Bisby's Dictionary of Fungi 9th edition, CABI International, Wallingford , UK, 1－655)ではブルンニピラ属はラキヌム属の異名として取り扱われている。したがって、本特許では、タナカとホソヤの文献に従いSANK 19096株をラキヌム・フセッセンスと同定して、ラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens)SANK 19096と命名した。

[0386] SANK 19096株は、Lachnum sp. SANK 19096として、2005年5月24日付けで独立行政法人 産業技術総合研究所 特許生物寄託センター(住所:日本国茨城県つくば市東1－1－1中央第6)に国際寄託され、受託番号FERM BP－10338が付与された。

[0387] 周知の通り、真菌類は自然界において、又は人工的な操作(例えば、紫外線照射、放射線照射、化学薬品処理等)により、変異を起こしやすく、本発明のSANK 19096株もその点は同じである。本発明にいうSANK 19096株はその全ての変異株を包含する。

[0388] また、これらの変異株の中には、遺伝的方法、たとえば組み換え、形質導入、形質転換等によりえられたものも包含される。即ち、セルコスポラミドを生産するSANK 19096株、それらの変異株およびそれらと明確に区別されない菌株は全てSANK 19096株に包含される。

[0389] 2. 培養

セルコスポラミド生産菌は、微生物による発酵生産に通常使用されるような、微生物が資化できる炭素源、窒素源および無機塩を含有する培地を用いて培養することが

できる。

[0390] 炭素源としては、グルコース、フルクトース、マルトース、シュークロース、マンニトール、グリセリン、デキストリン、オート麦、ライ麦、押麦、トウモロコシデンプン、ジャガイモ、トウモロコシ粉、大豆粉、綿実油、糖蜜、クエン酸、酒石酸等を単独で用いるか、あるいは2つ以上を併用することができる。炭素源の含有量は、通常、培地量の1～10重量%で変量する。

[0391] 窒素源としては、蛋白質もしくはその加水分解物を含有する物質、無機塩等を用いることができる。そのような窒素源としては、大豆粉、フスマ、落花生粉、綿実油、カゼイン加水分解物、ファーマミン、魚粉、コーンスチープリカー、ペプトン、肉エキス、イースト、イーストエキス、マルトエキス、硝酸ナトリウム、硝酸アンモニウム、硫酸アンモニウム等を例示することができる、それらは単独で用いるか、あるいは2つ以上を併用することができる。窒素源の含有量は、通常、培地量の0．1～10重量%の範囲で変量する。

[0392] 栄養無機塩としては、イオンを得ることができる通常の塩類、金属塩等を用いることができる。塩類としては、ナトリウム、アンモニウム、カルシウム、フォスフェート、サルフェート、クロライド、カーボネート等を例示することができる。金属塩としては、カリウム、カルシウム、コバルト、マンガン、鉄、マグネシウム等の金属塩を例示することができる。

[0393] また、ビタミンB1、ビオチンのようなビタミン類、チアミンのような菌体増殖促進物質等も必要に応じて添加してもよい。

[0394] セルコスポラミド生産菌を液体培養するに際しては、シリコン油、植物油、界面活性剤等を消泡剤として使用することができる。セルコスポラミドを製造する目的でSANK 19096株を培養する際の培地のpHは、培地の成分、生育温度等により異なるが、通常発酵生成物を生産するために用いられるpHであればよい。

[0395] SANK 19096株の培養温度は、培地の成分、pH等により異なるが、通常、10℃～30℃であり、20～26℃の範囲が生育に良好である。セルコスポラミドの生産には、23～26℃が好適である。

[0396] セルコスポラミド製造のための培養方法としては、特に制限はなく、微生物一般に

用いられる培養方法であればよく、固形培地を用いた培養法、攪拌培養法、振とう培養法、通気撹拌培養法等を使用することができる。

[0397] 以下にセルコスポラミドを製造するためのSANK 19096株の培養方法を示すが、セルコスポラミドを製造できる限りにおいて、本方法に限定されない。

[0398] SANK 19096株の培養は、通常、1つ又は2つ以上の段階からなる種培養より開始し、ロータリー振盪培養機中で20～26℃(好適には26℃)で、5～10日間(好適には7日間)あるいは十分に生育するまで振とうして行う。

[0399] SANK 19096株を固体培養する場合、上記の種培養液を三角フラスコなどの固体培地培養容器中の本培養培地に接種することができる。培養は、接種した固体培地培養容器を20～26℃(好適には26℃)で10～20日間(好適には14日間)静置して、生産培養を行う。このようにして得られた本培養培地(培養物)中に所望のセルコスポラミドを得ることができる。

[0400] SANK 19096株を比較的小さな規模で液体培養する場合、本培養培地を含む三角フラスコに種培養液を接種し、ロータリー振盪培養機中で、20～26℃(好適には26℃)で数日間振とうする。このようにして得られた培養液(培養物)中に所望のセルコスポラミドを得ることができる。

[0401] 一方、SANK 19096株を比較的大きな規模で液体培養する場合、攪拌機、通気装置、保温装置等をつけた適当なタンクを用いることが好ましい。該装置を用いることにより、培地を予め該タンクの中で作製することができる。例えば、本培養培地を121℃にて加熱滅菌し、冷却する。次いで、種培養物を接種し、26℃にて通気攪拌しつつ本培養を行う。このようにして得られた培養液(培養物)中に所望のセルコスポラミドを得ることができる。このような培養方法は、所望のセルコスポラミドを大量に製造するのに適している。

[0402] 本発明のセルコスポラミド生産菌を培養して該物質を製造する場合、該培養物中のセルコスポラミドの生産量は、後述する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により、経時的に追跡することができる。HPLC分析にて追跡する場合、予め、培養物をアセトン等の親水性溶媒で抽出し、該親水性溶媒を留去した後、酢酸エチル等の水と混和しない溶媒で抽出する。次いで、該水と混和しない溶媒を留去した後、適当な

溶媒に再溶解したものを分析又は試験に供することが好ましい。

[0403] 3. セルコスポラミドの回収・精製

上記「2. 培養」の項に示した方法によって培養したセルコスポラミド生産菌の固形培地(培養物)又は培養液(培養物)よりセルコスポラミドを回収することができる。セルコスポラミドの回収及び精製方法はセルコスポラミドが回収及び精製できる限りにおいて特に制限されない。

[0404] 例えば、セルコスポラミド生産菌の液体培養終了後、培養液(培養物)にアセトン等の水と混和する有機溶媒を加え、珪藻土等を助剤とするろ過操作又は遠心分離操作等により、培養物を可溶性画分(培養上清)および不溶性画分(菌体)に分別し、得られた培養上清に存在するセルコスポラミドをその物理化学的性状を利用して抽出精製することによってセルコスポラミドを回収することができる。また、別の方法としてはセルコスポラミド生産菌の液体培養終了後の培養液(培養物)にセライト等のろ過助剤を添加後、ろ過し、得られた菌体を含む不溶性画分を、アセトン等の水と混和する溶媒の水溶液に浸し、菌体より抽出したセルコスポラミドを更にその物理化学的性状を利用して抽出精製することによってもセルコスポラミドを回収することもできる。

[0405] 培養上清からのセルコスポラミドの精製方法としては例えば、培養上清に塩酸等の酸性物質を加え、pHを3. 0に調整し、次いで酢酸エチルを添加して抽出方法を挙げることができるがこれらに制限されない。

[0406] ここで得られた抽出物を、シリカゲル、マグネシウム－シリカゲル系のフロリジル等の担体を用いた吸着カラム・クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、TSKゲルトヨパールHW－40F(登録商標、トーソー(株)社製)、セファデックスLH－20(登録商標、アマシャム バイオサイエンス社製)等を用いた分配カラムクロマトグラフィー、コスモシール140C18(登録商標、ナカライテスク社製)等を用いた逆相カラムクロマトグラフィー、順相もしくは逆相カラムを用いたHPLC等により精製し、所望のセルコスポラミドを単離することができる。

[0407] 本発明のセルコスポラミドを精製する際の、各精製工程における該物質の挙動は、例えば、次の条件によるHPLCにより追跡することができる。

[0408] (セルコスポラミドを検出するためのHPLCの条件)

分離カラム: YMC J'sphere ODS-H80 S－4 4. 6x150mm (ワイエムシイ(株)製)

移動相:アセトニトリル:0. 4%トリエチルアミン－リン酸緩衝液(pH3. 2)(45:55)

流速: 1. 0ml／分

検出: 紫外部吸収 225nm

保持時間: 9. 3分

本発明の前記一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを、医薬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る。

[0409] 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;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;燐酸水素カルシウムのような燐酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;及び、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、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、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、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を挙げることができる。)、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;及び、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・セルロース類を挙げることができる。)、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、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料及び香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0410] その使用量は患者(温血動物、特に人間)の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り1日下限0.0015mg/kg体重(好適には、0.008mg/kg体重)、上限70mg/kg体重(好適には、7mg/kg体重)を、静脈内投与の場合には、1回当り1日下限0.00015mg/kg体重(好適には、0.0008mg/kg体重)、上限8.5mg/kg体重(好適には、5mg/kg体重)を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

[0411]

実施例

[0412] 以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

[0413] (実施例1)(9aS)−8−アセチル−N−ベンジル−1,7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9,9a−ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−1)

(1a)(9aS)−8−アセチル−1,7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9,9a−ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン−4−カルボキサミド

参考例3で得られたセルコスポラミド(10.49g,31.7mmol)をジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、ヨウ化メチル(5.0mL,80mmol)と炭酸カリウム(9.03g,65.3mmol)を加え窒素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応液から炭酸カリウムを濾別し、0.1N塩酸(200mL)を加え、酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得ら

れた残渣を酢酸エチル中から再結晶化させることにより、黄色結晶の目的化合物(7.19g, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.73 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.36 (1H,s), 7.10 (1H, brs), 10.79 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 346.0933 $(M+H)^+$

(1b)(9aS)−8−アセチル−N−ベンジル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(1.11g, 3.21mmol)をトルエン(50mL)に懸濁させ、ベンズアルデヒド(1.30mL, 12.7mmol)、トリエチルシラン(2.00mL, 12.6mmol)、トリフルオロ酢酸(1.00mL, 13.0mmol)を加えて、窒素雰囲気下に加熱還流しながら8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後に減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=80/1〜60/1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(1.04g, 収率74%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.63 (1H, dd, J=5.4, 15.1Hz), 4.69 (1H, dd, J=5.4, 15.1Hz), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H,s), 7.28−7.38 (6H, m), 10.70 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 436.1428 $(M+H)^+$。

[0414] (実施例2)(9aS)-8-アセチル-N-ベンジル-1,3,7-トリヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(例示化合物番号2−1)

(2a)(9aS)-8-アセチル-3-(ベンジルオキシ)-1,7-ジヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド

参考例3で得られたセルコスポラミド(2.07g, 6.25mmol)をジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、ベンジルブロミド(1.90mL, 16.0mmol)と炭酸カリウム(2.40g, 17.4mmol)を加え窒素雰囲気下、70℃で5時間攪拌した。反応液から炭酸カリウムを濾別し、0.1N塩酸(100mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=50/1～20/1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(805mg, 収率31%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.14 (2H, d, J=1.9Hz), 5.61 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H,s), 7.10 (1H, brs), 7.40-7.46 (5H, m), 10.81 (1H, s), 18.83 (1H, S).

MS (ESI) m/z: 444.1049 $(M+H)^+$

(2b)(9aS)-8-アセチル-N-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)-1,7-ジヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド

実施例(2a)で製造した(9aS)-8-アセチル-3-(ベンジルオキシ)-1,7-ジヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(1.46g, 3.46mmol)、ベンズアルデヒド(1.40mL, 13.7mmol)、トリエチルシラン(2.20mL, 13.8mmol)、トリフルオロ酢酸(1.00mL, 12.6mmol)およびトルエン(50mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(1.05g, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.06 (2H, d, J=3.4Hz), 6.04 (1H, s), 6.43 (1H,s), 7.13-7.38 (10H, m), 7.45 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.1540 $(M+Na)^+$

(2c)(9aS)-8-アセチル-N-ベンジル-1,3,7-トリヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド

実施例(2b)で製造した(9aS)-8-アセチル-N-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)-1,7-ジヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(922mg, 1.80mmol)を酢酸エチル(10mL)とエタノール(15mL)の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(157mg)を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液からパラジウム炭素触媒を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=100/1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(499mg, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.63-4.72 (2H, m), 5

.92 (1H, s), 6.34 (1H,s), 7.31-7.41 (6H, m), 10.49 (1H, s), ,13.20 (1H, s), 18.82 (1 H, s).

MS (FAB) m/z: 422.1216 $(M+H)^+$

[0415] (実施例3) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(2－メトキシベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－19)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 900g, 2. 61mmol)、2－アニスアルデヒド(1. 26mL, 10. 4mmol)、トリエチルシラン(1. 66mL, 10. 4mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 800mL, 10. 4mmol)およびトルエン(27mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 752g, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3 H, s), 4.59-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.90-6.93 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, brs), 10.66 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1490 $(M+H)^+$

[0416] (実施例4) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(3－メトキシベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－18)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 900g, 2. 61mmol)、3－アニスアルデヒド(1. 27mL, 10. 4mmol)、トリエチルシラン(1. 66mL, 10. 4mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 800mL, 10. 4mmol)およびトルエン(27mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 868g, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (3 H, s), 4.61-4.65 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz), 6.92-6. 96 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 10.69 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1490 $(M+H)^+$

[0417] (実施例5)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(4－メトキシベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－17)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 900g, 2. 61mmol)、4－アニスアルデヒド(0. 705mL, 5. 79mmol)、トリエチルシラン(0. 922mL, 5. 79mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 446mL, 5. 79mmol)およびトルエン(15mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 375g, 収率56%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.56-4.60 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.3Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 10.68 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1507 $(M+H)^+$。

[0418] (実施例6)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(2－フルオロベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－4)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 800g, 2. 32mmol)、2－フルオロベンズアルデヒド(0. 976g, 9. 27mmol)、トリエチルシラン(1. 48mL, 9. 27mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 710mL, 9. 27mmol)およびトルエン(24mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 786g, 収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.63-4.72 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.04-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.9Hz), 7.58 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 454.1304 $(M+H)^+$

[0419] (実施例7)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(3－フ

ルオロベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－3)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 550g, 1. 59mmol)、3－フルオロベンズアルデヒド(0. 676g, 6. 37mmol)、トリエチルシラン(1. 01mL, 6. 37mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 491mL, 6. 37 mmol)およびトルエン(16. 5mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 332g, 収率46%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.8Hz), 7.14 (1H, d, J=7.3Hz), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 454.1311 $(M+H)^+$

[0420] (実施例8)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(4－フルオロベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－2)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 550g, 1. 59mmol)、4－フルオロベンズアルデヒド(0. 683g, 6. 37mmol)、トリエチルシラン(1. 01mL, 6. 37mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 491mL, 6. 37 mmol)およびトルエン(16. 5mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 333g, 収率46%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.55-4.67 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=8.7Hz), 7.32-7.35 (3H, m), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 454.1307 $(M+H)^+$

[0421] (実施例9)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(ピリジン－3－イルメチル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－463)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 900g, 2. 61mmol)、3－ピリジンカルボキサルデヒド(0. 980mL, 10. 4mmol)、トリエチルシラン(1. 66mL, 10. 4mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 800mL, 10. 4mmol)およびトルエン(27mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 221g, 収率19%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.63-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=6.0Hz), 7.60 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.57 (1H, d, J=4.4Hz), 8.68 (1H, s), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 437.1369 $(M+H)^+$

[0422] (実施例10) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－199)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(5. 04g, 14. 6mmol)をアセトニトリル(200mL)に懸濁させ、、1－ナフトアルデヒド(4. 00mL, 29. 5mmol)、トリエチルシラン(4. 70mL, 29. 5mmol)、トリフルオロ酢酸(2. 30mL, 29. 9mmol)を加えて、窒素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝80／1～60／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(5. 46g, 収率77%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.11 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H,s), 7.29 (1H, brs), 7.43-7.59 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.6Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 10.66 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1551 $(M+H)^+$。

[0423] (実施例11) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 6－ジフルオロベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]

フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－30)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(702mg, 2. 03mmol)、2, 6－ジフルオロベンズアルデヒド(870μL, 8. 08mmol)、トリエチルシラン(1. 30mL, 8. 16mmol)、トリフルオロ酢酸(630μL, 8. 18mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(559mg, 収率58%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.65 (1H, dd, J=5.9, 14.6Hz), 4.78 (1H, dd, J=5.9, 14.6Hz), 6.02 (1H, s), 6.32 (1H,s), 6.91 (2H, t, J=7.8Hz), 7.23 (1H, m), 7.66 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1198 $(M+H)^+$

[0424] (実施例12) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 3－ジフルオロベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－27)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(602mg, 1. 74mmol)、2, 3－ジフルオロベンズアルデヒド(760μL, 6. 95mmol)、トリエチルシラン(1. 10mL, 6. 91mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7. 01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(420mg, 収率51%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.64 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 4.72 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 6.02 (1H, s), 6.34 (1H,s), 7.02-7.11 (2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.66 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1205 $(M+H)^+$

[0425] (実施例13) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 4－ジフルオロベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－28)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ

－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(607mg, 1. 76mmol)、2, 4－ジフルオロベンズアルデヒド(770μL, 7. 04mmol)、トリエチルシラン(1. 12mL, 7. 03mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7. 01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(356mg, 収率43%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 4.65 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H,s), 6.80-6.87 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.59 (1H, brs), 10.74 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1214 $(M+H)^+$

[0426] (実施例14)(9aS)－8－アセチル－N－(2, 5－ジフルオロベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－29)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(606mg, 1. 76mmol)、2, 5－ジフルオロベンズアルデヒド(760μL, 7. 01mmol)、トリエチルシラン(1. 12mL, 7. 03mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7. 01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(487mg, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 4.69 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H,s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.67 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1207 $(M+H)^+$

[0427] (実施例15)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－203)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 350g, 0. 101mmol)、4－フルオロ－1－ナフタレンカルボキサルデヒド(0.

706mL, 4. 05mmol)、トリエチルシラン(0. 645mL, 4. 05mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 312mL, 4. 05mmol)およびトルエン(10. 5mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 304g, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.00-5.10 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.11-8.19 (2H, m), 10.69 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 504.1447 $(M+H)^+$。

[0428] (実施例16)(9aS)-8-アセチル-N-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(例示化合物番号1-7)

実施例(1a)で製造した(9aS)-8-アセチル-1,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(607mg, 1.76mmol)、2-クロロベンズアルデヒド(790μL, 7.02mmol)、トリエチルシラン(1.12mL, 7.03mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7.01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(440mg, 収率53%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.64-4.76 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H,s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=6.5, 2.4Hz), 7.52 (1H, dd, J=6.5, 2.7Hz), 7.79 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 470.1008 $(M+H)^+$

[0429] (実施例17)(9aS)-8-アセチル-N-(2-ブロモベンジル)-1,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(例示化合物番号1-10)

実施例(1a)で製造した(9aS)-8-アセチル-1,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(606mg, 1.75mmol)、2-ブロモベンズアルデヒド(810μL, 7.00mmol)、トリエチルシラン(1.12mL, 7.03mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7.01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に

準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(332mg, 収率37%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.62-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.33 (1H,s), 7.15 (1H, t, J=7.8Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, d, J=7.8Hz), 7.83 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.0505 $(M+H)^+$

[0430] (実施例18)(9aS)-8-アセチル-N-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)-1,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(例示化合物番号1－55)

実施例(1a)で製造した(9aS)-8-アセチル-1,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9,9a-ジヒドロジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド(610mg, 1.77mmol)、2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド(1.19g, 7.03mmol)、トリエチルシラン(1.12mL, 7.03mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7.01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(170mg, 収率19%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.68-4.82 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.38 (1H,s), 7.21 (1H, t, J=9.0Hz), 7.59 (1H, t, brs), 8.18 (1H, m), 8.39 (1H, dd, J=6.4, 2.9Hz), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 499.1148 $(M+H)^+$

[0431] (実施例19)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(ペンタフルオロベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－164)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(608mg, 1. 76mmol)、ペンタフルオロベンズアルデヒド(870μL, 7. 06mmol)、トリエチルシラン(1. 12mL, 7. 03mmol)、トリフルオロ酢酸(540μL, 7. 01mmol)およびトルエン(20mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を

行なうことにより、黄色固体の目的化合物(261mg, 収率28%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J=6.4, 14.7Hz), 4.76 (1H, dd, J=6.4, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.34 (1H,s), 7.83 (1H, brs), 10.80 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 526.0915 $(M+H)^+$

[0432] (実施例20)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−N−(4−フェノキシベンジル)−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−23)

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 600g, 1. 74mmol)、4−フェノキシベンズアルデヒド(1. 22mL, 6. 95mmol)、トリエチルシラン(1. 11mL, 6. 95mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 535mL, 6. 95mmol)およびトルエン(18. 0mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 363g, 収率40%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58-4.64 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.80-7.10 (4H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 10.70 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.1653 $(M+H)^+$。

[0433] (実施例21)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−N−(2−メチルベンジル)−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−13)

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 200g, 5. 79mmol)、2−メチルベンズアルデヒド(0. 268mL, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびトルエン(6. 0mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 212g, 収率82%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.86 (3

H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.11-7.22 (4H, m), 7.34 (1H, m), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1570 $(M+H)^+$

[0434] (実施例22)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(3－メチルベンジル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－12)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 200g, 5. 79mmol)、3－メチルベンズアルデヒド(0. 273mL, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびトルエン(6. 0mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 217g, 収率83%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.57-4.67 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.09-7.29 (5H, m), 10.68 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1560 $(M+H)^+$

[0435] (実施例23)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(4－メチルベンジル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－11)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 200g, 5. 79mmol)、4－メチルベンズアルデヒド(0. 273mL, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびトルエン(6. 0mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 193g, 収率74%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.25-7.28 (3H, m), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1559 $(M+H)^+$

[0436] (実施例24) (9aS)－8－アセチル－N－(4－クロロベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－5)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(253mg, 0. 733mmol)、4－クロロベンズアルデヒド(412mg, 2. 93mmol)、トリエチルシラン(470μL, 2. 95mmol)、トリフルオロ酢酸(230μL, 2. 99mmol)およびトルエン(10mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(151mg, 収率44%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.59 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 4.65 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H,s), 7.32 (4H, s), 7.40 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 470.0996 $(M+H)^+$

[0437] (実施例25) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(4－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－212)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(301mg, 0. 872mmol)、4－メチル－1－ナフトアルデヒド(469mg, 2. 76mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(330mg, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 7.21-7.60 (5H, s), 8.05-8.14 (2H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500.1703 $(M+H)^+$。

[0438] (実施例26) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－[(4

ーメトキシー1ーナフチル)メチル]ー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド(例示化合物番号1ー269)

実施例(1a)で製造した(9aS)ー8ーアセチルー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド(303mg, 0. 877mmol)、4ーメトキシー1ーナフトアルデヒド(503mg, 2. 70mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(247mg, 収率55%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.17 (1H, brs), 7.47 (1H, d, J=7.9Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.33 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516.1651 $(M+H)^+$

[0439] (実施例27)(9aS)ー8ーアセチルー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルーNー[(2ーメチルー1ーナフチル)メチル]ー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド(例示化合物番号1ー210)

実施例(1a)で製造した(9aS)ー8ーアセチルー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド(304mg, 0. 880mmol)、2ーメチルー1ーナフトアルデヒド(448mg, 2. 63mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(379mg, 収率86%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.05 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H,s), 7.02 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.8Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516.1651 $(M+H)^+$

[0440] (実施例28)(9aS)ー8ーアセチルーNー(2, 6ージクロロベンジル)ー1, 7ージヒ

ドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－36)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(300mg, 0. 869mmol)、4－クロロベンズアルデヒド(468mg, 2. 67mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(292mg, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.86 (1H, dd, J=5.9, 13.9Hz), 5.01 (1H, dd, J=5.9, 13.9Hz), 6.03 (1H, s), 6.31 (1H,s), 7.19 (1H, t, J=8.1Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.72 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 504.0616 (M^+)

[0441] (実施例29) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブロモ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－209)

(29a)4－ブロモ－1－ナフトアルデヒド

1－ブロモ－4－メチルナフタレン(1. 06g, 4. 79mmol)を50%酢酸水溶液(100ml)に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム(7. 61g, 13. 9mmol)を加えて80℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水(300mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(173mg, 収率15%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.69-7.78 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.99 (1H, d, J=7.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4Hz), 9.29 (1H, d, J=8.4Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 233.9679 (M^+)

(29b) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブロモ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－

ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(249mg, 0. 721mmol)、実施例(29a)で製造した4－ブロモ－1－ナフトアルデヒド(171mg, 0. 726mmol)、トリエチルシラン(350μL, 2. 20mmol)、トリフルオロ酢酸(170μL, 2. 21mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(199mg, 収率49%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 5.09 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H,s), 7.33 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12 (1H, m), 8.32 (1H, m), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 564.0662 $(M+H)^+$

[0442] (実施例30) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 3－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－39)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 200g, 0. 579mmol)、2, 3－ジメチルベンズアルデヒド(0. 303mL, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびアセトニトリル(10. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 245g, 収率91%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.63-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.10-7.26 (4H, m), 10.66 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1710 $(M+H)^+$。

[0443] (実施例31)(9aS)－8－アセチル－N－(2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－42)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 200g, 0. 579mmol)、2, 6－ジメチルベンズアルデヒド(0. 311g, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびアセトニトリル(10. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 238g, 収率89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.59-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 7.05-7.14 (3H, m), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1724 $(M+H)^+$

[0444] (実施例32)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(メシチルメチル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－66)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 200g, 0. 579mmol)、2, 4, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 342mL, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびアセトニトリル(10. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 161g, 収率58%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.56-4.64 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.69 (1H, brs), 6.89 (2H, s), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 478.1862 $(M+H)^+$

[0445] (実施例33)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エトキシ－1－ナフチル)メチル]－

1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－270)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(310mg, 0. 898mmol)、2－エトキシ－1－ナフトアルデヒド(560mg, 2. 80mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(260mg, 収率55%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.49 (3H, t, J=6.8Hz), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=6.8Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 5.16 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.24 (1H,s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8Hz), 7.81 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 530.1810 $(M+H)^+$

[0446] (実施例34) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－5－イルメチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－467)

(34a)2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－5－カルバアルデヒド

2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－5－イルメタノール(1. 01g, 6. 07mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解し、二酸化マンガン(3. 81g, 43. 8mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。二酸化マンガンを濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(835mg, 収率84%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 4.32-4.34 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.91 (1H, t, J=7.8Hz); 7.10 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz).

MS (EI) m/z: 164.0468 (M^+)

(34b) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－5－イルメチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(314mg, 0. 909mmol)、実施例(34a)で製造した2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－5－カルバアルデヒド(460mg, 2. 80mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(358mg, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27-4.34 (4H, m), 4.59 (1H, dd, J=5.8, 14.9Hz), 4.64 (1H, dd, J=5.8, 14.9Hz), 6.01 (1H, s), 6.33 (1H,s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.94 (1H, m), 7.50 (1H, brs), 10.69 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 494.1458 $(M+H)^+$

[0447] (実施例35) (9aS)－8－アセチル－N－(3－フルオロ－2－メチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－50)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 200g, 5. 79mmol)、3－フルオロ－2－メチルベンズアルデヒド(0. 276mL, 2. 32mmol)、トリエチルシラン(0. 369mL, 2. 32mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 179mL, 2. 32mmol)およびアセトニトリル(10. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 259g, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.58-4.69 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.13-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 468.1445 $(M+H)^+$。

[0448] (実施例36)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－116)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 282g, 1. 74mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 301g, 収率70%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.69 (1H, brs), 6.95 (2H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 492.2031 $(M+H)^+$

[0449] (実施例37)(9aS)－8－アセチル－N－(2, 3－ジフルオロ－4－メチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－70)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 8. 69mmol)、2, 3－ジフルオロ－4－メチルベンズアルデヒド(0. 543mL, 3. 48mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 378g, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.57-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88 (1H, t, J=7.9Hz), 7.08 (1H, t, J=7.9Hz), 7.58 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1367 $(M+H)^+$

[0450] (実施例38)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－ペンタメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－166)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、ペンタメチルベンズアルデヒド(0. 613g, 3. 48mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 353g, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 10.59 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 506.2180 $(M+H)^+$

[0451] (実施例39)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－シアノ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－368)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(303mg, 0. 877mmol)、公知[ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(Journal of American Chemical Society)、1962年、84巻、p. 3541－3546]の1－ホルミル－4－シアノナフタレン(288mg, 1. 59mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(143mg, 収率32%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.11 (1H, dd, J=5.6, 15.5Hz), 5.19 (1H, dd, J=5.6, 15.5Hz), 6.01(1H, s), 6.32 (1H,s), 7.54 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=7.1Hz), 7.69-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.1Hz), 8.20 (1

H, d, J=7.5Hz), 8.31 (1H, d, J=7.5Hz), 10.76 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 511.1505 $(M+H)^+$

[0452] (実施例40)(9aS)－8－アセチル－N－(2, 4－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－40)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、2, 4－ジメチルベンズアルデヒド(0. 485g, 3. 48mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 385g, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J=7.5Hz), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1724 $(M+H)^+$。

[0453] (実施例41)(9aS)－8－アセチル－N－(3, 5－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－44)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、3, 5－ジメチルベンズアルデヒド(0. 468mL, 3. 48mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 364g, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 7.24 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464.1696 $(M+H)^+$

[0454] (実施例42)(9aS)－8－アセチル－N－(2, 5－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－41)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、2, 5－ジメチルベンズアルデヒド(0. 492mL, 3. 48 mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 378g, 収率94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.53-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.98-7.08 (3H, m), 7.14 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464.1711 $(M+H)^+$

[0455] (実施例43)(9aS)－8－アセチル－1, 3, 7－トリヒドロキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号2－2)

(43a)(9aS)－8－アセチル－3－(ベンジルオキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

参考例3で得られたセルコスポラミド(5. 30g, 16. 0mmol)をジメチルホルムアミド(60mL)に溶解し、ベンジルブロミド(5. 70mL, 48. 0mmol)と炭酸カリウム(6. 65g, 48. 1mmol)を加え窒素雰囲気下、80℃で6時間攪拌した。反応液から炭酸カリウムを濾別し、0. 1N塩酸(100mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝50／1～20／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(1. 92g, 収率28%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.14 (2H, d, J=1.9Hz), 5.61 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H,s), 7.10 (1H, brs), 7.40-7.46 (5H, m), 10.81 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 444.1049 $(M+Na)^+$

(43b) (9aS)－8－アセチル－3－(ベンジルオキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(43a)で製造した(9aS)－8－アセチル－3－(ベンジルオキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(1. 92g, 4. 56mmol)、1－ナフトアルデヒド(1. 25mL, 9. 20mmol)、トリエチルシラン(1. 45mL, 9. 10mmol)、トリフルオロ酢酸(700μL, 9. 09mmol)およびアセトニトリル(60mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(1. 48g, 収率58%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.92-5.06 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.38 (1H,s), 7.08 (2H, d, J=7.5Hz), 7.14 (2H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.78(1H, dd, J=2.4, 7.3Hz), 7.85 (1H, d, J=7.8Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3Hz), 10.72 (1H, s), 18.84 (1H, s).

(43c) (9aS)－8－アセチル－1, 3, 7－トリヒドロキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

[0456] 実施例(43b)で製造した(9aS)－8－アセチル－3－(ベンジルオキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(998mg, 1. 78mmol)をエタノール(30mL)－酢酸エチル(6ml)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素(502mg)を加え、水素(1atm)雰囲気下、室温で5時間30分攪拌した。反応液からパラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝100／1～80／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(318mg, 収率38%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.63 (3H, s), 5.09 (1H, dd, J= 5.4, 14.7Hz), 5.15 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.68 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 10.46 (1H, s), 13.21 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472.1392$(M+H)^+$

[0457] (実施例44)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－[(2－イソプロポキシ－1－ナフチル)メチル]－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－276)

(44a)2－イソプロポキシ－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(408mg, 9. 35mmol)をジメチルホルムアミド(30mL)に懸濁させ、0℃に冷却し、2－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(1. 00g, 5. 81mmol)を加え30分間攪拌した。さらに2－ヨードプロパン(1. 20mL, 12. 0mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝15／1～12／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(893mg, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.44 (6H, d, J=5.9Hz), 4.82 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=9.0Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.61 (1H, t, J=7.9Hz), 7.76 (1H, d, J=8.6Hz), 8.02 (1H, d, J=9.0Hz), 9.28 (1H, d, J=9.0Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 214 (M^+)

(44b)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－[(2－イソプロポキシ－1－ナフチル)メチル]－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(468mg, 1. 36mmol)、実施例(44a)で製造した2－イソプロポキシ－1－ナフトアルデヒド(860mg, 4. 01mmol)、トリエチルシラン(640μL, 4. 02mmol)、トリ

フルオロ酢酸(310μL, 4. 02mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(557mg, 収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.40 (3H, d, J=2.8Hz), 1.42 (3H, d, J=2.8Hz), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.73 (1H, m), 5.08 (1H, dd, J=4.8, 13.9Hz), 5.15 (1H, dd, J=4.8, 13.9Hz), 6.00 (1H, s), 6.24 (1H,s), 7.20 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J=9.1Hz), 7.38 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.7Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544.1967 $(M+H)^+$

[0458] (実施例45)(9aS)−8−アセチル−N−(4−フルオロ−2, 6−ジメチルベンジル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−71)

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、2, 6−ジメチル−4−フルオロベンズアルデヒド(0. 330g, 2. 17mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 282g, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.54-4.64 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.76-6.78 (3H, m), 10.67 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 482.1611 $(M+H)^+$。

[0459] (実施例46)(9aS)−8−アセチル−N−(3, 4−ジメチルベンジル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−43)

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミ

ミド(0. 300g, 0. 869mmol)、3, 4－ジメチルベンズアルデヒド(0. 461mL, 3. 48 mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 367g, 収率91%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.53-4.64 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.11 (2H, s), 7.15 (1H, s), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1711 $(M+H)^+$

[0460] (実施例47) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2、4, 6－トリフルオロベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－61)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、2、4, 6－トリフルオロベンズアルデヒド(0. 557mL, 3. 48mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 361g, 収率85%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.58-4.73 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.68 (2H, t, J=8.3Hz), 7.65 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1111 $(M+H)^+$

[0461] (実施例48) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－279)

(48a)2－ブトキシ－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(384mg, 8. 80mmol)をジメチルホルムアミド(3

0mL)に懸濁させ、0℃に冷却し、2－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(1. 00g, 5. 81mmol)を加え30分間攪拌した。さらに1－ヨードブタン(1. 32mL, 11. 6mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1)を用いて精製することにより、無色固体の目的化合物(1. 20g, 収率91%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.51-1.60 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 4.23 (2H, t, J=6.4Hz), 7.27 (1H, d, J=9.1Hz), 7.39 (1H, t, J=7.6Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 8.02 (1H, d, J=9.0Hz), 9.26 (1H, d, J=8.6Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228.1 (M^+)

(48b) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(407mg, 1. 18mmol)、実施例(48a)で製造した2－ブトキシ－1－ナフトアルデヒド(807mg, 3. 53mmol)、トリエチルシラン(560μL, 3. 52mmol)、トリフルオロ酢酸(270μL, 3. 50mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(499mg, 収率76%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.59 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.82-1.88 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 5.09 (1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 5.16 (1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H,s), 7.21 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J=9.3Hz), 7.36 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 10.61 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 558.2123 $(M+H)^+$

112

[0462] (実施例49)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－[(2－ヒドロキシ－1－ナフチル)メチル]－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－291)

(49a)1－ホルミル－2－ナフチルアセテート

窒素雰囲気下、2－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(1. 02g, 5. 92mmol)を無水酢酸(2mL)－ピリジン(4mL)混合溶媒に溶解し、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～5／1)を用いて精製することにより、淡茶色の目的化合物(1. 02g, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.44 (3H, s), 7.28 (1H, d, J=9.3Hz), 7.56 (1H, t, J=7.6Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 9.14 (1H, d, J=8.8Hz), 10.71 (1H, s).

(49b)1－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチルアセテート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(409mg, 1. 18mmol)、実施例(49a)で製造した1－ホルミル－2－ナフチルアセテート(761mg, 3. 55mmol)、トリエチルシラン(560μL, 3. 52mmol)、トリフルオロ酢酸(270μL, 3. 50mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(574mg, 収率89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.04 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=9.3Hz), 7.34 (1H, brs), 7.52 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

(49c)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－[(2－ヒドロキシ－1－ナフチル)メチル]－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b

, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(49b)で製造した1－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチルアセテート(510mg, 0. 938mmol)を塩化メチレン(10mL)－メタノール(10mL)混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム(663mg, 4. 80mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝70／1～60／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(306mg, 収率65%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=6.4, 15.1Hz), 4.97 (1H, dd, J=6.4, 15.1Hz), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3Hz), 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 8.34 (1H, brs), 10.06 (1H, s), 10.84 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502.1503 $(M+H)^+$

[0463] (実施例50)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N－(4－メトキシ－2, 3－ジメチルベンジル)－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－73)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、4－メトキシ－2, 3－ジメチルベンズアルデヒド(0. 429g, 2. 61mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 172g, 収率40%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.54-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.70

(1H, d, J=8.5Hz), 6.98 (1H, brs), 7.16 (1H, d, J=8.5Hz), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 494.1812 $(M+H)^+$。

[0464] (実施例51)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N, 9a－ジメチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号2－42)

(51a)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(7. 20g, 20. 9mmol)をアセトニトリル(150mL)に溶解し、6N硫酸(100mL)を加えた。亜硝酸ナトリウム(14. 4g, 209mmol)を加え、室温で15時間撹拌した後、反応液を酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝20／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(6. 38g, 収率88%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.04 (3H,s), 6.06 (1H ,s), 6.38 (1H, s), 11.02 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 369.0582 $(M+Na)^+$.

(51b)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－N, 9a－ジメチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(51a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド(384mg, 1. 11mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、N－メチル－N－(1－ナフチルメチル)アミン(475mg, 2. 77mmol)、1－(3－ジメチルアミノプロピル)－3－エチルカルボジイミド塩酸塩(426mg, 2. 22mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(300mg, 2. 22mmol)を加えた。室温

にて20時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え19時間撹拌した後、反応液に1N塩酸(40mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=50/1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(358mg, 収率65%)を得た。

MS (FAB) m/z: 500.1709 $(M+H)^+$.

[0465] (実施例52)(9aS)-8-アセチル-3-エトキシ-1, 7-ジヒドロキシ-9a-メチル-N-[(2-メチル-1-ナフチル)メチル]-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド(例示化合物番号2-68)

(52a)(9aS)-8-アセチル-3-エトキシ-1, 7-ジヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド

参考例3で得られたセルコスポラミド(1. 00g, 3. 02mmol)、ヨウ化エチル(0. 965mL, 12. 1mmol)、炭酸カリウム(1. 67g, 12. 1mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(8mL)を用いて、実施例(1a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 684g, 収率63%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.51 (3H, t, J=6.8Hz), 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 5.73 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.27 (1H, brs), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(52b)(9aS)-8-アセチル-3-エトキシ-1, 7-ジヒドロキシ-9a-メチル-N-[(2-メチル-1-ナフチル)メチル]-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド

実施例(52a)で製造した(9aS)-8-アセチル-3-エトキシ-1, 7-ジヒドロキシ-9a-メチル-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド(0. 300g, 0. 835mmol)、2-メチル-1-ナフトアルデヒド(0. 284g, 1. 6

7mmol)、トリエチルシラン(0. 532mL, 3. 34mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 257mL, 3. 34mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 261g, 収率61%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.73 (3H, t, J=6.8Hz), 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76-3.84 (2H, m), 5.00-5.15 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.29 (1H, brs), 7.31 (1H, d, J=8.3Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.51 (1H, t, J=8.3Hz), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1864 $(M+H)^+$

[0466] (実施例53) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－211)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(440mg, 1. 27mmol)、公知[Tetrahedron、1985年、41巻、p. 5205－5208]の3－メチル－1－ナフトアルデヒド(324mg, 1. 90mmol)、トリエチルシラン(620μL, 3. 84mmol)、トリフルオロ酢酸(295μL, 3. 83mmol)およびアセトニトリル(20mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(345mg, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.13-4.97 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.79 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500.1706 $(M+H)^+$.

[0467] (実施例54) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－435)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ

－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(16. 4g, 47. 5mmol)、公知[Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1、1972年、p. 892－894]の2, 3－ジメチル－1－ナフトアルデヒド(10. 0g, 54. 3mmol)、トリエチルシラン(23. 0mL, 142mmol)、トリフルオロ酢酸(11mL, 143mmol)およびアセトニトリル(500mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(23. 2g, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.19-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, brs), 7.62-7.41 (2H, m), 7.64 (1H, brs), 7.77 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.08 (1H, brd, J=8.7Hz), 10.64 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1906 $(M+H)^+$.

[0468] (実施例55) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(2－ビニル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－261)

(55a)1－ブロモ－2－ビニルナフタレン

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(970mg, 22. 2mmol)をテトラヒドロフラン(200mL)に懸濁させ0℃に冷却した。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(7. 66g, 21. 4mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ブロモ－2－ナフトアルデヒド(2. 01g, 8. 55mmol)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(200mL)を加え、ヘキサン(300ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(1. 18g, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 5.49 (1H, dd, J=1.0, 10.7Hz), 5.84 (1H, dd, J=1.0, 17.1Hz), 7.39 (1H, dd, J=10.7, 17.1Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

(55b)2－ビニル－1－ナフトアルデヒド

115

窒素雰囲気下に実施例(55a)で製造した1－ブロモ－2－ビニルナフタレン(1. 17g, 5. 02mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、－78℃に冷却した。n－ブチルリチウム(2. 44mol／Lヘキサン溶液, 2. 50mL, 6. 10mmol)をゆっくりと滴下し、－78℃にて30分攪拌した。ジメチルホルムアミド(780μL, 10. 0mmol)をゆっくりと加え、室温まで昇温させながら1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝30／1～10／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(475mg, 収率52%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 5.69 (1H, dd, J=1.0, 11.2Hz), 5.74 (1H, dd, J=1.0, 17.1Hz), 7.47 (1H, dd, J=11.2, 17.1Hz), 7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.97 (1H, d, J=8.8Hz), 10.86 (1H, s).

MS (EI) m/z: 182.0734 (M^+)

[0469] (55c) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(2－ビニル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(239mg, 0. 692mmol)、実施例(55b)で製造した2－ビニル－1－ナフトアルデヒド(242mg, 1. 33mmol)、トリエチルシラン(220μL, 1. 38mmol)、トリフルオロ酢酸(105μL, 1. 36mmol)およびアセトニトリル(6mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(120mg, 収率34%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.65 (3H, s), 5.13-6.69 (6H, m), 6.94-8.20 (8H, m), 10.70 (1H, s), 18.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 510.1543 $(M-H)^+$。

[0470] (実施例56) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－

1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－213)

(56a)2－エチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(55b)で製造した2－ビニル－1－ナフトアルデヒド(228mg, 1. 25mmol)を酢酸エチル(12mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(58mg)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝30／1～10／1)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(222mg, 収率96%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.6Hz), 3.17 (2H, q, J=7.6Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, d, J=9.3Hz), 10.93 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184.0879 (M^+)

(56b)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(273mg, 0. 791mmol)、実施例(56a)で製造した2－エチル－1－ナフトアルデヒド(280mg, 1. 52mmol)、トリエチルシラン(240μL, 1. 51mmol)、トリフルオロ酢酸(120μL, 1. 56mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(323mg, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.6Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, q, J=7.6Hz), 3.61 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H,s), 7.03 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

116

MS (FAB) m/z: 514.1848 $(M+H)^+$

[0471] (実施例57)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(2－プロピル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－216)

(57a)1－ブロモ－2－プロプ－1－エン－1－イルナフタレン

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(569mg, 13. 0mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に懸濁させ0℃に冷却した。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(4. 73g, 12. 7mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ブロモ－2－ナフトアルデヒド(1. 20g, 5. 10mmol)を加え室温にて1時間攪拌した後、30分間加熱還流した。冷却後、反応液に塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、ヘキサン(200ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(1. 19g, 収率94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.81 and 2.00 (3H, ddx2, J=1.6, 6.8Hz), 5.97 and 6.34 (1H, mx2), 6.70 and 7.07 (1H, mx2), 7.41-7.62 (3H, m), 7.71-7.83 (2H, m), 8.34 (1H, m).

MS (EI) m/z: 246.0054 (M^+)

(57b)2－プロプ－1－エン－1－イル－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に実施例(57a)で製造した1－ブロモ－2－プロプ－1－エン－1－イルナフタレン(1. 18g, 4. 77mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、－78℃に冷却した。n－ブチルリチウム(2. 44mol／Lヘキサン溶液, 2. 35mL, 5. 73mmol)をゆっくりと滴下し、－78℃にて30分攪拌した。ジメチルホルムアミド(750μL, 9. 64mmol)をゆっくりと加え、室温まで昇温させながら1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(825mg, 収率8

8%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.67 and 2.02 (3H, ddx2, J=1.6, 6.8Hz), 6.15 (1H, m), 6.91 and 7.10 (1H, mx2), 7.33-7.68 (3H, m), 7.82-8.03 (2H, m), 9.00 and 9.24 (1H, dx2, J=8.6Hz), 10.63 and 10.77 (1H, sx2).

MS (EI) m/z: 196.0885 (M^+)

[0472] (57c)2−プロピル−1−ナフトアルデヒド

実施例(57b)で製造した2−プロプ−1−エン−1−イル−1−ナフトアルデヒド(812mg, 4. 14mmol)を酢酸エチル(30mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(144mg)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=20/1)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(773mg, 収率94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=7.3Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.97 (1H, d, J=8.3Hz), 9.02 (1H, d, J=8.8Hz), 10.91 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198.1046 (M^+)

(57d) (9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−N−[(2−プロピル−1−ナフチル)メチル]−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(304mg, 0. 880mmol)、実施例(57c)で製造した2−プロピル−1−ナフトアルデヒド(523mg, 2. 64mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(415mg, 収率89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.67-1.74 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.89-2.93 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz)

117

, 5.12 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H,s), 7.01 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 528.2048 $(M+H)^+$。

[0473] (実施例58) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－222)

(58a) 1－ブロモ－2－ブチ－1－エン－1－イルナフタレン

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(383mg, 8. 78mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に懸濁させ0℃に冷却した。プロピルトリフェニルホスホニウムブロミド(3. 30g, 8. 57mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ブロモ－2－ナフトアルデヒド(1. 07g, 4. 55mmol)を加え室温にて1時間攪拌した後、1時間加熱還流した。冷却後、反応液に塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、ヘキサン(200ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(1. 19g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.05 and 1.17 (3H, tx2, J=7.3Hz), 2.19-2.38 (2H, m), 5.83 and 6.36 (1H, mx2), 6.64 and 7.05 (1H, mx2), 7.38-7.63 (3H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 8.34 (1H, m).

MS (EI) m/z: 260.0197 (M^+)

(58b) 2－ブチ－1－エン－1－イル－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に実施例(58a)で製造した1－ブロモ－2－ブチ－1－エン－1－イルナフタレン(1. 19g, 4. 55mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、－78℃に冷却した。n－ブチルリチウム(2. 59mol／Lヘキサン溶液, 2. 10mL, 5. 44mmol)をゆっくりと滴下し、－78℃にて30分攪拌した。ジメチルホルムアミド(710μL, 9. 13mmol)をゆっくりと加え、室温まで昇温させながら1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(774mg, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.98 and 1.17 (3H, tx2, J=7.3Hz), 2.01-2.38 (2H, m), 6.03 and 6.21 (1H, mx2), 6.85 and 7.08 (1H, mx2), 7.32-7.67 (3H, m), 7.82-8.02 (2H, m), 9.01 and 9.24 (1H, dx2, J=8.3Hz), 10.66 and 10.78 (1H, sx2).

MS (EI) m/z: 210.1040 (M^+)

[0474] (58c)2－ブチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(58b)で製造した2－ブチ－1－エン－1－イル－1－ナフトアルデヒド(764mg, 3. 63mmol)を酢酸エチル(30mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(163mg)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝30／1～20／1)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(521mg, 収率68%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 3.12 (2H, t, J=7.8Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.96 (1H, d, J=8.3Hz), 9.02 (1H, d, J=8.8Hz), 10.91 (1H, s).

MS (EI) m/z: 212.1194 (M^+)

(58d) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－ブチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(303mg, 0. 877mmol)、実施例(58c)で製造した2－ブチル－1－ナフトアルデヒド(509mg, 2. 40mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10)

118

に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(391mg, 収率82%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.90-2.94 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H,s), 7.00 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 542.2185 $(M+H)^+$

[0475] (実施例59) (9aS)−8−アセチル−1, 3, 7−トリヒドロキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号2−3)

(59a) (9aS)−8−アセチル−3−(ベンジルオキシ)−1, 7−ジヒドロキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(43a)で製造した(9aS)−8−アセチル−3−(ベンジルオキシ)−1, 7−ジヒドロキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(1. 01g, 2. 39mmol)、2−メチル−1−ナフトアルデヒド(1. 22g, 7. 17mmol)、トリエチルシラン(1. 15mL, 7. 22mmol)、トリフルオロ酢酸(550μL, 7. 14mmol)およびアセトニトリル(20mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(719mg, 収率52%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.85-5.05 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=6.8Hz), 7.05 (2H, t, J=7.8Hz), 7.16-7.24 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.70(1H, d, J=8.3Hz), 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, m), 10.70 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 576.2021 $(M+H)^+$

(59b) (9aS)−8−アセチル−1, 3, 7−トリヒドロキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(59a)で製造した(9aS)－8－アセチル－3－(ベンジルオキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(710mg, 1. 23mmol)をエタノール(10mL)－酢酸エチル(10ml)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素(246mg)を加え、水素(1atm)雰囲気下、室温で5時間30分攪拌した。反応液からパラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:アセトニトリル／水＝70／1～95／5)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(357mg, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.65 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.19 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.52 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.15 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3Hz), 10.41 (1H, s), 13.23 (1H, s), 18.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1559 $(M+H)^+$

[0476] (実施例60) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－メトキシ－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－268)

(60a)3－メトキシ－1－ナフトアルデヒド

水素化ナトリウム(115mg, 2. 64mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させ、0℃にて公知[Tetrahedron、1999年、55巻、p. 5821－5830]の3－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(250mg, 1. 45mmol)を加えた。30分撹拌した後、ヨードメタン(230μL, 3. 69mmoL)を加え室温にて1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(122mg, 収率45%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 4.86 (3H, s), 7.38 (1H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7

119

.64 (1H, m), 7.79 (1H, m), 9.90 (1H, m), 10.35 (1H, s).

(60b) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－メトキシ－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(200mg, 0. 579mmol)、実施例(60a)で製造した3－メトキシ－1－ナフトアルデヒド(122mg, 0. 655mmol)、トリエチルシラン(280μL, 1. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(135μL, 1. 75mmol)およびアセトニトリル(9mL)を用いて、実施例10)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(114mg, 収率38%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.12-4.97 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.07 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.27 (1H, m), 7.49-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, brd, J=7.1Hz), 7.98 (1H, brd, J=7.9Hz), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516.1653 $(M+H)^+$。

[0477] (実施例61) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ヒドロキシ－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－292)

(61a)4－ホルミル－2－ナフチル アセテート

公知[Tetrahedron、1999年、55巻、p. 5821－5830]の3－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(233mg, 1. 35mmol)をピリジン(10mL)、無水酢酸(5mL)に溶解し4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(61b)4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル アセテート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ

－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(390mg, 1. 13mmol)、実施例(61a)で製造した4－ホルミル－2－ナフチルアセテート(290mg, 1. 35mmol)、トリエチルシラン(730μL, 4. 52mmol)、トリフルオロ酢酸(350μL, 4. 52mmol)およびアセトニトリル(17mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(488mg, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.17-5.00 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.36-7.26 (2H, m), 7.59-7.43 (3H, m), 7.82 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544.1614 $(M+H)^+$

(61c) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ヒドロキシ－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(61b)で製造した4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチルアセテート(255mg, 0. 469mmol)をメタノール(3mL)－塩化メチレン(3ml)混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム(325mg, 2. 35mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。1N塩酸(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝50／1～20／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(169mg, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.06-5.02 (2H, brd, J=5.2Hz), 5.93 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.09 (1H, brs), 7.26-7.19 (2H, m), 7.46-7.33 (2H, m), 7.67 (1H, brd, J=7.9Hz), 7.95 (1H, brd, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502.1525 $(M+H)^+$

[0478] (実施例62) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル

－N－[(3－エチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－214)

(62a)4－ホルミル－1－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート

水素化ナトリウム(1. 38g, 31. 6mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁させ、0℃にて公知[Tetrahedron、1999年、55巻、p. 5821－5830]の3－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(3. 50g, 20. 3mmol)を加えた。30分撹拌した後、N－フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(7. 30g, 20. 4mmoL)を加え0℃にて1. 5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、ジエチルエーテル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／ジエチルエーテル＝5／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(6. 50g, 収率～100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.69 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.87 (1H, brd, J=2.7 Hz), 7.95 (1H, brd, J=8.2Hz), 8.00 (1H, brd, J=2.7Hz), 9.17 (1H, d, J=8.6Hz), 10.42 (1H, s).

(62b)3－エチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(62a)で製造した4－ホルミル－1－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(400mg, 1. 31mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(13mL)に溶解し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(36mg, 0. 039mmol)、トリフェニルアルシン(48mg, 0. 16mmol)、塩化リチウム(170mg, 4. 01mmol)を加えて室温にて10分時間撹拌し、反応液にテトラエチルスズ(910μL, 4. 60mmol)を加え、60℃で23時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／ジエチルエーテル＝10／1)を用いて精製することにより、褐色油状の目的化合物(130mg, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.4Hz), 2.88 (2H, q, J=7.4Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.88-7.83 (3H, m), 9.17 (1H, d, J=8.6Hz), 10.39 (1H, s).

(62c)(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－エチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(280mg，0．811mmol)、実施例(62b)で製造した3－エチル－1－ナフトアルデヒド(190mg，1．03mmol)、トリエチルシラン(400μL，2．48mmol)、トリフルオロ酢酸(190μL，2．47mmol)およびアセトニトリル(12mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(105mg，収率25%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, m), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (3H, m), 3.70 (3H, s), 5.16-4.92 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.24 (1H, s), 8.13-7.07 (7H, m), 10.62 (1H, s), 18.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1846 $(M+H)^+$

[0479] (実施例63)(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(3－ブチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－223)

(63a)3－エチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(62a)で製造した4－ホルミル－1－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(450mg，1．48mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(40mg，0．044mmol)、トリフェニルアルシン(55mg，0．18mmol)、塩化リチウム(190mg，4．48mmol)、テトラブチルスズ(2．0mL，6．09mmol)およびN，N－ジメチルホルムアミド(15mL)を用いて、実施例(62b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色油状の目的化合物(204mg，収率65%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.01-0.93 (3H, m), 1.46-1.29 (2H, m), 1.77-1.64 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.85-7.80 (3H, m), 9.17 (1H, d, J=8.2Hz), 10.36 (1H, s).

(63b)(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N

－[(3－ブチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(250mg, 0. 724mmol)、実施例(63a)で製造した3－ブチル－1－ナフトアルデヒド(200mg, 0. 942mmol)、トリエチルシラン(350μL, 2. 17mmol)、トリフルオロ酢酸(170μL, 2. 21mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(165mg, 収率42%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 3.70 (3H, s), 5.11-4.98 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.51-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 542.21536 $(M+H)^+$.

[0480] (実施例64) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 4, 6－トリエチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－68)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、2004年、69巻、p. 5568－5577]の2, 4, 6－トリエチルベンズアルデヒド(0. 276g, 1. 45mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 262g, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.24 (9H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.62 (2H, q, J=7.5Hz), 2.64 (3H, s), 2.73 (4H, q, J=7.5Hz), 3.87 (3H, s), 4.62-4.63 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 6.95 (2H, s), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1881 $(M+H)^+$

[0481] (実施例65)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イルメチル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－465)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、公知[テトラヘドロン(Tetrahedron)、1997年、53巻、p. 15969－15982]の5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－カルバルデヒド(0. 278g, 1. 74mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 400g, 収率94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 1.76-1.82 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.55-4.68 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 7.24 (1H, s), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1881 $(M+H)^+$。

[0482] (実施例66)(9aS)－8－アセチル－N－{[2－(ジフルオロメチル)－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－228)

(66a)1－ブロモ－2－(ジフルオロメチル)ナフタレン

窒素雰囲気下に1－ブロモ－2－ナフトアルデヒド(1. 55g, 6. 58mmol)を塩化メチレン(35mL)に溶解し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(1. 00mL, 7. 57mmol)をゆっくりと加え、24時間加熱還流した。冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え、塩化メチレン(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(1. 21g, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.24 (1H, t, J=55.2Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.72

(1H, d, J=8.3Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.3 Hz).

MS (EI) m/z: 256 (M^+)

(66b) 2－ジフルオロメチル－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に実施例(66a)で製造した1－ブロモ－2－(ジフルオロメチル)ナフタレン(1. 21g, 4. 55mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、－78℃に冷却した。n－ブチルリチウム(2. 59mol／Lヘキサン溶液, 2. 20mL, 5. 70mmol)をゆっくりと滴下し、－78℃にて30分攪拌した。ジメチルホルムアミド(730μL, 9. 39 mmol)をゆっくりと加え、室温まで昇温させながら1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～10／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(714mg, 収率74%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.43 (1H, t, J=55.0Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=7.8Hz), 8.19 (1H, d, J=9.0Hz), 8.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.08 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206.0525 (M^+)

(66c) (9aS)－8－アセチル－N－{[2－(ジフルオロメチル)－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(392mg, 1. 14mmol)、実施例(66b)で製造した2－ジフルオロメチル－1－ナフトアルデヒド(705mg, 3. 42mmol)、トリエチルシラン(545μL, 3. 42mmol)、トリフルオロ酢酸(265μL, 3. 44mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(499mg, 収率82%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.14 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.24 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.23 (1H,s), 7.30 (1H, t, J=55.3Hz), 7.52 (1H, brs), 7.59-7.71 (3H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 10.70 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 536.1526 $(M+H)^+$

[0483] (実施例67)メチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート(例示化合物番号1－319)

(67a)メチル 4－ホルミル－2－ナフトエート

実施例(62a)で製造した4－ホルミル－1－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(460mg, 1. 51mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、酢酸パラジウム(10mg, 0. 045mmol)、1, 1－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(51mg, 0. 092mmol)、トリエチルアミン(430μL, 3. 09mmol)、メタノール(1. 3mL, 32. 1mmol)を加えて一酸化炭素雰囲気下60℃にて2. 5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(308g, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 4.04 (3H, s), 7.68 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.05 (1H, brd, J=7.8Hz), 8.59 (1H, brs), 8.84 (1H, brs), 9.31 (1H, d, J=8.6Hz), 10.43 (1H, s).

(67b)メチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(400mg, 1. 16mmol)、実施例(67a)で製造したメチル 4－ホルミル－2－ナ

フトエート(308mg, 1. 44mmol)、トリエチルシラン(565μL, 3. 50mmol)、トリフルオロ酢酸(270μL, 3. 50mmol)およびアセトニトリル(20mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(452mg, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.20-5.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.33 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.55 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 566.14429 $(M+Na)^+$.

[0484] (実施例68)4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトイック アシッド(例示化合物番号1－295)

実施例(67b)で製造したメチル 4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフトエート(333mg, 0. 613mmol)に、1N水酸化リチウム水溶液(24mL)を加え1.5時間撹拌した。1N塩酸(50mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:水／メタノール＝1／1～1／3)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(188mg, 収率58%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.22-5.10 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.72-7.41 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.22-8.08 (2H, m), 8.60 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530.14626 $(M+H)^+$.

[0485] (実施例69) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－450)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ

－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(250mg, 0. 724mmol)、公知[Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1、1972年、p. 892－894]の2, 3, 4－トリメチル－1－ナフトアルデヒド(180mg, 0. 908mmol)、トリエチルシラン(350μL, 2. 17mmol)、トリフルオロ酢酸(170μL, 2. 21mmol)およびアセトニトリル(11mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(254mg, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.18-5.02 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.01 (1H, brs), 7.49 (2H, m), 8.10 (2H, brs), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.20281 $(M+H)^+$.

[0486] (実施例70) (9aS)－8－アセチル－N－(2, 3－ジヒドロ－1H－インダン－4－イルメチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－466)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、公知[テトラヘドロン(Tetrahedron)、1997年、53巻、p. 15969－15982]のインダン－4－カルバルデヒド(0. 192mL, 1. 31mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 278g, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.92-2.97 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.57-4.66 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.13-7.20 (4H, m), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 476.1713 $(M+H)^+$。

[0487] (実施例71) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラエチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－118)

(71a)2, 3, 5, 6－テトラエチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー(Journal of the American Chemical Society)、1992年、114巻、p. 255－261]の1, 2, 4, 5－テトラエチルベンゼン(0. 510g, 2. 68mmol)を塩化メチレン(25mL)に溶解し、窒素雰囲気下－78度で、塩化アルミニウム(0. 393g, 2. 95mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル(0. 267mL, 2. 95mmol)を加えた。－78度で5分間撹拌後、水(40mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝98／2～96／4)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(0. 230g, 収率39%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.19 (6H, t, J=7.5Hz), 1.23 (6H, t, J=7.5Hz), 2.66 (4H, q, J=7.5Hz), 2.86 (4H, q, J=7.5Hz), 7.17 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 218 $(M+)^+$

(71b)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラエチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、実施例(71a)で製造した2, 3, 5, 6－テトラエチルベンズアルデヒド(0. 230mL, 1. 05mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 138g, 収率29%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.18 (6H, t, J=7.5Hz), 1.24 (6H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.65 (4H, q, J=7.5Hz), 2.65 (3H, s), 2.72 (4H, q, J=7.5Hz), 3.76 (3H, s), 4.63-4.65 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 548.2647 $(M+H)^+$

[0488] (実施例72)メチル 3－{4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル}プロパノエート(例示化合物番号1－380)

(72a)メチル (2E)－3－(4－ホルミル－2－ナフチル)アクリレート

実施例(62a)で製造した4－ホルミル－1－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(746mg, 2. 45mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(25mL)に溶解し、アクリル酸メチル(442μL, 4. 91mmol)、酢酸パラジウム(17mg, 0. 076mmol)、1, 1－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(82mg, 0. 148mmol)、トリエチルアミン(1. 1mL, 7. 89mmol)を加えて60℃にて22時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)を用いて精製することにより、目的化合物(305mg, 収率52%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.85 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=15.9Hz), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=15.9Hz), 7.91 (1H, d, J=8.2Hz), 8.13-8.09 (2H, m), 9.15 (1H, d, J=8.6Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 240 (M^+).

(72b)メチル (2E)－3－{4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル}アクリレート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(400mg, 1. 16mmol)、実施例(72a)で製造したメチル (2E)－3－(4－ホルミル－2－ナフチル)アクリレート(307mg, 1. 28mmol)、トリエチルシラン(560μL, 3. 47mmol)、トリフルオロ酢酸(270μL, 3. 50mmol)およびアセトニトリル(20mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物の粗精製物を得た。更なる精製をせずに、そのまま次の反応に使用した

125

。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.18-5.04 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=15.9Hz), 7.64-7.51 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=15.9Hz), 7.94-7.88 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 10.75 (1H, s), 18.81 (1H, s).

(72c)メチル 3－{4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル}プロパノエート

実施例(72b)で製造したメチル (2E)－3－{4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル}アクリレートの粗精製物(～1. 16mmol)を、酢酸エチル(40mL)、エタノール(10mL)に溶解し、パラジウム炭素(50mg)を加えて水素雰囲気下室温で3. 5時間撹拌した。不溶物を濾過により除去した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:アセトニトリル／水＝3／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(474mg, 2工程収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.8Hz), 3.10 (2H, t, J=7.8Hz), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.11-4.99 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.52-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, brs), 7.81 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 572.19466 $(M+H)^+$.

[0489] (実施例73)3－{4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル}プロパノイック アシッド(例示化合物番号1－376)

実施例72で製造したメチル 3－{4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル}プロパノエート(230mg, 0.

402mmol)、1N水酸化リチウム水溶液(24mL)を用いて、実施例68に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(232mg, 収率～100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.10-4.98 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.53-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, brd, J=6.8Hz), 8.03 (1H, brd, J=6.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 558.17790 $(M+H)^+$.

[0490] (実施例74) (9aS)－8－アセチル－N－(2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－119)

(74a)2－ブロモ－3, 5, 6－トリメチルベンズアルデヒド

1－ブロモ－2, 4, 5－トリメチルベンゼン(25. 0g, 0. 125mol)を塩化メチレン(500mL)に溶解し、窒素雰囲気下－78度で、塩化アルミニウム(20. 1g, 0. 151mol)、ジクロロメチルメチルエーテル(13. 7mL, 0. 151mol)を加えた。－78度で5分間撹拌後、水(500mL)を加え、塩化メチレン(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝25／1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(10. 3g, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.38 (6H, s), 7.18 (1H, s), 10.47 (1H, s).

MS (EI) m/z: 226 (M^+)

(74b)2, 3, 5－トリメチル－6－ビニルベンズアルデヒド

実施例(74a)で製造した2－ブロモ－3, 5, 6－トリメチルベンズアルデヒド(6. 20g, 27. 3mmol)をトルエン(180mL)に溶解し、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(3. 15g, 2. 73mmol)、ビニルトリブチルスズ(8. 37mL, 28. 7mmol)を加えて、窒素雰囲気下に加熱還流しながら4時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した後に減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶

126

出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝30／1～20／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(3. 47g, 収率73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.13 (1H, d, J=17.6Hz), 5.69 (1H, d, J=11.2Hz), 6.92 (1H, dd, J=11.2, 17.6Hz), 7.16 (1H, s).

MS (EI) m/z: 174 (M^+)

[0491] (74c)2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンズアルデヒド

実施例(74b)で製造した2, 3, 5－トリメチル－6－ビニルベンズアルデヒド(3. 47g, 19. 9mmol)を酢酸(70mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(4. 24g)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で10時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝30／1～20／1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(2. 19g, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, q, J=7.5Hz), 7.13 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 174 (M^+)

(74d) (9aS)－8－アセチル－N－(2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、実施例(74c)で製造した2－エチル－3, 5, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 180g, 1. 02mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 176g, 収率40%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, q, J=7.5Hz), 3.76 (3H, s), 4.60

−4.69 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 6.95 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 506.2150 $(M+H)^+$

[0492] (実施例75)メチル 3−({[({9aS}−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル)カルボニル]アミノ}メチル)−2, 4, 5−トリメチルベンゾエート(例示化合物番号1−129)

(75a)3−ブロモ−2, 5, 6−トリメチルベンズアルデヒド

1−ブロモ−2, 4, 5−トリメチルベンゼン(25. 0g, 0. 125mol)を塩化メチレン(500mL)に溶解し、窒素雰囲気下−78度で、塩化アルミニウム(20. 1g, 0. 151mol)、ジクロロメチルメチルエーテル(13. 7mL, 0. 151mol)を加えた。−78度で5分間撹拌後、水(500mL)を加え、塩化メチレン(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=25/1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(14. 4g, 収率51%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.51 (1H, s), 10.53 (1H, s).

MS (EI) m/z: 226 (M^+)

(75b)メチル 3−ホルミル−2, 4, 5−トリメチルベンゾエート

実施例(75a)で製造した3−ブロモ−2, 5, 6−トリメチルベンズアルデヒド(0. 400g, 1. 76mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、パラジウムアセテート(0. 012g, 0. 0528mmol)、1, 1'−ビスジフェニルフォスフィノフェロセン(0. 059g, 0. 106mmol)、トリエチルアミン(0. 491mL, 3. 52mmol)、メタノール(1. 43mL, 35. 2mmol)を加え、一酸化炭素(1気圧)雰囲気下50度で6時間撹拌した。反応溶液を冷却後、塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン=9/1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(0. 255g, 収

127

率70%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.73 (1H, s), 10.65 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

[0493] (75c)メチル 3−({[({9aS}−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル)カルボニル]アミノ}メチル)−2, 4, 5−トリメチルベンゾエート

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(75b)で製造したメチル 3−ホルミル−2, 4, 5−トリメチルベンゾエート(0. 250g, 1. 21mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 314g, 収率51%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.64-4.74 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 7.55 (1H, s), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.1930 $(M+H)^+$。

[0494] (実施例76)3−({[({9aS}−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル)カルボニル]アミノ}メチル)−2, 4, 5−トリメチルベンゾイックアシッド(例示化合物番号1−130)

実施例(75c)で製造したメチル 3−({[({9aS}−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル)カルボニル]アミノ}メチル)−2, 4, 5−トリメチルベンゾエート(0. 183g, 0. 342mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し1N塩酸水溶液(20mL)をゆっくり滴下した。沈殿した生成物を濾過し乾燥させることで、黄色固体の目的化合物(0. 173g

, 収率97%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=4.8Hz), 6.10 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.45 (1H, s), 8.27 (1H, brs), 10.23 (1H, s), 12.66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.1735 $(M+H)^+$

[0495] (実施例77)4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル ジメチルカルバメート(例示化合物番号1－349)

(77a)4－ホルミル－2－ナフチル ジメチルカルバメート

公知[Tetrahedron、1999年、55巻、p. 5821－5830]の3－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(300mg, 1. 74mmol)をピリジン(3mL)に溶解し、ジメチルカルバモイルクロリド(750μL, 8. 15mmol)を加えて室温で17時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、ジエチルエーテル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(378mg, 収率89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.06 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.55 (1H, m), 7.62(1H, m), 7.85-7.80 (3H, m), 9.15 (1H, d, J=8.6Hz), 10.34 (1H, s).

MS (EI) m/z: 243 (M^+).

(77b)4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－ナフチル ジメチルカルバメート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(350mg, 1. 01mmol)、実施例(77a)で製造した4－ホルミル－2－ナフチル ジメチルカルバメート(378mg, 1. 55mmol)、トリエチルシラン(490μL, 3. 03mmol)、トリフルオロ酢酸(235μL, 3. 05mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用い

128

て、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物402mg, 収率69%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.15-4.98 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.41-7.29 (3H, m), 7.51 (2H, brs), 7.82 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 573.18452 $(M+H)^+$.

[0496] (実施例78)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−N−{[3−(メトキシメチル)−1−ナフチル]メチル}−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−289)

(78a)メチル 4−(1, 3−ジオキサン−2−イル)−2−ナフトエート

実施例(67a)で製造したメチル 4−ホルミル−2−ナフトエート(450mg, 2. 10mmol)をトルエン(20mL)に溶解し、1, 3−プロパンジオール(760μL, 10. 5mmol), パラトルエンスルホン酸一水和物(40mg, 0. 21mmol)を加え、Dean−Stark水分離装置を取り付け4時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水(20mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(78b)[4−(1, 3−ジオキサン−2−イル)−2−ナフチル]メタノール

実施例(78a)で製造したメチル 4−(1, 3−ジオキサン−2−イル)−2−ナフトエートの粗精製物(〜2. 10mmol)をジエチルエーテル(30mL)に溶解し、0℃で水素化リチウムアルミニウム(200mg, 5. 27mmol)を加え、室温まで昇温しながら1時間撹拌した。反応液に、0℃にて水(200μL)、1M水酸化ナトリウム水溶液(800μL)を順に加え、生じた塩をセライトで除去した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

[0497] (78c)2−[3−(メトキシメチル)−1−ナフチル]−1, 3−ジオキサン

水素化ナトリウム(125mg, 2. 86mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させ、0℃にて実施例(78b)で製造した[4−(1, 3−ジオキサン−2−イル)−2−ナフチル]メタノールの粗精製物(〜2. 10mmol)を加えた。30分撹拌した後、ヨ

ードメタン(400μL, 6. 43mmol)を加え室温にて1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(78d)3－(メトキシメチル)－1－ナフトアルデヒド

実施例(78c)で製造した2－[3－(メトキシメチル)－1－ナフチル]—1, 3－ジオキサンの粗精製物(～2. 10mmol)を酢酸(10mL)、水(2mL)に溶解し、50℃で2時間撹拌した。反応液に水(10mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)を用いて精製することにより、目的化合物(372mg, 4工程収率89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.48 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.89 (1H, brd, J=7.8Hz), 7.97 (1H, brd, J=1.6Hz), 8.02 (1H, brs), 9.19 (1H, d, J=9.0Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 200 (M^+).

(78e)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－{[3－(メトキシメチル)－1－ナフチル]メチル}－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(350mg, 1. 01mmol)、実施例(78d)で製造した3－(メトキシメチル)－1－ナフトアルデヒド(370mg, 1. 85mmol)、トリエチルシラン(490μL, 3. 03mmol)、トリフルオロ酢酸(235μL, 3. 05mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物390mg, 収率73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.24-4.97 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.64-7.44 (3H, m

), 7.96-7.68 (2H, m), 8.08 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530.17861 $(M+H)^+$。

[0498] (実施例79) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－275)

(79a)4－プロポキシ－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(193mg, 4. 42mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)－N, N－ジメチルホルムアミド(5mL)混合溶媒に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(502mg, 2. 92mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ヨードプロパン(560μL, 5. 73mmol))を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(441mg, 収率70%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.17 (3H, t, J=7.4Hz), 1.96-2.05 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6.5Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6Hz), 9.31 (1H, d, J=8.6Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 214 (M^+)

(79b) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(301mg, 0. 872mmol)、実施例(79a)で製造した4－プロポキシ－1－ナフトアルデヒド(435mg, 2. 03mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(280mg,

収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 1.93-1.99 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.4Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.9, 14.2 Hz), 5.01 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.17 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.80 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 544.19961 $(M+H)^+$

[0499] (実施例80)(9aS)−8−アセチル−N−[3−(シクロプロピルカルボニル)−1−ナフチル]メチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−307)

(80a)4−ホルミル−2−ナフトイック アシッド

実施例(67a)で製造したメチル 4−ホルミル−2−ナフトエート(746mg, 2. 45mmol)に1N水酸化リチウム水溶液(24mL)を加え2時間撹拌した。1N塩酸(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(80b)4−ホルミル−N−メトキシ−N−メチル−2−ナフトアミド

実施例(80a)で製造した4−ホルミル−2−ナフトイック アシッドの粗精製物(〜4. 05mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(40mL)に溶解し、、N, O−ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(790mg, 8. 10mmol)、1−(3−ジメチルアミノプロピル)−3−エチルカルボジイミド塩酸塩(1. 60g, 8. 35mmol)、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(1. 1g, 8. 14mmol)およびトリエチルアミン(1. 2mL, 8. 61mmol)を加えた。室温にて18時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、ジエチルエーテル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗精製物をそのまま次の反応に使用した。

(80c)4−(1, 3−ジオキサン−2−イル)−N−メトキシ−N−メチル−2−ナフトアミド

130

実施例(80b)で製造した4－ホルミル－N－メトキシ－N－メチル－2－ナフトアミドの粗精製物(～4. 05mmol)、1, 3－プロパンジオール(1. 5mL, 20. 8mmol), パラトルエンスルホン酸一水和物(80mg, 0. 42mmol)およびトルエン(50mL)を用いて、実施例(78a)に準じて反応および後処理を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)を用いて精製することにより、褐色色油状の目的化合物(1. 13g, 3工程収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.54 (1H, m), 2.36 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.16-4.08 (2H, m), 4.38-4.33 (2H, m), 6.02 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J=8.6Hz).

MS (EI) m/z: 301 (M^+).

[0500] (80d)シクロプロピル[4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2－ナフチル]メタノン

実施例(80c)で製造した4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－N－メトキシ－N－メチル－2－ナフトアミド(460mg, 1. 53mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、0℃にてシクロプロピルマグネシウムブロミド(0. 5Mテトラヒドロフラン溶液, 6. 4mL, 3. 20mmol)を加えた。2時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)を用いて精製することにより、目的化合物(414mg, 収率96%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.12-1.06 (2H, m), 1.32-1.27 (2H, m), 1.55 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.17-4.08 (2H, m), 4.40-4.34 (2H, m), 6.06 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=7.4Hz), 8.33-8.28 (2H, m), 8.52 (1H, s).

(80e)3－(シクロプロピルカルボニル)－1－ナフトアルデヒド

実施例(80d)で製造したシクロプロピル[4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2－ナフチル]メタノン(414mg, 1. 47mmol)、酢酸(10mL)、水(2mL)を用いて、実施例(78d)に準じて反応および後処理を行なうことにより、目的化合物268mg, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.19-1.14 (2H, m), 1.38-1.33 (2H, m), 2.84 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.00 (1H, brd, J=8.2Hz), 8.49 (1H, m), 8.70 (1H, s), 9.22 (1H, d, J=8.6Hz), 10.36 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+).

(80f) (9aS)－8－アセチル－N－[3－(シクロプロピルカルボニル)－1－ナフチル]メチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(350mg, 1. 01mmol)、実施例(80e)で製造した3－(シクロプロピルカルボニル)－1－ナフトアルデヒド(268mg, 1. 20mmol)、トリエチルシラン(490μL, 3. 03mmol)、トリフルオロ酢酸(235μL, 3. 05mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物454mg, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.14-1.08 (2H, m), 1.33-1.27 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.85 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.22-5.08 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.37 (1H, brs), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, brd, J=8.3Hz), 8.54 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554.17997 $(M+H)^+$。

[0501] (実施例81) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－エトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－272)

(81a)4－エトキシ－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(194mg, 4. 45mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(517mg, 3. 00mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ヨードエタン(480μL, 6. 00mmol))を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～7／1)を用いて精製することにより、淡緑色固体の目的化合物(521mg, 収率87%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.60 (3H, t, J=7.0Hz), 4.33 (2H, q, J=7.0Hz), 6.91 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 9.31 (1H, d, J=8.8Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 200 (M^+)

(81b) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－エトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(302mg, 0. 875mmol)、実施例(81a)で製造した4－エトキシ－1－ナフトアルデヒド(518mg, 2. 59mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(283mg, 収率61%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.56 (3H, t, J=6.8Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=6.8Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.01 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 530.17999 $(M+H)^+$

[0502] (実施例82) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－281)

(82a)4－ブトキシ－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(194mg, 4. 45mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(509mg, 2. 96mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ヨードブタン(1. 01mL, 8. 89mmol))を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝12／1～10／1)を用いて精製することにより、無色固体の目的化合物(588mg, 収率87%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.05 (3H, t, J=7.3Hz), 1.59-1.66 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 4.26 (2H, t, J=6.4Hz), 6.92 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 9.31 (1H, d, J=8.3Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 (M^+)

(82b) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブトキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(304mg, 0. 880mmol)、実施例(82a)で製造した4－ブトキシ－1－ナフトアルデヒド(585mg, 2. 56mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(264mg, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.6Hz), 1.59-1.65 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.89-1.95 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.4Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.01 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H,

m), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 558.21510 $(M+H)^+$

[0503] (実施例83)(9aS)－8－[(1E)－N－ベンジルエタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－108)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(310mg、0. 62mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、室温でベンジルアミン(0. 10mL、0. 93mmol)を加え、12時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(15mL)、0. 5N塩酸(15mL)、を加え分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V／V)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水、2:1、V／V)を用いて精製し、無色固体の標記目的化合物(343mg、94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=5.6Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.81 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.27-7.54 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=7.9Hz), 11.44 (1H, s), 13.84 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 589 $(M+H)^+$

[0504] (実施例84)(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－8－[(1E)－N－メチルエタンイミドイル]－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－104)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(233mg、0. 47mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、室温でメチルアミン(2M テトラヒドロフラン溶液)(0. 47mL、0. 94m

mol)を加え、12時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(15mL)、0. 5N塩酸(15mL)、を加え分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V/V)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水、2:1、V/V)を用いて精製し、無色固体の標記目的化合物(183mg、77%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.68 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.15 (3H, d, J=4.8Hz), 3.61 (3H, s), 5.02-5.14 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, d, J=7.9Hz), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 11.50 (1H, brs), 13.41 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 513 $(M+H)^+$

[0505] (実施例85)(9aS)−8−アセチル−N−({3−[(ジメチルアミノ)カルボニル]−1−ナフチル}メチル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−331)

実施例68で製造した4−[({[(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル]カルボニル}アミノ)メチル]−2−ナフトイック アシッド(255mg, 0. 482mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(100mg, 1. 48mmol)、1−(3−ジメチルアミノプロピル)−3−エチルカルボジイミド塩酸塩(185mg, 0. 965mmol)、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(130mg, 0. 962mmol)およびトリエチルアミン(135μL, 0. 969mmol)を加えた。室温にて16時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え24時間撹拌した後、反応液に1N塩酸(10mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=30/1)を用いて精製すること

により、黄色固体の目的化合物(179mg, 収率69%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.17-5.05 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.29 (1H,s), 7.42 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.95-7.91 (2H, m), 8.11 (1H, brd, J=8.3Hz), 8.19 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 557.19015 $(M+H)^+$。

[0506] (実施例86)(9aS)−8−アセチル−3−(ジフルオロメトキシ)−1, 7−ジヒドロキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号2−73)

(86a)(9aS)−8−アセチル−3−(ジフルオロメトキシ)−1, 7−ジヒドロキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

参考例3で得られたセルコスポラミド(2. 55g, 7. 70mmol)を15M水酸化カリウム水溶液(2. 1mL)−塩化メチレン(8. 2mL)混合溶媒に懸濁させ、テトラブチルアンモニウムブロミド(911mg, 2. 83mmol)を加え窒素雰囲気下、0℃で30分間攪拌した。クロロジフルオロメタンを45分間静かにバブリングさせた後、室温にて7時間攪拌した。2N塩酸(40mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:アセトニトリル/水=4/6〜7/3)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(592mg, 収率20%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.80 (3H, s), 2.67 (3H, s), 5.86 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.38 (1H, brs), 6.58 (1H, s), 6.60 (1H, t, J=73.0Hz), 10.89 (1H, s), 18.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 382.07263 $(M+H)^+$

(86b)(9aS)−8−アセチル−3−(ジフルオロメトキシ)−1, 7−ジヒドロキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(86a)で製造した(9aS)−8−アセチル−3−(ジフルオロメトキシ)−1, 7−ジヒドロキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4

－カルボキサミド(326mg, 0. 855mmol)、2－メチル－1－ナフトアルデヒド(296 mg, 1. 74mmol)、トリエチルシラン(410μL, 2. 57mmol)、トリフルオロ酢酸(200μL, 2. 60mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(193mg, 収率42%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.11 (2H, d, J=4.4Hz), 5.87 (1H, s), 6.19 (1H, brs), 6.41 (1H, t, J=73.0Hz), 6.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.47 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 536.14961 $(M+H)^+$

[0507] (実施例87) (9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－18)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(221mg、0. 44mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(55mg、0. 66mmol)、炭酸水素ナトリウム(56mg、0. 66mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15mL)、0. 5N塩酸(15mL)、を加え分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V／V)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水、2:1、V／V)を用いて精製し、黄色固体の標記目的化合物(210mg、90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.02-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 11.21 (1H, s), 15.86 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 529 $(M+H)^+$。

[0508] (実施例88)(9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号2－83)

(88a)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(10. 2g、29. 5mmol)をアセトニトリル(120ml)、6N硫酸(100mL)に懸濁させ、亜硝酸ナトリウム(10. 2g、147mmol)を加えて、4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(300mL)、水(100mL)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水(200mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた褐色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、淡褐色固体の標記目的化合物(9. 41g、92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.10 (1H, s), 6.41 (1H, s), 11.14 (1H, s), 18.86 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 347 $(M+H)^+$

(88b)ベンジル (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート

実施例(88a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド(10. 0g、28. 9mmol)を塩化メチレン(150mL)に溶解し、0℃でベンジルアルコール(4. 5mL、43. 3mmol)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(6. 09g、31. 8mmol)、4－ジメチルアミノピリジン(3. 88g、31. 8mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応液に0. 5N塩酸(150mL)を加え分液した。有機層を0. 5N塩酸(150mL)、水(150mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V／V)を用いて精製し、淡黄色固体の標記目的化合物(9. 18g、73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.24-7.46 (5H, m), 10.57 (1H, s), 18.78 (1H, s)
MS (FAB) m/z: 437 $(M+H)^+$

[0509] (88c)ベンジル (9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート

実施例(88b)で製造したベンジル (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート(1. 47g、3. 37mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(202mg、8. 42mmol)を加えて窒素雰囲気下30分攪拌した後、ヨウ化メチル(0. 52mL、8. 42mmol)を加え、3時間攪拌した。氷冷下、反応液に0. 2N塩酸(40mL)を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水(40mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル、10:1～5:1、V／V)を用いて精製し、淡黄色固体の標記目的化合物(1. 49g、98%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.79 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.30-7.44 (5H, m), 18.08 (1H, s)
MS (FAB) m/z: 451 $(M+H)^+$

(88d) (9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド

実施例(88c)で製造したベンジル (9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート(895mg、1. 99mmol)を酢酸エチル(20mL)に溶解し、10%Pd/C(180mg)を加えて水素雰囲気下30分攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、淡黄色固体の標記目的化合物(509mg、71%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.34 (1H, s), 18.06 (1H, s)
MS (FAB) m/z: 361 $(M+H)^+$

135

(88e) (9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(88d)で製造した(9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド(194mg、0. 54mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、室温で1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(87mg、0. 65mmol)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(124mg、0. 65mmol)を加えて窒素雰囲気下30分攪拌した後、2Mアンモニア イソプロパノール溶液(0. 8mL)を加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15mL)、0. 5N塩酸(10mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1～50:1、V／V)を用いて精製し、淡黄色固体の標記目的化合物(175mg、90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.79 (1H, brs), 5.91 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.89 (1H, brs), 18.08 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(88f) (9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(88e)で製造した(9aS)－8－アセチル－7－ヒドロキシ－1, 3－ジメトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(175mg、0. 49mmol)、2－メチル－1－ナフトアルデヒド(249mg、1. 46mmol)、トリエチルシラン(0. 24mL、1. 46mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 11mL、1. 46mmol)およびアセトニトリル(7mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(130mg, 収率52%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.78 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.02-5.12 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.17 (1H,s), 6.70 (1H, brs), 7.35-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz

), 18.08 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514 $(M+H)^+$。

[0510] (実施例89) (9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号2－88)

(89a)ベンジル (9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート

実施例(88b)で製造したベンジル (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート(502mg、1. 45mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(52mg、2. 18mmol)を加えて窒素雰囲気下30分攪拌した後、ヨウ化エチル(0. 17mL、2. 18mmol)を加え、3時間攪拌した。氷冷下、反応液に0. 2N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V／V)を用いて精製し、淡黄色油状の標記目的化合物(564mg、84%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.50 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.12-4.32 (2H, m), 5.37 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 18.03 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 465 $(M+H)^+$

(89b) (9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド

実施例(89a)で製造したベンジル (9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート(564mg、1. 21mmol)を酢酸エチル(10mL)に溶解し、10%Pd/C(110mg)を加えて水素雰囲気下30分攪拌した。反応液をセライトにてろ

136

過し、減圧下溶媒を留去した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、40:1～10:1、V／V)にて精製し、褐色固体の標記目的化合物(449mg、99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.53 (3H, t, J=7.1Hz), 1.82 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.18-4.33 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.32 (1H, s), 17.97 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 375 $(M+H)^+$

[0511] (89c) (9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(89b)で製造した(9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド(162mg、0. 43mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、室温で1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(70mg、0. 52mmol)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(100mg、0. 52mmol)を加えて窒素雰囲気下30分攪拌した後、2Mアンモニア イソプロパノール溶液(0. 65mL)を加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15mL)、0. 5N塩酸(10mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1～50:1、V／V)を用いて精製し、黄色固体の標記目的化合物(160mg、99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.50 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.13-4.32 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.33 (1H, brs), 6.96 (1H, brs), 17.98 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 374 $(M+H)^+$

(89d) (9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(89c)で製造した(9aS)－8－アセチル－1－エトキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カ

ルボキサミド(160mg、0. 43mmol)、2－メチル－1－ナフトアルデヒド(219mg、1. 29mmol)、トリエチルシラン(0. 21mL、1. 29mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 10mL、1. 29mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(121mg, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 1.79 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.08-4.25 (2H, m), 5.02-5.14 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.17 (1H,s), 6.76 (1H, brs), 7.34-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 18.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528 $(M+H)^+$

[0512] (実施例90) (9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号2－98)

(90a)ベンジル (9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート

実施例(88b)で製造したベンジル (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート(509mg、1. 47mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(71mg、2. 94mmol)を加えて窒素雰囲気下30分攪拌した後、ヨウ化プロピル(0. 29mL、2. 94mmol)を加え、3時間攪拌した。氷冷下、反応液に0. 2N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V／V)を用いて精製し、褐色油状の標記目的化合物(575mg、82%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 1.81 (3H, s), 1.87-1.93 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.16(1H, m), 5.37 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 18.00 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 479 $(M+H)^+$

137

(90b) (9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド

実施例(90a)で製造したベンジル (9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシレート(493mg、1. 03mmol)を酢酸エチル(10mL)に溶解し、10%Pd/C(100mg)を加えて水素雰囲気下30分攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、減圧下溶媒を留去した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、40:1～10:1、V／V)にて精製し、褐色固体の標記目的化合物(392mg、98%)を得た。。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 1.82 (3H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.49 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.31 (1H, s), 17.94 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 389 $(M+H)^+$

[0513] (90c) (9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(90b)で製造した(9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキシリック アシッド(392mg、1. 01mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、室温で1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(173mg、1. 21mmol)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(246mg、1. 21mmol)を加えて窒素雰囲気下30分攪拌した後、2Mアンモニア イソプロパノール溶液(1. 6mL)を加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15mL)、0. 5N塩酸(15mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1～50:1、V／V)を用いて精製し、黄色固体の標記目的化合物(267mg、68%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 1.82 (3H, s), 1.86-1.96 (

2H, m), 2.49 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.16 (1H, m), 5.79 (1H, brs), 5.90 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.90 (1H, brs), 17.95 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 388 $(M+H)^+$

(90d) (9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(90c)で製造した(9aS)－8－アセチル－1－プロピロキシ－7－ヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(267mg、0. 69mmol)、2－メチル－1－ナフトアルデヒド(352mg、2. 07mmol)、トリエチルシラン(0. 33mL、2. 07mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 16mL、2. 07mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(179mg, 収率48%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.09 (3H, t, J=7.2Hz), 1.79 (3H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.96 (1H, m), 4.11 (1H, m), 5.08 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.78 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 18.00 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 542 $(M+H)^+$。

[0514] (実施例91) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－284)

(91a)4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(201mg, 4. 61mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(520mg, 3. 02mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ブロモ－2－ブチン(680μL, 7. 53mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に希

塩酸水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=25/1～15/1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(570mg, 収率84%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.89 (3H, t, J=2.4Hz), 4.96 (2H, q, J=2.4Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 8.36 (1H, d, J=8.2Hz), 9.30 (1H, d, J=8.6Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+)

(91b) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(305mg, 0. 883mmol)、実施例(91a)で製造した4－(ブチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフトアルデヒド(565mg, 2. 52mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(331mg, 収率68%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.86 (2H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.89 (1H, d, J=7.8Hz), 7.19 (1H, brs), 7.45 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 554.17913 $(M+H)^+$

[0515] (実施例92) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号

1－287)

(92a)4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(200mg, 4. 58mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(524mg, 3. 04mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－ブロモ－2－ペンチン(770μL, 7. 53mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～15／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(630mg, 収率87%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.22-2.29 (2H, m), 4.98 (2H, t, J=2.2Hz), 7.07 (1H, d, J=7.8Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 8.36 (1H, d, J=7.8Hz), 9.30 (1H, d, J=8.6Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+)

(92b)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(310mg, 0. 898mmol)、実施例(92a)で製造した4－(ペンチ－2－イン－1－イルオキシ)－1－ナフトアルデヒド(621mg, 2. 61mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(328mg, 収率64%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.3), 1.75 (3H, s), 2.25 (2H, q, J=7.3Hz), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.88 (2H, s), 4.97 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.90 (1H, d, J=7.8Hz), 7.19 (1H

, brs), 7.44 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 568.19472 $(M+H)^+$

[0516] (実施例93) (9aS)－8－[(1E)－N－エトキシエタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－24)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(239mg、0. 48mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－エチルヒドロキシルアミン塩酸塩(70mg、0. 72mmol)、炭酸水素ナトリウム(60mg、0. 72mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(227mg、87%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.1), 1.71 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, dd, J=7.1, 13.9Hz), 5.02-5.14 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.7Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=7.6Hz), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 11.28 (1H, s), 15.95 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 543 $(M+H)^+$

[0517] (実施例94) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－121)

(94a)2, 3, 5－トリメチル－6－[(1E)－1－プロペニル]ベンズアルデヒド

実施例(74a)で製造した2－ブロモ－3, 5, 6－トリメチルベンズアルデヒド(8. 00g, 35. 2mmol)をエチレングリコールジメチルエーテル(192mL)、水(48mL)に溶解し、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(2. 03g, 1. 76mmol)、トランス－プロペニルボロニックアシッド(3. 33g, 38. 7mmol)、炭酸カリウム(29. 2g, 2. 11

mol)を加えて、窒素雰囲気下に加熱還流しながら8時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した後に、水(200mL)を加え、酢酸エチル(250mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=30/1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(5. 35g, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.95 (3H, d, J=6.8Hz), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 5.54 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=15.6Hz), 7.13 (1H, s), 10.15 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+)

(94b)2, 3, 5-トリメチル-6-プロピルベンズアルデヒド

実施例(94a)で製造した2, 3, 5-トリメチル-6-[(1E)-1-プロペニル]ベンズアルデヒド(5. 35g, 28. 4mmol)を酢酸エチル(80mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(3. 02g)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で5時間撹拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=30/1~25/1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(3. 01g, 収率56%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.50-1.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.8Hz), 7.13 (1H, s), 10.61 (1H, s).

MS (EI) m/z: 190 (M^+)

[0518] (94c)(9aS)-8-アセチル-1, 7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-N-(2, 3, 5-トリメチル-6-プロピルベンジル)-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)-8-アセチル-1, 7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、実施例(94b)で製造した2, 3, 5-トリメチル-6-プロピルベンズアルデヒド(0. 200g, 1. 05mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15.

140

0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 160g, 収率35%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48-1.57 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64-2.67 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.73 (2H, q, J=7.8Hz), 3.77 (3H, s), 4.61-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, brs), 6.96 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 520.2150 $(M+H)^+$

(実施例95)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−N−(2, 3, 6−トリメチルベンジル)−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−64)

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1941年、6巻、p. 489−500]の2, 3, 6−トリメチルベンズアルデヒド(0. 180g, 1. 21mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 188g, 収率45%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J=7.5Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 478.1859 $(M+H)^+$。

[0519] (実施例96)(9aS)−8−アセチル−N−(3−ブチル−2, 5, 6−トリメチルベンジル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−123)

(96a)(3−ブロモ−2, 5, 6−トリメチルフェニル)メタノール

実施例(74a)で製造した2−ブロモ−3, 5, 6−トリメチルベンズアルデヒド(1. 00g

, 4. 40mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、0度にて水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液(6. 54mL, 6. 60mmol)を加えて、窒素雰囲気下1時間撹拌した。反応終了後、飽和(+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液(60mL)を加え、撹拌しながら室温まで昇温させた。室温で1時間撹拌させた後、水層を酢酸エチル(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=90/10~65/35)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0. 930g, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.35 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 (M^+)

(96b) (3-ブチル-2, 5, 6-トリメチルフェニル)メタノール

実施例(96a)で製造した(3-ブロモ-2, 5, 6-トリメチルフェニル)メタノール(0. 930g, 4. 06mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解後、-78度に冷却し、ノルマルブチルリチウム/ヘキサン溶液(4. 70mL, 12. 2mmol)を加えて窒素雰囲気下撹拌させながら0度まで昇温させた。0度で一時間撹拌させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=90/10~65/35)を用いて精製することにより、無色固体の目的化合物(0. 277g, 収率33%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.43 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=7.8Hz), 4.77 (2H, s), 6.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(96c) 3-ブチル-2, 5, 6-トリメチルベンズアルデヒド

実施例(96b)で製造した(3-ブチル-2, 5, 6-トリメチルフェニル)メタノール(0. 277g, 1. 34mmol)をクロロホルム(30mL)に溶解後、二酸化マンガン(1. 17g,

13. 4mmol)を加えて、窒素雰囲気下に加熱還流しながら24時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した後に、二酸化マンガンを濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～10／1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(0. 148g, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.43 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 7.11 (1H, s), 10.65 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+)

[0520] (96d) (9aS)－8－アセチル－N－(3－ブチル－2, 5, 6－トリメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 250g, 0. 869mmol)、実施例(96c)で製造した3－ブチル－2, 5, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 145g, 0. 72mmol)、トリエチルシラン(0. 461mL, 2. 90mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 223mL, 2. 90mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 138g, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.8Hz), 2.64 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.2477 $(M+H)^+$

[0521] (実施例97) (9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－76)

(97a)4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニルアセテート

4－ヒドロキシ－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド(0. 387g, 2. 58mmol)を塩化メチレン(25mL)、ピリジン(5mL)に溶解後、無水酢酸(0. 292mL, 3. 09mmol)を加えて、窒素雰囲気下1時間撹拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～80／20)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(0. 495g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s), 6.85 (1H, s), 10.56 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 193 $(M+H)^+$

(97b) (9aS)－4－({[(8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－3, 5－ジメチルフェニルアセテート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 800g, 2. 32mmol)、実施例(97a)で製造した4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニルアセテート(0. 490g, 2. 55mmol)をトリエチルシラン(1. 48mL, 9. 27mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 714mL, 9. 27mmol)およびアセトニトリル(30. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 994g, 収率83%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.80 (2H, s), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 522 $(M+H)^+$

(97c) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 6－ジメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(97b)で製造した(9aS)－4－({[(8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イ

ル)カルボニル]アミノ}メチル)－3, 5－ジメチルフェニルアセテート(0. 990g, 1. 90mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(25mL)、テトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温で12時間撹拌した。反応溶液を0度に冷却し、希塩酸水溶液(50mL)をゆっくり滴下した。沈殿した生成物を濾過し乾燥させることで、黄色固体の目的化合物(0. 910g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.51-4.60 (2H, m), 4.96 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.56 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 10.63 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 480 $(M+H)^+$

(97d) (9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(97c)で製造した9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 6－ジメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 150g, 0. 313mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解させ、炭酸カリウム(0. 173g, 1. 25mmol)、1－ブロモ－2－ブチン(0. 056mL, 0. 626mmol)を加えて、窒素雰囲気下60度で12時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し、0. 1N塩酸(10mL)を加えて酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝80／1～40／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0. 060g, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.52-4.62 (2H, m), 4.62-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.67 (3H, brs), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.1966 $(M+H)^+$。

[0522] (実施例98) (9aS)－8－[(1E)－N－(アリルオキシ)エタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]

－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－48)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(202mg、0. 40mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－アリルヒドロキシルアミン塩酸塩(53mg、0. 49mmol)、炭酸水素ナトリウム(41mg、0. 49mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(200mg、89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.41-5.47 (2H, m), 5.86 (1H, s), 5.99 (1H, m), 6.16 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 11.21 (1H, s), 15.84 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 555 $(M+H)^+$

[0523] (実施例99) (9aS)－8－[(1E)－N－(シクロプロピルメトキシ)エタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－80)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(200mg、0. 40mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－(シクロプロピルメチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩(59mg、0. 48mmol)、炭酸水素ナトリウム(40mg、0. 48mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(207mg、91%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.36 (2H, m), 0.69 (2H, m), 1.19 (1H, m), 1.71 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.88 (2H, d, J=7.1Hz), 5.01-5.13 (2

H, m), 5.85 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.7Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 11.30 (1H, s), 15.98 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 569 $(M+H)^+$

[0524] (実施例100)(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－プロポキシエタンイミドイル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－28)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(200mg、0. 40mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－プロピルヒドロキシルアミン塩酸塩(54mg、0. 48mmol)、炭酸水素ナトリウム(40mg、0. 48mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(201mg、90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.71 (3H, s), 1.77 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.4Hz), 5.03-5.14 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 11.28 (1H, s), 16.01 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 557 $(M+H)^+$。

[0525] (実施例101)(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－77)

(101a)2－ブロモ－1, 3－ジメチル－5－(2－ペンチニロキシ)ベンゼン

4－ブロモ－3, 5－ジメチルフェノール(2. 00g, 9. 95mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 358g, 14. 9mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに1－ブロモ－2－ペンチン(1. 52mL,

14. 9mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(60ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=97/3~90/10)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(2. 65g, 収率99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 2.20-2.26 (2H, m), 2.38 (6H, s), 4.60(2H, s), 6.69 (2H, s).

MS (EI) m/z: 266 (M^+)

(101b)2, 6-ジメチル-4-(2-ペンチニロキシ)ベンズアルデヒド

実施例(101a)で製造した2-ブロモ-1, 3-ジメチル-5-(2-ペンチニロキシ)ベンゼン(2. 65g, 9. 92mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解後、-78度に冷却し、セカンダリーブチルリチウム/ヘキサン溶液(10. 2mL, 9. 92mmol)を加えて窒素雰囲気下10分間撹拌させた。その後、N, N-ジメチルホルムアミド(1. 54mL, 19. 8mmol)を滴下し、-78度で30分撹拌させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液(80mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5~85/15)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 240g, 収率11%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.61 (6H, s), 4.70(2H, s), 6.66 (2H, s), 10.49 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(101c)(9aS)-8-アセチル-N-[2, 6-ジメチル-4-(2-ペンチニロキシ)ベンジル]-1, 7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)-8-アセチル-1, 7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-9a-メチル-9-オキソ-9, 9a-ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン-4-カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(101b)で製造した2, 6-ジメチル-4-(2-

ペンチニロキシ)ベンズアルデヒド(0. 240g, 1. 11mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 184g, 収率17%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 1.74 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.51-4.61 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.66 (3H, brs), 6.95 (1H, s), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.2155 $(M+H)^+$

[0526] (実施例102) (9aS)−8−アセチル−N−[4−(2−ブチニロキシ)−2, 3, 6−トリメチルベンジル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−134)

(102a)4−(2−ブチニロキシ)−2, 3, 6−トリメチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839−1842]の4−ヒドロキシ−2, 3, 6−トリメチルベンズアルデヒド(0. 600g, 3. 65mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 132g, 5. 48mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに1−ブロモ−2−ブチン(0. 495mL, 5. 48mmol)を加え室温にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5〜80/20)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 696g, 収率88%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.87 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.64 (1H, s), 10.50 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(102b) (9aS)−8−アセチル−N−[4−(2−ブチニロキシ)−2, 3, 6−トリメチルベンジル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(102a)で製造した4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 348g, 1. 61mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 059g, 収率7%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.54-4.65 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.65 (1H, brs), 6.68 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.2139 $(M+H)^+$

[0527] (実施例103) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－135)

(103a)4－(2－ペンチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 500g, 3. 05mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 110g, 4. 57mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに1－ブロモ－2－ペンチン(0. 467mL, 4. 57mmol)を加え室温にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～80／20)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 678g, 収率97%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.4Hz), 2.17 (3H, s), 2.21-2.27 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.68 (1H, s), 10.54 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(103b) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 869mmol)、実施例(103a)で製造した2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンズアルデヒド(0. 339g, 1. 47mmol)、トリエチルシラン(0. 554mL, 3. 48mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 268mL, 3. 48mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 068g, 収率14%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22-2.26 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.56-4.65 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.2149 $(M+H)^+$。

[0528] (実施例104) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－419)

(104a) 4－(ベンジルオキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(99. 7mg, 2. 28mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(257mg, 1. 49mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに(ブロモメチル)ベンゼン(350μL, 2. 94mmol)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～5／1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(378mg, 収率97%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 5.34 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.44 (3H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 7.69 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.29 (1H, d, J=8.6Hz), 10.18 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 263 $(M+H)^+$

(104b) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(229mg, 0. 663mmol)、実施例(104a)で製造した4－(ベンジルオキシ)－1－ナフトアルデヒド(368mg, 1. 40mmol)、トリエチルシラン(320μL, 2. 01mmol)、トリフルオロ酢酸(150μL, 1. 95mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(201mg, 収率51%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.84 (1H, d, J=7.9Hz), 7.19 (1H, brs), 7.34-7.61 (8H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.43 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 592.20063 $(M+H)^+$

[0529] (実施例105) (9aS)－8－[(1E)－N－(ベンジルオキシ)エタンイミドイル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－84)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(230mg、0. 46mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(110mg、0. 69mmol)、炭酸水素ナトリウム(58mg、0. 69mmol)を加え、4時間攪

拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(237mg、85%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.68 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.01-5.14 (2H, m), 5.85 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.47 (6H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=7.9Hz), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 11.23 (1H, s), 15.72 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 605 $(M+H)^+$。

[0530] (実施例106)(9aS)−8−アセチル−N−({4−[(4−フルオロベンジル)オキシ]−1−ナフチル}メチル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−420)

(106a)4−[(4−フルオロベンジル)オキシ]−1−ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(103mg, 2. 37mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4−ヒドロキシ−1−ナフトアルデヒド(255mg, 1. 48mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1−(ブロモメチル)−4−フルオロベンゼン(280μL, 2. 25mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=20/1〜5/1)を用いて精製することにより、無色固体の目的化合物(372mg, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 5.32 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.3Hz), 9.32 (1H, d, J=8.3Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280 (M^+)

(106b)(9aS)−8−アセチル−N−({4−[(4−フルオロベンジル)オキシ]−1−ナフチル}メチル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(231mg, 0. 668mmol)、実施例(106a)で製造した4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(368mg, 1. 31mmol)、トリエチルシラン(320μL, 2. 01mmol)、トリフルオロ酢酸(155μL, 2. 01mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(278mg, 収率68%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.59 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18793 $(M+H)^+$

[0531] (実施例107) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－426)

(107a)4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(104mg, 2. 38mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(257mg, 1. 49mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－4－(トリフルオロメチル)ベンゼン(533mg, 2. 23mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～5／1)を用いて精製することにより、無色固体の目的化合物(451mg, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 5.42 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=7.8Hz), 7.59-7.75

147

(6H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz), 9.33 (1H, d, J=8.8Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 330 (M^+)

(107b) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(234mg, 0. 677mmol)、実施例(107a)で製造した4－{[4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－1－ナフトアルデヒド(445mg, 1. 35mmol)、トリエチルシラン(320μL, 2. 01mmol)、トリフルオロ酢酸(155μL, 2. 01mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(292mg, 収率65%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.32 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.21 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.54-7.69 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 8.41 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 660.18228 $(M+H)^+$

[0532] (実施例108) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－423)

(108a)4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(102mg, 2. 34mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(267mg, 1. 55mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－4－クロロベンゼン(485mg, 2. 36mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～4／1)を用いて精製することにより、無色固体の目的化合物(428mg, 収率93%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 5.32 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.59 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296 (M^+)

(108b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(231mg, 0. 669mmol)、実施例(108a)で製造した4－[(4－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(423mg, 1. 43mmol)、トリエチルシラン(320μL, 2. 01mmol)、トリフルオロ酢酸(155μL, 2. 01mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(275mg, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.02 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.38-7.47 (5H, m), 7.53 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.15677 $(M+H)^+$。

[0533] (実施例109)メチル 4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(例示化合物番号1－141)

148

(109a)2, 3, 6－トリメチル－4－[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(2. 45g, 14. 9mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 645g, 26. 9mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらにN－フェニルビス(トリフルオロメタンスルフォンイミド)(5. 32g, 14. 9mmol)を加え室温にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(150mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～95／5)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(4. 25g, 収率96%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.01 (1H, s), 10.59 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296 (M^+)

(109b)メチル 4－ホルミル－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート

実施例(109a)で製造した2, 3, 6－トリメチル－4－[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンズアルデヒド(4. 20g, 1. 42mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(80mL)に溶解し、パラジウムアセテート(0. 095g, 0. 425mmol)、1, 1'－ビスジフェニルフォスフィノフェロセン(0. 472g, 0. 852mmol)、トリエチルアミン(3. 96mL, 28. 4mmol)、メタノール(11. 5mL, 0. 284mol)を加え、一酸化炭素(1気圧)雰囲気下50度で1. 5時間撹拌した。反応溶液を冷却後、塩化アンモニウム水溶液(120mL)を加え、酢酸エチル(120mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝100／0～94／6)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(2. 46g, 収率84%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.38 (1H, s), 10.60 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(109c)メチル 4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 230g, 0. 666mmol)、実施例(109b)で製造したメチル 4－ホルミル－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(0. 137g, 0. 666mmol)、トリエチルシラン(0. 424mL, 2. 66mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 205mL, 2. 66mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 212g, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.60-4.72 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.81 (1H, brs), 7.43 (1H, s), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.1928 $(M+H)^+$

[0534] (実施例110) (9aS)－8－アセチル－N－{2, 6－ジメチル－4－[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－87)

(110a)2, 6－ジメチル－4－[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンズアルデヒド

公知[オーストラリアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Australian Journal of Chemistry)、1977年、30巻、p. 927－930]の4－アミノ－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド(0. 180g, 1. 21mmol)を塩化メチレン(6mL)、ピリジン(0. 5mL)に溶解し、0度にてベンゼンスルホニルクロライド(0. 170g, 1. 33mmol)を加えた。窒素雰囲気下で室温まで昇温した後、10時間撹拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(12mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～60／40)を用いて精製することにより、黄色粉末の目的化合物(0. 184g, 収率53%)を得た

149

。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.53 (6H, s), 6.77 (2H, s), 7.47 (2H, dd, J=7.4, 8.6Hz), 7.57 (1H, t, J=7.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.6Hz), 10.43 (1H, s).

MS (EI) m/z: 289 (M^+)

(110b)実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 220g, 0. 637mmol)、実施例(110a)で製造した2, 6－ジメチル－4－[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンズアルデヒド(0. 184g, 0. 637mmol)、トリエチルシラン(0. 406mL, 2. 55mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 196mL, 2. 55mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 112g, 収率28%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.32 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47-4.58 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.67-6.78 (4H, m), 7.44 (2H, dd, J=7.4, 8.6Hz), 7.53 (1H, t, J=7.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.6Hz), 10.63 (1H, s), 18.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 619.1760 $(M+H)^+$。

[0535] (実施例111)(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－92)

(111a)4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド

公知[オーストラリアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Australian Journal of Chemistry)、1977年、30巻、p. 927－930]の4－アミノ－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド(0. 300g, 2. 01mmol)を塩化メチレン(6mL)、ピリジン(0. 5mL)に溶解し、0度にて2, 4－ジクロロベンゼンスルホニルクロライド(0. 543g, 2. 21mmol)を加えた。窒素雰囲気下で室温まで昇温した後、1時間撹拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(12mL)で抽出した。有機層を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～80／20)を用いて精製することにより、黄色粉末の目的化合物(0. 247g, 収率34%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.52 (6H, s), 6.78 (2H, s), 7.15 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 10.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 357 (M^+)

(111b) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 238g, 0. 689mmol)、実施例(111a)で製造した4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド(0. 247g, 0. 689mmol)、トリエチルシラン(0. 439mL, 2. 76mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 213mL, 2. 76mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 152g, 収率32%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.44-4.56 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.78 (2H, s), 6.94 (1H, brs), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 687.1011 $(M+H)^+$

[0536] (実施例112) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(4－フェノキシ－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－403)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(306mg, 0. 886mmol)、公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Jo

150

urnal of Organic Chemistry)、1995年、60巻、p. 6592－6594]の4－フェノキシ－1－ナフトアルデヒド(514mg, 2. 07mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(387mg, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.33-7.38 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1H, d, J=8.3Hz), 10.67 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 578.17931 $(M+H)^+$

[0537] (実施例113)(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－(プロパ－2－イニルオキシ)エタンイミドイル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－70)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(242mg、0. 48mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－プロパルギルヒドロキシルアミン塩酸塩(78mg、0. 73mmol)、炭酸水素ナトリウム(61mg、0. 73mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(236mg、88%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.61 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=7.9Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 11.10 (1H, s), 15.41 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 553 $(M+H)^+$

[0538] (実施例114)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチ

ル－9－オキソ－N－({4－[(フェニルスルホニル)アミノ]－1－ナフチル}メチル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－433)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(252mg, 0. 730mmol)、公知[Journal of Organic Chemistry USSR、1967年、p. 1461－1462]のN－(4－ホルミル－1－ナフチル)ベンゼンスルホンアミド(241mg, 0. 774mmol)、トリエチルシラン(350μL, 2. 20mmol)、トリフルオロ酢酸(170μL, 2. 21mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(315mg, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=5.2, 15.2Hz), 5.07 (1H, dd, J=5.2, 15.2Hz), 5.90 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.30-7.54 (8H, m), 7.76 (2H, d, J=7.3z), 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 10.68 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 641.16307 $(M+H)^+$

(実施例115) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－{[4－(フェニルチオ)－1－ナフチル]メチル}－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－417)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(299mg, 0. 886mmol)、公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1995年、60巻、p. 6592－6594]の4－(フェニルチオ)－1－ナフトアルデヒド(459mg, 1. 74mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 64mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(374mg, 収率73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.07 (1

H, dd, J=5.4, 15.2Hz), 5.13 (1H, dd, J=5.4, 15.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.16-7.25 (5H, m), 7.36 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 8.46 (1H, d, J=8.3Hz), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 594.16004 $(M+H)^+$。

[0539] (実施例116)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－437)

(116a)2－エチル－3－メチル－1－ナフトアルデヒド

N, N, N'－トリメチルエチレンジアミン(3. 3mL, 25. 4mmol)をテトラヒドロフラン(200mL)に溶解し、－20℃にてブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 9. 3mL, 25. 2mmol)を滴下した。15分間撹拌した後、2, 3－ジメチル－1－ナフトアルデヒド(4. 22g, 22. 9mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解して加え、15分間撹拌した。－78℃まで冷却した後、ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 13. 0mL, 35. 2mmol)を滴下し、－40℃まで昇温しながら80分間撹拌した。更にヨードメタン(10. 0mL, 161mmol)を加え、室温まで昇温し3時間撹拌した。反応液に1N塩酸(200mL)を加え、ジエチルエーテル(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(2. 70g, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 2.53 (3H, s), 3.13 (2H, q, J=7.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.73 (1H, brd, J=8.6Hz), 7.82 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.8Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 (M^+).

(116b)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサ

ミド(150mg, 0. 434mmol)、実施例(116a)で製造した2－エチル－3－メチル－1－ナフトアルデヒド(100mg, 0. 505mmol)、トリエチルシラン(210μL, 1. 30mmol)、トリフルオロ酢酸(100μL, 1. 30mmol)およびアセトニトリル(7mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(155mg, 収率68%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.74 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.59 (3H, s), 5.05 (1H, dd, J=14.3, 4.7Hz), 5.12 (1H, dd, J=14.3, 4.7Hz), 5.99 (1H, s), 6.20 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.49-7.38 (2H, m), 7.62 (1H, brs), 7.74 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.03 (1H, brd, J=8.7Hz), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.20151 $(M+H)^+$.

[0540] (実施例117)[({(1E)－1－[(9bS)－3, 9－ジヒドロキシ－7－メトキシ－9b－メチル－6－({[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]アミノ}カルボニル)－1－オキソ－1, 9b－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－2－イル]エチリデン}アミノ)オキシ]アセチック アシッド(例示化合物番号3－92)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(235mg、0. 47mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でカルボキシメトキシルアミン1／2塩酸塩(77mg、0. 71mmol)、炭酸水素ナトリウム(30mg、0. 35mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(262mg、97%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41-7.58 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 11.23 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 573 $(M+H)^+$

[0541] (実施例118)(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2

152

－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－8－[(1E)－N－(2－オキソプロポキシ)エタンイミドイル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－96)

(118a)N－[(3, 5－ジオキサヘキサ－1－エニル)－2－メトキシ]－フタルイミド

N－ヒドロキシフタルイミド(654mg、4. 01mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、室温でトリエチルアミン(0. 67mL、4. 81mmol)、2－(クロロメチル)－3, 5－ジオキサヘキサ－1－エン(0. 60mL、4. 81mmol)、テトラブチルアンモニウムヨージド(296mg、0. 80mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(20mL)、水(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V／V)を用いて精製し、無色油状の標記目的化合物(891mg、84%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.47 (3H, s), 4.36 (1H, d, J=2.4Hz), 4.53 (1H, d, J=2.4Hz), 4.62 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.74-7.76 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 264 $(M+H)^+$

(118b)(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－8－[(1E)－1－メチル－5－メチレン－3, 6, 8－トリオキサ－2－アザノン－1－エン－1－イル]－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(118a)で合成したN－[(3, 5－ジオキサヘキサ－1－エニル)－2－メトキシ]－フタルイミド(597mg、2. 27mmol)をエタノール(8mL)に溶解し、室温にてブチルアミン(0. 21mL、2. 15mmol)を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(20mL)、水(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた油状化合物(300mg)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、6mL)に溶解し、室温で実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(297mg、0. 59mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液に

酢酸エチル(15mL)、0. 5N塩酸(15mL)、を加え分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V/V)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水、2:1、V/V)を用いて精製し、黄色固体の標記目的化合物(272mg、74%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.43 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.56 (1H, s), 5.04 (2H, s), 5.02-5.15 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 11.23 (1H, s), 15.73 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 615 $(M+H)^+$

[0542] (118c)(9aS)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−8−[(1E)−N−(2−オキソプロポキシ)エタンイミドイル]−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(118b)で合成した(9aS)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−8−[(1E)−1−メチル−5−メチレン−3, 6, 8−トリオキサ−2−アザノン−1−エン−1−イル]−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(272mg、0. 44mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、室温にて0. 2N硫酸(3mL)を加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(10mL)、水(10mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V/V)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水、8:5〜2:1、V/V)を用いて精製し、黄色固体の標記目的化合物(134mg、53%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.01-5.13 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 11.00 (1H, s), 14.72 (1H, brs)

153

MS (ESI) m/z: 571 $(M+H)^+$。

[0543] (実施例119)(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－139)

(119a)メチル4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート

実施例(109b)で製造したメチル4－ホルミル－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(1.40g, 6.79mmol)をトルエン(50mL)に溶解し、1, 3－プロパンジオール(0.981mL, 13.6mmol)、p－トルエンスルホン酸・一水和物(0.117g, 0.679mmol)を加えて窒素雰囲気下で、ディーンスターク水分離機を用いて加熱還流しながら2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し乾燥させることで、無色油状の目的粗生成物(1.79g)を得た。

(119b)[4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2, 3, 5－トリメチルフェニル]メタノール

実施例(119a)で製造したメチル4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(1.79g)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、0度にて水素化リチウムアルミニウム(0.309g, 8.15mmol)をゆっくり加えた。窒素雰囲気下、0度にて30分撹拌した後、反応液に水(0.3mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)を加えて1時間室温で撹拌した。再び、水(0.9mL)を加えた後に、セライト濾過をした。酢酸エチル(50mL)で洗浄して、得られた濾液を減圧下溶媒留去し、乾燥させることで、無色油状の目的粗生成物(1.60g)を得た。

(119c)4－(ヒドロキシメチル)－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド

実施例(119b)で製造した[4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2, 3, 5－トリメチルフェニル]メタノール(1.60g)を80%酢酸水溶液(50mL)に溶解し、60度にて1時間撹拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水

で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～50／50)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(1. 15g, 収率95%, 3工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.15 (1H, s), 10.63 (1H, s).

MS (EI) m/z: 178 (M^+)

(119d)4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド

実施例(119c)で製造した4－(ヒドロキシメチル)－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 200g, 1. 12mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 40g, 1. 68mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに1－ブロモ－2－ブチン(0. 152mL, 1. 68mmol)を加え60度にて2時間撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(0. 189g, 収率73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.89 (3H, t, J=2.4Hz), 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=2.4Hz), 4.56 (2H, s), 7.09 (1H, s), 10.59 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(119e)(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 280g, 0. 811mmol)、実施例(119d)で製造した4－[(2－ブチニロキシ)メチル]2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 189g, 0. 821mmol)、トリエチルシラン(0. 516mL, 3. 24mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 250mL, 3. 24mmol)および

154

アセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 200g, 収率44%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.89 (3H, t, J=2.4Hz), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=2.4Hz), 4.55 (2H, s), 4.60-4.69 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 7.06 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 560.2272 $(M+H)^+$

[0544] (実施例120) (9aS)－8－アセチル－N－[4－(ベンゾイルアミノ)2, 3－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－83)

(120a)4－(ベンゾイルアミノ)2, 3－ジメチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Journal of Heterocyclic Chemistry)、2002年、39巻、p. 965－973]のN－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンズアミド(0. 929g, 4. 13mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、窒素雰囲気下－40度で、塩化チタニウム(0. 996mL, 9. 09mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル(0. 441mL, 4. 54mmol)を加えた。室温で30分間撹拌後、水(50mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(0. 303g, 収率30%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.64 (6H, s), 7.42 (2H, s), 7.49 (2H, t, J=7.0Hz), 7.57 (1H, t, J=7.0Hz), 7.84 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J=7.0Hz), 10.51 (1H, s).

MS (EI) m/z: 253 (M^+)

(120b) (9aS)－8－アセチル－N－[4－(ベンゾイルアミノ)2, 3－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサ

ミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(120a)で製造した4－(ベンゾイルアミノ)2, 3－ジメチルベンズアルデヒド(0. 300g, 1. 18mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 470g, 収率70%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.76 (1H, brs), 7.36 (2H, s), 7.45-7.49 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82-7.86 (3H, m), 10.62 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 583.2099 $(M+H)^+$。

[0545] (実施例121)(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 6－ジメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－81)

実施例(97c)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 6－ジメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 250g, 0. 521mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、炭酸カリウム(0. 288g, 2. 08mmol)、2, 4－ジクロロベンジルクロライド(0. 217mL, 1. 56mmol)を加えて、窒素雰囲気下60度で12時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し、0. 1N塩酸(10mL)を加えて酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝80／1～40／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0. 205g, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.51-4.62 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.67 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 7.26 (1H, d, J=8.7Hz), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.7Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

155

MS (ESI) m/z: 638.1334 $(M+H)^+$

[0546] (実施例122)2, 4－ジクロロフェニル4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(例示化合物番号1－153)

(122a)4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾイックアシッド

実施例(109c)で製造したメチル 4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(1. 60g, 2. 99mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(35mL)に溶解し、室温で30分撹拌した。反応溶液を0度に冷却し、希塩酸水溶液(70mL)をゆっくり滴下した。沈殿した生成物を濾過し乾燥させることで、黄色固体の目的化合物(1. 56g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.64-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.87 (1H, brs), 7.64 (1H, s), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.1761 $(M+H)^+$

(122b)2, 4－ジクロロフェニル4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート

実施例(122a)で製造した4－({[({9aS}－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル)カルボニル]アミノ}メチル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾイックアシッド(0. 400g, 0. 767mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、1－エチル－3－(3'－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0. 294g、1. 53mmol)、4－ジメチルアミノピリジン(0. 019g、0. 153mmol)、2、4－ジクロロフェノール(0. 313g

，1．92mmol)、を加え窒素雰囲気下室温で12時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し0．1N塩酸水溶液(20mL)をゆっくり滴下した。沈殿した生成物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝80／1～40／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0．150g，収率30%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.67-4.77 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 7.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.52 (1H, s), 7.82 (1H, s), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 666.1284 $(M+H)^+$

[0547] (実施例123)メチル[({(1E)－1－[(9bS)－3，9－ジヒドロキシ－7－メトキシ－9b－メチル－6－({[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]アミノ}カルボニル)－1－オキソ－1，9b－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－2－イル]エチリデン}アミノ)オキシ]アセテート(例示化合物番号3－100)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(259mg、0．52mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でメチル(アミノオキシ)アセテート塩酸塩(110mg、0．78mmol)、炭酸水素ナトリウム(48mg、0．57mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(234mg、91%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.01-5.13 (2H, m), 5.91 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 11.01 (1H, s), 14.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 587 $(M+H)^+$

[0548] (実施例124) (9aS)－1，7－ジヒドロキシ－8－[(1E)－N－(2－ヒドロキシエトキシ)エタンイミドイル]－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)

156

メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－88)

実施例27で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(218mg、0. 44mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－(2－ヒドロキシエチル)－ヒドロキシルアミン(50mg、0. 65mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(200mg、82%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.96 (2H, m), 4.23 (2H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.16 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 11.16 (1H, s), 15.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 559 $(M+H)^+$

[0549] (実施例125) (9aS)－N－[4－(ブタ－2－イニルオキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－14)

実施例(102b)で製造した(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(208mg、0. 38mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(48mg、0. 57mmol)、炭酸水素ナトリウム(48mg、0. 57mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(167mg、76%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.54-4.63 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.62 (1H, m), 6.67 (1H, s), 11.16 (1H, s), 15.81 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 575 $(M+H)^+$。

[0550] (実施例126)(9aS)－8－[(1E)－N－(アリルオキシ)エタンイミドイル]－N－[4－(ブタ－2－イニルオキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号3－44)

実施例(102b)で製造した(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(210mg、0. 38mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－アリルヒドロキシルアミン塩酸塩(63mg、0. 58mmol)、炭酸水素ナトリウム(49mg、0. 58mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(159mg、69%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.63 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.54-4.63 (6H, m), 5.41-5.48 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.00 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.68 (1H, s), 11.20 (1H, s), 15.84 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 601 $(M+H)^+$

[0551] (実施例127)(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2、4－ジクロロベンゾイル)アミノ]－2, 6－ジメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－86)

(127a)4－[(2, 4－ジクロロベンゾイル)アミノ]－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド

2, 4－ジクロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンズアミド(1. 66g, 5. 64mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解し、窒素雰囲気下－78度で、塩化チタニウム(1. 36mL, 12. 4mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル(0. 561mL, 6. 20mmol)を加えた。室温で12時間攪拌後、反応溶液を冷却し水(100mL)を加え、塩化メチレン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～70／30)を用いて精製することにより、白色

157

固体の目的化合物(0. 380g, 収率21%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.65 (6H, s), 7.39 (1H, t, J=8.3Hz), 7.40 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95 (1H, brs), 10.55 (1H, s).

MS (EI) m/z: 321 (M^+)

(127b)実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(127a)で製造した4－[(2、4－ジクロロベンゾイル)アミノ]－2, 6－ジメチルベンズアルデヒド(0. 380g, 1. 18mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 280g, 収率37%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.44 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.56-4.66 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 7.34 (2H, s), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, brs), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 651.1312 $(M+H)^+$

[0552] (実施例128)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(フェノキシメチル)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－138)

(128a)2, 3, 6－トリメチル－4－(フェノキシメチル)ベンズアルデヒド

実施例(119c)で製造した4－(ヒドロキシメチル)－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 250g, 1. 40mmol)、フェノール(0. 123g, 1. 40mmol)、トリフェニルホスフィン(0. 367g, 1. 40mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、0度にてジエチルアゾジカルボキシレート(0. 243mL, 1. 54mmol)をゆっくり滴下して、窒素雰囲気下室温にて2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝95／5)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 320g, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.54 (3H, s), 5.02 (2

H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.30 (2H, t, J=8.0Hz), 10.61 (1H, s).

MS (EI) m/z: 254 (M^+)

(128b) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(フェノキシメチル)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(a)で製造した2, 3, 6－トリメチル－4－(フェノキシメチル)ベンズアルデヒド(0. 320g, 1. 26mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 404g, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.95-7.00 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.28-7.32 (2H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 584.2282 $(M+H)^+$

[0553] (実施例129) (9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロフェノキシ)メチル]－2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－147)

(129a) 2, 3, 6－トリメチル－4－(フェノキシメチル)ベンズアルデヒド

実施例(119c)で製造した4－(ヒドロキシメチル)－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 250g, 1. 40mmol)、2, 4－ジクロロフェノール(0. 229g, 1. 40mmol)、トリフェニルホスフィン(0. 367g, 1. 40mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、0度にてジエチルアゾジカルボキシレート(0. 243mL, 1. 54mmol)をゆっくり滴下して、窒素雰囲気下室温にて2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチ

158

ル＝95／5)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 448g, 収率99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.28 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.64 (1H, s).

MS (EI) m/z: 322 (M^+)

(129b) (9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロフェノキシ)メチル]－2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、実施例(129a)で製造した4－[(2, 4－ジクロロフェノキシ)メチル]－2, 3, 6－トリメチルベンズアルデヒド(0. 440g, 1. 36mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 519g, 収率69%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=8.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 652.1527 $(M+H)^+$

[0554] (実施例130) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3－ジメチル－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－454)

(130a)4－ヒドロキシ－2, 3-ジメチル－1－ナフトアルデヒド

2, 3－ジメチル－1－ナフトール(493mg, 2. 86mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、－78℃にてジクロロ(メトキシ)メタン(285μL, 3. 15mmol)、三塩化アル

ミニウム(420mg, 3. 15mmol)を加え、−40℃まで昇温しながら2時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え、ジエチルエーテル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(346mg, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.73 (3H, s), 5.85 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.14 (1H, brd, J=8.2Hz), 9.01 (1H, brd, J=8.8Hz), 10.90 (1H, s).

(130b)4−(2−ブチニロキシ)−2, 3−ジメチル−1−ナフトアルデヒド

実施例(130a)で製造した4−ヒドロキシ−2, 3-ジメチル−1−ナフトアルデヒド(170mg, 0. 849mmol)、水素化ナトリウム(50mg, 1. 15mmol)、1−ブロモ−2−ブチン(150μL, 1. 71mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(120mg, 収率56%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.88 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.63 (2H, m), 7.60−7.49 (2H, m), 8.18 (1H, brd, J=8.6Hz), 8.84 (1H, brd, J=8.2Hz), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(130c) (9aS)−8−アセチル−N−{[4−(2−ブチニロキシ)−2, 3−ジメチル−1−ナフチル]メチル}−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(200mg, 0. 579mmol)、実施例(130b)で製造した4−(2−ブチニロキシ)−2, 3−メチル−1−ナフトアルデヒド(120mg, 0. 476mmol)、トリエチルシラン(280μL, 1. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(135μL, 1. 75mmol)およびアセトニトリル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固

159

体の目的化合物(167mg, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.4Hz), 5.12 (1H, dd, J=14.7, 4.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 8.09 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.18 (1H, brd, J=7.9Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.21308 $(M+H)^+$。

[0555] (実施例131)(9aS)−8−アセチル−N−{[2, 3−ジメチル−4−(2−ペンチニロキシ)-1−ナフチル]メチル}−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−455)

(131a)2, 3−ジメチル−4−(2−ペンチニロキシ)−1−ナフトアルデヒド

実施例(130a)で製造した4−ヒドロキシ−2, 3-ジメチル−1−ナフトアルデヒド(170mg, 0. 849mmol)、水素化ナトリウム(50mg, 1. 15mmol)、1−ブロモ−2−ペンチン(175μL, 1. 71mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(120mg, 収率53%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.12 (3H, dt, J=7.4, 1.2Hz), 2.24 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.66 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8.2Hz), 8.84 (1H, d, J=8.6Hz), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 266 (M^+).

(131b)(9aS)−8−アセチル−N−{[2, 3−ジメチル−4−(2−ペンチニロキシ)-1−ナフチル]メチル}−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(200mg, 0. 579mmol)、実施例(131a)で製造した2, 3−ジメチル−4−(2−ペンチニロキシ)-1−ナフトアルデヒド(120mg, 0. 451mmol)、トリエチルシラン(280μL, 1. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(135μL, 1. 75mmol)およびアセトニトリ

ル(8mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(173mg, 収率65%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.4Hz), 5.12 (1H, dd, J=14.7, 4.4Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 8.08 (1H, brd, J=8.1Hz), 8.19 (1H, brd, J=8.1Hz), 10.64 (1H, s), 18.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 596.22925 $(M+H)^+$.

[0556] (実施例132)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−N−(4−ヒドロキシ−2, 3, 6−トリメチルベンジル)−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−131)

(132a)4−[({[(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル]カルボニル}アミノ)メチル]−2, 3, 5−トリメチルフェニルアセテート

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(7. 50g、21. 7mmol)、4−ホルミル−2, 3, 5−トリメチルフェニルアセテート(6. 72g、32. 6mmol)、トリエチルシラン(7. 02mL, 43. 4mmol)、トリフルオロ酢酸(3. 35mL, 43. 4mmol)およびアセトニトリル(200mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(11. 3g, 収率97%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.71 (1H, m), 6.75 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 536 $(M+H)^+$

(132b)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−N−(4−ヒドロキシ−2, 3, 6−トリメチルベンジル)−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

160

実施例(132a)で製造した4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－2, 3, 5－トリメチルフェニルアセテート(11. 3g、21. 0mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、1N塩酸(100mL)と酢酸エチル(200mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(200mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、80:1、V／V)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水、2:1、V／V)を用いて精製し、黄色固体の標記目的化合物(9. 47g、90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.53-4.62 (2H, m), 5.49 (1H, brs), 5,88 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.68 (1H, m), 10.58 (1H, s), 18.73 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 494 $(M+H)^+$

[0557] (実施例133)(9aS)－8－アセチル－N－(2, 6－ジメチル－4－プロポキシベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－75)

実施例(97c)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 6－ジメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 300g, 0. 626mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解させ、炭酸カリウム(0. 345g, 2. 50mmol)、ノルマルプロピルアイオダイド(0. 244mL, 2. 50mmol)を加えて、窒素雰囲気下60度で12時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し、0. 1N塩酸(20mL)を加えて酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝80／1～40／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0. 117g, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75 (3H, s), 1.75-1.82 (

2H, m), 2.39 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.6Hz), 4.51-4.61 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.62 (2H, s), 6.67 (1H, brs), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.2089 $(M+H)^+$

[0558] (実施例134)(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－453)

(134a)2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフトアルデヒド

実施例(130a)で製造した4－ヒドロキシ－2, 3-ジメチル－1－ナフトアルデヒド(203mg, 1. 01mmol)、水素化ナトリウム(60mg, 1. 38mmol)、1－ヨードプロパン(200μL, 2. 05mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色油状の目的化合物(245mg, 収率～100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.4Hz), 1.97 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.7Hz), 7.57-7.45 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=8.2Hz), 8.85 (1H, d, J=8.2Hz), 10.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 243 $(M+H)^+$.

(134b)(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(230mg, 0. 666mmol)、実施例(134a)で製造した2, 3－ジメチル－4－プロポキシ－1－ナフトアルデヒド(245mg, 1. 01mmol)、トリエチルシラン(325μL, 2. 01mmol)、トリフルオロ酢酸(155μL, 2. 01mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(203mg, 収率53%)を得た。

161

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.4Hz), 1.74 (3H, s), 1.97 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.7Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.1, 4.3Hz), 5.11 (1H, dd, J=14.1, 4.3Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.54-7.44 (2H, m), 8.08 (1H, brd, J=7.8Hz), 8.13 (1H, brd, J=7.8Hz), 10.64 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 572.22639 $(M+H)^+$.

[0559] (実施例135)(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3－ジメチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－456)

(135a)4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3－ジメチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(130a)で製造した4－ヒドロキシ－2, 3-ジメチル－1－ナフトアルデヒド(203mg, 1. 01mmol)、水素化ナトリウム(60mg, 1. 38mmol)、4－フルオロベンジルブロミド(255μL, 2. 05mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色油状の目的化合物(380mg, 収率～100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.39 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.95 (2H, brs), 7.14-7.08 (2H, m), 7.59-7.46 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85 (1H, d, J=8.6Hz), 10.93 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 309 $(M+H)^+$.

(135b)(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3－ジメチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(230mg, 0. 666mmol)、実施例(135a)で製造した4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3－ジメチル－1－ナフトアルデヒド(310mg, 1. 01mmol)、トリエ

チルシラン(325μL, 2. 01mmol)、トリフルオロ酢酸(155μL, 2. 01mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(183mg, 収率43%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.06 (1H, dd, J=14.3, 4.4Hz), 5.13 (1H, dd, J=14.3, 4.4Hz), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.12 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 638.21626 $(M+H)^+$。

[0560] (実施例136)(9aS)−8−アセチル−N−{[4−(2−ブチニロキシ)−2−メチル−1−ナフチル]メチル}−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−442)

(136a)4−ヒドロキシ−2-メチル−1−ナフトアルデヒド

3−メチル−1−ナフトール(1. 57g, 9. 92mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、−78℃にてジクロロ(メトキシ)メタン(900μL, 9. 95mmol)、四塩化チタン(1. 10mL, 10. 0mmol)を加え、−40℃まで昇温しながら2時間撹拌した。反応液に水(100mL)を加え、塩化メチレン(50mL)、ジエチルエーテル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(885mg, 収率48%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.78 (3H, s), 5.82 (1H, brs), 6.66 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=8.2Hz), 9.13 (1H, d, J=8.6Hz), 10.78 (1H, s).

(136b)4−(2−ブチニロキシ)−2−メチル−1−ナフトアルデヒド

実施例(136a)で製造した4−ヒドロキシ−2-メチル−1−ナフトアルデヒド(177mg, 0. 951mmol)、水素化ナトリウム(60mg, 1. 38mmol)、1−ブロモ−2−ブチン(170μL, 1. 94mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(17

162

7mg, 収率78%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.89 (3H, t, J=2.3Hz), 2.83 (3H, s), 4.90 (2H, q, J=2.3Hz), 6.73 (1H, brs), 7.46 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.26 (1H, brd, J=8.6Hz), 9.10 (1H, d, J=8.6Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+).

(136c) (9aS)−8−アセチル−N−{[4−(2−ブチニロキシ)−2−メチル−1−ナフチル]メチル}−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(220mg, 0. 637mmol)、実施例(136b)で製造した4−(2−ブチニロキシ)−2−メチル−1−ナフトアルデヒド(177mg, 0. 743mmol)、トリエチルシラン(310μL, 1. 92mmol)、トリフルオロ酢酸(150μL, 1. 95mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(190mg, 収率52%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 1.89 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.85 (2H, m), 4.97 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H,s), 6.79 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.45 (1H, t, J=7.6Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 568.19767 $(M+H)^+$.

[0561] (実施例137) (9aS)−8−アセチル−N−{[2−メチル−4−(2−ペンチニロキシ)−1−ナフチル]メチル}−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−443)

(137a)2−メチル−4−(2−ペンチニロキシ)−1−ナフトアルデヒド

実施例(136a)で製造した4−ヒドロキシ−2-メチル−1−ナフトアルデヒド(177mg, 0. 951mmol)、水素化ナトリウム(60mg, 1. 38mmol)、1−ブロモ−2−ブチン

(200μL, 1. 96mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(186mg, 収率78%)を得た

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.16 (3H, dt, J=7.4Hz), 2.26 (2H, m), 2.83 (3H, s), 4.92 (2H, m), 6.75 (1H, brs), 7.46(1H, m), 7.61 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 9.10 (1H, d, J=8.6Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(137b) (9aS)－8－アセチル－N－{[2－メチル－4－(2－ペンチニロキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(220mg, 0. 637mmol)、実施例(137a)で製造した2－メチル－4－(2－ペンチニロキシ)－1－ナフトアルデヒド(186mg, 0. 737mmol)、トリエチルシラン(310μL, 1. 92mmol)、トリフルオロ酢酸(150μL, 1. 95mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(230mg, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.87 (2H, m), 4.97 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H,s), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.21182 $(M+H)^+$.

[0562] (実施例138) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－メチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－441)

(138a)2－メチル－4－プロポキシ－1－ナフトアルデヒド

実施例(136a)で製造した4－ヒドロキシ－2-メチル－1－ナフトアルデヒド(177m

163

g, 0. 951mmol)、水素化ナトリウム(60mg, 1. 38mmol)、1－ヨードプロパン(190μL, 1. 95mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色油状の目的化合物(232mg, 収率～100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.02-1.94 (2H, m), 2.81 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=6.3Hz), 6.60 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12 (1H, d, J=9.0Hz), 10.77 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228$(M)^+$.

(138b) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－メチル－4－プロポキシ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(220mg, 0. 637mmol)、実施例(138a)で製造した2－メチル－4－プロポキシ－1－ナフトアルデヒド(232mg, 1. 02mmol)、トリエチルシラン(310μL, 1. 92mmol)、トリフルオロ酢酸(150μL, 1. 95mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(227mg, 収率64%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.4Hz), 1.74 (3H, s), 1.94 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J=14.3, 4.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=14.3, 4.8Hz), 5.99 (1H, s), 6.21 (1H,s), 6.93 (1H, brs), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.01 (1H, brd, J=8.7Hz), 8.30 (1H, brd, J=8.7Hz), 10.59 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 558.20983 $(M+H)^+$。

[0563] (実施例139) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－444)

(139a)4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(136a)で製造した4－ヒドロキシ－2-メチル－1－ナフトアルデヒド(177mg, 0. 951mmol)、水素化ナトリウム(60mg, 1. 38mmol)、4－フルオロベンジルブロミド(240μL, 1. 93mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色油状の目的化合物(183mg, 収率65%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.82 (3H, s), 5.26 (2H, brs),6.71 (1H, s), 7.14-7.09 (2H, m), 7.50-7.45 (3H, m), 7.63 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 9.12 (1H, d, J=8.6Hz), 10.80 (1H, s).

MS (EI) m/z: 294 (M^+).

(139b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(220mg, 0. 637mmol)、実施例(139a)で製造した4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(183mg, 0. 622mmol)、トリエチルシラン(310μL, 1. 92mmol)、トリフルオロ酢酸(150μL, 1. 95mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(223mg, 収率565%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.92-5.06 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.10 (1H, t, J=8.3Hz), 7.43 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.3, 5.2Hz), 7.55 (1H, t, J=7.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 10.60 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 624.20038 $(M+H)^+$.

[0564] (実施例140) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メ

169

トキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－93)

(140a)2, 4－ジクロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)－5－メチルベンゼンスルホンアミド

3, 5－ジメチルアニリン(0. 37mL、3. 00mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、室温にてピリジン(0. 27mL、3. 30mmol)、2, 4－ジクロロ－5－メチルベンゼンスルホニル クロライド(818mg、3. 15mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に0. 5N塩酸(20mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1、V／V)を用いて精製し、無色固体の標記目的化合物(431mg、42%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.22 (6H, s), 2.33 (3H, s), 6.71 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, brs), 7.47 (1H, s), 7.84 (1H, s)

(140b)2, 4－ジクロロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)－5－メチルベンゼンスルホンアミド

実施例(140a)で製造した2, 4－ジクロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)－5－メチルベンゼンスルホンアミド(431mg、1. 25mmol)を塩化メチレン(8mL)に溶解し、－78℃で塩化チタン(IV) (0. 27mL、2. 50mmol)、ジクロロメチル メチル エーテル(0. 14mL、1. 50mmol)を加え、30分攪拌した。0℃まで昇温し、反応液に塩化メチレン(15mL)、水(20mL)、を加え分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1～1:1、V／V)を用いて精製し、無色固体の標記目的化合物(197mg、42%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.52 (6H, s), 6.80 (2H, s), 7.30 (1H, brs), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 10.41 (1H, s)

(140c) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(122mg、0. 35mmol)、実施例(140b)で製造した2, 4－ジクロロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)－5－メチルベンゼンスルホンアミド(197mg、0. 53mmol)、トリエチルシラン(0. 11mL, 0. 71mmol)、トリフルオロ酢酸(54μL, 0. 71mmol)およびアセトニトリル(5mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(165mg, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.78 (1H, m), 6.83 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.90 (1H, s), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 701 $(M+H)^+$。

[0565] (実施例141)(9aS)－8－アセチル－N－{2, 6－ジメチル－4－[(メチルスルホニル)アミノ]ベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－78)

(141a)N－(3, 5－ジメチルフェニル)メタンスルホンアミド

3, 5－ジメチルアニリン(0. 81mL、6. 60mmol)、塩化メチレン(16mL)、トリエチルアミン(1. 10mL、7. 92mmol)、メタンスルホニル クロライド(0. 61mL、7. 92mmol)を用いて、実施例(140a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(1. 30g、収率99%)を得た。

(141b)N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)メタンスルホンアミド

実施例(141a)で製造したN－(3, 5－ジメチルフェニル)メタンスルホンアミド(1. 30g、6. 52mmol)、塩化メチレン(20mL)、塩化チタン(IV)(1. 43mL、13. 0mmol)、ジクロロメチル メチル エーテル(0. 71mL、7. 82mmol)を用いて、実施例(140b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(587mg, 収率40%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.62 (6H, s), 3.11 (3H, s), 6.66 (1H, brs), 6.89 (2H, s), 10.52 (1H, s)

165

(141c)(9aS)－8－アセチル－N－{2, 6－ジメチル－4－[(メチルスルホニル)アミノ]ベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(300mg、0. 87mmol)、実施例(141b)で製造したN－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)メタンスルホンアミド(395mg、1. 74mmol)、トリエチルシラン(0. 28mL、1. 74mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 13mL、1. 74mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(371mg, 収率77%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.93 (2H, s), 10.66 (1H, s), 18.80 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 557 $(M+H)^+$

[0566] (実施例142)(9aS)－8－アセチル－N－{2, 6－ジメチル－4－[(プロピルスルホニル)アミノ]ベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－80)

(142a)N－(3, 5－ジメチルフェニル)プロパン－1－スルホンアミド

3, 5－ジメチルアニリン(0. 81mL、6. 60mmol)、塩化メチレン(16mL)、トリエチルアミン(1. 10mL、7. 92mmol)、プロピルスルホニル クロライド(0. 89mL、7. 92mmol)を用いて、実施例(140a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(1. 48g、収率99%)を得た。

(142b)N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)プロパン－1－スルホンアミド

実施例(142a)で製造したN－(3, 5－ジメチルフェニル)プロパン－1－スルホンアミド(1. 48g、6. 51mmol)、塩化メチレン(20mL)、塩化チタン(IV)(1. 43mL、13. 0mmol)、ジクロロメチル メチル エーテル(0. 71mL、7. 81mmol)を用いて、実施例(140b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化

合物(952mg, 収率57%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.88 (2H, m), 2.61 (6H, s), 3.17 (2H, m), 6.74 (1H, brs), 6.88 (2H, s), 10.51 (1H, s)

(142c) (9aS)－8－アセチル－N－{2, 6－ジメチル－4－[(プロピルスルホニル)アミノ]ベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(300mg、0. 87mmol)、実施例(142b)で製造したN－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)プロパン－1－スルホンアミド(444mg、1. 74mmol)、トリエチルシラン(0. 28mL、1. 74mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 13mL、1. 74mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(410mg, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 1.87 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.09 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.54-4.65 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.83 (1H, m), 6.91 (2H, s), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 585 $(M+H)^+$

[0567] (実施例143) (9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 6－トリメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－149)

実施例(132b)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 3, 6－トリメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 500g, 1. 01mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(7mL)に溶解させ、炭酸カリウム(0. 560g, 4. 05mmol)、2, 4－ジクロロベンジルクロライド(0. 563mL, 4. 05mmol)を加えて、窒素雰囲気下60度で12時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し、0. 1N

166

塩酸(10mL)を加えて酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=80/1～40/1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0. 466g, 収率71%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.57-4.67 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.69 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 652.1512 $(M+H)^+$。

[0568] (実施例144)(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－421)

(144a)4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(112mg, 2. 57mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(254mg, 1. 48mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－3－フルオロベンゼン(270μL, 2. 21mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=20/1～5/1)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(359mg, 収率87%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 5.35 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280.0891 (M^+)

(144b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(309mg, 0. 895mmol)、実施例(144a)で製造した4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(351mg, 1. 25mmol)、トリエチルシラン(430μL, 2. 70mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(394mg, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.5Hz), 7.04 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.24-7.43 (4H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=7.9Hz), 8.42 (1H, d, J=7.9Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18836 $(M+H)^+$

[0569] (実施例145) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－446)

(145a)4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(109mg, 2. 50mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(260mg, 1. 51mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－2－フルオロベンゼン(270μL, 2. 24mmol)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチ

167

ル＝20／1～5／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(413mg, 収率98%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 5.43 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 8.39 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280.0898 (M^+)

(145b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(308mg, 0. 892mmol)、実施例(146a)で製造した4－[(2－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(408mg, 1. 45mmol)、トリエチルシラン(430μL, 2. 70mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(404mg, 収率74%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.33 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11-7.22 (3H, m), 7.32-7.65 (5H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.40 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18902 $(M+H)^+$。

[0570] (実施例146) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－429)

(146a)4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(103mg, 2. 36mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(2

55mg, 1. 48mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－2, 4－ジフルオロベンゼン(285μL, 2. 22mmol)を加え室温にて5時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～5／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(398mg, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 5.35 (2H, s), 6.88-6.97 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.2Hz), 8.33 (1H, d, J=7.8Hz), 9.29 (1H, d, J=8.6Hz), 10.20 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 299.08939 $(M+H)^+$

(146b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(311mg, 0. 901mmol)、実施例(146a)で製造した4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(394mg, 1. 32mmol)、トリエチルシラン(430μL, 2. 70mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(402mg, 収率71%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.27 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.85-6.96 (3H, m), 7.20 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J=7.9Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 628.18073 $(M+H)^+$

[0571] (実施例147) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ

168

－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－424)

(147a)4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(102mg, 2. 34mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(259mg, 1. 50mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－3－クロロベンゼン(295μL, 2. 25mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～5／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(380mg, 収率85%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 5.31 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.40 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=8.2Hz), 8.38 (1H, d, J=8.2Hz), 9.29 (1H, d, J=8.2Hz), 10.19 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 297.06949 $(M+H)^+$

(147b)(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(310mg, 0. 898mmol)、実施例(147a)で製造した4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(375mg, 1. 26mmol)、トリエチルシラン(430μL, 2. 70mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(394mg, 収率70%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.24 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.2

6 (1H,s), 6.80 (1H, d, J=7.9Hz), 7.20 (1H, brs), 7.32-7.43 (4H, m), 7.53-7.63 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=7.5Hz), 8.41 (1H, d, J=7.5Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (ESI+) m/z: 626.15685 $(M+H)^+$

[0572] (実施例148)(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－91)

(148a)N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2, 4－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

3, 5－ジメチルアニリン(0. 81mL、6. 60mmol)、塩化メチレン(16mL)、トリエチルアミン(1. 10mL、7. 92mmol)、2, 4－ジフルオロベンゼンスルホニル クロライド(1. 06mL、7. 92mmol)を用いて、実施例(140a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(1. 94g、収率99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.22 (6H, s), 6.66 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.85 (1H, m)

(148b)2, 4－ジフルオロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド

実施例(148a)で製造したN－(3, 5－ジメチルフェニル)－2, 4－ジフルオロベンゼンスルホンアミド(1. 94g、6. 52mmol)、塩化メチレン(30mL)、塩化チタン(IV)(1. 43mL、13. 0mmol)、ジクロロメチル メチル エーテル(0. 71mL、7. 83mmol)を用いて、実施例(140b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(945mg, 収率45%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.53 (6H, s), 6.80 (2H, s), 6.91-7.03 (3H, m), 7.97 (1H, m), 10.45 (1H, s)

(148c)(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサ

169

ミド(250mg、0. 72mmol)、実施例(148b)で製造した2, 4－ジフルオロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド(471mg、1. 45mmol)、トリエチルシラン(0. 23mL、1. 45mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 11mL、1. 45mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(435mg, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47-4.58 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.77 (1H, m), 6.82 (2H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.22 (1H, brs), 7.88 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 655 $(M+H)^+$。

[0573] (実施例149) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2－クロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－90)

(149a)2－クロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド

3, 5－ジメチルアニリン(0. 81mL、6. 60mmol)、塩化メチレン(16mL)、トリエチルアミン(1. 10mL、7. 92mmol)、4－ジメチルアミノピリジン(81mg、0. 66mmol)、2－クロロベンゼンスルホニル クロライド(0. 99mL、7. 26mmol)を用いて、実施例(140a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(1. 93g、収率99%)を得た。

(149b)2－クロロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド

実施例(149a)で製造した2－クロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド(1. 93g、6. 52mmol)、塩化メチレン(30mL)、塩化チタン(IV) (1. 43mL、13. 0mmol)、ジクロロメチル メチル エーテル(0. 71mL、7. 83mmol)を用いて、実施例(140b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(1. 53g, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.51 (6H, s), 6.79 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 8.12 (1H, m), 10.40 (1H, s)

(149c) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2－クロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(250mg、0. 72mmol)、実施例(149b)で製造した2－クロロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド(469mg、1. 45mmol)、トリエチルシラン(0. 23mL、1. 45mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 11mL、1. 45mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(339mg, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.82 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.16-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.80 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 653 $(M+H)^+$

[0574] (実施例150) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(4－クロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－88)

(150a)4－クロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド

3, 5－ジメチルアニリン(0. 81mL、6. 60mmol)、塩化メチレン(16mL)、トリエチルアミン(1. 10mL、7. 92mmol)、4－ジメチルアミノピリジン(81mg、0. 66mmol)、4－クロロベンゼンスルホニル クロライド(1. 67g、7. 92mmol)を用いて、実施例(140a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(1. 43g、収率73%)を得た。

(150b)4－クロロ－N－(4－ホルミル－3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド

実施例(150a)で製造した4－クロロ－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンゼンスル

120

ホンアミド(1. 43g、4. 83mmol)、塩化メチレン(20mL)、塩化チタン(IV)(1. 06mL、9. 67mmol)、ジクロロメチル メチル エーテル(0. 52mL、5. 80mmol)を用いて、実施例(140b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、無色固体の目的化合物(617mg, 収率39%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.55 (6H, s), 6.79 (2H, s), 6.84 (1H, brs), 7.45-7.48 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 10.47 (1H, s)

(150c) (9aS)−8−アセチル−N−(4−{[(4−クロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(250mg、0. 72mmol)、実施例(150b)で製造した4−クロロ−N−(4−ホルミル−3, 5−ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド(469mg、1. 45mmol)、トリエチルシラン(0. 23mL、1. 45mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 11mL、1. 45mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例(1b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(332mg, 収率70%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz): δ ppm: 1.67 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.56 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.22-4.32 (2H, m), 6.08 (1H, brs), 6.31 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.76 (2H, d, J=8.7Hz), 8.15 (1H, m), 10.25 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 653 $(M+H)^+$。

[0575] (実施例151)4−[({[(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−イル]カルボニル}アミノ)メチル]−1−ナフチル ジエチルカルバメート(例示化合物番号1−353)

(151a)4−ホルミル−1−ナフチル ジエチルカルバメート

4−ヒドロキシ−1−ナフトアルデヒド(200mg, 1. 16mmol)をピリジン(5mL)に溶解し、ジエチルカルバモイルクロリド(660μL, 5. 21mmol)を加えて50℃で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(291mg, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.46 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.62 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=7.8Hz), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=7.8Hz), 8.05 (1H, brd, J=8.6Hz), 9.28 (1H, d, J=8.6Hz), 10.30 (1H, s).

MS (EI) m/z: 271 (M^+).

(151b)4－[({[(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－イル]カルボニル}アミノ)メチル]－1－ナフチル　ジエチルカルバメート

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(370mg, 1. 07mmol)、実施例(151a)で製造した4－ホルミル－1－ナフチル　ジエチルカルバメート(291mg, 1. 07mmol)、トリエチルシラン(520μL, 3. 22mmol)、トリフルオロ酢酸(250μL, 3. 25mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(386mg, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.26 (3H, m), 1.39 (3H, t, J=6.7Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.45 (2H, q, J=6.7Hz), 3.63 (2H, q, J=6.7Hz), 3.71 (3H, s), 5.12-4.98 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.28-7.23 (2H, m), 7.60-7.49 (3H, m), 7.98 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.11 (1H, brd, J=7.5Hz), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 601.21498 $(M+H)^+$.

[0576] (実施例152)(9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－183)

(152a)4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズア

171

ルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 250g, 1. 40mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 067g, 2. 81mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに2, 4－ジクロロベンジルクロライド(0. 390mL, 2. 81mmol)を加え室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(25mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 473g, 収率98%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.22 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.48 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 337 $(M+H)^+$

(152b) (9aS)－8－アセチル－N－{4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 450g, 1. 30mmol)、実施例(152a)で製造した4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 465g, 1. 38mmol)、トリエチルシラン(0. 830mL, 5. 21mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 401mL, 5. 21mmol)、およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 558g, 収率64%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.33 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.63-4.70 (2H, m), 4.78 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.74 (1H, brs), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 666.1693 $(M+H)^+$

[0577] (実施例153)(9aS)－8－アセチル－N－[4－(ベンジロキシ)－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－171)

(153a)4－[(2, 4－ジクロロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 300g, 1. 68mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 081g, 3. 37mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらにベンジルブロマイド(0. 400mL, 3. 37mmol)を加え室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(25mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 428g, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.25 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=7.3Hz), 7.42 (2H, t, J=7.3Hz), 7.49 (2H, d, J=7.3Hz), 10.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 269 $(M+H)^+$

(153b)(9aS)－8－アセチル－N－[4－(ベンジロキシ)－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 500g, 1. 45mmol)、実施例(153a)で製造した4－(ベンジロキシ)－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 425g, 1. 58mmol)、トリエチルシラン(0. 923mL, 5. 79mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 446mL, 5. 79mmol)、およびアセ

172

トニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 695g, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 4.71 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.70 (1H, brs), 7.34-7.42 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=7.1Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 598.2483 $(M+H)^+$。

[0578] (実施例154)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−N−[2, 3, 5, 6−テトラメチル−4−(2−ペンチニロキシ)ベンジル]−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−173)

(154a)2, 3, 5, 6−テトラメチル−4−(2−ペンチニロキシ)ベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839−1842]の4−ヒドロキシ−2, 3, 5, 6−テトラメチルベンズアルデヒド(0. 300g, 1. 68mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 081g, 3. 37mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに1−ブロモ−2−ペンチン(0. 345mL, 3. 37mmol)を加え0度にて30分撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(25mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=90/10)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 385g, 収率94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (6H, s), 4.41 (2H, t, J=2.2Hz), 10.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 245 $(M+H)^+$

(154b)実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 500g, 1. 45mmol)、実施例(154a)で製造した2, 3, 5, 6−テトラメチル−4−(2−ペンチニロキシ)ベンズアルデヒド(0. 380g, 1. 56mmol)、トリエチ

ルシラン(0. 923mL, 5. 79mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 446mL, 5. 79mmol)、およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 549g, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.23-2.30 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=2.2Hz), 4.58-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 574.2441 $(M+H)^+$

[0579] (実施例155) (9aS)－8－アセチル－N－{4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－174)

(155a)4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド((0. 300g, 1. 68mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 081g, 3. 37mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに4－フルオロベンジルブロマイド(0. 420mL, 3. 37mmol)を加え0度にて30分撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(25mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 450g, 収率93%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.23 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.10 (2H, t, J=8.6Hz), 7.45 (2H, dd, J=5.4Hz, J=8.6Hz), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 286 (M^+)

(155b) (9aS)－8－アセチル－N－{4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3,

173

5, 6－テトラメチルベンジル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 500g, 1. 45mmol)、実施例(155a)で製造した4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 450g, 1. 57mmol)、トリエチルシラン(0. 923mL, 5. 79mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 446mL, 5. 79mmol)、およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 616g, 収率69%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 7.08 (2H, t, J=8.6Hz), 7.45 (2H, dd, J=5.4Hz, J=8.6Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 616.2377 $(M+H)^+$。

[0580] (実施例156)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2、3, 5, 6－テトラメチル－4－プロポキシベンジル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－169)

(156a)2、3, 5, 6－テトラメチル－4－プロポキシベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 300g, 1. 68mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 081g, 3. 37mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらにノルマルプロピルアイオダイド(0. 329mL, 3. 37mmol)を加え0度にて30分撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(25mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、無

色油状の目的化合物(0. 370g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.09 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.43 (6H, s), 3.65 (2H, t, J=6.7Hz), 10.60 (1H, s).

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

(156b) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2、3, 5, 6－テトラメチル－4－プロポキシベンジル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 500g, 1. 45mmol)、実施例(156a)で製造した2、3, 5, 6－テトラメチル－4－プロポキシベンズアルデヒド(0. 370g, 1. 68mmol)、トリエチルシラン(0. 923 mL, 5. 79mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 446mL, 5. 79mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 606g, 収率76%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 1.75 (3H, s), 1.79-1.88 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=6.7Hz), 3.77 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.2427 $(M+H)^+$

[0581] (実施例157) (9aS－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－168)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 400g, 1. 16mmol)、公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 206g, 1. 16mmol)、トリエチルシラン(0. 738mL, 4. 63mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 357mL, 4. 63mmol)、

およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 100g, 収率17%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.59-4.67 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 508.2003 $(M+H)^+$

[0582] (実施例158)(9aS)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−N−(4−ヒドロキシ−2, 3, 6−トリメチルベンジル)−9−オキソ−8−[(1E)−N−(プロパ−2−イニルオキシ)エタンイミドイル]−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号3−65)

実施例(132b)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−N−(4−ヒドロキシ−2, 3, 6−トリメチルベンジル)−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(252mg、0. 51mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO−プロパルギルヒドロキシルアミン塩酸塩(82mg、0. 77mmol)、炭酸水素ナトリウム(64mg、0. 77mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(136mg、49%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.53-4.63 (2H, m), 4.67 (2H, d, J=2.4Hz), 5.78 (1H, s), 5,80 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.70 (1H, m), 11.06 (1H, s), 15.36 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 547 $(M+H)^+$

[0583] (実施例159)(9aS)−8−[(1E)−N−(ブタ−2−イニルオキシ)エタンイミドイル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号3−76)

実施例27で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−N−[(2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロ

ジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(250mg、0. 50mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール(2:1、5mL)に溶解し、室温でO－(2－ブチニル)－ヒドロキシルアミン塩酸塩(91mg、0. 75mmol)、炭酸水素ナトリウム(63mg、0. 75mmol)を加え、4時間攪拌した。実施例87と同様に処理し、黄色固体の標記目的化合物(235mg、83%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.62 (2H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.16 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 11.16 (1H, s), 15.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 567 $(M+H)^+$

[0584] (実施例160)(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 6－トリメチル－4－プロポキシベンジル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－132)

実施例(132b)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－N－(4－ヒドロキシ－2, 3, 6－トリメチルベンジル)－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 400g, 0. 811mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、炭酸カリウム(0. 448g, 3. 24mmol)、ノルマルプロピルアイオダイド(0. 316mL, 3. 24mmol)を加えて、窒素雰囲気下50度で12時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を0度に冷却し、0. 1N塩酸(10mL)を加えて酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン／メタノール＝80／1～40／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(0. 228g, 収率53%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.05 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75 (3H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.3Hz), 4.54-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.63 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.2287 $(M+H)^+$。

[0585] (実施例161)(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 5, 6, －テトラメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－172)

(161a)4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 5, 6, －テトラメチルベンズアルデヒド

公知[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1962年、27巻、p. 1839－1842]の4－ヒドロキシ－2, 3, 5, 6－テトラメチルベンズアルデヒド(0. 300g, 1. 68mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、0度にて水素化ナトリウム(0. 081g, 3. 37mmol)を加えて窒素雰囲気下で30分撹拌した。さらに1－ブロモ－2－ブチン(0. 304mL, 3. 37mmol)を加え0度にて30分撹拌した。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(25mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 345g, 収率89%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.89 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.42 (6H, s), 4.37 (2H, s), 10.60 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(161b)(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 5, 6, －テトラメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 500g, 1. 45mmol)、実施例(161a)で製造した4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 5, 6, －テトラメチルベンズアルデヒド(0. 345g, 1. 50mmol)、トリエチルシラン(0. 923mL, 5. 79mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 446mL, 5. 79mmol)およびアセトニトリル(20. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうこと

により、黄色固体の目的化合物(0. 541g, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.57-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 560.2322 $(M+H)^+$

[0586] (実施例162)(9aS)−8−[(1E)−N−(アリロキシ)エタンイミドイル]−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号3−39)

実施例(111b)で製造した(9aS)−8−アセチル−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(0. 300g, 0. 436mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)、メタノール(3mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(0. 044g, 0. 524mmol)、O−アリルヒドロキシルアミン塩酸塩(0. 057g, 0. 524mmol)を加え、窒素雰囲気下で室温で4時間撹拌した。反応終了後、希塩酸(10mL)を加え、酢酸エチル(12mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=50/1)を用いて精製することにより、黄色粉末の目的化合物(0. 308g, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.55 (3H, brs), 3.74 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 4.56 (2H, d, J=5.9Hz), 5.44 (1H, d, J=10.7Hz), 5.86 (1H, d, J=17.1Hz), 5.86 (1H, s), 6.00 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.79 (2H, s), 6.91 (1H, brs), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6Hz), 11.29 (1H, s), 15.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 742.1381 $(M+H)^+$

[0587] (実施例163)(9aS)−8−アセチル−N−({4−[(3−クロロベンジル)オキシ]−2−メチル−1−ナフチル}メチル)−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル

－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－448)

(163a)4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(136a)で製造した4－ヒドロキシ－2-メチル－1－ナフトアルデヒド(200mg, 1. 07mmol)、水素化ナトリウム(65mg, 1. 63mmol)、3－クロロベンジルブロミド(285μL, 2. 17mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)を用いて、実施例(60a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色油状の目的化合物(283mg, 収率85%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.81 (3H, s), 5.27 (2H, s),6.67 (1H, s), 7.39-7.33 (3H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.6Hz), 9.11 (1H, d, J=8.6Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 310 (M^+).

(163b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(310mg, 0. 898mmol)、実施例(163a)で製造した4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(283mg, 0. 911mmol)、トリエチルシラン(435μL, 2. 69mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(13mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(360mg, 収率63%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.98 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.22 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, br d, J=7.3Hz), 7.48 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 640.17522 $(M+H)^+$.

[0588] (実施例164)(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－414)

(164a)4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(78. 3mg, 1. 79mmol)をジメチルスルフォキシド(10mL)に懸濁させた後、2, 4－ジクロロフェノール(286mg, 1. 75mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(207mg, 1. 19mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～10／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(165mg, 収率42%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 6.66 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (1H, t, J=7.3), 7.78 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.48 (1H, d, J=8.3Hz), 9.35 (1H, d, J=8.8Hz), 10.26 (1H, s).

MS (EI) m/z: 316.0064 (M^+)

(164b)(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(164mg, 0. 475mmol)、実施例(164a)で製造した4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド(159mg, 0. 502mmol)、トリエチルシラン(230μL, 1. 44mmol)、トリフルオロ酢酸(110μL, 1. 43mmol)およびアセトニトリル(5mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(192mg, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.57-7.65 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.29 (1H, d, J=8.3Hz), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 646.10728 $(M+H)^+$

[0589] (実施例165) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－409)

(165a)4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(165mg, 3. 78mmol)をジメチルスルフォキシド(12mL)に懸濁させた後、2－クロロフェノール(478mg, 3. 72mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(400mg, 2. 30mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝25／1～10／1)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(179mg, 収率27%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 6.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.35 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz), 8.50 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.21 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0451 (M^+)

(165b) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(206mg, 0. 597mmol)、実施例(165a)で製造した4－(2－クロロフェノキシ)

－1－ナフトアルデヒド(169mg, 0. 598mmol)、トリエチルシラン(435μL, 2. 73 mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(228mg, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.06 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, dd, J=1.6, 7.9Hz), 7.11 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 7.54-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=7.9Hz), 8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 612.14348 $(M+H)^+$。

[0590] (実施例166)(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－408)

(166a)4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(156mg, 3. 58mmol)をジメチルスルフォキシド(12mL)に懸濁させた後、3－クロロフェノール(484mg, 3. 76mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(403mg, 2. 31mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝50／1～12／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(466mg, 収率71%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 6.86 (1H, d, J=7.8Hz), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t, J=2.1Hz), 7.23 (1H, m), 7.36 (1H, t, J=8.0Hz), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.2Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.24 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0449 (M^+)

(166b)(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒド

ロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(311mg, 0. 901mmol)、実施例(166a)で製造した4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド(458mg, 1. 62mmol)、トリエチルシラン(435μL, 2. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(442mg, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 5.09 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 612.14378 $(M+H)^+$

[0591] (実施例167) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－407)

(167a)4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(166mg, 3. 80mmol)をジメチルスルフォキシド(12mL)に懸濁させた後、4－クロロフェノール(485mg, 3. 77mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(402mg, 2. 31mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝50／1～15／1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(381mg, 収率58%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 6.80 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8.40 (1H, d, J=8.

6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0449 (M^+)

(167b) (9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(312mg, 0. 904mmol)、実施例(167a)で製造した4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフトアルデヒド(371mg, 1. 31mmol)、トリエチルシラン(435μL, 2. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(438mg, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=7.9Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 8.22 (1H, d, J=8.3Hz), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 612.14636 $(M+H)^+$

[0592] (実施例168) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－425)

(168a)4－[(2－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(97. 0mg, 2. 22mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(251mg, 1. 46mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに1－(ブロモメチル)－2－クロロベンゼン(280μL, 2. 15mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機

層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～7／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(403mg, 収率93%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=7.8Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.3Hz), 9.33 (1H, d, J=8.8Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296.0604 (M^+)

(168b) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(314mg, 0. 909mmol)、実施例(168a)で製造した4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(396mg, 1. 33mmol)、トリエチルシラン(435μL, 2. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(380mg, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.3z), 5.35 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H,s), 6.83 (1H, d, J=7.9Hz), 7.18 (1H, brs), 7.26-7.33 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.51-7.67 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=7.9Hz), 8.43 (1H, d, J=7.9Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.16218 $(M+H)^+$。

[0593] (実施例169) (9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－431)

(169a)4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド

窒素雰囲気下に水素化ナトリウム(97. 0mg, 2. 22mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁させ0℃に冷却した。4－ヒドロキシ－1－ナフトアルデヒド(252mg, 1. 46mmol)をゆっくりと加え、0℃にて30分間攪拌した。さらに4－(ブロモメチル)－2－クロロ－1－フルオロベンゼン(480mg, 2. 15mmol)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～3／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(371mg, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 5.29 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (1H, t, J=8.5Hz), 7.40 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 9.32 (1H, d, J=8.8Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 314.0511 (M^+)

(169b)(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(312mg, 0. 904mmol)、実施例(169a)で製造した4－[(3－クロロ－4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフトアルデヒド(366mg, 1. 16mmol)、トリエチルシラン(435μL, 2. 73mmol)、トリフルオロ酢酸(210μL, 2. 73mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(307mg, 収率53%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.18 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=7.9Hz), 8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 644.15188 $(M+H)^+$

[0594] (実施例170)(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－26)

(170a)メチル4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート

メチル4－アミノベンゾエート(1. 00g, 6. 62mmol)を塩化メチレン(30mL)、ピリジン(1mL)に溶解し、0度にて2, 4－ジクロロベンゼンスルホニルクロライド(1. 00g, 6. 62mmol)を加えた。窒素雰囲気下で室温まで昇温した後、1時間撹拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液(40mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝50／50)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(2. 14g, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.85 (3H, s), 7.13 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0Hz), 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(170b)2, 4－ジクロロ－N－[4－(ヒドロキシメチル)フェニル]ベンゼンスルフォンアミド

実施例(170a)で製造したメチル4－(1, 3－ジオキサン－2－イル)－2, 3, 5－トリメチルベンゾエート(2. 14g, 5. 94mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解し、0度にて水素化リチウムアルミニウム(0. 676g, 17. 8mmol)をゆっくり加えた。窒素雰囲気下、0度にて30分撹拌した後、希塩酸水溶液(40mL)、酢酸エチル(30mL)を加えて1時間室温で撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、乾燥させることで、黄色油状の目的粗生成物(1. 97g)を得た。

(170c)4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンズアルデヒド

実施例(170b)で製造した2, 4－ジクロロ－N－[4－(ヒドロキシメチル)フェニル]ベンゼンスルフォンアミド(1. 97g)をクロロホルム(60mL)に溶解後、二酸化マンガン(7. 75g, 89. 1mmol)を加えて、窒素雰囲気下室温にて1. 5時間撹拌した。二酸化マンガンを濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60／40)を用いて精製することにより、茶褐色固体の目的化合物(1. 31g, 収率67%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.88 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 330 $(M+H)^+$

(170d) (9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 136g, 0. 397mmol)、実施例(170c)で製造した4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンズアルデヒド(0. 137g, 0. 397mmol)、トリエチルシラン(0. 253mL, 1. 59mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 122mL, 1. 59mmol)およびアセトニトリル(15. 0mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 187g, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.48-4. 60 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J=8.3Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.35 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 10.71 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 659.0679 $(M+H)^+$。

[0595] (実施例171) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－492)

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(290mg, 0. 840mmol)、公知[Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1、1972年、p. 892－894]の2, 4－ジメチル－1－ナフトアルデヒド(155mg, 0. 841mmol)、トリエチルシラン(410μL, 2. 54mmol)、トリフルオロ酢酸(195μL, 2. 53mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(312mg, 収率73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.09 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.56 (1H, m), 8.01 (1H, brd, J=7.3Hz), 8.12 (1H, brd, J=7.8Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18862 $(M+H)^+$。

[0596] (実施例172) (9aS)－8－アセチル－N－[(6－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－547)

(172a)2－ブロモ－6－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(1. 45mL, 18. 6mmol)、クロロホルム(30mL)の溶液に0度にて臭化りん(1. 45mL, 15. 3mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、公知[Journal of Medicinal Chemistry 、1995年、38巻、p. 2202－2216]の6－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(637mg, 3. 88mmol)のクロロホルム(10mL)溶液を0度にて加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム氷溶液(50mL)を滴下し、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色油状の粗精製物をそのまま次の反応に使用した。

(172b)2－ブロモ－6－フルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(172a)で製造した2－ブロモ－6－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド(990mg, 3.88mmol)をトルエン(30mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(2. 20g, 9. 69mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝10／1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(333mg, 収率34%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.38-7.46 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.6Hz), 7.80 (1H, d, J=9.0Hz), 9.13 (1H, dd, J=5.5, 9.4Hz), 10.71 (1H, s).

(172c)2－メチル－6－フルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(172b)で製造した2－ブロモ－6－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(330mg, 1. 30mmol)をトルエン(13mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(45mg, 0. 039mmol)、テトラメチルチン(540μL, 3. 40mmol)を加えて、加熱還流しながら6時間撹拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(232mg, 収率95%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.80 (3H, s), 7.34-7.44 (3H, m), 7.86 (1H, d, J -8.3 Hz), 9.05(1H, dd, J=5.9, 9.3Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(172d) (9aS)－8－アセチル－N－[(6－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(420mg, 1. 22mmol)、実施例(172c)で製造した2－メチル－6－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(230mg, 1. 22mmol)、トリエチルシラン(590μL, 3. 65mm

ol)、トリフルオロ酢酸(280μL, 3. 63mmol)およびアセトニトリル(18mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(495mg, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.98-5.13 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, brd, J=9.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 540.14208 $(M+Na)^+$。

[0597] (実施例173) (9aS)－8－アセチル－N－[(6－クロロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－553)

(173a)2－ブロモ－6－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

公知[Journal of Organic Chemistry 、1968年、33巻、p. 4288－4290]の6－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(1. 0g, 5. 54mmol)、N, N－ジメチルホルムアミド(1. 30mL, 16. 7mmol)、臭化りん(1. 35mL, 14. 2mmol)およびクロロホルム(30mL)を用いて、実施例(172a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色油状の粗精製物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.86 (1H, t, J=7.8Hz), 3.01 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.24 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz), 10.26 (1H, s).

(173b)2－ブロモ－6－クロロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(173a)で製造した2－ブロモ－6－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド(1. 11g, 4.09mmol)、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(2. 20g, 9. 69mmol)およびトルエン(40mL)を用いて、実施例(172b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(410mg, 収率37%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.57 (1H, brd, J=9.0Hz), 7.68-7.81 (3H, m), 9.05 (1H, d, J=9.0Hz), 10.69 (1H, s).

(173c)2－メチル－6－クロロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(173b)で製造した2－ブロモ－6－クロロ－1－ナフトアルデヒド(405mg, 1. 50mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(52mg, 0. 045mmol)、テトラメチルチン(625μL, 4. 51mmol)およびトルエン(15mL)を用いて、実施例(172c)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色固体の目的化合物(285mg, 収率93%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.80 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.0, 9.3Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.96(1H, d, J=9.3Hz), 10.89 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(173d) (9aS)－8－アセチル－N－[(6－クロロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(470mg, 1. 36mmol)、実施例(173c)で製造した2－メチル－6－クロロ－1－ナフトアルデヒド(283mg, 1. 38mmol)、トリエチルシラン(660μL, 4. 09mmol)、トリフルオロ酢酸(315μL, 4. 09mmol)およびアセトニトリル(20mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(445mg, 収率61%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.7, 14.3 Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.7, 14.3 Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.1, 9.2Hz), 7.64 (1H, d, J=8.3Hz), 7.79 (1H, d, J=2.1Hz), 8.05 (1H, d, J=9.2Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.13247 $(M+H)^+$。

[0598] (実施例174) (9aS)－8－アセチル－N－[(2, 6－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－596)

(174a)1－ブロモ－2, 6－ジメチルナフタレン

2, 6－ジメチルナフタレン(1. 0g, 6. 40mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(70mL)に溶解し、N－ブロモスクシンイミド(1. 14g, 6. 41mmol)を加えて、室温で11時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(50mL)を加え、ヘキサン(100mL)で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1. 29g, 収率86%)を得た。

(174b)2, 6－ジメチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(174a)で製造した1－ブロモ－2, 6－ジメチルナフタレン(1. 29g, 5.49 mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、－78℃にてブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 3. 50mL, 9. 49mmol)を滴下し、そのまま30分間撹拌した。更にN, N－ジメチルホルムアミド(2. 00mL, 25. 8mmol)を滴下し、室温まで昇温しながら2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、ジエチルエーテル(100mL)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(352mg, 収率35%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.50 (3H, s), 2.80 (3H, s), 7.29 (1H, d, J=8.6Hz), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.58 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85 (1H, d, J=9.0Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184 (M^+).

(174c)(9aS)－8－アセチル－N－[(2, 6－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(370mg, 1. 07mmol)、実施例(174b)で製造した2, 6－ジメチル－1－ナフトアルデヒド(200mg, 1. 09mmol)、トリエチルシラン(520μL, 3. 22mmol)、トリフ

ルオロ酢酸(250μL, 3. 25mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(421mg, 収率77%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.50 (1H, s), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=4.7, 14.3Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.7, 14.3Hz), 5.99 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, brd, J=8.7Hz), 7.59 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J=8.3Hz), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz), 10.60 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18470 $(M+H)^+$.

[0599] (実施例175)(9aS)−8−アセチル−N−[(2, 7−ジメチル−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−597)

(175a)1−ブロモ−2, 7−ジメチルナフタレン

2, 7−ジメチルナフタレン(1. 0g, 6. 40mmol)、N−ブロモスクシンイミド(1. 14g, 6. 41mmol)およびをN, N−ジメチルホルムアミド(70mL)を用いて、実施例(174a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(1. 39g, 収率91%)を得た。

(175b)2, 7−ジメチル−1−ナフトアルデヒド

実施例(175a)で製造した1−ブロモ−2, 7−ジメチルナフタレン(1. 29g, 5.49mmol)、ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 3. 50mL, 9. 49mmol)、N, N−ジメチルホルムアミド(2. 00mL, 25. 8mmol)およびテトラヒドロフラン(50mL)を用いて、実施例(174b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色油状の目的化合物(810mg, 収率76%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.56 (3H, s), 2.81 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (1H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, d, J=8.2Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, s), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184 (M^+).

(175c)(9aS)−8−アセチル−N−[(2, 7−ジメチル−1−ナフチル)メチル]−1

，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(370mg，1．07mmol)、実施例(175b)で製造した2，7－ジメチル－1－ナフトアルデヒド(200mg，1．09mmol)、トリエチルシラン(520μL，3．22mmol)、トリフルオロ酢酸(250μL，3．25mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(411mg，収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.98-5.09 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18730 $(M+H)^+$。

[0600] (実施例176)(9aS)－8－アセチル－N－[(5，7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－613)

(176a)5，7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(185c)で製造した2－ブロモ－5，7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(270mg，0.996mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(35mg，0．030mmol)、テトラメチルチン(420μL，3．03mmol)およびトルエン(10mL)を用いて、実施例(172c)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色固体の目的化合物(184mg，収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.85 (3H, s), 7.00 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.2Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.61 (1H, d, J=12.2Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+).

(176b)(9aS)－8－アセチル－N－[(5，7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－

ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(300mg, 0. 869mmol)、実施例(176a)で製造した5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(184mg, 0. 892mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 60mmol)、トリフルオロ酢酸(200μL, 2. 60mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(297mg, 収率64%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 5.02 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 6.02 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.55 (1H, d, J=10.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.15379 $(M+H)^+$.

[0601] (実施例177)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブロモ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－557)

(177a)1-ブロモ－3－メチルナフタレン

公知[Journal of Medicinal Chemistry 、1972年、15巻、p. 569－570]の4－ブロモ－2-メチル－1－ナフチルアミン(2. 20g, 9. 32mmol)をテトラヒドロフラン(80mL)に溶解し、0℃にて1N塩酸(29mL, 29. 0mmol)および亜硝酸ナトリウム(1. 30g, 18. 8mmol)を加え、そのまま1時間撹拌した。ついでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(6. 00g, 95. 5mmol)を水(10mL)に溶解して加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に水(50mL)を加え、ヘキサン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(740mg, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.44 (3H, s), 7.35-7.43 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.69-7.75 (2H, m).

(177b)4－ブロモ－2-メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(177a)で製造した1-ブロモ－3－メチルナフタレン(740mg, 3. 35mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、－78℃にてジクロロ(メトキシ)メタン(335μL, 3. 70mmol)、四塩化チタン(410μL, 3. 74mmol)を加え、－50℃まで昇温しながら3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(20mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(426mg, 収率51%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.78 (3H, s), 7.57-7.67 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.94 (1H, d, J=9.0Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 248 (M^+).

(177c)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－ブロモ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(205mg, 0. 593mmol)、実施例(177b)で製造した4－ブロモ－2-メチル－1－ナフトアルデヒド(150mg, 0. 602mmol)、トリエチルシラン(290μL, 1. 80mmol)、トリフルオロ酢酸(140μL, 1. 82mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(299mg, 収率87%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.4, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 8.25 (1H, brd, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 578.08066 $(M+H)^+$.

[0602] (実施例178)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－クロロ－2－メチル－1－ナフチ

ル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－551)

(178a)4－クロロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

公知[Tetrahedron Letters、1990年、31巻、p. 6883－6886]の1-クロロ－3－メチルナフタレン(460mg, 2. 60mmol)、ジクロロ(メトキシ)メタン(290μL, 3. 21mmol)、四塩化チタン(350μL, 3. 19mmol)および塩化メチレン(30mL)を用いて、実施例(177a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色固体の目的化合物(385mg, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.79 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.2Hz), 8.97 (1H, d, J=8.6Hz), 10.88 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(178b) (9aS)－8－アセチル－N－[(4－クロロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(250mg, 0. 724mmol)、実施例(178a)で製造した4－クロロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(150mg, 0. 733mmol)、トリエチルシラン(350μL, 2. 17mmol)、トリフルオロ酢酸(170μL, 2. 21mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(298mg, 収率77%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.48 (1H, brs), 7.55-7.63 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.29 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12937 $(M+H)^+$。

[0603] (実施例179) (9aS)－8－アセチル－N－[(5－クロロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－

ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－552)

(179a)4－(2－クロロフェニル)ブタナール

1－クロロ－2－ヨードベンゼン(3. 14mL, 25. 7mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、3－ブテン－1－オール(3. 30mL, 38. 3mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(7. 15g, 25. 7mmol)、炭酸水素ナトリウム(5. 40g, 64. 3mmol)および酢酸パラジウム(175mg, 0. 779mmol)を加えて55℃で18時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(50mL)を加え、ジエチルエーテル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、褐色油状の目的化合物(3. 82g, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.99 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7.4Hz), 2.79 (2H, t, J=7.4Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=7.4Hz), 9.79 (1H, s).

(179b)4－(2－クロロフェニル)ブタノイックアシッド

実施例(179a)で製造した4－(2－クロロフェニル)ブタナールをターシャリーブタノール(40mL)、水(10mL)に溶解し、0℃にて2－メチル－2－ブテン(10. 0mL, 94. 4mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物(3. 66g, 23. 5mmol)、および亜塩素酸ナトリウム(8. 40g, 74. 3mmol)を加えて室温で4時間撹拌した。2N塩酸(30mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(179c)5－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン

実施例(179b)で製造した4－(2－クロロフェニル)ブタノイックアシッドの粗精製物を塩化チオニル(50mL)に溶解し、加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を塩化メチレン(100mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(2. 60g, 19. 5mmol)を加え、室温にて19時間撹拌させた。反応終了後、反応液に水(100mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘ

キサン)を用いて精製することにより、褐色固体の目的化合物(2. 39g, 収率90%, 2工程)を得た。

(179d)1－ブロモ－5－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(3. 60mL, 46. 3mmol)、クロロホルム(120mL)の溶液に0度にて臭化りん(3. 80mL, 40. 0mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(179c)で製造した5－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン(2. 39g, 13. 2mmol)のクロロホルム(10mL)溶液を0度にて加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら5時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)を滴下し、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色油状の粗精製物をそのまま次の反応に使用した。

[0604] (179e)1－ブロモ－5－クロロ－2－ナフトアルデヒド

実施例(179d)で製造した1－ブロモ－5－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒドの粗精製物をトルエン(250mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(7. 50g, 33. 0mmol)を加えて、加熱還流しながら4日間撹拌した。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～70／30)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(546mg, 収率15%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.58 (1H, dd, J=7.8, 8.2Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.6Hz), 8.33 (1H, d, J=8.2Hz), 8.46 (1H, d, J=8.6Hz), 10.64 (1 H, s).

(179f)1－ブロモ－5－クロロ－2－メチルナフタレン

実施例(179e)で製造した1－ブロモ－5－クロロ－2－ナフトアルデヒド(546mg, 2. 01mmol)をジエチレングリコール(20mL)に懸濁し、水酸化カリウム(340mg, 6. 06mmol)、ヒドラジン一水和物(280μL, 5. 14mmol)を加え、180℃で1. 5時間撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水(20mL)を加えジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し

、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(340mg, 収率66%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.63 (3H, s), 7.42-7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=7.4Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.23(1H, d, J=8.6Hz).

(179g)5−クロロ−2−メチル−1−ナフトアルデヒド

実施例(179f)で製造した1−ブロモ−5−クロロ−2−メチルナフタレン(340mg, 1. 33mmol)、ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 800μL, 2. 17mmol)、N, N−ジメチルホルムアミド(420μL, 5. 40mmol)およびテトラヒドロフラン(20mL)を用いて、実施例(174b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色油状の目的化合物(126mg, 収率46%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.4, 8.6Hz), 7.58 (1H, d, J=7.4Hz), 8.42 (1H, d, J=8.6Hz), 8.98 (1H, d, J=8.6Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(179h)(9aS)−8−アセチル−N−[(5−クロロ−2−メチル−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(210mg, 0. 608mmol)、実施例(179g)で製造した5−クロロ−2−メチル−1−ナフトアルデヒド(125mg, 0. 610mmol)、トリエチルシラン(295μL, 1. 83mmol)、トリフルオロ酢酸(140μL, 1. 82mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(259mg, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.04 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 5.11 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=7.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12980 $(M+H)^+$。

[0605] (実施例180)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－545)

(180a)4－フルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

N, N, N'－トリメチルエチレンジアミン(21mL, 162mmol)をテトラヒドロフラン(800mL)に溶解し、－30℃にてブチルリチウム(2. 67Mヘキサン溶液, 60. 0mL, 160mmol)を滴下した。30分間撹拌した後、－30℃にて4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(23. 5g, 135mmol)を加え、30分間撹拌した。－78℃まで冷却した後、ブチルリチウム(2. 67Mヘキサン溶液, 151mL, 403mmol)を滴下し、0℃まで昇温しながら6時間撹拌した。更に0℃にてヨードメタン(67. 0mL, 1. 08mol)を加え、室温まで昇温し24時間撹拌した。反応液に1N塩酸(500mL)を加え、ジエチルエーテル(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製した後、得られた粗精製物をヘキサンで再結晶することにより、白色固体の目的化合物(5. 70g, 収率23%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.82 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=10.6Hz), 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=7.4Hz), 9.04 (1H, brd, J=8.6Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(180b)(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(12. 6g, 36. 5mmol)、実施例(180a)で製造した4－フルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(5. 70g, 30. 3mmol)、トリエチルシラン(15. 0mL, 92. 9mmol)、トリフルオロ酢酸(7. 0mL, 90. 8mmol)およびアセトニトリル(300mL)を用いて

、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(14. 4g, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz),), 5.08 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=11.1Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.08-8.13 (2H, m), 10.66 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.16034 $(M+H)^+$。

[0606] (実施例181)(9aS)−8−アセチル−N−[(7−クロロ−2−メチル−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−554)

(181a)4−(4−クロロフェニル)ブタナール

1−クロロ−4−ヨードベンゼン(6. 13g, 25. 7mmol)、3−ブテン−1−オール(3. 30mL, 38. 3mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(7. 15g, 25. 7mmol)、炭酸水素ナトリウム(5. 40g, 64. 3mmol)、酢酸パラジウム(175mg, 0. 779mmol)およびN, N−ジメチルホルムアミド(30mL)を用いて、実施例(179a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色油状の目的化合物(3. 40g, 収率72%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.94 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.4Hz), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(181b)4−(4−クロロフェニル)ブタノイックアシッド

実施例(181a)で製造した4−(4−クロロフェニル)ブタナール、2−メチル−2−ブテン(10. 0mL, 94. 4mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物(3. 66g, 23. 5mmol)、亜塩素酸ナトリウム(8. 40g, 74. 3mmol)、ターシャリーブタノール(40mL)および水(10mL)を用いて、実施例(179b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、目的化合物の粗精製物を得た。そのまま次の反応に使用した。

(181c)7−クロロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−1(2H)−オン

実施例(181b)で製造した4−(4−クロロフェニル)ブタノイックアシッドの粗精製物、塩化チオニル(60mL)、塩化アルミニウム(4. 00g, 30. 0mmol)および塩化メチ

レン(100mL)を用いて、実施例(179c)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色固体の目的化合物(3. 21g, 収率78%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.3Hz), 2.93 (2H, t, J=6.3Hz), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz).

(181d)1−ブロモ−7−クロロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−2−カルボアルデヒド

実施例(181c)で製造した7−クロロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−1(2H)−オン(2. 39g, 13. 2mmol)、N, N−ジメチルホルムアミド(3. 60mL, 46. 3mmol)、臭化りん(3. 80mL, 40. 0mmol)およびクロロホルム(120mL)を用いて、実施例(179d)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色固体の粗精製物を得た。

(181e)1−ブロモ−7−クロロ−2−ナフトアルデヒド

実施例(181d)で製造した1−ブロモ−7−クロロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−2−カルボアルデヒドの粗精製物、2, 3−ジクロロ−5, 6−ジシアノ−1, 4−ベンゾキノン(6. 10g, 26. 9mmol)および1, 2−ジクロロエタン(250mL)を用いて、実施例(179e)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(1. 46g, 収率30%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.63 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 10.65 (1H, s).

[0607] (181f)1−ブロモ−7−クロロ−2−メチルナフタレン

実施例(181e)で製造した1−ブロモ−7−クロロ−2−ナフトアルデヒド(1. 33g, 4. 90mmol)、水酸化カリウム(830mg, 14. 8mmol)、ヒドラジン一水和物(670μL, 12. 3mmol)およびジエチレングリコール(60mL)を用いて、実施例(179f)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(950mg, 収率76%)を得た。

(181g)7−クロロ−2−メチル−1−ナフトアルデヒド

実施例(181f)で製造した1−ブロモ−7−クロロ−2−メチルナフタレン(950mg, 3. 71mmol)、ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 2. 00mL, 5. 42mmol)、N

，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1．40mL，18．6mmol）およびテトラヒドロフラン（50mL）を用いて、実施例（174b）に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物（330mg，収率43％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz), 9.10 (1H, d, J=2.0Hz), 10.88 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

（181h）（9aS）－8－アセチル－N－［（7－クロロ－2－メチル－1－ナフチル）メチル］－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ［b，d］フラン－4－カルボキサミド

実施例（1a）で製造した（9aS）－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ［b，d］フラン－4－カルボキサミド（450mg，1．30mmol）、実施例（181g）で製造した7－クロロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド（330mg，1．61mmol）、トリエチルシラン（630μL，3．90mmol）、トリフルオロ酢酸（300μL，3．89mmol）およびアセトニトリル（15mL）を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物（540mg，収率78％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.98-5.13 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, brd, J=9.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12981 $(M+H)^+$。

[0608] （実施例182）（9aS）－8－アセチル－N－［（7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル）メチル］－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ［b，d］フラン－4－カルボキサミド（例示化合物番号1－548）

（182a）4－（4－フルオロフェニル）ブタナール

1－フルオロ－4－ヨードベンゼン（2．97mL，25．7mmol）、3－ブテン－1－オール（3．30mL，38．3mmol）、テトラブチルアンモニウムクロリド（7．15g，25．7m

mol)、炭酸水素ナトリウム(5. 40g, 64. 3mmol)、酢酸パラジウム(175mg, 0. 779mmol)およびN, N－ジメチルホルムアミド(30mL)を用いて、実施例(179a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色油状の目的化合物(3. 19g, 収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.94 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.4Hz), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(182b)4－(4－フルオロフェニル)ブタノイックアシッド

実施例(182a)で製造した4－(4－フルオロフェニル)ブタナール、2－メチル－2－ブテン(10. 0mL, 94. 4mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物(3. 66g, 23. 5mmol)、亜塩素酸ナトリウム(8. 40g, 74. 3mmol)、ターシャリーブタノール(40mL)および水(10mL)を用いて、実施例(179b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、目的化合物の粗精製物を得た。そのまま次の反応に使用した。

(182c)7－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン

実施例(182b)で製造した4－(4－フルオロフェニル)ブタノイックアシッドの粗精製物、塩化チオニル(80mL)、塩化アルミニウム(5. 50g, 41. 2mmol)および塩化メチレン(150mL)を用いて、実施例(179c)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色固体の目的化合物(3. 83g, 収率74%, 2工程)を得た。

(182d)1－ブロモ－7－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒド

実施例(182c)で製造した7－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン(3. 83g, 23. 3mmol)、N, N－ジメチルホルムアミド(5. 60mL, 72. 0mmol)、臭化りん(5. 60mL, 59. 0mmol)およびクロロホルム(200mL)を用いて、実施例(179d)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色固体の粗精製物を得た。

(182e)1－ブロモ－7－フルオロ－2－ナフトアルデヒド

実施例(182d)で製造した1－ブロモ－7－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒドの粗精製物、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(11. 1g, 48. 9mmol)および1, 2－ジクロロエタン(250mL)を用いて、実施例(179e)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(1. 51g, 収率26%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.47 (1H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J=2.4, 10.6Hz), 10.66 (1H, s).

(182f) 1－ブロモ－7－フルオロ－2－メチルナフタレン

実施例(182e)で製造した1－ブロモ－7－フルオロ－2－ナフトアルデヒド(665mg, 2. 63mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン(1. 50g, 2. 93mmol)、ポリ(メチルヒドロシロキサン) (15mL, 7. 90mmol)を加えて室温で15時間撹拌した。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(205mg, 収率33%)を得た。

(182g) 7－フルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(182f)で製造した1－ブロモ－7－フルオロ－2－メチルナフタレン(316mg, 1. 32mmol)、ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 700μL, 1. 90mmol)、N, N－ジメチルホルムアミド(410μL, 5. 29mmol)およびテトラヒドロフラン(20mL)を用いて、実施例(174b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(147mg, 収率59%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.26 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.79 (1H, dd, J=5.9, 8.6Hz), 7.91 (1H, d, J=8.2Hz), 8.79 (1H, dd, J=2.4, 12.2Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(182h) (9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(265mg, 0. 767mmol)、実施例(182g)で製造した7－フルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(147mg, 0. 781mmol)、トリエチルシラン(370μL, 2. 29mmol)、トリフルオロ酢酸(180μL, 2. 34mmol)およびアセトニトリル(10mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化

合物(242mg, 収率61%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.3Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J=5.9, 9.1Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.15792 $(M+H)^+$。

[0609] (実施例183)(9aS)−8−アセチル−N−[(5−フルオロ−2−メチル−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−546)

(183a)4−(2−フルオロフェニル)ブタナール

1−フルオロ−2−ヨードベンゼン(3. 00mL, 25. 7mmol)、3−ブテン−1−オール(3. 30mL, 38. 3mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(7. 15g, 25. 7mmol)、炭酸水素ナトリウム(5. 40g, 64. 3mmol)、酢酸パラジウム(175mg, 0. 779mmol)およびN, N−ジメチルホルムアミド(30mL)を用いて、実施例(179a)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色油状の目的化合物(3. 54g, 収率83%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.96 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.4Hz), 2.70 (2H, t, J=7.4Hz), 6.99-7.10 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(183b)4−(2−フルオロフェニル)ブタノイックアシッド

実施例(183a)で製造した4−(2−フルオロフェニル)ブタナール、2−メチル−2−ブテン(10. 0mL, 94. 4mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物(3. 66g, 23. 5mmol)、亜塩素酸ナトリウム(8. 40g, 74. 3mmol)、ターシャリーブタノール(40mL)および水(10mL)を用いて、実施例(179b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、目的化合物の粗精製物を得た。そのまま次の反応に使用した。

(183c)5−フルオロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−1(2H)−オン

実施例(183b)で製造した4−(2−フルオロフェニル)ブタノイックアシッドの粗精製物、塩化チオニル(80mL)、塩化アルミニウム(4. 76g, 35. 7mmol)および塩化メチレン(150mL)を用いて、実施例(179c)に準じて反応および後処理を行なうこと

により、淡黄色固体の目的化合物(3. 12g, 収率69%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.16 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.3Hz), 2.96 (2H, t, J=6.3Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.4Hz).

(183d)1－ブロモ－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒド

実施例(183c)で製造した5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン(3. 12g, 19. 0mmol)、N, N－ジメチルホルムアミド(4. 50mL, 57. 9mmol)、臭化りん(4. 50mL, 47. 4mmol)およびクロロホルム(200mL)を用いて、実施例(179d)に準じて反応および後処理を行なうことにより、褐色固体の粗精製物を得た。

(183e)1－ブロモ－5－フルオロ－2－ナフトアルデヒド

実施例(183d)で製造した1－ブロモ－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒドの粗精製物、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(9. 06g, 39. 9mmol)および1, 2－ジクロロエタン(250mL)を用いて、実施例(179e)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(925mg, 収率19%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.36 (1H, dd, J=8.6, 10.6Hz), 7.61 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 8.14 (1H, d, J=8.6Hz), 8.29 (1H, d, J=8.6Hz), 10.64 (1H, s).

(183f)1－ブロモ－5－フルオロ－2－メチルナフタレン

[0610] 実施例(183e)で製造した1－ブロモ－5－フルオロ－2－ナフトアルデヒド(925mg, 3. 66mmol)を塩化メチレン(40mL)に溶解し、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン(2. 06g, 4. 02mmol)、トリエチルシラン(5. 90mL, 36. 5mmol)を加えて室温で17時間撹拌した。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(428mg, 収率49%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.63 (3H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.6, 10.6Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.2Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz).

(183g)5－フルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(183f)で製造した1－ブロモ－5－フルオロ－2－メチルナフタレン(428mg, 1. 79mmol)、ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 1. 00mL, 2. 71mmol)

、N, N－ジメチルホルムアミド(700μL, 9. 04mmol)およびテトラヒドロフラン(20 mL)を用いて、実施例(174b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(181mg, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.79 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 10.3Hz), 7.36 (1H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=8.8Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(183h) (9aS)－8－アセチル－N－[(5－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(330mg, 0. 956mmol)、実施例(183g)で製造した5－フルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(181mg, 0. 962mmol)、トリエチルシラン(465μL, 2. 88 mmol)、トリフルオロ酢酸(220μL, 2. 86mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(400mg, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.11 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=8.7Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 10.67 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.15972 $(M+H)^+$。

[0611] (実施例184) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－566)

(184a) 7－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン

(3－フルオロフェニル)アセティックアシッド(15. 0g, 97. 3mmol)を塩化メチレン(200mL)に溶解し、N, N－ジメチルホルムアミド(200μL)、オキザリルクロライド(

9．34mL，107mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレン(200mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(19．5g，146mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて1．5時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(150mL)を加え、塩化メチレン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン＝70／30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(16．0g，収率100％，2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.54 (2H, t, J=6.7Hz), 3.05 (2H, t, J=6.7Hz), 3.55 (2H, s), 6.89-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.5, 8.2Hz).

(184b)2－ブロモ－7－フルオロ－3，4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

N，N－ジメチルホルムアミド(22．7mL，292mmol)、クロロホルム(200mL)の溶液に0度にて臭化りん(23．1mL，243mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(184a)で製造した7－フルオロ－3，4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(16．0g，97．3mmol)のクロロホルム(100mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン＝90／10)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(19．5g，収率78％)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.86 (2H, t, J=7.6Hz), 3.03 (2H, t, J=7.6Hz), 6.93 (1H, ddd, J=2.4, 8.2, 10.6Hz), 7.10 (1H, dd, J=5.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 10.6Hz), 10.29 (1H, s).

MS (EI) m/z: 254 (M^+).

[0612] (184c)2－ブロモ－7－フルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(184b)で製造した2－ブロモ－7－フルオロ－3，4－ジヒドロナフタレン－

1－カルボアルデヒド(19. 5g, 76. 4mmol)をトルエン(300mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(26. 0g, 115mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～70／30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(12. 0g, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 7.37 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 10.3Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, dd, J=5.9, 8.8Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3Hz), 8.91 (1H, dd, J=2.4, 11.7Hz), 10.75 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(184d)2－エチル－7－フルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(184c)で製造した2－ブロモ－7－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(12. 0g, 76. 4mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(150mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2. 74g, 2. 37mmol)、テトラエチルチン(11. 3mL, 56. 9mmol)を加えて、120度にて2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(100mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(120mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～50／1)を用いて精製することにより、黄色シロップの目的化合物(6. 0g, 収率63%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.8Hz), 3.18 (2H, q, J=7.8Hz), 7.29 (1H, ddd, J=2.5, 8.8, 10.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=5.9, 8.8Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.84 (1H, dd, J=2.5, 11.7Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 202 (M^+).

(184e)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ

－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(10. 0g, 29. 0mmol)、実施例(184d)で製造した2－エチル－7－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(6. 0g, 29. 7mmol)、トリエチルシラン(13. 8mL, 86. 9mmol)、トリフルオロ酢酸(6. 69mL, 86. 9mmol)およびアセトニトリル(200mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(11. 2g, 収率73%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 3.66 (3H, s), 4.96-5.05 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.95 (1H, brs), 7.21-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.71 (1H, dd, J=2.4, 11.5Hz), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, dd, J=5.9, 9.1Hz), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.1783 $(M+H)^+$。

[0613] (実施例185)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－628)

(185a)5, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン

(3, 5－ジフルオロフェニル)アセティックアシッド(11. 8g, 68. 6mmol)を塩化メチレン(150mL)に溶解し、N, N－ジメチルホルムアミド(150μL)、オキザリルクロライド(6. 58mL, 75. 4mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレン(150mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(13. 7g, 103mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて1. 5時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(100mL)を加え、塩化メチレン(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝70／30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(11. 9g, 収率95%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.55 (2H, t, J=6.8Hz), 3.06 (2H, t, J=6.8Hz), 3.58 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.73 (1H, ddd, J=2.4, 9.3, 9.3Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(185b)2－ブロモ－5, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(2. 41mL, 31. 0mmol)、クロロホルム(40mL)の溶液に0度にて臭化りん(2. 45mL, 25. 8mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(185a)で製造した5, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(1. 88g, 10. 3mmol)のクロロホルム(15mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝90／10)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(1. 79g, 収率63%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.89 (2H, t, J=7.8Hz), 3.04 (2H, t, J=7.8Hz), 6.77 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 9.3Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.4, 10.3Hz), 10.29 (1H, s).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

[0614] (185c)2－ブロモ－5, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(185b)で製造した2－ブロモ－5, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド(6. 0g, 22. 0mmol)をトルエン(120mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(9. 98g, 43. 9mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～70／30)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(2. 77g, 収率47%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.08 (1H, ddd, J=2.4, 8.2, 9.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, 8.6Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 11.7Hz), 10.71 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(185d)2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(185c)で製造した2－ブロモ－5, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(2. 10g, 7. 75mmol)をトルエン(30mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0. 895g, 0. 775mmol)、テトラエチルチン(3. 83mL, 19. 4mmol)を加えて、150度にて6時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～50／1)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(1. 33g, 収率78%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.4Hz), 3.17(2H, q, J=7.4Hz), 6.99 (1H, ddd, J=2.0, 10.2, 10.2Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 10.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 221 $(M+H)^+$.

(185e) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(2. 10g, 6. 08mmol)、実施例(185d)で製造した2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(1. 33g, 6. 04mmol)、トリエチルシラン(3. 87mL, 24. 3mmol)、トリフルオロ酢酸(1. 87mL, 24. 3mmol)およびアセトニトリル(100mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(2. 00g, 収率60%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.97 (2H, q, J=7.5Hz), 3.68 (3H, s), 4.95-5.05 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.96-7.01 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8.7Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 10.3Hz), 8.02 (1H, d, J=8.7Hz), 10.66 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.17158 $(M+H)^+$。

[0615] (実施例186)(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－572)

(186a)2－ブロモ－7－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(15. 0mL, 193mmol)、クロロホルム(150mL)の溶液に0度にて臭化りん(15. 2mL, 161mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、公知[ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1968年、33巻、p. 4288－4290]の7－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(11. 6g, 64. 2mmol)のクロロホルム(60mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝90／10)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(13. 0g, 収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 3.03 (2H, t, J=7.3Hz), 7.08 (1H, d, J=7.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 10.30 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(186b)2－ブロモ－7－クロロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(186a)で製造した2－ブロモ－7－クロロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド(13. 0g, 47. 9mmol)をトルエン(250mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(16. 3g, 71. 8mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～70／30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(9. 0g, 収率70%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.53 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.79 (1H, d, 8.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.6Hz), 9.21 (1H, d, J=2.0Hz), 10.73 (1H, s).

MS (EI) m/z: 268 (M^+).

[0616] (186c)7－クロロ－2－エチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(186b)で製造した2－ブロモ－7－クロロ－1－ナフトアルデヒド(9. 0g, 33. 4mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3. 86g, 3. 34mmol)、テトラエチルチン(6. 61mL, 33. 4mmol)を加えて、120度にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(120mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(120mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～30／1)を用いて精製することにより、黄色シロップの目的化合物(3. 83g, 収率52%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.4Hz), 3.16 (2H, q, J=7.4Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.95 (1H, d, J=8.6Hz), 9.13 (1H, d, J=2.0Hz), 10.84 (1H, s).

MS (EI) m/z: 218 (M^+).

(186d) (9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(5. 84g, 16. 9mmol)、実施例(186c)で製造した7－クロロ－2－エチル－1－ナフトアルデヒド(3. 70g, 16. 9mmol)、トリエチルシラン(10. 8mL, 67. 7mmol)、トリフルオロ酢酸(5. 22mL, 67. 7mmol)およびアセトニトリル(100mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(6. 0g, 収率65%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.97-5.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548.14637 $(M+H)^+$.

[0617] (実施例187)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－563)

(187a)2－ブロモ－4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド

N, N, N'－トリメチルエチレンジアミン(2. 9mL, 22. 3mmol)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解し、－30℃にてブチルリチウム(2. 67Mヘキサン溶液, 8. 40mL, 22. 4mmol)を滴下した。30分間撹拌した後、－30℃にて4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(3. 00g, 17. 2mmol)を加え、30分間撹拌した。－78℃まで冷却した後、ブチルリチウム(2. 67Mヘキサン溶液, 16. 0mL, 42. 7mmol)を滴下し、0℃まで昇温しながら3時間撹拌した。更に0℃にて1, 2－ジブロモ－1, 1, 2, 2－テトラフルオロエタン(8. 30mL, 69. 0mol)を加え、室温まで昇温し18時間撹拌した。反応液に1N塩酸(200mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製した後、得られた粗精製物をヘキサンで再結晶することにより、白色固体の目的化合物(2. 35g, 収率57%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.44 (1H, d, J=9.3Hz), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 9.23 (1H, d, J=8.8Hz), 10.71 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 (M^+).

(187b)2－エチル－4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(187a)で製造した2－ブロモ－4－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(38. 0g, 150mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(500mL)に溶解し、(ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウムジクロリド塩化メチレン錯体(3. 70g, 4. 53mmol)

、ジエチルメトキシボラン(30. 0mL, 228mmol)および炭酸カリウム(52. 0g, 376 mmol)を加えて、70℃で2. 5時間撹拌した。反応終了後、2N塩酸(300mL)を加え、ジエチルエーテル(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(27. 4g, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.8Hz), 3.16 (2H, q, J=7.8Hz), 7. 07 (1H, d, J=11.0Hz), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 9.09 (1H, d, J=8.6Hz), 10.84 (1H, s).

MS (EI) m/z: 202 (M^+).

(187c) (9aS)−8−アセチル−N−[(2−エチル−4−フルオロ−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(7. 00g, 20. 3mmol)、実施例(187b)で製造した2−エチル−4−フルオロ−1−ナフトアルデヒド(3. 74g, 18. 5mmol)、トリエチルシラン(9. 00mL, 55. 7mmol)、トリフルオロ酢酸(4. 30mL, 55. 8mmol)およびアセトニトリル(200mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(7. 72g, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, q, J=7.5Hz), 3.61 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 5.06 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=11.5Hz), 7.53 (1H, m), 8.59 (1H, m), 8.07-8.12 (2H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.17768 $(M+H)^+$。

[0618] (実施例188) (9aS)−8−アセチル−N−[(2−エチル−6, 7−ジフルオロ−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−630

)

(188a)6, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン

(3, 4－ジフルオロフェニル)アセティックアシッド(15. 5g, 90. 0mmol)を塩化メチレン(200mL)に溶解し、N, N－ジメチルホルムアミド(200μL)、オキザリルクロライド(8. 64mL, 99. 1mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレン(200mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(18. 0g, 135mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて2. 0時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(150mL)を加え、塩化メチレン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝70／30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(16. 1g, 収率97%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.55 (2H, t, J=6.8Hz), 3.02 (2H, t, J=6.8Hz), 3.52 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 9.8Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.3, 9.8Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(188b)2－ブロモ－6, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(20. 4mL, 262mmol)、クロロホルム(200mL)の溶液に0度にて臭化りん(20. 8mL, 219mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(188a)で製造した6, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(16. 1g, 87. 4mmol)のクロロホルム(100mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝90／10)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(18. 0g, 収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.85 (2H, t, J=7.4Hz), 3.03 (2H, t, J=7.4Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.0, 10.4Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.6, 12.5Hz), 10.27 (1H, s).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(188c)2－ブロモ－6, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(188b)で製造した2－ブロモ－6, 7－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド(18. 0g, 65. 9mmol)をトルエン(300mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(22. 4g, 98. 9mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～70／30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(7. 88g, 収率44%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.58 (1H, dd, J=8.2, 10.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, d, 8.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.2, 10.2Hz), 10.72 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(188d)2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(188c)で製造した2－ブロモ－6, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(7. 88g, 29. 1mmol)をトルエン(150mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3. 36g, 2. 91mmol)、テトラエチルチン(11. 5mL, 58. 1mmol)を加えて、135度にて12時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(150mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(120mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～30／1)を用いて精製することにより、黄白色固体の目的化合物(3. 53g, 収率55%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.4Hz), 3.11 (2H, q, J=7.4Hz), 7.33 (1H, d, J=8.6Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.2, 10.6Hz), 7.85 (1H, d, J=8.6Hz), 8.97 (1H, dd, J=8.2, 13.7Hz), 10.75 (1H, s).

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

(188e)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(4. 00g, 11. 6mmol)、実施例(188d)で製造した2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(2. 53g, 11. 5mmol)、トリエチルシラン(5. 54mL, 34. 8mmol)、トリフルオロ酢酸(2. 68mL, 34. 8mmol)およびアセトニトリル(80mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(4. 89g, 収率77%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, q, J=7.5Hz), 3.67 (3H, s), 4.94-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.93 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J=8.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.9, 10.7Hz), 7.68 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.1, 12.5Hz), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16675 $(M+H)^+$。

[0619] (実施例189)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－7－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－637)

(189a)2－(3－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)2－プロペニル)－1, 3－ジオキソラン

(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ブロミド(19. 0g, 42. 9mmol)をテトラヒドロフラン(200mL)に懸濁させ、0℃にてターシャリーブトキシカリウム(4. 80g, 42. 8mmol)を加え、20分間撹拌した。4－ブロモ－2－フルオロベンズアルデヒド(5. 23g, 33. 0mmol)を加えた後室温まで昇温し、1時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(200mL)を加えジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘ

キサン／酢酸エチル＝10／1)を用いて精製することにより、目的化合物のE／Z混合物(7. 70g, 収率85%)を得た。

(189b)2－(3－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)プロピル)－1, 3－ジオキソラン

実施例(189a)で製造した2－(3－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)2－プロペニル)－1, 3－ジオキソランのE／Z混合物(7. 70g, 28. 2mmol)を酢酸エチル(150mL)に溶解し、10%パラジウム－炭素触媒(800mg)を加えて水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、減圧下溶媒を留去することにより、黄色油状の目的化合物(7. 76g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.67-1.76 (4H, m), 2.64 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.87 (1H, t, J=4.3Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.8, 8.2Hz), 7.14-7.19 (2H, m)

.

(189c)4－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)ブタノイックアシッド

実施例(189b)で製造した2－(3－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)プロピル)－1, 3－ジオキソラン(7. 76g, 28. 2mmol)をテトラヒドロフラン(80mL)、水(80mL)に懸濁し、オキソン(R)(52. 0g, 84. 6mmol)を加えて室温で23時間撹拌した。反応終了後、反応液を濾過し、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(189d)7－ブロモ－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン

実施例(189c)で製造した4－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)ブタノイックアシッドの粗精製物、塩化チオニル(150mL)、塩化アルミニウム(4. 90g, 36. 7mmol)および塩化メチレン(150mL)を用いて、実施例(179c)に準じて反応および後処理を行なうことにより、淡黄色固体の目的化合物(3. 82g, 収率56%, 3工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.15 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.3Hz), 2.89 (2H, t, J=6.3Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.98 (1H, brs).

(189e)7－エチル－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン

[0620] 実施例(189d)で製造した7－ブロモ－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－

1(2H)－オン(3. 82g, 15. 7mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(550mg, 0. 476mmol)、テトラエチルチン(6. 20mL, 31. 3mmol)を加えて、加熱還流しながら4時間撹拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝2／1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(2. 65g, 収率88%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.4Hz), 2.13 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 2.91 (2H, q, J=7.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.6, 9.8Hz), 7.66 (1H, brs).

(189f)1－ブロモ－7－エチル－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒド

実施例(189e)で製造した7－エチル－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン(2. 65g, 13. 8mmol)、N, N－ジメチルホルムアミド(4. 00mL, 51. 4mmol)、臭化りん(4. 00mL, 42. 1mmol)およびクロロホルム(200mL)を用いて、実施例(179d)に準じて反応および後処理を行ない、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1)を用いて精製することにより、褐色固体の目的化合物(2. 50g, 収率64%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.4Hz), 2.60 (2H, t, J=8.6Hz), 2.68 (2H, q, J=7.4Hz), 2.81 (2H, t, J=8.6Hz), 6.98 (1H, dd, J=1.6, 9.8Hz), 7.52 (1H, brs), 10.22 (1H, s).

(189g)1－ブロモ－7－エチル－5－フルオロ－2－ナフトアルデヒド

実施例(189f)で製造した1－ブロモ－7－エチル－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒド(2. 50g, 8. 83mmol)、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(4. 00g, 17. 6mmol)および1, 2－ジクロロエタン(100mL)を用いて、実施例(179e)に準じて反応および後処理を行なうことにより、目的化合物と7－ビニル体との混合物を得た。

(189h)1－ブロモ－7－エチル－5－フルオロ－2－メチルナフタレン

実施例(189g)で製造した1－ブロモ－7－エチル－5－フルオロ－2－ナフトアルデヒドの混合物をエタノール(80mL)に溶解し、濃塩酸(15mL)、10%パラジウム－

炭素触媒(1. 0g)を加えて水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応溶液をセライト濾過し、ジエチルエーテル(100mL)で抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(201mg, 収率12%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 2.49 (3H, s), 2.76 (2H, q, J=7.4Hz), 6.92 (1H, dd, J=1.6, 11.4Hz), 7.27 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz).

(189i)2−エチル−4−フルオロ−7−メチル−1−ナフトアルデヒド

ジクロロ(メトキシ)メタン(130μL, 1. 44mmol)を塩化メチレン(20mLに溶解し、0℃にて四塩化スズ(410μL, 1. 45mmol)を加え1時間撹拌した。実施例(189h)で製造した1−ブロモ−7−エチル−5−フルオロ−2−メチルナフタレン(200mg, 1. 06mmol)を加えた後、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(20mL)を加えジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(185mg, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.4Hz), 2.56 (3H, s), 3.13 (2H, q, J=7.4Hz), 6.97 (1H, d, J=11.4Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.88 (1H, brs), 10.78 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+).

(189j)(9aS)−8−アセチル−N−[(2−エチル−4−フルオロ−7−メチル−1−ナフチル)メチル]−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(300mg, 0. 869mmol)、実施例(189i)で製造した2−エチル−4−フルオロ−7−メチル−1−ナフトアルデヒド(185mg, 0. 855mmol)、トリエチルシラン(420μL, 2. 60mmol)、トリフルオロ酢酸(200μL, 2. 60mmol)およびアセトニトリル(

15mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(377mg, 収率80%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.91 (2H, q, J=7.5Hz), 3.62 (3H, s), 4.98-5.03 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.95 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=11.5Hz), 7.36 (1H, brd, J=8.3Hz), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.19298 $(M+H)^+$。

[0621] (実施例190)(9aS)−8−アセチル−1, 7−ジヒドロキシ−3−メトキシ−9a−メチル−9−オキソ−N−[(5, 6, 7−トリフルオロ−2−メチル−1−ナフチル)メチル]−9, 9a−ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン−4−カルボキサミド(例示化合物番号1−641)

(190a)5, 6, 7−トリフルオロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−2(1H)−オン

(3, 4, 5−トリフルオロフェニル)アセティックアシッド(15. 4g, 81. 0mmol)を塩化メチレン(200mL)に溶解し、N, N−ジメチルホルムアミド(200μL)、オキザリルクロライド(7. 77mL, 89. 1mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレン(200mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(16. 0g, 122mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて1. 5時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(150mL)を加え、塩化メチレン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン=70/30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(14. 7g, 収率91%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6Hz), 3. 52 (2H, s), 6.74-6.83 (1H, m).

MS (EI) m/z: 200 (M^+).

(190b)2−ブロモ−5, 6, 7−トリフルオロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−1−カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(4. 43mL, 57. 0mmol)、クロロホルム(50mL)の溶液に0度にて臭化りん(4. 51mL, 47. 5mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(190a)で製造した5, 6, 7－トリフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(3. 80g, 19. 0mmol)のクロロホルム(25mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(80mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝80／20)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(3. 05g, 収率55%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.92 (2H, t, J=7.6Hz), 3.05 (2H, t, J=7.6Hz), 7.78-7.88 (1H, m), 10.27 (1H, s).

MS (EI) m/z: 290 (M^+).

(190c)2－ブロモ－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(190b)で製造した2－ブロモ－5, 6, 7－トリフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド(13. 2g, 45. 4mmol)をトルエン(200mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(15. 5g, 68. 3mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～60／40)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(6. 95g, 収率53%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.77 (1H, d, J=9.0Hz), 8.01 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, ddd, J=2.4, 7.2, 13.1Hz), 10.69 (1H, s).

MS (EI) m/z: 288 (M^+).

[0622] (190d)5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(190c)で製造した2－ブロモ－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフトアルデヒド(3. 50g, 12. 1mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1. 40g, 1. 21mmol)、テトラメチルチン(5. 0

3mL, 36. 3mmol)を加えて、80度にて2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(60mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=100/1～25/1)を用いて精製することにより、黄白色結晶の目的化合物(2. 48g, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.86 (3H, s), 7.44 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85 (1H, ddd, J=2.4, 7.2, 13.3Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+).

(190e) (9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(4. 00g, 11. 6mmol)、実施例(190d)で製造した5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフトアルデヒド(2. 48g, 11. 1mmol)、トリエチルシラン(5. 54mL, 34. 8mmol)、トリフルオロ酢酸(2. 68mL, 34. 8mmol)およびアセトニトリル(120mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(4. 29g, 収率67%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.95-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.12 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.8Hz), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554.14176 $(M+H)^+$。

[0623] (実施例191) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－643)

(191a) 2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(190c)で製造した2－ブロモ－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフトアルデヒド(3. 50g, 12. 1mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1. 40g, 1. 21mmol)、テトラエチルチン(7. 18mL, 36. 3mmol)を加えて、120度にて2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(60mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～30／1)を用いて精製することにより、黄白色結晶の目的化合物(2. 88g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.6Hz), 3.18 (2H, q, J=7.6Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.83 (1H, ddd, J=2.4, 7.4, 13.3Hz), 10.78 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+).

(191b) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(4. 00g, 11. 6mmol)、実施例(191a)で製造した2－エチル－5, 6, 7－トリフルオロ－1－ナフトアルデヒド(2. 94g, 12. 3mmol)、トリエチルシラン(5. 54mL, 34. 8mmol)、トリフルオロ酢酸(2. 68mL, 34. 8mmol)およびアセトニトリル(120mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(4. 51g, 収率69%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.6Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, q, J=7.6Hz), 3.68 (3H, s), 4.95-5.04 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 568.16202 $(M+H)^+$.

[0624] (実施例192)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－567)

(192a)8－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン

(2－フルオロフェニル)アセティックアシッド(21. 0g, 136mmol)を塩化メチレン(250mL)に溶解し、N, N－ジメチルホルムアミド(250μL)、オキザリルクロライド(13. 1mL, 150mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレン(250mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(27. 2g, 204mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて1. 5時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(200mL)を加え、塩化メチレン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝65／35)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(15. 0g, 収率67%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.60 (2H, t, J=6.8Hz), 3.10 (2H, t, J=6.8Hz), 3.58 (2H, s), 6.95 (1H, t, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=7.3Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.8, 13.7 Hz).

(192b)2－ブロモ－8－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1－カルボアルデヒド

N, N－ジメチルホルムアミド(24. 9mL, 320mmol)、クロロホルム(200mL)の溶液に0度にて臭化りん(25. 4mL, 268mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(192a)で製造した8－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン(17. 5g, 107mmol)のクロロホルム(100mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン＝50／1～20／1)を用いて精製す

ることにより、黄色シロップの目的化合物(15. 6g, 収率57%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.86-2.94 (4H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.22 (1H, ddd, J=5.2, 7.6, 7.6Hz), 10.17 (1H, d, J=4.4Hz).

MS (EI) m/z: 254 (M^+).

(192c)2−ブロモ−8−フルオロ−1−ナフトアルデヒド

実施例(192b)で製造した2−ブロモ−8−フルオロ−3, 4−ジヒドロナフタレン−1−カルボアルデヒド(15. 6g, 61. 2mmol)をトルエン(300mL)に溶解し、2, 3−ジクロロ−5, 6−ジシアノ−1, 4−ベンゾキノン(20. 8g, 91. 7mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/トルエン=90/10〜50/50)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(4. 84g, 収率31%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.49 (1H, ddd, J=5.1, 7.8, 7.8Hz), 7.66 (1H, d, J=9.0Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.62 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(192d)2−エチル−8−フルオロ−1−ナフトアルデヒド

実施例(192c)で製造した2−ブロモ−8−フルオロ−1−ナフトアルデヒド(0. 340g, 1. 34mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0. 155g, 0. 134mmol)、テトラエチルチン(0. 398mL, 2. 01mmol)を加えて、120度にて2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(8mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(5mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=100/1〜50/1)を用いて精製することにより、黄色シロップの目的化合物(0. 206g, 収率76%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 2.90 (2H, q, J=7.4Hz), 7.26 (1H, ddd, J=1.2, 8.2, 12.9Hz), 7.43 (1H, ddd, J=5.1, 8.2, 8.2Hz), 7.44 (1H, d, J=

8.6Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.2, 8.2Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.89 (1H, d, J=11.7Hz).

MS (EI) m/z: 202 (M^+).

(192e) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(4. 00g, 11. 6mmol)、実施例(192d)で製造した2－エチル－8－フルオロ－1－ナフトアルデヒド(2. 38g, 11. 8mmol)、トリエチルシラン(7. 38mL, 46. 3mmol)、トリフルオロ酢酸(3. 57mL, 46. 3mmol)およびアセトニトリル(70mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(2. 62g, 収率42%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.11-3.29 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.04-5.19 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 15.1Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.6, 7.5, 8.5Hz), 7.38 (1H, d, J=8.3Hz), 7.61 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, dd, J=1.2, 8.5Hz), 7.88 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 18.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.17693 $(M+H)^+$。

[0625] (実施例193) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－632)

(193a)7, 8－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－2(1H)－オン

(2, 3－ジフルオロフェニル)アセティックアシッド(15. 1g, 87. 7mmol)を塩化メチレン(200mL)に溶解し、N, N－ジメチルホルムアミド(200μL)、オキザリルクロライド(8. 42mL, 96. 5mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレ

ン(200mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(17. 5g, 132mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて1. 5時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(150mL)を加え、塩化メチレン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン=70/30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(11. 5g, 収率71%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.58 (2H, t, J=6.7Hz), 3.06 (2H, t, J=6.7Hz), 3.58 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=4.7, 8.6Hz), 7.00 (1H, ddd, J=7.4, 8.6, 9.8Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(193b)2-ブロモ-7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-カルボアルデヒド

N, N-ジメチルホルムアミド(14. 6mL, 187mmol)、クロロホルム(200mL)の溶液に0度にて臭化りん(14. 8mL, 156mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(193a)で製造した7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン(11. 5g, 62. 4mmol)のクロロホルム(100mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン=90/10)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(9. 5g, 収率56%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.83 (2H, t, J=7.0Hz), 2.93 (2H, dt, J=1.6, 7.0Hz), 6.91 (1H, ddd, J=1.6, 4.7, 8.6Hz), 7.05 (1H, ddd, J=7.8, 8.6, 9.8Hz), 10.20 (1H, d, J=3.9Hz).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(193c)2-ブロモ-7, 8-ジフルオロ-1-ナフトアルデヒド

実施例(193b)で製造した2-ブロモ-7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレ

ン－1－カルボアルデヒド(9. 5g, 34. 8mmol)をトルエン(200mL)に溶解し、2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノ－1, 4－ベンゾキノン(11. 8g, 52. 2mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／トルエン＝90／10～50／50)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(3. 37g, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 7.45 (1H, ddd, J=7.3, 8.6, 9.3Hz), 7.65-7.68 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 10.65 (1H, d, J=7.8Hz).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(193d)2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド

[0626] 実施例(193c)で製造した2－ブロモ－7, 8－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(0. 383g, 1. 41mmol)をトルエン(5mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0. 163g, 0. 141mmol)、テトラエチルチン(0. 698mL, 3. 53mmol)を加えて、150度にて12時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(5mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(5mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～50／1)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 232g, 収率75%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.6Hz), 2.91 (2H, q, J=7.6Hz), 7.35 (1H, ddd, J=7.4, 9.0, 9.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, ddd, J=1.6, 5.1, 9.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.87 (1H, d, J=11.0Hz).

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

(193e)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサ

ミド(2. 26g, 6. 54mmol)、実施例(193d)で製造した2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(1. 44g, 6. 54mmol)、トリエチルシラン(4. 17mL, 26. 2mmol)、トリフルオロ酢酸(2. 01mL, 26. 2mmol)およびアセトニトリル(30mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(2. 20g, 収率61%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.14-3.34 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.02-5.18 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.30 (1H, ddd, J=7.5, 8.7, 9.3Hz), 7.34 (1H, d, J=8.7Hz), 7.58 (1H, ddd, J=1.6, 5.2, 8.7Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.98 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16736 $(M+H)^+$.

(193f)7, 8－ジフルオロ－2－ビニル－1－ナフトアルデヒド

実施例(193c)で製造した2－ブロモ－7, 8－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(3. 37g, 12. 4mmol)をトルエン(50mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1. 43g, 1. 24mmol)、テトラビニルスズ(3. 99mL, 13. 7mmol)を加えて、80度にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(50mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／1～50／1)を用いて簡易的に精製することにより、黄色固体の目的粗生成物(2. 57g, 収率95%)を得た。

(193d)2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド

実施例(193f)で製造した7, 8－ジフルオロ－2－ビニル－1－ナフトアルデヒドの組成生物(2. 57g, 11. 8mmol)をエタノール(35mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(3. 76g)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で4時間撹拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～90／10)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(1. 44g, 収率56%)を得た。

[0627] (実施例194)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1

ーナフチル)メチル]ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド(例示化合物番号1ー631)

(194a)6, 8ージフルオロー3, 4ージヒドロナフタレンー2(1H)ーオン

(2, 4ージフルオロフェニル)アセティックアシッド(2. 00g, 11. 6mmol)を塩化メチレン(25mL)に溶解し、N, Nージメチルホルムアミド(30μL)、オキザリルクロライド(1. 11mL, 12. 8mmol)を室温にてゆっくりと滴下し、2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し乾燥させた。得られた粗生成物を再び塩化メチレン(30mL)に溶解し、0度にて塩化アルミニウム(2. 32g, 17. 4mmol)を加えた。室温にて15分撹拌させた後に、メチレンガスをゆっくり吹き込みそのまま室温にて1. 5時間撹拌させた。反応終了後、反応液に希塩酸水溶液(30mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン=70/30)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(1. 37g, 収率65%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.59 (2H, t, J=6.8Hz), 3.08 (2H, t, J=6.8Hz), 3.52 (2H, s), 6.72 (1H, dt, J=2.4, 8.8Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(194b)2ーブロモー6, 8ージフルオロー3, 4ージヒドロナフタレンー1ーカルボアルデヒド

N, Nージメチルホルムアミド(1. 75mL, 22. 6mmol)、クロロホルム(20mL)の溶液に0度にて臭化りん(1. 79mL, 18. 8mmol)をゆっくり滴下し、窒素雰囲気下0度にて2時間撹拌した。その後、実施例(194a)で製造した6, 8ージフルオロー3, 4ージヒドロナフタレンー2(1H)ーオン(1. 37g, 7. 52mmol)のクロロホルム(10mL)溶液を0度にてゆっくりと加え、室温まで昇温させた後に加熱還流しながら2時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)をゆっくり加え、塩化メチレン(15mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲ

205

ルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン=80/20)を用いて精製することにより、黄色結晶の目的化合物(1. 19g, 収率58%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 2.84-2.94 (4H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.74 (1H, dt, J=2.4, 8.8Hz), 10.16 (1H, d, J=3.4Hz).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(194c)2-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-1-ナフトアルデヒド

実施例(194b)で製造した2-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-カルボアルデヒド(0. 900g, 3. 30mmol)をトルエン(50mL)に溶解し、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(1. 50g, 6. 59mmol)を加えて、加熱還流しながら72時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/トルエン=90/10~50/50)を用いて精製することにより、白色結晶の目的化合物(0. 142g, 収率12%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.13 (1H, ddd, J=2.4, 8.6, 12.1Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.6Hz), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.2, 9.0Hz), 10.61 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

[0628] (194d)2-エチル-6, 8-ジフルオロ-1-ナフトアルデヒド

実施例(194c)で製造した2-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-1-ナフトアルデヒド(0. 142g, 0. 524mmol)をトルエン(2. 5mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0. 060g, 0. 0524mmol)、テトラエチルチン(0. 259mL, 1. 31mmol)を加えて、150度にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液を0度まで冷却した後に、水(3mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(2mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=100/1~50/1)を用いて精製することにより、黄色シロップの目的化合物(0. 050g, 収率43%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, q, J=7.6Hz), 7.

09 (1H, ddd, J=2.4, 8.6, 12.5Hz), 7.31 (1H, ddd, J=0.8, 2.4, 8.6Hz), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.84 (1H, d, J=12.1Hz).

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

(194e) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(0. 100g, 0. 290mmol)、実施例(194d)で製造した2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフトアルデヒド(0. 050g, 0. 227mmol)、トリエチルシラン(0. 185mL, 1. 16mmol)、トリフルオロ酢酸(0. 089mL, 1. 16mmol)およびアセトニトリル(2mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(0. 028g, 収率23%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.09-3.28 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.00-5.16 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.05 (1H, ddd, J=2.4, 8.3, 14.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.82 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16871 $(M+H)^+$。

[0629] (実施例195) (9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5－フルオロ－7－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド(例示化合物番号1－638)

(195a) 5－フルオロ－7－メチル－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン

実施例(189d)で製造した7－ブロモ－5－フルオロ－3, 4－ジヒドロナフタレン－1(2H)－オン(5. 20g, 21. 4mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(750mg, 0. 649mmol)、テトラメチルチン(6. 00mL, 43. 3mmol)を加えて、加熱還流しながら6時間撹拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/トルエン=2/1)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(3. 81g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.13 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3Hz), 2.91 (2H, t, J=6.3Hz), 7.06 (1H, brd, J=9.8Hz), 7.66 (1H, s).

(195b)1-ブロモ-5-フルオロ-7-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

実施例(195a)で製造した5-フルオロ-7-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(4. 15g, 21. 4mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド(6. 10mL, 78. 4mmol)、臭化りん(6. 10mL, 64. 2mmol)およびクロロホルム(200mL)を用いて、実施例(179d)に準じて反応および後処理を行ない、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=20/1)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(3. 93g, 収率68%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.40 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.4Hz), 2.82 (2H, t, J=7.4Hz), 6.97 (1H, brd, J=9.4Hz), 7.53 (1H, brs), 10.25 (1H, s).

(195c)4-ブロモ-8-フルオロ-6-メチル-3-ビニル-1, 2-ジヒドロナフタレン

水素化ナトリウム(55%, 880mg, 20. 2mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁し、0℃にてメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(7. 90g, 22. 1mmol)を加え、そのまま30分間撹拌した。0℃にて実施例(195b)で製造した1-ブロモ-5-フルオロ-7-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド(3. 93g, 14. 6mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解して加えた後、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(100mL)を加えジエチルエーテル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(3. 60g, 収率92%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.4Hz), 2.82 (2H, t, J=7.4Hz), 5.38 (1H, d, J=11.0Hz), 5.52 (1H, d, J=17.2Hz), 6.77 (1H, d, J=9.8Hz), 7.11 (1H, dd, J=11.0, 17.2Hz), 7.32 (1H, s).

(195d)1－ブロモ－5－フルオロ－7－メチル－2－ビニルナフタレン

[0630] 実施例(195c)で製造した4－ブロモ－8－フルオロ－6－メチル－3－ビニル－1,2－ジヒドロナフタレン(3.60g, 13.6mmol)、2,3－ジクロロ－5,6－ジシアノ－1,4－ベンゾキノン(6.20g, 27.3mmol)および1,2－ジクロロエタン(150mL)を用いて、実施例(179e)に準じて反応および後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(1.70g, 収率48%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.54 (3H, s), 5.49 (1H, dd, J=0.8, 11.0Hz), 5.83 (1H, dd, J=0.8, 17.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=1.6, 10.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=11.0, 17.2Hz), 7.61 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=9.0Hz).

(195e)1－ブロモ－2－エチル－5－フルオロ－7－メチルナフタレン

実施例(195d)で製造した1－ブロモ－5－フルオロ－7－メチル－2－ビニルナフタレン(1.70g, 6.41mmol)を酢酸エチル(80mL)に溶解し、10%パラジウム－炭素触媒(200mg)を加えて水素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応溶液をセライト濾過し、減圧下溶媒を留去することにより、目的化合物の粗精製物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.29 (3H, d, J=7.4Hz), 2.53 (3H, s), 2.98 (2H, q, J=7.4Hz), 6.98 (1H, brd, J=9.8Hz), 7.32 (1H, d, J=8.2Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz).

(195f)2－エチル－5－フルオロ－7－メチル－1－ナフトアルデヒド

実施例(195e)で製造した1－ブロモ－2－エチル－5－フルオロ－7－メチルナフタレンの粗精製物、ブチルリチウム(2.67Mヘキサン溶液, 3.40mL, 9.08mmol)、N,N－ジメチルホルムアミド(2.50mL, 32.1mmol)およびテトラヒドロフラン(70mL)を用いて、実施例(174b)に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(450mg, 収率32%, 2工程)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.36 (2H, t, J=7.4Hz), 2.53 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.4Hz), 7.01 (1H, d, J=10.6Hz), 7.34 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.54 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+).

(195g)(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5－フルオロ－7－メチル－1

207

ーナフチル)メチル]ー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド

実施例(1a)で製造した(9aS)ー8ーアセチルー1, 7ージヒドロキシー3ーメトキシー9aーメチルー9ーオキソー9, 9aージヒドロジベンゾ[b, d]フランー4ーカルボキサミド(790mg, 2. 29mmol)、実施例(195f)で製造した2ーエチルー5ーフルオロー7ーメチルー1ーナフトアルデヒド(450mg, 2. 08mmol)、トリエチルシラン(1. 00mL, 6. 19mmol)、トリフルオロ酢酸(480μL, 6. 23mmol)およびアセトニトリル(25mL)を用いて、実施例10に準じて反応および後処理を行なうことにより、黄色固体の目的化合物(803mg, 収率71%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 3.62 (3H, s), 5.02-5.06 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=10.7Hz), 7.00 (1H, m), 7.37 (1H, brd, J=8.7Hz), 7.64 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.7Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.19650 $(M+H)^+$。

[0631] なお、公知物質セルコスポラミドは以下の参考例に従って製造した。

[0632] (参考例1) ラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株のフラスコ培養

SANK 19096株のスラントより約5mm角の菌糸片を切り取り生理食塩水約2mlに懸濁し、ガラスポッターを用いてホモジナイズした。全量を表4に示す培地(以下、「培地A」とする。)30mlを含む100ml容 三角フラスコに無菌的に接種した。23℃、210回転/分(revolutions per minute: 以下、「rpm」と記す。)のロータリー振とう培養機中で5日間前培養を行った。

[0633] 得られた前培養液を培地A 80mlを含む500ml容 三角フラスコに5%(容量/容量:以下「v/v」と記す。)接種し、26℃、210rpmのロータリー振とう培養機中で7日間本培養を行った。後述の条件にてHPLC分析を実施した。このとき培養液中にセルコスポラミドと保持時間の一致するピークを認めた(図1)。図1で9. 315分のピークがセルコスポラミドを示している。

(表4)

培地A 培地組成

スクロース	20g
生ジャガイモ	100g
ポリペプトン	10g
リン酸二水素カリウム	5g
硫酸マグネシウム七水和物	2. 5g
消泡剤CB－442	100mg
（日本油脂社製）	
水道水	1000ml

培地はpH 無調整で121℃にて20分間滅菌して用いた。

[0634] 分析用HPLCは以下の条件で行った。

分離カラム: YMC J'sphere ODS-H80 S－4 4. 6Φx150mm(ワイエムシイ(株)製)

移動相:アセトニトリル:0. 4%トリエチルアミン－リン酸緩衝液(pH3. 2)(45:55)

流速: 1. 0ml／分

検出: 紫外部吸収 225nm

保持時間: 9. 3分

（参考例2） ラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株の大量培養

SANK 19096株のスラント一本から菌糸片を切り取り生理食塩水約2mlに懸濁し、ガラスポッターを用いてホモジナイズした。全量を表5に示す培地(以下、「培地B」とする。)30mlを含む100ml容 三角フラスコに接種し、23℃、210rpmの条件にてロータリー振とう培養機中で7日間培養を行った。培養終了後の培養液に等量の20%グリセロールを加え混合した。この混合液を－80℃で保存し、シード培養液とした。

[0635] シード培養液2mlを培地B 30mlを含む100ml容 三角フラスコに接種した。23℃

、210rpmの条件にてロータリー振とう培養機中で5日間最初の前培養（第1前培養）を行った。

[0636] 培地B 500mlを含む2L容 の三角フラスコに、第1前培養で得られた培養液（第1前培養液）を5%(v／v)接種し、23℃、210rpmの条件にてロータリー振とう培養機中で4日間2回目の前培養（第2前培養）を行った。

[0637] 培地B 30Lを含む60L容 培養槽に第2前培養で得られた培養液（第2前培養液）を5%(v／v)植菌した。溶存酸素濃度を3から5ppmの範囲を保つよう攪拌速度を調節しながら、毎分30Lの通気量で、培養温度23℃、2日間3回目の前培養（第3前培養）を行った。

[0638] 培地B 300Lを含む600L容 培養槽に第3前培養で得られた培養液（第3前培養液）を5%(v／v)植菌した。溶存酸素濃度を3から5ppmの範囲に保つよう攪拌速度を調節しながら、毎分300Lの通気量で、培養温度23℃、2日間4回目の前培養（第4前培養）を行った。

[0639] 培地B 4,000Lを含む6,000L容 培養槽に第4前培養で得られた培養液（第4前培養液）を5%(v／v)植菌した。溶存酸素濃度を5ppmに保つよう攪拌速度を調節しながら、毎分2,000Lの通気量で、培養温度26℃、8日間培養を行った。培養4日目と5日目に20%スクロース液をそれぞれ200L添加した。さらに培養6日目と7日目に20%スクロース液をそれぞれ300L添加した。セルコスポラミド生産の確認は以下に示すHPLCの条件で行った。

（表5）

培地B 培地組成

グルコース	40g
ポテトグラニュー	20g
ポリペプトン	10g
リン酸二水素カリウム	5g
硫酸マグネシウム七水和物	2．5g
消泡剤CB－442	100mg

（日本油脂社製）

水道水　　1000ml

---

pH 無調整で121℃にて20分間滅菌して用いた。

[0640] 分析用HPLCは以下の条件で行った。

分離カラム: Cadenza CD－C18 4. 6Φ x 75mm（インタクト（株）製）移動相: アセトニトリル:0. 02%トリフルオロ酢酸(40:60)。溶媒の組成を8分間で(90:10)に変化させ、溶出した。

流速: 1. 0ml／分

検出: 紫外部吸収 225nm

保持時間: 5. 4分

（参考例3） ラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株の培養液からのセルコスポラミドの精製

目的物質であるセルコスポラミドの確認は参考例2に記載のHPLCの条件で行った。

[0641] 参考例2で得られたラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株の培養液4, 800Lをセライト545（セライトコーポレーション社製）をろ過助剤として用いてろ過した。得られたセライトを含む菌体781kgに水道水2, 500Lを加え均一に懸濁した。懸濁液にアセトン2, 500Lを加え抽出した。得られた抽出液4, 973Lを50%アセトン水で平衡化したダイアイオンHP－20カラム（三菱化学製）80Lに供した。ダイアイオンHP－20カラムを50%アセトン水で洗浄し、通過液と洗浄液を合わせて5, 500Lの溶液を得た。

[0642] 得られた溶液に75%硫酸を添加してpH3. 0に調整した後、酢酸エチル3, 000Lを加え抽出した。酢酸エチルで抽出された溶液4, 218Lを25%食塩水1, 000Lで洗浄した。洗浄後の抽出液3, 841Lより減圧下で酢酸エチルを溜去した。減圧下で81Lまで濃縮したのち、20L回転式エバポレーターを用いてさらに酢酸エチルを溜去し、濃縮液を得た。

[0643] 得られた濃縮液約10Lを4℃に放置しセルコスポラミドの結晶を晶出させた。得られ

た湿結晶4，700gを真空乾燥しセルコスポラミドの乾燥結晶4，140gを得た。

[0644] 試験例1：血糖低下作用

雄性KKマウス（日本クレアより購入）は、6週齢で購入後、15－20週齢まで飼育し糖尿病を発症させた。マウスは、馴化期間および試験期間にわたり個別に飼育され、水および飼料（FR2、船橋農場）は自由摂取とした。

[0645] 実験開始にあたり、体重測定後、マウスの尾静脈よりヘパリンコートしたガラス管で採血し、遠心後、血漿を分離した。血漿中のグルコース濃度はグルコローダGXT（A&T社）を用いて測定し、血糖値が350mg/dl程度以上になっている個体を選抜した。実験には一群3－4匹を用い、平均体重及び平均血糖値が近似値を示すように群分けした。化合物投与群には、各化合物を0．03％含有するように飼料に混ぜて混餌投与した。別に、飼料のみを与えた群を対照群とした。

[0646] 実験期間（薬物投与期間）は、3日間とした。群分けの日を0日目とし、3日目に体重測定および尾静脈から採血を行い、血糖値を測定した。

[0647] 次式より血糖低下率を求めた。

血糖低下率＝[(対照群血糖値－化合物投与群血糖値)／対照群血糖値]×100

得られた結果を表6に示す。

（表6）

実施例	血糖低下率（％）
27	42
36	36
54	34
56	24
69	47
86	31
87	45
94	44

97	53
101	47
102	63
103	62
104	53
106	51
111	31
116	32
140	18
144	41
146	49
147	62
162	43
164	43
166	47
167	30
171	47
176	40
177	43
178	37
180	60
181	45
182	50
183	38
184	37
185	27
186	53
187	44

188	57
189	47
190	58
192	42
193	50
195	36

。

[0648] 表6より、本発明の化合物は優れた血糖低下作用を有することが分かった。従って、本発明の化合物は糖尿病治療薬(特にII型糖尿病治療薬)として有用であると考えられる。

[0649] 製剤例1:カプセル剤

実施例27又は185の化合物 50mg

乳糖 128mg

トウモロコシデンプン 70mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

250mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0650] 製剤例2:錠剤

実施例27又は185の化合物 50mg

乳糖 126mg

トウモロコシデンプン 23mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

200mg

上記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

産業上の利用可能性

[0651] 本発明の前記一般式(I)を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、良好な血糖低下作用を有し、糖尿病(特にII型糖尿病)の治療薬及び／又は予防薬において有用である。

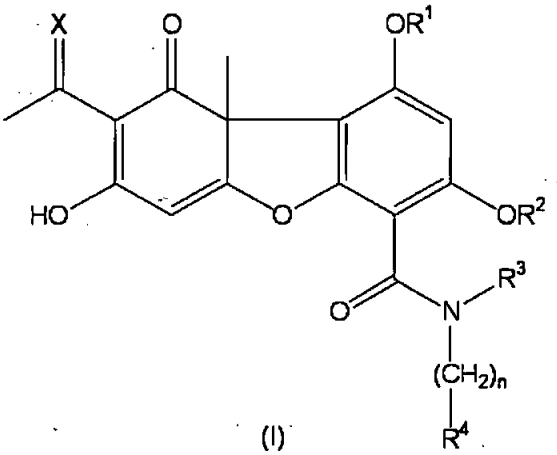
図面の簡単な説明

[0652] [図1]ラキヌム・フセッセンス(Lachnum fuscescens) SANK 19096株の培養物より得られたセルコスポラミドをHPLCで分析したときのクロマトグラム。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(I)

[式中、

Xは、酸素原子、式＝N－O－R^5で表わされる基又は式＝N－R^5で表わされる基を示し、

R^1は、水素原子又はC_1－C_6アルキル基を示し、

R^2は、水素原子、C_1－C_6アルキル基又はC_1－C_6ハロゲン化アルキル基を示し、

R^3は、水素原子又はC_1－C_6アルキル基を示し、

R^4は、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基、置換基群bから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよい複素環基又は置換基群bから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC_3－C_6シクロアルカンと縮環しているフェニル基を示し、

R^5は、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基又は置換基群cから選択される1個の基で置換されているC_1－C_6アルキル基を示し、

nは、1、2又は3を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基、C_2－C_6アルケニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、(C_1

$-C_6$アルコキシ)－(C_1-C_6アルキル)基、(C_2-C_6アルケニルオキシ)－(C_1-C_6アルキル)基、(C_2-C_6アルキニルオキシ)－(C_1-C_6アルキル)基、C_1-C_6アルキルチオ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C_2-C_7アルキルカルボニル基、C_4-C_7シクロアルキルカルボニル基、C_2-C_7アルキルカルボニルオキシ基、C_2-C_7アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ－C_1-C_6アルキルアミノ基、ジ－(C_1-C_6アルキル)アミノ基、モノ－(C_1-C_6アルキル)アミノカルボニル基、ジ－(C_1-C_6アルキル)アミノカルボニル基、モノ－(C_1-C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ジ－(C_1-C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基、モノ－C_2-C_7アルキルカルボニルアミノ基、モノ－C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシメチル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルチオメチル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニル基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルオキシ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルオキシカルボニルアミノ基、置換基群dから独立に選択される1乃至5個の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニルアミノ基、1個のカルボキシル基で置換されているC_1-C_6アルキル基、1個のC_2-C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1-C_6アルキル基、1個のC_2-C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1-C_6アルコキシ基及び1個のジ－(C_1-C_6アルキル)アミノカルボニル基で置換されているC_1-C_6アルコキシ基からなる群を示し、

置換基群bは、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロゲン化アルキル基、

C_1-C_6アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、ヒドロキシ基及びカルボキシル基からなる群を示し、

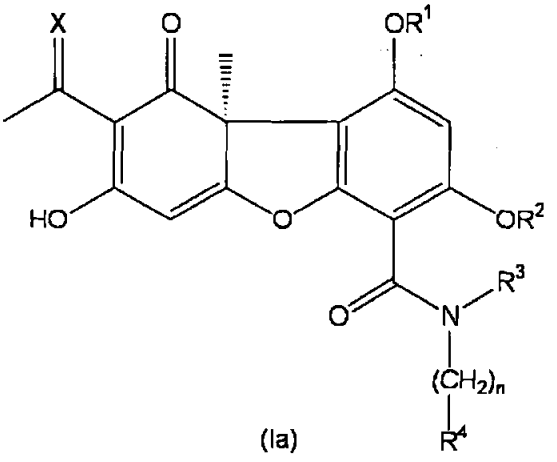
置換基群cは、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C_2-C_7アルキルカルボニル基及びC_2-C_7アルコキシカルボニル基からなる群を示し、

置換基群dは、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロゲン化アルキル基及びC_1-C_6アルコキシ基からなる群を示す。]

を有するセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[2] 請求項1において、一般式(I)が、一般式(Ia)であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[化2]



(Ia)

[3] 請求項1又は2において、Xが、酸素原子又は式=N−O−R^5で表わされる基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[4] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、R^5が、メチル基、エチル基、プロピル基、2−プロペニル基又はシクロプロピルメチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[5] 請求項1又は2において、Xが、酸素原子であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[6] 請求項1乃至5から選択されるいずれか一項において、R^1が、水素原子であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[7] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、R^2が、水素原子、メチル基

、エチル基又はジフルオロメチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[8] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、R^2が、メチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[9] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項において、R^3が、水素原子であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[10] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、置換基群aから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群aから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[11] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、置換基群eから独立に選択される1乃至5個の基で置換されているフェニル基又は置換基群eから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

置換基群eは、ハロゲン原子;C_1－C_6アルキル基;C_1－C_6ハロゲン化アルキル基;C_2－C_6アルケニル基;C_1－C_6アルコキシ基;C_2－C_6アルキニルオキシ基;(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基;(C_2－C_6アルキニルオキシ)－(C_1－C_6アルキル)基;ヒドロキシ基;カルボキシル基;C_4－C_7シクロアルキルカルボニル基;C_2－C_7アルコキシカルボニル基;ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基;ジ－(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニルオキシ基;モノ－C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ基;シアノ基;ニトロ基;(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、フェニルチオ基、フェニルオキシメチル基、フェニルメチルオキシ基、フェニルオキシカルボニル基、フェニルカルボニルアミノ基又はフェニルスルホニルアミノ基;1個のカルボキシル基で置換されているC_1－C_6アルキル基;並びに1個のC_2－C_7アルコキシカルボニル基で置換されているC_1－C_6アルキル基からなる群を示す。

[12] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、2位及び6位がC_1－C_3アルキル基で置換されていて更に(3位、4位及び／又は5位)が[C_1－C_3アルキ

ル基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシメチル基、(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基並びに(塩素原子及びメチル基)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニルスルホニルアミノ基]から独立に選択される1乃至3個の基で置換されているフェニル基;1－ナフチル基;(2位、3位若しくは4位)が[ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基、C_2－C_7アルコキシカルボニル基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルオキシ基、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルメチルオキシ基並びに(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;(2位及び3位若しくは2位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルキニルオキシ基並びに(フッ素原子及び塩素原子)から選択される1個の基で置換されているフェニルメチルオキシ基]から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は(2位、3位及び4位)が[C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基及びC_2－C_6アルキニルオキシ基]から独立に選択される3個の基で置換されている1－ナフチル基;であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[13] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、5位及び6位がメチル基で置換されていて更に2位及び3位がC_1－C_3アルキル基で置換されているフェニル基;2位及び6位がメチル基で置換されていて更に4位が[2－ブチニロキシ基、2－ペンチニロキシ基、(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニルアミノ基及び(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニルアミノ基]から選択される1個の基で置換されていてまた更に3位がメチル基で置換されていてもよいフェニル基;1－ナフチル基;2位若しくは3位が(メチル基及びエチル基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;4位が(フッ素原子、4－クロロフェニルオキシ基、3－クロロフェニルオキシ基、2, 4－ジクロロフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、4－フルオロ

フェニルメチルオキシ基、3－フルオロフェニルメチルオキシ基、3－クロロフェニルメチルオキシ基及び2，4－ジフルオロフェニルメチルオキシ基)から選択される1個の基で置換されている1－ナフチル基;2位及び4位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されている1－ナフチル基;又は2位及び3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される2個の基で置換されていて更に4位がメチル基で置換されていてもよい1－ナフチル基;であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[14] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[15] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[16] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[17] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[18] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びエチル基から独立に選択される1乃至5個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩

。

[19] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、2位及び／又は3位が(メチル基及びエチル基)から独立に選択される1又は2個の基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[20] 請求項1乃至9から選択されるいずれか一項において、R^4が、2位がメチル基又はエチル基で置換されていて、かつ、4位、5位、6位、7位及び／又は8位が(フッ素原子及び塩素原子)から独立に選択される1乃至3個の基で置換されている1－ナフチル基であるセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[21] 請求項1乃至20から選択されるいずれか一項において、nが1であるセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[22] 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ

－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロ

ジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルフォニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である請求項1に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[23] 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である請求項1に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

[24] 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]

－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2，4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，3，5，6－テトラメチルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2，3，5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2，3，6－トリメチルベンジル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[2，3，6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン

217

－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，3，4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2，4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1，7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2，4－ジクロロフェニル)スルフォニル]アミノ}－2，6－ジメチルベンジル)－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

である請求項1に記載のセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[25] 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－

1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7, 8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロ

ジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5, 6, 7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である請求項1に記載のセルコスポラミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[26] 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 6－ジメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[2, 6－ジメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－(4－{[(2, 4－ジクロロ－5－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5, 6－テトラメチルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－(2, 3, 5－トリメチル－6－プロピルベンジル)－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[4－(2－ブチニロキシ)－2, 3, 6－トリメチルベンジル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ

－N－[2, 3, 6－トリメチル－4－(2－ペンチニロキシ)ベンジル]－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－(1－ナフチルメチル)－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(4－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(3－クロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(2, 4－ジクロロフェノキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－{[4－(ベンジルオキシ)－1－ナフチル]メチル}－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(4－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジ

ヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(3－クロロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－({4－[(2, 4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－ナフチル}メチル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－3－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 3, 4－トリメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－N－[(2, 4－ジメチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－3－(ジフルオロメトキシ)－1, 7－ジヒドロキシ－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－8－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－9a－メチル－N－[(2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

220

(9aS)－8－[(1E)－N－(アリロキシ)エタンイミドイル]－N－(4－{[(2, 4－ジクロロフェニル)スルフォニル]アミノ}－2, 6－ジメチルベンジル)－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド

である請求項1に記載のセルコスポラミド誘導体。

[27] 一般式(I)を有する化合物が、

(9aS)－8－アセチル－N－[(4－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－フルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－4－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド)、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－8－フルオロ－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(7－クロロ－2－エチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(5, 7－ジフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－1, 7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9, 9a－ジヒドロジベンゾ[b, d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－5, 7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチ

ル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6，7－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－6，8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、

(9aS)－8－アセチル－N－[(2－エチル－7，8－ジフルオロ－1－ナフチル)メチル]－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド、又は、

(9aS)－8－アセチル－1，7－ジヒドロキシ－3－メトキシ－9a－メチル－9－オキソ－N－[(5，6，7－トリフルオロ－2－メチル－1－ナフチル)メチル]－9，9a－ジヒドロジベンゾ[b，d]フラン－4－カルボキサミド

である請求項1に記載のセルコスポラミド誘導体。

[28] 請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する医薬組成物。

[29] 請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する、血糖を低下させるための請求項28に記載の医薬組成物。

[30] 請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する、糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項28に記載の医薬組成物。

[31] 請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記載されたセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する、II型糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項28に記載の医薬組成物。

[32] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記

221

載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルの使用。

[33] 医薬組成物が血糖を低下させるための組成物である請求項32に記載の使用。

[34] 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項32に記載の使用。

[35] 医薬組成物がII型糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項32に記載の使用。

[36] 請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、血糖を低下させるための方法。

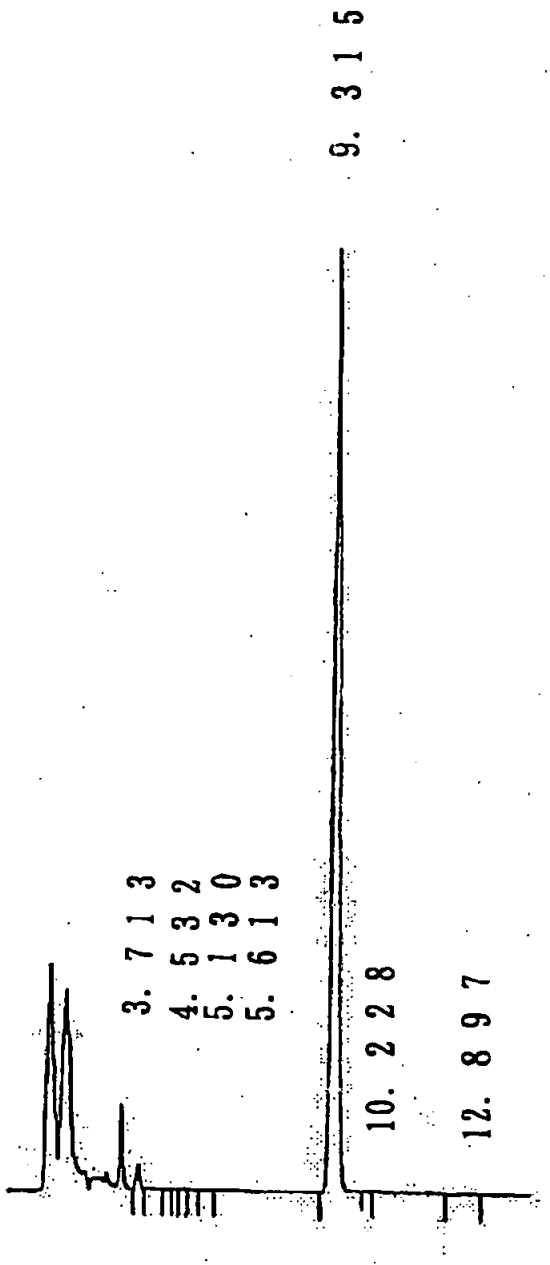
[37] 請求項1乃至27から選択されるいずれか一項に記載のセルコスポラミド誘導体、その薬理上許容される塩又はそのエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、疾病の治療及び／又は予防方法。

[38] 疾病が糖尿病である請求項37に記載の方法。

[39] 疾病がII型糖尿病である請求項37に記載の方法。

[40] 温血動物がヒトである請求項36乃至39から選択されるいずれか一項に記載の方法。

[図1]



222

SANKYOFP0623

PCT

REC'D 18 AUG 2006
WIPO PCT

紙面による写し（注意 電子データが原本となります）
［この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない］

0-1 0-1-1	様式 PCT/RO/134 (SAFE) この寄託された微生物又はその他の生物材料に関する表示（PCT規則13の2)は、右記によって作成された。	JPO-PAS 0333
0-2	国際出願番号	PCT/JP2006/315621
0-3	出願人又は代理人の書類記号	SANKYOFP0623

1 1-1	下記の表示は発明の詳細な説明中に記載された微生物又は生物材料に関連している。 段落番号	0386
1-3 1-3-1	寄託の表示 寄託機関の名称	IPOD （独）産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（IPOD）
1-3-2	寄託機関のあて名	日本国 〒305-8566 茨城県つくば市東１丁目１番地１ 中央第６
1-3-3	寄託の日付	2005年 05月 24日 (24.05.2005)
1-3-4	受託番号	IPOD FERM-BP-10338
1-5	この表示を行うための指定国	すべての指定国

受理官庁記入欄

0-4	この用紙は国際出願とともに受理した（はい/いいえ）	
0-4-1	権限のある職員	

国際事務局記入欄

0-5	この用紙が国際事務局に受理された日	18 AUG 2006
0-5-1	権限のある職員	Y. Hasegawa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/315621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D307/91(2006.01)i, *A61K31/343*(2006.01)i, *A61K31/357*(2006.01)i, *A61K31/36*(2006.01)i, *A61K31/443*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D407/12*(2006.01)i
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)
C07D307/91, A61K31/343, A61K31/357, A61K31/36, A61K31/443, A61P3/10, C07D405/12, C07D407/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAOLD(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CONOVER, M. A. et al., "Usnic acid amide, a phytotoxin and antifungal agent from Cercosporidium henningsii", Phytochemistry, 1992, Vol.31, No.9, p.2999-3001	1-35
A	COOPER, A. B. et al., "Synthesis of (+)-8-methylcercosporamide: stereochemical correlation of natural (-)-cercosporamide with (+)-usnic acid", Tetrahedron, 1992, Vol.48, No.23, p.4757-4766	1-35
A	SUGAWARA, F. et al., "The structure and biological activity of cercosporamide from Cercosporidium henningsii", Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.3, p.909-910	1-35

☒ 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 20 September, 2006 (20.09.06)	Date of mailing of the international search report 26 September, 2006 (26.09.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

223

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/315621

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUSSMAN, A. et al., "Discovery of cercosporamide, a known antifungal natural product, as a selective pkc1 kinase inhibitor through high-throughput screening", Eukaryotic Cell, 2004, Vol.3, No.4, p.932-943	1-35
A	US 4983587 A (BASF A.-G.), 08 January, 1991 (08.01.91), & EP 356694 A2 & DE 3825840 A1	1-35
A	HONG, Z. at al., "Cloning and characterization of KNR4, a yeast gene involved in (1,3)-β-glucan synthesis", Molecular and Cellular Biology, 1994, Vol.14, No.2, p.1017-1025	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/315621

Box No. II **Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 36-40
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 36 to 40 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III **Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

224

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１５６２１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D307/91(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/357(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D407/12(2006.01)i

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.　C07D307/91, A61K31/343, A61K31/357, A61K31/36, A61K31/443, A61P3/10, C07D405/12, C07D407/12

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

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）

BIOSIS(STN), CAOLD(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(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
A	CONOVER, M. A. et al., "Usnic acid amide, a phytotoxin and antifungal agent from Cercosporidium henningsii", Phytochemistry, 1992, Vol.31, No.9, p.2999-3001	１－３５
A	COOPER, A. B. et al., "Synthesis of (+)-8-methylcercosporamide: stereochemical correlation of natural (-)-cercosporamide with (+)-usnic acid", Tetrahedron, 1992, Vol.48, No.23, p.4757-4766	１－３５

☑　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」特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
２０．０９．２００６	２６．０９．２００６

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	３２３０
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	井上　明子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２		

C（続き）. 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
A	SUGAWARA, F. et al., "The structure and biological activity of cercosporamide from Cercosporidium henningsii", Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.3, p.909-910	1－35
A	SUSSMAN, A. et al., "Discovery of cercosporamide, a known antifungal natural product, as a selective pkc1 kinase inhibitor through high-throughput screening", Eukaryotic Cell, 2004, Vol.3, No.4, p.932-943	1－35
A	US 4983587 A (BASF A.-G.) 1991.01.08 & EP 356694 A2 & DE 3825840 A1	1－35
A	HONG, Z. at al., "Cloning and characterization of KNR4, a yeast gene involved in (1,3)-β-glucan synthesis", Molecular and Cellular Biology, 1994, Vol.14, No.2, p.1017-1025	1－35

225

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１５６２１

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☑ 請求の範囲３６－４０　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲３６－４０の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

DESCRIPTION

NOVEL CERCOSPORAMIDE DERIVATIVE

Technical Field

The present invention relates to a medicine, in particular, a novel cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof having a hypoglycemic effect.

The present invention also relates to a therapeutic and/or prophylactic agent for diabetes (in particular, type II diabetes), comprising a novel cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof as an active ingredient.

Background Art

Cercosporamide is a natural substance isolated from cultures of the fungus *Cercosporidium henningsii* (Patent Document 1, Non-Patent Document 1, Non-Patent Document 2 and Non-Patent Document 3). A known cercosporamide derivative is obtained by chemically modifying a hydroxyl group of cercosporamide to an ether bond, and cercosporamide and such a cercosporamide derivative have been reported to be useful as agricultural chemicals or antifungal agents (Patent Document 1). However, it is not known that cercosporamide and its ether derivative have a hypoglycemic effect. Further, already known cercosporamide derivatives do not have a substituent on the nitrogen atom of the carbamoyl group at the 4-position thereof, and cercosporamide derivatives not having a simple carbamoyl group ($-CONH_2$) at the 4-position have not been reported.

[Patent Document 1]

U.S. Patent No. 4,983,587

[Non-Patent Document 1]

J. Org. Chem., 56, 909-910 (1991).

[Non-Patent Document 2]

Tetrahedron, 48, 4757-4766 (1992).

[Non-Patent Document 3]

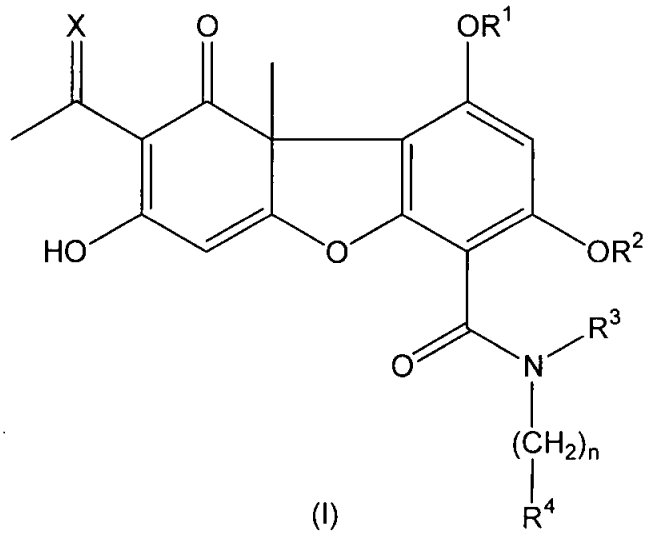
Molecular and Cellular Biology, 14, 1017-1025 (1994).

Disclosure of the Invention

The present inventors have made extensive studies to develop a therapeutic and/or prophylactic agent for diabetes or the like and have found that a novel cercosporamide derivative having a substituent on the nitrogen atom of the carbamoyl group at the 4-position of cercosporamide has an excellent hypoglycemic effect. This finding has led to the completion of the present invention.

Specifically, the present invention provides a novel cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof useful as a therapeutic or prophylactic agent for diabetes (in particular, type II diabetes).

The present invention relates to a cercosporamide derivative having the general formula (I):



(I)

227

[wherein

X represents an oxygen atom, a group represented by the formula =N-O-R^5 or a group represented by the formula =N-R^5,

R^1 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group,

R^2 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group or a C_1-C_6 halogenated alkyl group,

R^3 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group,

R^4 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a, a heterocyclic group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group b or a phenyl group fused with C_3-C_6 cycloalkane which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group b,

R^5 represents a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_2-C_6 alkenyl group, a C_2-C_6 alkynyl group or a C_1-C_6 alkyl group substituted with one group selected from Substituent Group c,

n represents 1, 2 or 3,

Substituent Group a represents the group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_2-C_6 alkenyl group, a C_2-C_6 alkynyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a C_2-C_6 alkenyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a (C_2-C_6 alkenyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a (C_2-C_6 alkynyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a C_1-C_6 alkylthio group, a hydroxy group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_4-C_7 cycloalkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, an amino group, a mono-C_1-C_6 alkylamino group, a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group, a mono-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group, a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group, a mono-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group, a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group, a mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a

mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a cyano group, a nitro group, a carbamoyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylthio group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenyloxymethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylthiomethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenyloxycarbonyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylcarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylaminocarbonyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenyloxycarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylaminocarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a C_1-C_6 alkyl group substituted with one carboxyl group, a C_1-C_6 alkyl group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a C_1-C_6 alkoxy group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarbonyl group and a C_1-C_6 alkoxy group substituted with one di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group,

Substituent Group b represents the group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a hydroxy group and a carboxyl group,

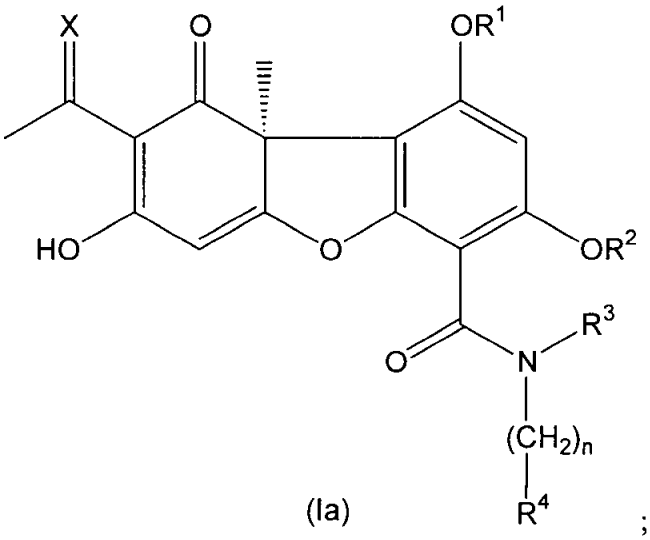
Substituent Group c represents the group consisting of a C_3-C_6 cycloalkyl group, a phenyl group, a hydroxy group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group and a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, and

Substituent Group d represents the group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group and a C_1-C_6 alkoxy group],

a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof.

Preferred embodiments of the present invention include:

(2) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia):



(Ia) ;

(3) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1) or (2), wherein X is an oxygen atom or a group represented by the formula =N-O-R^5;

(4) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (3), wherein R^5 is a methyl group, an ethyl group, a propyl group, a 2-propenyl group or a cyclopropylmethyl group;

(5) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1) or (2), wherein X is an oxygen atom;

230

(6) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (5), wherein R^1 is a hydrogen atom;

(7) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (6), wherein R^2 is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group or a difluoromethyl group;

(8) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (6), wherein R^2 is a methyl group;

(9) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (8), wherein R^3 is a hydrogen atom;

(10) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group a;

(11) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group e or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group e, and

Substituent Group e represents the group consisting of a halogen atom; a C_1-C_6 alkyl group; a C_1-C_6 halogenated alkyl group; a C_2-C_6 alkenyl group; a C_1-C_6 alkoxy group; a C_2-C_6 alkynyloxy group; a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group; a (C_2-C_6 alkynyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group; a hydroxy group; a carboxyl group; a C_4-C_7 cycloalkylcarbonyl group; a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group; a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group; a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group; a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group; a cyano group; a nitro group; a phenyloxy group, a phenylthio group, a phenyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group, a

231

phenyloxycarbonyl group, a phenylcarbonylamino group or a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group; a C_1-C_6 alkyl group substituted with one carboxyl group; and a C_1-C_6 alkyl group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarbonyl group;

(12) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a phenyl group substituted at the 2- and 6-positions with C_1-C_3 alkyl groups and further substituted at the 3-, 4- and/or 5-position(s) with one to three group(s) independently selected from a C_1-C_3 alkyl group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group and a phenylsulfonylamino group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- or 4-position with one group selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group and a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 3-positions or at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and a phenylmethyloxy group substituted with one group selected from a fluorine atom and a chlorine atom; or a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- and 4-positions with

232

three groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group and a C_2-C_6 alkynyloxy group;

(13) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a phenyl group substituted at the 5- and 6-positions with methyl groups and further substituted at the 2- and 3-positions with C_1-C_3 alkyl groups; a phenyl group which is substituted at the 2- and 6-positions with methyl groups, is further substituted at the 4-position with one group selected from a 2-butynyloxy group, a 2-pentynyloxy group, a (2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino group and a (2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonylamino group, and may be still further substituted at the 3-position with a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- or 3-position with one group selected from a methyl group and an ethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 4-position with one group selected from a fluorine atom, a 4-chlorophenyloxy group, a 3-chlorophenyloxy group, a 2,4-dichlorophenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a 4-fluorophenylmethyloxy group, a 3-fluorophenylmethyloxy group, a 3-chlorophenylmethyloxy group and a 2,4-difluorophenylmethyloxy group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group; or a 1-naphthyl group which is substituted at the 2- and 3-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group and may be further substituted at the 4-position with a methyl group;

(14) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group;

(15) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group

substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group;

(16) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom;

(17) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom;

(18) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group;

(19) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom;

(20) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (9), wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7-

and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom;

(21) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (20), wherein n is 1;

(22) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom or a group represented by the formula =N-O-R^5, R^5 is a methyl group, an ethyl group, a propyl group, a 2-propenyl group or a cyclopropylmethyl group, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a hydrogen atom, a methyl group, a fluorine atom or a chlorine atom, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group a, and n is 1;

(23) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group e or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group e, and n is 1;

(24) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a phenyl group substituted at the 2- and 6-positions with C_1-C_3 alkyl groups and further substituted at the 3-, 4- and/or 5-position(s) with one to three group(s) independently selected from a C_1-C_3 alkyl group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group substituted with one to

235

three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group and a phenylsulfonylamino group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- or 4-position with one group selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group and a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 3-positions or at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and a phenylmethyloxy group substituted with one group selected from a fluorine atom and a chlorine atom; or a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- and 4-positions with three groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group and a C_2-C_6 alkynyloxy group, and n is 1;

(25) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a phenyl group substituted at the 5- and 6-positions with methyl groups and further substituted at the 2- and 3-positions with C_1-C_3 alkyl groups; a phenyl group which is substituted at the 2- and 6-positions with methyl groups, is further substituted at the 4-position with one group selected from a 2-butynyloxy group, a 2-pentynyloxy group, a (2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino group and a (2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonylamino group, and may be still further

substituted at the 3-position with a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- or 3-position with one group selected from a methyl group and an ethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 4-position with one group selected from a fluorine atom, a 4-chlorophenyloxy group, a 3-chlorophenyloxy group, a 2,4-dichlorophenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a 4-fluorophenylmethyloxy group, a 3-fluorophenylmethyloxy group, a 3-chlorophenylmethyloxy group and a 2,4-difluorophenylmethyloxy group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group; or a 1-naphthyl group which is substituted at the 2- and 3-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group and may be further substituted at the 4-position with a methyl group, and n is 1;

(26) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group, and n is 1;

(27) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a, n is 1, and Substituent Group a is a group consisting of a halogen atom and a C_1-C_6 alkyl group;

(28) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a

236

hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group, and n is 1;

(29) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and n is 1;

(30) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and n is 1;

(31) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group, and n is 1;

(32) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two

237

group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and n is 1;

(33) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the general formula (I) is a general formula (Ia), X is an oxygen atom, R^1 is a hydrogen atom, R^2 is a methyl group, R^3 is a hydrogen atom, R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and n is 1;

(34) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,6-trimethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-N-(mesitylmethyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,4,6-triethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,6-dimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

-238

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-chloro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-butyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-butyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-(difluoromethyl)-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-phenoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-({4-[(phenylsulfonyl)amino]-1-naphthyl}methyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

241

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

242

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-N-[4-(but-2-ynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-[(1E)-N-ethoxyethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxyethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(9aS)-8-[(1E)-N-(cyclopropylmethoxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-N-methylethaneimidoyl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

243

(35) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

or

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(36) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,7-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(37) The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(38) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,6-trimethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-N-(mesitylmethyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,4,6-triethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

248

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,6-dimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

249

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-chloro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-butyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-butyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-(difluoromethyl)-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

250

methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-phenoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-({4-[(phenylsulfonyl)amino]-1-naphthyl}methyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

252

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-N-[4-(but-2-ynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-[(1E)-N-ethoxyethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxyethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

253

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-[(1E)-N-(cyclopropylmethoxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-N-methylethaneimidoyl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(39) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is
(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

257

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

255

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

or

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(40) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

256

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,7-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(41) The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

257

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(42) The cercosporamide derivative according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

258

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,6-trimethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-N-(mesitylmethyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,4,6-triethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,6-dimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-chloro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-butyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-butyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-(difluoromethyl)-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-phenoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-({4-[(phenylsulfonyl)amino]-1-naphthyl}methyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

262

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-N-[4-(but-2-ynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-[(1E)-N-ethoxyethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxyethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-[(1E)-N-(cyclopropylmethoxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-N-methylethaneimidoyl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(43) The cercosporamide derivative according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is
(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

264

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

or

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(44) The cercosporamide derivative according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,7-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(45) The cercosporamide derivative according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is
(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

268

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide, (9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide;

(46) A pharmaceutical composition comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) as an active ingredient;

(47) The pharmaceutical composition according to (46) for lowering blood glucose, comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) as an active ingredient;

(48) The pharmaceutical composition according to (46) for treatment and/or prevention of diabetes, comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) as an active ingredient;

(49) The pharmaceutical composition according to (46) for treatment and/or prevention of type II diabetes, comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) as an active ingredient;

(50) Use of the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) for the manufacture of a pharmaceutical composition;

(51) The use according to (50), wherein the pharmaceutical composition is a composition for lowering blood glucose;

(52) The use according to (50), wherein the pharmaceutical composition is a composition for treatment and/or prevention of diabetes;

(53) The use according to (50), wherein the pharmaceutical composition is a composition for treatment and/or prevention of type II diabetes;

(54) A method for lowering blood glucose, comprising administering a pharmacologically effective amount of the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) to a warm-blooded animal;

(55) A method for treatment and/or prevention of a disease, comprising administering a pharmacologically effective amount of the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of (1) to (45) to a warm-blooded animal;

(56) The method according to (55), wherein the disease is diabetes;

(57) The method according to (55), wherein the disease is type II diabetes; and

(58) The method according to any one of (54) to (57), wherein the warm-blooded animal is a human.

The "C_1-C_6 alkyl group" in the present invention is a linear or branched alkyl group having one to six carbon atom(s). Examples of such a group include a methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl group, pentyl group, isopentyl group, 2-methylbutyl group, neopentyl group, 1-ethylpropyl group, hexyl group, isohexyl group, 4-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 1-methylpentyl group, 3,3-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethylbutyl group, 1,3-dimethylbutyl group, 2,3-dimethylbutyl group, 1-ethylbutyl group and 2-ethylbutyl group. The group is preferably a linear or branched alkyl group having one to four carbon atom(s) (C_1-C_4 alkyl group), more preferably a methyl group, ethyl group or propyl group, still more preferably a methyl group or ethyl group (C_1-C_2 alkyl group), and particularly preferably a methyl group for R^2, R^3, R^5 and Substituent Group d.

280

The "halogen atom" in the present invention is a fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom. The halogen atom is preferably a fluorine atom or chlorine atom, and more preferably a fluorine atom for Substituent Group a.

The "C_1-C_6 halogenated alkyl group" in the present invention is a group in which the same or different one to five aforementioned "halogen atom" are bonded to the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples of such a group include a trifluoromethyl group, trichloromethyl group, difluoromethyl group, dibromomethyl group, fluoromethyl group, 2,2,2-trifluoroethyl group, 2,2,2-trichloroethyl group, 2-chloroethyl group, 2-fluoroethyl group, pentafluoroethyl group, 3-chloropropyl group, 4-fluorobutyl group and 6-iodohexyl group. The group is preferably a group in which the same or different one to five aforementioned "halogen atom" are bonded to the aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" (C_1-C_4 halogenated alkyl group), more preferably a group in which the same or different one to five aforementioned "halogen atom" are bonded to the aforementioned "C_1-C_2 alkyl group" (C_1-C_2 halogenated alkyl group), still more preferably a difluoromethyl group for R^2 and Substituent Group a, and still more preferably a trifluoromethyl group for Substituent Group d.

The "C_6-C_{10} aryl group" in the present invention is an aromatic hydrocarbon group having six to ten carbon atoms. The group is, for example, a phenyl group, indenyl group or a naphthyl group, preferably a phenyl group or naphthyl group, and more preferably a naphthyl group.

The "heterocyclic group" in the present invention is a four- to seven-membered heterocyclic group which contains one to three sulfur atom(s), oxygen atom(s) or/and nitrogen atom(s) and may further contain one or two nitrogen atom(s) and in which two oxygen atoms may be bonded to the sulfur atom. Examples of such a group include "aromatic heterocyclic groups" such as a furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, azepinyl group, pyrazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl

group, isoxazolyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, 1,2,3-oxadiazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, thiadiazolyl group, pyranyl group, pyridyl group, pyridazinyl group, pyrimidinyl group and pyrazinyl group; and "partially or completely reduced saturated heterocyclic groups" such as a tetrahydropyranyl group, tetrahydrothienyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyrrolidinyl group, pyrrolinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, piperidinyl group, piperazinyl group, oxazolidinyl group, isoxazolidinyl group, thiazolidinyl group, pyrazolidinyl group, dioxolanyl group and dioxanyl group. The aforementioned heterocyclic group may be fused with another cyclic group such as a benzene ring ("fused bicyclic heteroaryl group"). Examples of such a group include a benzothienyl group, benzothiazolyl group, benzoxazolyl group, isobenzofuranyl group, 1,3-dihydroisobenzofuranyl group, quinolyl group, 1,3-benzodioxolanyl group, 1,4-benzodioxanyl group, indolyl group, isoindolyl group and indolinyl group. The group is preferably a five- to seven-membered heterocyclic group containing one to three sulfur atom(s), oxygen atom(s) or/and nitrogen atom(s), more preferably a pyridyl group, 1,3-benzodioxolanyl group or 1,4-benzodioxanyl group, and still more preferably a 3-pyridyl group or 1,4-benzodioxanyl group.

The "C_3-C_6 cycloalkane" in the present invention is cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane or cyclohexane.

The "phenyl group fused with C_3-C_6 cycloalkane" in the present invention is a group in which a phenyl group is fused with the aforementioned "C_3-C_6 cycloalkane". Such a group is preferably a 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl group or 2,3-dihydro-1H-indan-4-yl group.

The "C_2-C_6 alkenyl group" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" having one double bond and two to six carbon atoms. Examples of such a group include an ethenyl group, 1-propenyl group, 2-propenyl group, 1-methyl-2-propenyl group, 1-methyl-1-propenyl group, 2-methyl-1-propenyl group, 2-

methyl-2-propenyl group, 2-ethyl-2-propenyl group, 1-butenyl group, 2-butenyl group, 1-methyl-2-butenyl group, 1-ethyl-2-butenyl group, 3-butenyl group, 1-methyl-3-butenyl group, 1-pentenyl group, 4-pentenyl group, 1-methyl-4-pentenyl group, 2-methyl-4-pentenyl group and 5-hexenyl group. The group is preferably an alkenyl group having two to four carbon atoms (C_2-C_4 alkenyl group), and more preferably a 2-propenyl group.

The "C_2-C_6 alkynyl group" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" having one triple bond and two to six carbon atoms. Examples of such a group include an ethynyl group, 1-propynyl group, 2-propynyl group, 1-methyl-2-propynyl group, 2-methyl-2-propynyl group, 2-ethyl-2-propynyl group, 1-butynyl group, 2-butynyl group, 1-methyl-2-butynyl group, 2-methyl-2-butynyl group, 1-ethyl-2-butynyl group, 3-butynyl group, 1-methyl-3-butynyl group, 2-methyl-3-butynyl group, 2-pentynyl group, 2-methyl-4-pentynyl group and 5-hexynyl group. The group is preferably an alkynyl group having two to four carbon atoms (C_2-C_4 alkynyl group), and more preferably a 2-propynyl group or 2-butynyl group.

The "C_1-C_6 alkoxy group" in the present invention is a group in which the aforementioned aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an oxygen atom, and is a linear or branched alkoxy group having one to six carbon atom(s). Examples of such a group include a methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t-butoxy group, pentoxy group, 2-methylbutoxy group, 2-ethylpropoxy group, neopentoxy group, 4-methylpentoxy group and 2,3-dimethylbutoxy group. The group is preferably a linear or branched alkoxy group having one to four carbon atom(s) (C_1-C_4 alkoxy group), and more preferably a propoxy group or butoxy group.

The "C_1-C_6 halogenated alkoxy group" in the present invention is a group in which the same or different one to five aforementioned "halogen atom" are bonded to

the aforementioned "C_1-C_6 alkoxy group". Examples of such a group include a trifluoromethoxy group, trichloromethoxy group, difluoromethoxy group, dibromomethoxy group, fluoromethoxy group, 2,2,2-trifluoroethoxy group, 2,2,2-trichloroethoxy group, 2-bromoethoxy group, 2-chloroethoxy group, 2-fluoroethoxy group, 2-iodoethoxy group, pentafluoroethoxy group, 4-fluorobutoxy group and 6-iodoheptyloxy group. The group is preferably a group in which the same or different one to five aforementioned "halogen atom" are bonded to the aforementioned "C_1-C_4 alkoxy group" (C_1-C_4 halogenated alkoxy group), more preferably a group in which the same or different one to five aforementioned "halogen atom" are bonded to the aforementioned "C_1-C_2 alkoxy group" (C_1-C_2 halogenated alkoxy group), and still more preferably a trifluoromethoxy group.

The "C_2-C_6 alkenyloxy group" in the present invention is a group in which the aforementioned "C_2-C_6 alkenyl group" is bonded to an oxygen atom, and is an alkenyloxy group having two to six carbon atoms. Examples of such a group include an ethenyloxy group, 2-propenyloxy group, 1-propenyloxy group, 3-butenyloxy group, 2-butenyloxy group, 1-butenyloxy group and 5-hexenyloxy group. The group is preferably a linear or branched alkenyloxy group having two to four carbon atoms (C_2-C_4 alkenyloxy group), and more preferably a 2-propenyloxy group.

The "C_2-C_6 alkynyloxy group" in the present invention is a group in which the aforementioned "C_2-C_6 alkynyl group" is bonded to an oxygen atom, and is an alkynyloxy group having two to six carbon atoms. Examples of such a group include an ethynyloxy group, 2-propynyloxy group, 1-propynyloxy group, 3-butynyloxy group, 2-butynyloxy group, 1-butynyloxy group, 2-pentynyloxy group and 5-hexynyloxy group. The group is preferably a linear or branched alkynyloxy group having four to six carbon atoms (C_4-C_6 alkynyloxy group), and more preferably a 2-butynyloxy group or 2-pentynyloxy group.

The "(C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group" in the present invention is a group in which one aforementioned "C_1-C_6 alkoxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples of such a group include a methoxymethyl group, ethoxymethyl group, propoxymethyl group, isopropoxymethyl group, butoxymethyl group, isobutoxymethyl group, s-butoxymethyl group, t-butoxymethyl group, 2-methoxyethyl group, 2-ethoxyethyl group, 2-butoxyethyl group, 1-butoxyethyl group, 1-isobutoxyethyl group and 3-isopropoxypropyl group. The group is preferably a group in which one aforementioned "C_1-C_4 alkoxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" ((C_1-C_4 alkoxy)-(C_1-C_4 alkyl) group), more preferably a group in which one aforementioned "C_1-C_2 alkoxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_2 alkyl group" ((C_1-C_2 alkoxy)-(C_1-C_2 alkyl) group), and still more preferably a methoxymethyl group.

The "(C_2-C_6 alkenyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group" in the present invention is a group in which one aforementioned "C_2-C_6 alkenyloxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples of such a group include an ethenyloxymethyl group, 2-propenyloxymethyl group, 1-propenyloxymethyl group, 3-butenyloxymethyl group, 5-hexenyloxymethyl group, ethenyloxyethyl group, 2-propenyloxyethyl group and 2-propenyloxypropyl group. The group is preferably a group in which one aforementioned "C_2-C_4 alkenyloxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" ((C_2-C_4 alkenyloxy)-(C_1-C_4 alkyl) group), and more preferably a 2-propenyloxymethyl group.

The "(C_2-C_6 alkynyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group" in the present invention is a group in which one aforementioned "C_2-C_6 alkynyloxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples of such a group include an ethynyloxymethyl group, 2-propynyloxymethyl group, 1-propynyloxymethyl group, 3-butynyloxymethyl group, 2-butynyloxymethyl group, 1-butynyloxymethyl group, 5-hexynyloxymethyl group, 2-pentynyloxymethyl group, ethynyloxypropyl group

275

and 2-propynyloxypropyl group. The group is preferably a group in which one aforementioned "C_4-C_6 alkynyloxy group" is bonded to the aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" ((C_4-C_6 alkynyloxy)-(C_1-C_4 alkyl) group), more preferably a 2-butynyloxymethyl group or 2-pentynyloxymethyl group, and still more preferably a 2-butynyloxymethyl group.

The "C_1-C_6 alkylthio group" in the present invention is a group in which the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to a sulfur atom, and is a linear or branched alkylthio group having one to six carbon atom(s). Examples of such a group include a methylthio group, ethylthio group, propylthio group, isopropylthio group, butylthio group, isobutylthio group, s-butylthio group, t-butylthio group, pentylthio group, isopentylthio group, 2-methylbutylthio group, neopentylthio group, 1-ethylpropylthio group, hexylthio group, isohexylthio group and 2-ethylbutylthio group. The group is preferably a linear or branched alkylthio group having one to four carbon atom(s) (C_1-C_4 alkylthio group), and more preferably a propylthio group or butylthio group.

The "C_2-C_7 alkylcarbonyl group" in the present invention is a group in which the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to a carbonyl group. Examples of such a group include an acetyl group, propionyl group, butyryl group, isobutyryl group, pentanoyl group, pivaloyl group, valeryl group and isovaleryl group. The group is preferably a group in which the aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" is bonded to a carbonyl group (C_2-C_5 alkylcarbonyl group), more preferably an acetyl group or propionyl group (C_2-C_3 alkylcarbonyl group), and still more preferably an acetyl group.

The "C_4-C_7 cycloalkylcarbonyl group" in the present invention is a cyclopropylcarbonyl group, cyclobutylcarbonyl group, cyclopentylcarbonyl group or cyclohexylcarbonyl group. The group is preferably a cyclopropylcarbonyl group.

The "C_2-C_7 alkylcarbonyloxy group" in the present invention is a group in which the aforementioned "C_2-C_7 alkylcarbonyl group" is bonded to an oxygen atom. Examples of such a group include an acetyloxy group, propionyloxy group, butyryloxy group, isobutyryloxy group, pentanoyloxy group, pivaloyloxy group, valeryloxy group and isovaleryloxy group. The group is preferably a group in which the aforementioned "C_2-C_5 alkylcarbonyl group" is bonded to an oxygen atom (C_2-C_5 alkylcarbonyloxy group), more preferably an acetyloxy group or propionyloxy group (C_2-C_3 alkylcarbonyloxy group), and still more preferably an acetyloxy group.

The "C_2-C_7 alkoxycarbonyl group" in the present invention is a group in which the aforementioned "C_1-C_6 alkoxy group" is bonded to a carbonyl group. Examples of such a group include a methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propoxycarbonyl group, isopropoxycarbonyl group, butoxycarbonyl group, isobutoxycarbonyl group, s-butoxycarbonyl group, t-butoxycarbonyl group, pentoxycarbonyl group, 2-methylbutoxycarbonyl group, neopentoxycarbonyl group, hexyloxycarbonyl group, 4-methylpentoxycarbonyl group, 1,1-dimethylbutoxycarbonyl group, 1,2-dimethylbutoxycarbonyl group and 2,3-dimethylbutoxycarbonyl group. The group is preferably a group in which the aforementioned "C_1-C_4 alkoxy group" is bonded to a carbonyl group (C_2-C_5 alkoxycarbonyl group), more preferably a methoxycarbonyl group or ethoxycarbonyl group (C_2-C_3 alkoxycarbonyl group), and still more preferably a methoxycarbonyl group.

The "mono-C_1-C_6 alkylamino group" in the present invention is a group in which one aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an amino group. Examples of such a group include a methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropylamino group, butylamino group, isobutylamino group, s-butylamino group, t-butylamino group, pentylamino group, isopentylamino group,

2-methylbutylamino group, neopentylamino group and 2-ethylbutylamino group. The group is preferably a group in which one aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" is bonded to an amino group (mono-C_1-C_4 alkylamino group), more preferably a methylamino group or ethylamino group (mono-C_1-C_2 alkylamino group), and still more preferably a methylamino group.

The "di-(C_1-C_6 alkyl)amino group" in the present invention is a group in which the same or different two aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" are bonded to an amino group. Examples of such a group include a dimethylamino group, diethylamino group, dipropylamino group, diisopropylamino group, dibutylamino group, dipentylamino group, diisopentylamino group, dineopentylamino group, dihexylamino group, N-ethyl-N-methylamino group, N-methyl-N-propylamino group, N-isopropyl-N-methylamino group, N-butyl-N-methylamino group, N-isobutyl-N-methylamino group, N-methyl-N-pentylamino group and N-ethyl-N-isopentylamino group. The group is preferably a group in which the same or different two aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" are bonded to an amino group (di-(C_1-C_4 alkyl)amino group), more preferably a dimethylamino group, diethylamino group or N-ethyl-N-methylamino group (di-(C_1-C_2 alkyl)amino group), and still more preferably a dimethylamino group.

The "mono-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group" in the present invention is a group in which an amino group with one aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" bonded thereto is bonded to a carbonyl group. Examples of such a group include a methylaminocarbonyl group, ethylaminocarbonyl group, propylaminocarbonyl group, isopropylaminocarbonyl group, butylaminocarbonyl group, isobutylaminocarbonyl group, s-butylaminocarbonyl group, t-butylaminocarbonyl group, pentylaminocarbonyl group, isopentylaminocarbonyl group, 2-methylbutylaminocarbonyl group, neopentylaminocarbonyl group, 1-ethylpropylaminocarbonyl group and 2-ethylbutylaminocarbonyl group. The group

is preferably a group in which an amino group with one aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" bonded thereto is bonded to a carbonyl group (mono-(C_1-C_4 alkyl)aminocarbonyl group), more preferably a methylaminocarbonyl group or ethylaminocarbonyl group (mono-(C_1-C_2 alkyl)aminocarbonyl group), and still more preferably a methylaminocarbonyl group.

The "di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group" in the present invention is a group in which an amino group with the same or different two aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" bonded thereto is bonded to a carbonyl group. Examples of such a group include a dimethylaminocarbonyl group, diethylaminocarbonyl group, dipropylaminocarbonyl group, diisopropylaminocarbonyl group, dibutylaminocarbonyl group, N-ethyl-N-methylaminocarbonyl group, N-methyl-N-propylaminocarbonyl group, N-isopropyl-N-methylaminocarbonyl group, N-butyl-N-methylaminocarbonyl group and N-ethyl-N-isopentylaminocarbonyl group. The group is preferably a group in which an amino group with the same or different two aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" bonded thereto is bonded to a carbonyl group (di-(C_1-C_4 alkyl)aminocarbonyl group), more preferably a dimethylaminocarbonyl group, diethylaminocarbonyl group or N-ethyl-N-methylaminocarbonyl group (di-(C_1-C_2 alkyl)aminocarbonyl group), and still more preferably a dimethylaminocarbonyl group.

The "mono-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group" in the present invention is a group in which a carbonyl group with one aforementioned "mono-(C_1-C_6 alkyl)amino group" bonded thereto is bonded to an oxygen atom. Examples of such a group include a methylaminocarbonyloxy group, ethylaminocarbonyloxy group, propylaminocarbonyloxy group, isopropylaminocarbonyloxy group, butylaminocarbonyloxy group, isobutylaminocarbonyloxy group, s-butylaminocarbonyloxy group, t-butylaminocarbonyloxy group, pentylaminocarbonyloxy group and 2-ethylbutylaminocarbonyloxy group. The

group is preferably a group in which a carbonyl group with one aforementioned "C_1-C_4 alkylamino group" bonded thereto is bonded to an oxygen atom (mono-(C_1-C_4 alkyl)aminocarbonyloxy group), more preferably a methylaminocarbonyloxy group or ethylaminocarbonyloxy group (mono-(C_1-C_2 alkyl)aminocarbonyloxy group), and still more preferably a methylaminocarbonyloxy group.

The "di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group" in the present invention is a group in which a carbonyl group with one aforementioned "di-(C_1-C_6 alkyl)amino group" bonded thereto is bonded to an oxygen atom. Examples of such a group include a dimethylaminocarbonyloxy group, diethylaminocarbonyloxy group, dipropylaminocarbonyloxy group, diisopropylaminocarbonyloxy group, dibutylaminocarbonyloxy group, N-ethyl-N-methylaminocarbonyloxy group, N-methyl-N-propylaminocarbonyloxy group, N-isopropyl-N-methylaminocarbonyloxy group, N-butyl-N-methylaminocarbonyloxy group, N-isobutyl-N-methylaminocarbonyloxy group, N-methyl-N-pentylaminocarbonyloxy group and N-ethyl-N-isopentylaminocarbonyloxy group. The group is preferably a group in which a carbonyl group with one aforementioned "di-(C_1-C_4 alkyl)amino group" bonded thereto is bonded to an oxygen atom (di-(C_1-C_4 alkyl)aminocarbonyloxy group), more preferably a dimethylaminocarbonyloxy group, diethylaminocarbonyloxy group or N-ethyl-N-methylaminocarbonyloxy group (di-(C_1-C_2 alkyl)aminocarbonyloxy group), and still more preferably a dimethylaminocarbonyloxy group.

The "mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group" in the present invention is a group in which a carbonyl group with one aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group. Examples of such a group include an acetamide group, ethylcarbonylamino group, propylcarbonylamino group, isopropylcarbonylamino group, butylcarbonylamino group, isobutylcarbonylamino group, s-butylcarbonylamino group, t-butylcarbonylamino group,

pentylcarbonylamino group and 2-ethylbutylcarbonylamino group. The group is preferably a group in which a carbonyl group with one aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group (mono-C_2-C_5 alkylcarbonylamino group), more preferably an acetamide group or ethylcarbonylamino group (mono-C_2-C_3 alkylcarbonylamino group), and still more preferably an acetamide group.

The "mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group" in the present invention is a group in which a sulfonyl group with one aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group. Examples of such a group include a methylsulfonylamino group, ethylsulfonylamino group, propylsulfonylamino group, isopropylsulfonylamino group, butylsulfonylamino group, t-butylsulfonylamino group and 2-ethylbutylsulfonylamino group. The group is preferably a group in which a sulfonyl group with one aforementioned "C_1-C_4 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group (mono-C_1-C_4 alkylsulfonylamino group), more preferably a methylsulfonylamino group or ethylsulfonylamino group (mono-C_1-C_2 alkylsulfonylamino group), and still more preferably a methylsulfonylamino group.

The "C_3-C_6 cycloalkyl group" in the present invention is a cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group or cyclohexyl group, and preferably a cyclopropyl group.

The "C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a" in the present invention is the aforementioned "C_6-C_{10} aryl group" which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a. The group preferably represents a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group a, more preferably represents a phenyl group substituted with one to five group(s)

281

independently selected from Substituent Group e or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group e, still more preferably represents a phenyl group substituted at the 2- and 6-positions with C_1-C_3 alkyl groups and further substituted at the 3-, 4- and/or 5-position(s) with one to three group(s) independently selected from a C_1-C_3 alkyl group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group and a phenylsulfonylamino group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- or 4-position with one group selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group and a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 3-positions or at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and a phenylmethyloxy group substituted with one group selected from a fluorine atom and a chlorine atom; or a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- and 4-positions with three groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group and a C_2-C_6 alkynyloxy group, particularly preferably represents a phenyl group substituted at the 5- and 6-positions with methyl groups and further substituted at the 2- and 3-positions with C_1-C_3 alkyl groups; a phenyl group which is substituted at the

2- and 6-positions with methyl groups, is further substituted at the 4-position with one group selected from a 2-butynyloxy group, a 2-pentynyloxy group, a (2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino group and a (2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonylamino group, and may be still further substituted at the 3-position with a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- or 3-position with one group selected from a methyl group and an ethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 4-position with one group selected from a fluorine atom, a 4-chlorophenyloxy group, a 3-chlorophenyloxy group, a 2,4-dichlorophenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a 4-fluorophenylmethyloxy group, a 3-fluorophenylmethyloxy group, a 3-chlorophenylmethyloxy group and a 2,4-difluorophenylmethyloxy group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group; or a 1-naphthyl group which is substituted at the 2- and 3-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group and may be further substituted at the 4-position with a methyl group, and most preferably represents a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group.

The "C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a" in the present invention also preferably represents a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group, more preferably represents a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and further substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and still more preferably represents a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and further

substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom.

The "heterocyclic group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group b" in the present invention is the aforementioned "heterocyclic group" which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group b. The group preferably represents a pyridyl group, 1,3-benzodioxolanyl group or 1,4-benzodioxanyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group b.

The "phenyl group fused with C_3-C_6 cycloalkane which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group b" in the present invention is the aforementioned "phenyl group fused with C_3-C_6 cycloalkane" which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group b. The group preferably represents a 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl group or 2,3-dihydro-1H-indan-4-yl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group b.

The "C_1-C_6 alkyl group substituted with one group selected from Substituent Group c" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" substituted with one group selected from Substituent Group c. The group is preferably a cyclopropylmethyl group.

The "phenyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenyloxy group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group, more

preferably a phenyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, and still more preferably a 4-chlorophenyloxy group, 3-chlorophenyloxy group or 2,4-dichlorophenyloxy group.

The "phenylthio group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenylthio group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylthio group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenyloxymethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenyloxymethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenyloxymethyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenylmethyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenylmethyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylmethyloxy group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group, more preferably a phenylmethyloxy group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl

group or a phenylmethyloxy group substituted with one group selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and still more preferably a phenylmethyloxy group, 4-fluorophenylmethyloxy group, 3-fluorophenylmethyloxy group, 3-chlorophenylmethyloxy group or 2,4-difluorophenylmethyloxy group.

The "phenylthiomethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenylthiomethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylthiomethyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenyloxycarbonyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenyloxycarbonyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenyloxycarbonyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenylcarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenylcarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylcarbonylamino group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention

is a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group, more preferably a phenylsulfonylamino group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group or a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, and still more preferably a (2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino group or (2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonylamino group.

The "phenylaminocarbonyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenylaminocarbonyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylaminocarbonyloxy group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenyloxycarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenyloxycarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenyloxycarbonylamino group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "phenylaminocarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d" in the present invention is a phenylaminocarbonylamino group which may be substituted with one

to five group(s) independently selected from Substituent Group d. The group is preferably a phenylaminocarbonylamino group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group.

The "C_1-C_6 alkyl group substituted with one carboxyl group" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" substituted with one carboxyl group. The group is preferably a 2-carboxyethyl group.

The "C_1-C_6 alkyl group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarboxyl group" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group" substituted with one aforementioned "C_2-C_7 alkoxycarboxyl group". The group is preferably a 2-(methoxycarbonyl)ethyl group.

The "C_1-C_6 alkoxy group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarboxyl group" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkoxy group" substituted with one aforementioned "C_2-C_7 alkoxycarboxyl group". The group is preferably a 2-(methoxycarbonyl)ethoxy group.

The "C_1-C_6 alkoxy group substituted with one di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group" in the present invention is the aforementioned "C_1-C_6 alkoxy group" substituted with one aforementioned "di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group". The group is preferably a 2-(dimethylaminocarbonyl)ethoxy group.

In the present invention, the general formula (I) is preferably the general formula (Ia).

In the present invention, X is preferably an oxygen atom or a group represented by the formula =N-O-R^5 (wherein R^5 is preferably a methyl group, an ethyl group, a propyl group, a 2-propenyl group or a cyclopropylmethyl group), and X is more preferably an oxygen atom.

In the present invention, R^1 is preferably a hydrogen atom.

288

In the present invention, R^2 is preferably a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group or a difluoromethyl group, and R^2 is more preferably a methyl group.

In the present invention, R^3 is preferably a hydrogen atom.

In the present invention, R^4 is preferably a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group a, R^4 is more preferably a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group e or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group e, R^4 is still more preferably a phenyl group substituted at the 2- and 6-positions with C_1-C_3 alkyl groups and further substituted at the 3-, 4- and/or 5-position(s) with one to three group(s) independently selected from a C_1-C_3 alkyl group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group and a phenylsulfonylamino group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- or 4-position with one group selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group and a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 3-positions or at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a

C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and a phenylmethyloxy group substituted with one group selected from a fluorine atom and a chlorine atom; or a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- and 4-positions with three groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group and a C_2-C_6 alkynyloxy group, R^4 is particularly preferably a phenyl group substituted at the 5- and 6-positions with methyl groups and further substituted at the 2- and 3-positions with C_1-C_3 alkyl groups; a phenyl group which is substituted at the 2- and 6-positions with methyl groups, is further substituted at the 4-position with one group selected from a 2-butynyloxy group, a 2-pentynyloxy group, a (2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino group and a (2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonylamino group, and may be still further substituted at the 3-position with a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- or 3-position with one group selected from a methyl group and an ethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 4-position with one group selected from a fluorine atom, a 4-chlorophenyloxy group, a 3-chlorophenyloxy group, a 2,4-dichlorophenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a 4-fluorophenylmethyloxy group, a 3-fluorophenylmethyloxy group, a 3-chlorophenylmethyloxy group and a 2,4-difluorophenylmethyloxy group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group; or a 1-naphthyl group which is substituted at the 2- and 3-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group and may be further substituted at the 4-position with a methyl group, and R^4 is most preferably a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group.

In the present invention, R^4 is also preferably a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group, R^4 is more preferably a 1-

naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom, and R^4 is still more preferably a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom.

In the present invention, n is preferably 1.

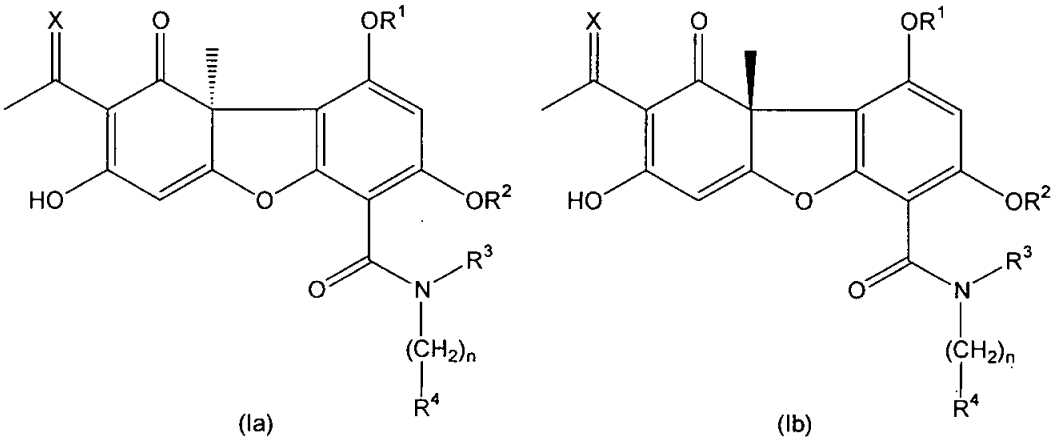
The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof includes all isomers (such as a keto-enol isomer, a diastereomer, an optical isomer and a rotamer).

The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof has an asymmetric carbon atom in its molecule and therefore has various isomers. These isomers and isomer mixtures of the compound of the present invention are all represented by a single formula, specifically, the general formula (I). Accordingly, the present invention includes all of these isomers and mixtures of these isomers at any ratio.

The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof has a double bond in its molecule and therefore has various geometric isomers. These isomers and isomer mixtures of the compound of the present invention are all represented by a single formula, specifically, the general formula (I). Accordingly, the present invention includes all of these isomers and mixtures of these isomers at any ratio.

The aforementioned stereoisomer can be obtained by synthesizing the compound of the present invention using a stereospecific raw material compound or using an asymmetric synthesis or asymmetric induction technique or by isolating the synthesized compound of the present invention by a common optical resolution or separation method if desired.

A cercosporamide derivative having the general formula (Ia), a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof is more preferable than a cercosporamide derivative having the general formula (Ib), a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof.



The "pharmacologically acceptable salt thereof" represents a salt that can be obtained by reacting a cercosporamide derivative having the general formula (I) having a basic group such as an amino group with an acid or reacting a derivative having an acidic group such as a carboxyl group with a base.

Preferable examples of the salt based on a basic group include hydrohalides such as hydrofluorides, hydrochlorides, hydrobromides and hydroiodides; inorganic acid salts such as nitrates, perchlorates, sulfates and phosphates; alkyl sulfonates such as methanesulfonates and ethanesulfonates; halogenated alkyl sulfonates such as trifluoromethanesulfonates; aryl sulfonates such as benzenesulfonates and p-toluenesulfonates; and organic acid salts such as acetates, malates, fumarates,

succinates, citrates, ascorbates, tartrates, oxalates and maleates. Hydrohalides, inorganic acid salts or organic acid salts are most preferable.

On the other hand, preferable examples of the salt based on an acidic group include alkaline metal salts such as sodium salts, potassium salts and lithium salts; alkaline earth metal salts such as calcium salts and magnesium salts; and metal salts such as aluminum salts and iron salts. Alkaline metal salts are most preferable.

The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof may absorb moisture or adsorb water to form a hydrate when left to stand in the air or in a purification or preparation step, and such a hydrate is also included in the salt of the present invention.

The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof may absorb some other solvent to form a solvate, and such a solvate is also included in the salt of the present invention.

The aforementioned "ester" refers to an ester of the compound (I) of the present invention having a hydroxy group which can be esterified. Such an ester may be an "ester of a hydroxy group" which refers to an ester in which an ester residue is a "general protecting group" or a "protecting group that can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis". The ester preferably refers to an ester in which an ester residue is a "protecting group that can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis".

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

Preferable examples of the "general protecting group" for the "ester of a hydroxy group" include "alkylcarbonyl groups" such as formyl group, alkanoyl

groups such as 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, icosanoyl and henicosanoyl, halogenated alkylcarbonyl groups such as chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl and trifluoroacetyl, alkoxyalkylcarbonyl groups such as methoxyacetyl, and unsaturated alkylcarbonyl groups such as acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl and (E)-2-methyl-2-butenoyl (preferably the aforementioned "C_2-C_7 alkylcarbonyl groups"); "arylcarbonyl groups" such as arylcarbonyl groups such as benzoyl, α-naphthoyl and β-naphthoyl, halogenated arylcarbonyl groups such as 2-bromobenzoyl and 4-chlorobenzoyl, C_1-C_6 alkylated arylcarbonyl groups such as 2,4,6-trimethylbenzoyl and 4-toluoyl, C_1-C_6 alkoxylated arylcarbonyl groups such as 4-anisoyl, nitrated arylcarbonyl groups such as 4-nitrobenzoyl and 2-nitrobenzoyl, C_2-C_7 alkoxycarbonylated arylcarbonyl groups such as 2-(methoxycarbonyl)benzoyl and arylated arylcarbonyl groups such as 4-phenylbenzoyl; "alkoxycarbonyl groups" such as the aforementioned "C_2-C_7 alkoxycarbonyl groups" and C_2-C_7 alkoxycarbonyl groups substituted with halogen or a tri-(C_1-C_6 alkyl)silyl group such as 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and 2-trimethylsilylethoxycarbonyl; "tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl groups" such as tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl and 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl; "tetrahydrofuranyl or tetrahydrothiofuranyl groups" such as tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrothiofuran-2-yl; "silyl groups" such as tri-(C_1-C_6 alkyl)silyl groups such as trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyl-di-t-

butylsilyl and triisopropylsilyl and (C_1-C_6 alkyl)diarylsilyl or di-(C_1-C_6 alkyl)arylsilyl groups such as diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl and phenyldiisopropylsilyl; "alkoxymethyl groups" such as C_1-C_6 alkoxymethyl groups such as methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl and t-butoxymethyl, C_1-C_6 alkoxy C_1-C_6 alkoxymethyl groups such as 2-methoxyethoxymethyl and C_1-C_6 halogenated alkoxymethyl groups such as 2,2,2-trichloroethoxymethyl and bis(2-chloroethoxy)methyl; "substituted ethyl groups" such as C_1-C_6 alkoxyethyl groups such as 1-ethoxyethyl and 1-(isopropoxy)ethyl and halogenated ethyl groups such as 2,2,2-trichloroethyl; "aralkyl groups" such as C_1-C_6 alkyl groups substituted with one to three aryl group(s) such as benzyl, α-naphthylmethyl, β-naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, α-naphthyldiphenylmethyl and 9-anthrylmethyl and C_1-C_6 alkyl groups substituted with one to three aryl group(s) having an aryl ring substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, nitro, halogen or cyano such as 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl and 4-cyanobenzyl; "alkenyloxycarbonyl groups" such as vinyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl; and "aralkyloxycarbonyl groups" having an aryl ring which may be substituted with 1 or 2 C_1-C_6 alkoxy or nitro group(s) such as benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl. Alkylcarbonyl groups, silyl groups or aralkyl groups are preferable.

The "protecting group that can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis" refers to a protecting group cleaved in the human body by a biological method such as hydrolysis to produce a free acid or a salt thereof. Whether or not the compound is such a derivative can be determined by administering the compound to an experimental animal such as a rat or mouse by intravenous injection and then

examining the body fluid of the animal to detect the original compound or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Preferable examples of the "protecting group that can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis" for the "ester of a hydroxy group" include 1-(acyloxy) "C_1-C_6 alkyl groups" such as 1-formyloxy "C_1-C_6 alkyl groups" or 1-("alkylcarbonyl"oxy) "C_1-C_6 alkyl groups" such as formyloxymethyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxy methyl, 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 and 1-pivaloyloxyhexyl, 1-("cycloalkyl"carbonyloxy) "C_1-C_6 alkyl groups" such as cyclopentylcarbonyloxymethyl, cyclohexylcarbonyloxymethyl, 1-cyclopentylcarbonyloxyethyl, 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1-cyclopentylcarbonyloxypropyl, 1-cyclohexylcarbonyloxypropyl, 1-cyclopentylcarbonyloxybutyl and 1-cyclohexylcarbonyloxybutyl and 1-("arylcarbonyl"oxy) "C_1-C_6 alkyl groups" such as benzoyloxymethyl; "carbonyloxy C_1-C_6 alkyl groups" such as (C_2-C_7 alkoxycarbonyloxy)alkyl groups such as 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-(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 and 1-(ethoxycarbonyloxy)hexyl; and oxodioxolenylmethyl groups such as (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 and (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl; "phthalidyl groups" such as phthalidyl, dimethylphthalidyl, and dimethoxyphthalidyl; "alkylcarbonyl groups"; "arylcarbonyl groups" such as arylcarbonyl groups such as benzoyl, α-naphthoyl and β-naphthoyl, halogenated arylcarbonyl groups such as 2-bromobenzoyl and 4-chlorobenzoyl, C_1-C_6 alkylated arylcarbonyl groups such as 2,4,6-trimethylbenzoyl and 4-toluoyl, C_1-C_6 alkoxylated arylcarbonyl groups such as 4-anisoyl, nitrated

297

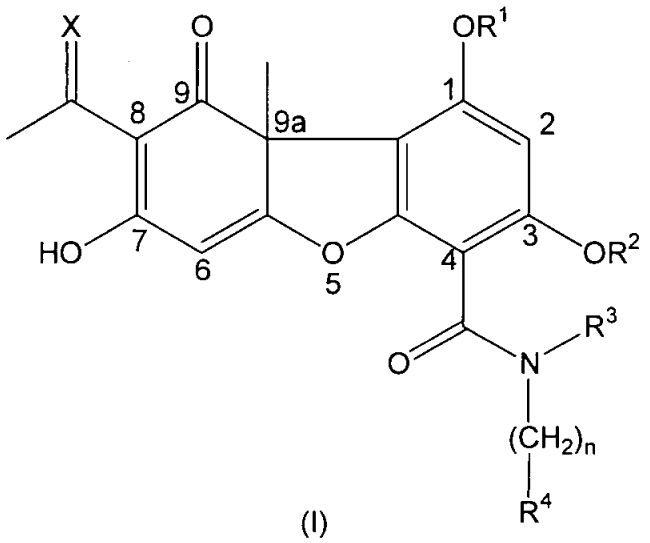
arylcarbonyl groups such as 4-nitrobenzoyl and 2-nitrobenzoyl, C_2-C_7 alkoxycarbonylated arylcarbonyl groups such as 2-(methoxycarbonyl)benzoyl and arylated arylcarbonyl groups such as 4-phenylbenzoyl; "succinic acid half ester salt residues"; "phosphoric acid ester salt residues"; "ester-forming residues of amino acids"; a "carbamoyl group"; a "carbamoyl group substituted with 1 or 2 C_1-C_6 alkyl groups"; and "1-(acyloxy)alkyloxycarbonyl groups" such as pivaloyloxymethyloxycarbonyl.

Methods for selecting and producing the "ester of a hydroxy group" compound having a "protecting group that can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis" are described in Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 and Iyakuhin No Kaihatsu (Development of Drugs), Vol. 7, Bunshi Sekkei (Molecular Design), Hirokawa Publishing Company 1990, for example. Examples of the present compound include acetates, pivaloates and benzoates.

The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof is preferably the cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Positions in the compound having the general formula (I) according to the present invention are numbered as follows.

298



(I)

Specific examples of the compound having the general formula (I) according to the present invention include the compounds shown in the following Tables 1 to 3; however, the present invention is not limited to these groups.

The abbreviations in the following Tables 1 to 3 are as follows. Specifically,

Me represents a methyl group,

Et represents an ethyl group,

nPr represents an n-propyl group,

iPr represents an isopropyl group,

cPr represents a cyclopropyl group,

nBu represents an n-butyl group,

Ph represents a phenyl group,

1-Naph represents a 1-naphthyl group,

4-F-C_6H_4 represents a 4-fluorophenyl group,

2,3-di-F-C_6H_3 represents a 2,3-difluorophenyl group,

2,4-di-Me-1-Naph represents a 2,4-dimethyl-1-naphthyl group,

2-Et-4-Me-1-Naph represents a 2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl group,

3-F-2-Me-1-Naph represents a 3-fluoro-2-methyl-1-naphthyl group,

299

4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-C_6H_4 represents a 4-(2,4-dichlorophenyl)sulfonylaminophenyl group,

2,3,4-tri-F-C_6H_2 represents a 2,3,4-trifluorophenyl group,

3-Cl-2,6-di-F-C_6H_2 represents a 3-chloro-2,6-difluorophenyl group,

2,3,4,6-tetra-F-C_6H represents a 2,3,4,6-tetrafluorophenyl group,

4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H represents a 4-(2,4-dichlorophenyl)methyloxy-2,3,6-trimethylphenyl group,

2,3,4,5,6-pent-F-C_6 represents a 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl group,

2-($CH{=}CH_2$)-1-Naph represents a 2-vinyl-1-naphthyl group,

CC represents a carbon-carbon triple bond,

4-Py represents a 4-pyridyl group,

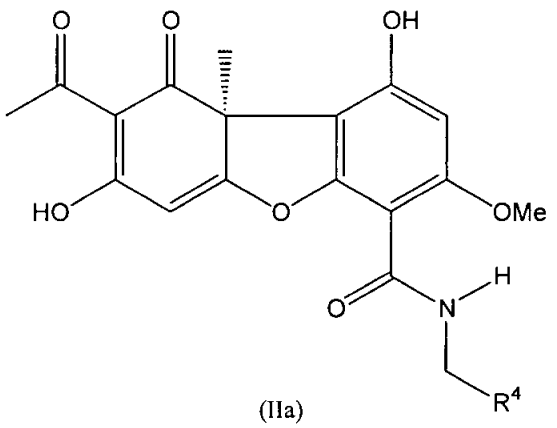
Ph(A) represents a 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl group,

Ph(B) represents a 2,3-dihydro-1H-indan-4-yl group,

Ph(C) represents a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl group, and

Ph(D) represents a 1,3-benzodioxolan-4-yl group.

(Table 1)



(IIa)

300

Compound No.	R^4
1-1	C_6H_5
1-2	4-F-C_6H_4
1-3	3-F-C_6H_4
1-4	2-F-C_6H_4
1-5	4-Cl-C_6H_4
1-6	3-Cl-C_6H_4
1-7	2-Cl-C_6H_4
1-8	4-Br-C_6H_4
1-9	3-Br-C_6H_4
1-10	2-Br-C_6H_4
1-11	4-Me-C_6H_4
1-12	3-Me-C_6H_4
1-13	2-Me-C_6H_4
1-14	4-Et-C_6H_4
1-15	3-Et-C_6H_4
1-16	2-Et-C_6H_4
1-17	4-OMe-C_6H_4
1-18	3-OMe-C_6H_4
1-19	2-OMe-C_6H_4
1-20	4-OEt-C_6H_4
1-21	3-OEt-C_6H_4
1-22	2-OEt-C_6H_4
1-23	4-OPh-C_6H_4
1-24	3-OPh-C_6H_4
1-25	2-OPh-C_6H_4
1-26	4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-C_6H_4
1-27	2, 3-di-F-C_6H_3
1-28	2, 4-di-F-C_6H_3
1-29	2, 5-di-F-C_6H_3
1-30	2, 6-di-F-C_6H_3
1-31	3, 4-di-F-C_6H_3
1-32	3, 5-di-F-C_6H_3
1-33	2, 3-di-Cl-C_6H_3
1-34	2, 4-di-Cl-C_6H_3
1-35	2, 5-di-Cl-C_6H_3

301

1-36	2,6-di-Cl-C_6H_3
1-37	3,4-di-Cl-C_6H_3
1-38	3,5-di-Cl-C_6H_3
1-39	2,3-di-Me-C_6H_3
1-40	2,4-di-Me-C_6H_3
1-41	2,5-di-Me-C_6H_3
1-42	2,6-di-Me-C_6H_3
1-43	3,4-di-Me-C_6H_3
1-44	3,5-di-Me-C_6H_3
1-45	2-Cl-3-F-C_6H_3
1-46	3-Cl-2-F-C_6H_3
1-47	2-Br-3-F-C_6H_3
1-48	3-Br-2-F-C_6H_3
1-49	2-F-3-Me-C_6H_3
1-50	3-F-2-Me-C_6H_3
1-51	2-Cl-3-Me-C_6H_3
1-52	3-Cl-2-Me-C_6H_3
1-53	2-I-3-Me-C_6H_3
1-54	3-I-2-Me-C_6H_3
1-55	2-F-5-NO_2-C_6H_3
1-56	5-F-2-NO_2-C_6H_3
1-57	2,3,4-tri-F-C_6H_2
1-58	2,3,5-tri-F-C_6H_2
1-59	2,3,6-tri-F-C_6H_2
1-60	2,4,5-tri-F-C_6H_2
1-61	2,4,6-tri-F-C_6H_2
1-62	2,3,4-tri-Me-C_6H_2
1-63	2,3,5-tri-Me-C_6H_2
1-64	2,3,6-tri-Me-C_6H_2
1-65	2,4,5-tri-Me-C_6H_2
1-66	2,4,6-tri-Me-C_6H_2
1-67	2,3,6-tri-Et-C_6H_2
1-68	2,4,6-tri-Et-C_6H_2
1-69	3-Cl-2,6-di-F-C_6H_2
1-70	2,3-di-F-4-Me-C_6H_2
1-71	2,6-di-Me-4-F-C_6H_2
1-72	6-Cl-2-F-3-Me-C_6H_2
1-73	2,3-di-Me-4-OMe-C_6H_2
1-74	2,5-di-Me-4-OMe-C_6H_2

302

1-75	2, 6-di-Me-4-OnPr-C_6H_2
1-76	2, 6-di-Me-4-(OCH_2-CC-Me)-C_6H_2
1-77	2, 6-di-Me-4-(OCH_2-CC-Et)-C_6H_2
1-78	2, 6-di-Me-4-$NHSO_2$Me-C_6H_2
1-79	2, 6-di-Me-4-$NHSO_2$Et-C_6H_2
1-80	2, 6-di-Me-4-$NHSO_2$nPr-C_6H_2
1-81	4-OCH_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-82	4-OCH_2(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-83	2, 6-di-Me-4-NHCOPh-C_6H_2
1-84	4-NHCO(4-Cl-C_6H_4)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-85	4-NHCO(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-86	4-NHCO(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-87	2, 6-di-Me-4-$NHSO_2$Ph-C_6H_2
1-88	4-$NHSO_2$(4-Cl-C_6H_4)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-89	4-$NHSO_2$(3-Cl-C_6H_4)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-90	4-$NHSO_2$(2-Cl-C_6H_4)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-91	4-$NHSO_2$(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-92	4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-93	4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-5-Me-C_6H_2)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-94	4-CH_2O(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-95	4-CH_2O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-96	4-CH_2O(2, 4-di-Cl-5-Me-C_6H_2)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-97	4-O(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-98	4-O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-99	4-S(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-100	4-S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-101	4-CH_2S(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-102	4-CH_2S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-103	4-CO_2(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-104	4-CO_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-105	4-O(C=O)NH(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-106	4-O(C=O)NH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-107	4-$NHCO_2$(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-108	4-$NHCO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-109	4-NHCONH(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-110	4-NHCONH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
1-111	2, 3, 4, 6-tetra-F-C_6H
1-112	2, 3, 5, 6-tetra-F-C_6H
1-113	2, 3, 4, 6-tetra-Cl-C_6H

303

1-114	2, 3, 5, 6-tetra-Cl-C_6H
1-115	2, 3, 4, 6-tetra-Me-C_6H
1-116	2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6H
1-117	2, 3, 4, 6-tetra-Et-C_6H
1-118	2, 3, 5, 6-tetra-Et-C_6H
1-119	2-Et-3, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-120	3-Et-2, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-121	2-nPr-3, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-122	3-nPr-2, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-123	3-nBu-2, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-124	4-nBu-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-125	2, 3-di-Et-5, 6-di-Me-C_6H
1-126	2, 5-di-Et-3, 6-di-Me-C_6H
1-127	2-Br-3, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-128	3-Br-2, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-129	3-CO_2Me-2, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-130	3-CO_2H-2, 5, 6-tri-Me-C_6H
1-131	4-OH-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-132	4-OnPr-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-133	4-OPh-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-134	4-(OCH_2-CC-Me)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-135	4-(OCH_2-CC-Et)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-136	4-CH_2OH-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-137	4-CH_2OnPr-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-138	4-CH_2OPh-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-139	4-(CH_2OCH_2-CC-Me)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-140	4-(CH_2OCH_2-CC-Et)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-141	4-CO_2Me-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-142	4-O(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-143	4-O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-144	4-S(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-145	4-S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-146	4-CH_2O(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-147	4-CH_2O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-148	4-OCH_2(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-149	4-OCH_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-150	4-CH_2S(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-151	4-CH_2S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-152	4-CO_2(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H

304

1-153 4-CO_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-154 4-NHCO(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-155 4-NHCO(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-156 4-$NHSO_2$(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-157 4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-158 4-O(C=O)NH(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-159 4-O(C=O)NH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-160 4-$NHCO_2$(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-161 4-$NHCO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-162 4-NHCONH(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-163 4-NHCONH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 6-tri-Me-C_6H
1-164 2, 3, 4, 5, 6-pent-F-C_6
1-165 2, 3, 4, 5, 6-pent-Cl-C_6
1-166 2, 3, 4, 5, 6-pent-Me-C_6
1-167 2, 3, 4, 5, 6-pent-Et-C_6
1-168 4-OH-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-169 4-OnPr-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-170 4-OPh-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-171 4-OCH_2Ph-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-172 4-(OCH_2-CC-Me)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-173 4-(OCH_2-CC-Et)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-174 4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-175 4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-176 4-O(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-177 4-O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-178 4-S(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-179 4-S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-180 4-CH_2O(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-181 4-CH_2O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-182 4-OCH_2(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-183 4-OCH_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-184 4-CH_2S(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-185 4-CH_2S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-186 4-CO_2(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-187 4-CO_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-188 4-NHCO(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-189 4-NHCO(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-190 4-$NHSO_2$(2, 4-di-F-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6
1-191 4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 3, 5, 6-tetra-Me-C_6

305

1-192	4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-193	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-194	4-$NHCO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-195	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-196	4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-197	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-198	4-CO_2Me-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-199	1-Naph
1-200	2-Naph
1-201	2-F-1-Naph
1-202	3-F-1-Naph
1-203	4-F-1-Naph
1-204	2-Cl-1-Naph
1-205	3-Cl-1-Naph
1-206	4-Cl-1-Naph
1-207	2-Br-1-Naph
1-208	3-Br-1-Naph
1-209	4-Br-1-Naph
1-210	2-Me-1-Naph
1-211	3-Me-1-Naph
1-212	4-Me-1-Naph
1-213	2-Et-1-Naph
1-214	3-Et-1-Naph
1-215	4-Et-1-Naph
1-216	2-nPr-1-Naph
1-217	3-nPr-1-Naph
1-218	4-nPr-1-Naph
1-219	2-iPr-1-Naph
1-220	3-iPr-1-Naph
1-221	4-iPr-1-Naph
1-222	2-nBu-1-Naph
1-223	3-nBu-1-Naph
1-224	4-nBu-1-Naph
1-225	2-CH_2F-1-Naph
1-226	3-CH_2F-1-Naph
1-227	4-CH_2F-1-Naph
1-228	2-CHF_2-1-Naph
1-229	3-CHF_2-1-Naph
1-230	4-CHF_2-1-Naph

306

1-231	2-CF_3-1-Naph
1-232	3-CF_3-1-Naph
1-233	4-CF_3-1-Naph
1-234	2-CH_2CH_2F-1-Naph
1-235	3-CH_2CH_2F-1-Naph
1-236	4-CH_2CH_2F-1-Naph
1-237	2-CH_2CHF_2-1-Naph
1-238	3-CH_2CHF_2-1-Naph
1-239	4-CH_2CHF_2-1-Naph
1-240	2-CH_2CF_3-1-Naph
1-241	3-CH_2CF_3-1-Naph
1-242	4-CH_2CF_3-1-Naph
1-243	2-CH_2Cl-1-Naph
1-244	3-CH_2Cl-1-Naph
1-245	4-CH_2Cl-1-Naph
1-246	2-$CHCl_2$-1-Naph
1-247	3-$CHCl_2$-1-Naph
1-248	4-$CHCl_2$-1-Naph
1-249	2-CCl_3-1-Naph
1-250	3-CCl_3-1-Naph
1-251	4-CCl_3-1-Naph
1-252	2-CH_2CH_2Cl-1-Naph
1-253	3-CH_2CH_2Cl-1-Naph
1-254	4-CH_2CH_2Cl-1-Naph
1-255	2-CH_2CHCl_2-1-Naph
1-256	3-CH_2CHCl_2-1-Naph
1-257	4-CH_2CHCl_2-1-Naph
1-258	2-CH_2CCl_3-1-Naph
1-259	3-CH_2CCl_3-1-Naph
1-260	4-CH_2CCl_3-1-Naph
1-261	2-$(CH{=}CH_2)$-1-Naph
1-262	3-$(CH{=}CH_2)$-1-Naph
1-263	4-$(CH{=}CH_2)$-1-Naph
1-264	2-$[CH{=}C(CH_3)_2]$-1-Naph
1-265	3-$[CH{=}C(CH_3)_2]$-1-Naph
1-266	4-$[CH{=}C(CH_3)_2]$-1-Naph
1-267	2-OMe-1-Naph
1-268	3-OMe-1-Naph
1-269	4-OMe-1-Naph

307

1-270	2-OEt-1-Naph
1-271	3-OEt-1-Naph
1-272	4-OEt-1-Naph
1-273	2-OnPr-1-Naph
1-274	3-OnPr-1-Naph
1-275	4-OnPr-1-Naph
1-276	2-OiPr-1-Naph
1-277	3-OiPr-1-Naph
1-278	4-OiPr-1-Naph
1-279	2-OnBu-1-Naph
1-280	3-OnBu-1-Naph
1-281	4-OnBu-1-Naph
1-282	2-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph
1-283	3-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph
1-284	4-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph
1-285	2-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph
1-286	3-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph
1-287	4-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph
1-288	2-CH_2OMe-1-Naph
1-289	3-CH_2OMe-1-Naph
1-290	4-CH_2OMe-1-Naph
1-291	2-OH-1-Naph
1-292	3-OH-1-Naph
1-293	4-OH-1-Naph
1-294	2-CO_2H-1-Naph
1-295	3-CO_2H-1-Naph
1-296	4-CO_2H-1-Naph
1-297	2-(C=O)Me-1-Naph
1-298	3-(C=O)Me-1-Naph
1-299	4-(C=O)Me-1-Naph
1-300	2-(C=O)Et-1-Naph
1-301	3-(C=O)Et-1-Naph
1-302	4-(C=O)Et-1-Naph
1-303	2-(C=O)nPr-1-Naph
1-304	3-(C=O)nPr-1-Naph
1-305	4-(C=O)nPr-1-Naph
1-306	2-(C=O)cPr-1-Naph
1-307	3-(C=O)cPr-1-Naph
1-308	4-(C=O)cPr-1-Naph

308

1-309	2-O(C=O)Me-1-Naph
1-310	3-O(C=O)Me-1-Naph
1-311	4-O(C=O)Me-1-Naph
1-312	2-O(C=O)Et-1-Naph
1-313	3-O(C=O)Et-1-Naph
1-314	4-O(C=O)Et-1-Naph
1-315	2-O(C=O)nPr-1-Naph
1-316	3-O(C=O)nPr-1-Naph
1-317	4-O(C=O)nPr-1-Naph
1-318	2-CO_2Me-1-Naph
1-319	3-CO_2Me-1-Naph
1-320	4-CO_2Me-1-Naph
1-321	2-CO_2Et-1-Naph
1-322	3-CO_2Et-1-Naph
1-323	4-CO_2Et-1-Naph
1-324	2-CO_2nPr-1-Naph
1-325	3-CO_2nPr-1-Naph
1-326	4-CO_2nPr-1-Naph
1-327	2-NH_2-1-Naph
1-328	3-NH_2-1-Naph
1-329	4-NH_2-1-Naph
1-330	2-CONHMe-1-Naph
1-331	3-CONHMe-1-Naph
1-332	4-CONHMe-1-Naph
1-333	2-CONHEt-1-Naph
1-334	3-CONHEt-1-Naph
1-335	4-CONHEt-1-Naph
1-336	2-CONMe_2-1-Naph
1-337	3-CONMe_2-1-Naph
1-338	4-CONMe_2-1-Naph
1-339	2-CONEt_2-1-Naph
1-340	3-CONEt_2-1-Naph
1-341	4-CONEt_2-1-Naph
1-342	2-O(C=O)NHMe-1-Naph
1-343	3-O(C=O)NHMe-1-Naph
1-344	4-O(C=O)NHMe-1-Naph
1-345	2-O(C=O)NHEt-1-Naph
1-346	3-O(C=O)NHEt-1-Naph
1-347	4-O(C=O)NHEt-1-Naph

309

1-348	2-O(C=O)NMe_2-1-Naph
1-349	3-O(C=O)NMe_2-1-Naph
1-350	4-O(C=O)NMe_2-1-Naph
1-351	2-O(C=O)NEt_2-1-Naph
1-352	3-O(C=O)NEt_2-1-Naph
1-353	4-O(C=O)NEt_2-1-Naph
1-354	2-NHCOMe-1-Naph
1-355	3-NHCOMe-1-Naph
1-356	4-NHCOMe-1-Naph
1-357	2-NHCOEt-1-Naph
1-358	3-NHCOEt-1-Naph
1-359	4-NHCOEt-1-Naph
1-360	2-$NHSO_2Me$-1-Naph
1-361	3-$NHSO_2Me$-1-Naph
1-362	4-$NHSO_2Me$-1-Naph
1-363	2-$NHSO_2Et$-1-Naph
1-364	3-$NHSO_2Et$-1-Naph
1-365	4-$NHSO_2Et$-1-Naph
1-366	2-CN-1-Naph
1-367	3-CN-1-Naph
1-368	4-CN-1-Naph
1-369	2-NO_2-1-Naph
1-370	3-NO_2-1-Naph
1-371	4-NO_2-1-Naph
1-372	2-$CONH_2$-1-Naph
1-373	3-$CONH_2$-1-Naph
1-374	4-$CONH_2$-1-Naph
1-375	2-$CH_2CH_2CO_2H$-1-Naph
1-376	3-$CH_2CH_2CO_2H$-1-Naph
1-377	2-$CH_2CH_2CH_2CO_2H$-1-Naph
1-378	3-$CH_2CH_2CH_2CO_2H$-1-Naph
1-379	2-$CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph
1-380	3-$CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph
1-381	2-$CH_2CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph
1-382	3-$CH_2CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph
1-383	2-$CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph
1-384	3-$CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph
1-385	2-$CH_2CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph
1-386	3-$CH_2CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph

310

1-387	2-OCH_2CO_2Me-1-Naph
1-388	3-OCH_2CO_2Me-1-Naph
1-389	2-$OCH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph
1-390	3-$OCH_2CH_2CO_2Me$-1-Naph
1-391	2-OCH_2CO_2Et-1-Naph
1-392	3-OCH_2CO_2Et-1-Naph
1-393	2-$OCH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph
1-394	3-$OCH_2CH_2CO_2Et$-1-Naph
1-395	2-OCH_2CONMe_2-1-Naph
1-396	4-OCH_2CONMe_2-1-Naph
1-397	2-$OCH_2CH_2CONMe_2$-1-Naph
1-398	4-$OCH_2CH_2CONMe_2$-1-Naph
1-399	2-OCH_2CONEt_2-1-Naph
1-400	4-OCH_2CONEt_2-1-Naph
1-401	2-$OCH_2CH_2CONEt_2$-1-Naph
1-402	4-$OCH_2CH_2CONEt_2$-1-Naph
1-403	4-OPh-1-Naph
1-404	4-O(4-F-C_6H_4)-1-Naph
1-405	4-O(3-F-C_6H_4)-1-Naph
1-406	4-O(2-F-C_6H_4)-1-Naph
1-407	4-O(4-Cl-C_6H_4)-1-Naph
1-408	4-O(3-Cl-C_6H_4)-1-Naph
1-409	4-O(2-Cl-C_6H_4)-1-Naph
1-410	4-O(4-CF_3-C_6H_4)-1-Naph
1-411	4-O(3-CF_3-C_6H_4)-1-Naph
1-412	4-O(2-CF_3-C_6H_4)-1-Naph
1-413	4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-1-Naph
1-414	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph
1-415	4-O(3-Cl-4-F-C_6H_3)-1-Naph
1-416	4-O(3,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph
1-417	4-SPh-1-Naph
1-418	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph
1-419	4-OCH_2Ph-1-Naph
1-420	4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-1-Naph
1-421	4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-1-Naph
1-422	4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-1-Naph
1-423	4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-1-Naph
1-424	4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-1-Naph
1-425	4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-1-Naph

311

1-426 4-OCH_2(4-CF_3-C_6H_4)-1-Naph
1-427 4-OCH_2(3-CF_3-C_6H_4)-1-Naph
1-428 4-OCH_2(2-CF_3-C_6H_4)-1-Naph
1-429 4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-1-Naph
1-430 4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph
1-431 4-OCH_2(3-Cl-4-F-C_6H_3)-1-Naph
1-432 4-OCH_2(3,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph
1-433 4-$NHSO_2$Ph-1-Naph
1-434 4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naph
1-435 2,3-di-Me-1-Naph
1-436 2,3-di-Et-1-Naph
1-437 2-Et-3-Me-1-Naph
1-438 3-Et-2-Me-1-Naph
1-439 4-OMe-2-Me-1-Naph
1-440 4-OEt-2-Me-1-Naph
1-441 2-Me-4-OnPr-1-Naph
1-442 2-Me-4-(OCH_2-CC-Me)-1-Naph
1-443 4-(OCH_2-CC-Et)-2-Me-1-Naph
1-444 4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-2-Me-1-Naph
1-445 4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-2-Me-1-Naph
1-446 4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-2-Me-1-Naph
1-447 4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2-Me-1-Naph
1-448 4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-2-Me-1-Naph
1-449 4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-2-Me-1-Naph
1-450 2,3,4-tri-Me-1-Naph
1-451 2,3-di-Me-4-OMe-1-Naph
1-452 2,3-di-Me-4-OEt-1-Naph
1-453 2,3-di-Me-4-OnPr-1-Naph
1-454 4-(OCH_2-CC-Me)-2,3-di-Me-1-Naph
1-455 2,3-di-Me-4-(OCH_2-CC-Et)-1-Naph
1-456 2,3-di-Me-4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-1-Naph
1-457 2,3-di-Me-4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-1-Naph
1-458 2,3-di-Me-4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-1-Naph
1-459 4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2,3-di-Me-1-Naph
1-460 4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-2,3-di-Me-1-Naph
1-461 4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-2,3-di-Me-1-Naph
1-462 4-Py
1-463 3-Py
1-464 2-Py

312

1-465	Ph(A)
1-466	Ph(B)
1-467	Ph(C)
1-468	Ph(D)
1-469	5-F-1-Naph
1-470	6-F-1-Naph
1-471	7-F-1-Naph
1-472	8-F-1-Naph
1-473	5-Cl-1-Naph
1-474	6-Cl-1-Naph
1-475	7-Cl-1-Naph
1-476	8-Cl-1-Naph
1-477	5-Br-1-Naph
1-478	6-Br-1-Naph
1-479	7-Br-1-Naph
1-480	8-Br-1-Naph
1-481	5-Me-1-Naph
1-482	6-Me-1-Naph
1-483	7-Me-1-Naph
1-484	8-Me-1-Naph
1-485	5-Et-1-Naph
1-486	6-Et-1-Naph
1-487	7-Et-1-Naph
1-488	8-Et-1-Naph
1-489	4-O(4-Me-C_6H_4)-1-Naph
1-490	4-O(3-Me-C_6H_4)-1-Naph
1-491	4-O(2-Me-C_6H_4)-1-Naph
1-492	2,4-di-Me-1-Naph
1-493	2,4-di-Et-1-Naph
1-494	2-Et-4-Me-1-Naph
1-495	4-Et-2-Me-1-Naph
1-496	2,3-di-F-1-Naph
1-497	2,4-di-F-1-Naph
1-498	2,5-di-F-1-Naph
1-499	2,6-di-F-1-Naph
1-500	2,7-di-F-1-Naph
1-501	2,8-di-F-1-Naph
1-502	3,4-di-F-1-Naph
1-503	3,5-di-F-1-Naph

313

1-504	3, 6-di-F-1-Naph
1-505	3, 7-di-F-1-Naph
1-506	3, 8-di-F-1-Naph
1-507	4, 5-di-F-1-Naph
1-508	4, 6-di-F-1-Naph
1-509	4, 7-di-F-1-Naph
1-510	4, 8-di-F-1-Naph
1-511	5, 7-di-F-1-Naph
1-512	2, 3-di-Cl-1-Naph
1-513	2, 4-di-Cl-1-Naph
1-514	2, 5-di-Cl-1-Naph
1-515	2, 6-di-Cl-1-Naph
1-516	2, 7-di-Cl-1-Naph
1-517	2, 8-di-Cl-1-Naph
1-518	3, 4-di-Cl-1-Naph
1-519	3, 5-di-Cl-1-Naph
1-520	3, 6-di-Cl-1-Naph
1-521	3, 7-di-Cl-1-Naph
1-522	3, 8-di-Cl-1-Naph
1-523	4, 5-di-Cl-1-Naph
1-524	4, 6-di-Cl-1-Naph
1-525	4, 7-di-Cl-1-Naph
1-526	4, 8-di-Cl-1-Naph
1-527	5, 7-di-Cl-1-Naph
1-528	2, 3-di-Br-1-Naph
1-529	2, 4-di-Br-1-Naph
1-530	2, 5-di-Br-1-Naph
1-531	2, 6-di-Br-1-Naph
1-532	2, 7-di-Br-1-Naph
1-533	2, 8-di-Br-1-Naph
1-534	3, 4-di-Br-1-Naph
1-535	3, 5-di-Br-1-Naph
1-536	3, 6-di-Br-1-Naph
1-537	3, 7-di-Br-1-Naph
1-538	3, 8-di-Br-1-Naph
1-539	4, 5-di-Br-1-Naph
1-540	4, 6-di-Br-1-Naph
1-541	4, 7-di-Br-1-Naph
1-542	4, 8-di-Br-1-Naph

1-543	5,7-di-Br-1-Naph
1-544	3-F-2-Me-1-Naph
1-545	4-F-2-Me-1-Naph
1-546	5-F-2-Me-1-Naph
1-547	6-F-2-Me-1-Naph
1-548	7-F-2-Me-1-Naph
1-549	8-F-2-Me-1-Naph
1-550	3-Cl-2-Me-1-Naph
1-551	4-Cl-2-Me-1-Naph
1-552	5-Cl-2-Me-1-Naph
1-553	6-Cl-2-Me-1-Naph
1-554	7-Cl-2-Me-1-Naph
1-555	8-Cl-2-Me-1-Naph
1-556	3-Br-2-Me-1-Naph
1-557	4-Br-2-Me-1-Naph
1-558	5-Br-2-Me-1-Naph
1-559	6-Br-2-Me-1-Naph
1-560	7-Br-2-Me-1-Naph
1-561	8-Br-2-Me-1-Naph
1-562	2-Et-3-F-1-Naph
1-563	2-Et-4-F-1-Naph
1-564	2-Et-5-F-1-Naph
1-565	2-Et-6-F-1-Naph
1-566	2-Et-7-F-1-Naph
1-567	2-Et-8-F-1-Naph
1-568	3-Cl-2-Et-1-Naph
1-569	4-Cl-2-Et-1-Naph
1-570	5-Cl-2-Et-1-Naph
1-571	6-Cl-2-Et-1-Naph
1-572	7-Cl-2-Et-1-Naph
1-573	8-Cl-2-Et-1-Naph
1-574	3-Br-2-Et-1-Naph
1-575	4-Br-2-Et-1-Naph
1-576	5-Br-2-Et-1-Naph
1-577	6-Br-2-Et-1-Naph
1-578	7-Br-2-Et-1-Naph
1-579	8-Br-2-Et-1-Naph
1-580	2-Et-4-F-3-Me-1-Naph
1-581	2-Et-5-F-3-Me-1-Naph

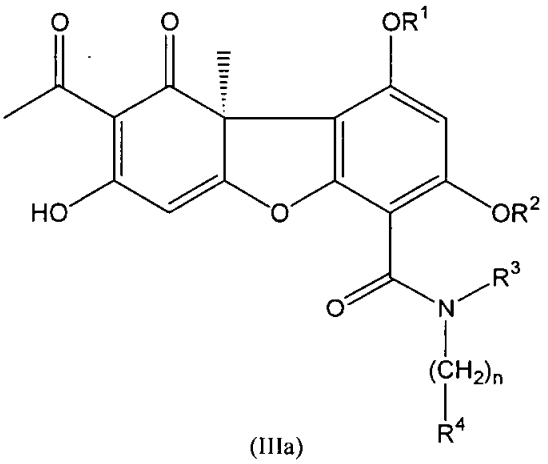
315

1-582	2-Et-6-F-3-Me-1-Naph
1-583	2-Et-7-F-3-Me-1-Naph
1-584	2-Et-8-F-3-Me-1-Naph
1-585	4-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph
1-586	5-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph
1-587	6-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph
1-588	7-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph
1-589	8-Cl-2-Et-3-Me-1-Naph
1-590	4-Br-2-Et-3-Me-1-Naph
1-591	5-Br-2-Et-3-Me-1-Naph
1-592	6-Br-2-Et-3-Me-1-Naph
1-593	7-Br-2-Et-3-Me-1-Naph
1-594	8-Br-2-Et-3-Me-1-Naph
1-595	2,5-di-Me-1-Naph
1-596	2,6-di-Me-1-Naph
1-597	2,7-di-Me-1-Naph
1-598	2,8-di-Me-1-Naph
1-599	2-Et-5-Me-1-Naph
1-600	2-Et-6-Me-1-Naph
1-601	2-Et-7-Me-1-Naph
1-602	2-Et-8-Me-1-Naph
1-603	3,4-di-F-2-Me-1-Naph
1-604	3,5-di-F-2-Me-1-Naph
1-605	3,6-di-F-2-Me-1-Naph
1-606	3,7-di-F-2-Me-1-Naph
1-607	3,8-di-F-2-Me-1-Naph
1-608	4,5-di-F-2-Me-1-Naph
1-609	4,6-di-F-2-Me-1-Naph
1-610	4,7-di-F-2-Me-1-Naph
1-611	4,8-di-F-2-Me-1-Naph
1-612	5,6-di-F-2-Me-1-Naph
1-613	5,7-di-F-2-Me-1-Naph
1-614	5,8-di-F-2-Me-1-Naph
1-615	6,7-di-F-2-Me-1-Naph
1-616	6,8-di-F-2-Me-1-Naph
1-617	7,8-di-F-2-Me-1-Naph
1-618	3,4-di-F-2-Et-1-Naph
1-619	3,5-di-F-2-Et-1-Naph
1-620	3,6-di-F-2-Et-1-Naph

1-621	3,7-di-F-2-Et-1-Naph
1-622	3,8-di-F-2-Et-1-Naph
1-623	4,5-di-F-2-Et-1-Naph
1-624	4,6-di-F-2-Et-1-Naph
1-625	4,7-di-F-2-Et-1-Naph
1-626	4,8-di-F-2-Et-1-Naph
1-627	5,6-di-F-2-Et-1-Naph
1-628	5,7-di-F-2-Et-1-Naph
1-629	5,8-di-F-2-Et-1-Naph
1-630	6,7-di-F-2-Et-1-Naph
1-631	6,8-di-F-2-Et-1-Naph
1-632	7,8-di-F-2-Et-1-Naph
1-633	2-Et-4-F-6-Me-1-Naph
1-634	2-Et-5-F-6-Me-1-Naph
1-635	2-Et-7-F-6-Me-1-Naph
1-636	2-Et-8-F-6-Me-1-Naph
1-637	2-Et-4-F-7-Me-1-Naph
1-638	2-Et-5-F-7-Me-1-Naph
1-639	2-Et-6-F-7-Me-1-Naph
1-640	2-Et-8-F-7-Me-1-Naph
1-641	2-Me-5,6,7-tri-F-1-Naph
1-642	2-Me-5,6,7-tri-Cl-1-Naph
1-643	2-Et-5,6,7-tri-F-1-Naph
1-644	2-Et-5,6,7-tri-Cl-1-Naph

(Table 2)

317



(IIIa)

Compound No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-1	H	H	H	1	C_6H_5
2-2	H	H	H	1	1-Naph
2-3	H	H	H	1	2-Me-1-Naph
2-4	H	H	H	1	2-Et-1-Naph
2-5	H	H	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-6	H	Me	Me	1	C_6H_5
2-7	H	Me	H	2	C_6H_5
2-8	H	Me	Me	2	C_6H_5
2-9	H	Me	Me	1	4-O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-10	H	Me	H	2	4-O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-11	H	Me	Me	2	4-O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-12	H	Me	Me	1	4-S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-13	H	Me	H	2	4-S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-14	H	Me	Me	2	4-S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-15	H	Me	Me	1	4-CH_2O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-16	H	Me	H	2	4-CH_2O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-17	H	Me	Me	2	4-CH_2O(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-18	H	Me	Me	1	4-OCH_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-19	H	Me	H	2	4-OCH_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-20	H	Me	Me	2	4-OCH_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-21	H	Me	Me	1	4-CH_2S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-22	H	Me	H	2	4-CH_2S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-23	H	Me	Me	2	4-CH_2S(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-24	H	Me	Me	1	4-CO_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-25	H	Me	H	2	4-CO_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-26	H	Me	Me	2	4-CO_2(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-27	H	Me	Me	1	4-NHCO(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-28	H	Me	H	2	4-NHCO(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-29	H	Me	Me	2	4-NHCO(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-30	H	Me	Me	1	4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-31	H	Me	H	2	4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-32	H	Me	Me	2	4-$NHSO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-33	H	Me	Me	1	4-O(C=O)NH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-34	H	Me	H	2	4-O(C=O)NH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-35	H	Me	Me	2	4-O(C=O)NH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2

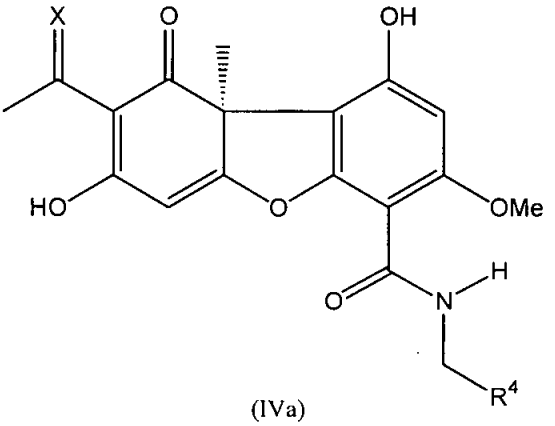
319

2-36	H	Me	Me	1	4-$NHCO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-37	H	Me	H	2	4-$NHCO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-38	H	Me	Me	2	4-$NHCO_2$(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-39	H	Me	Me	1	4-NHCONH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-40	H	Me	H	2	4-NHCONH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-41	H	Me	Me	2	4-NHCONH(2, 4-di-Cl-C_6H_3)-2, 6-di-Me-C_6H_2
2-42	H	Me	Me	1	1-Naph
2-43	H	Me	H	2	1-Naph
2-44	H	Me	Me	2	1-Naph
2-45	H	Me	Me	1	2-F-1-Naph
2-46	H	Me	H	2	2-F-1-Naph
2-47	H	Me	Me	2	2-F-1-Naph
2-48	H	Me	Me	1	2-Cl-1-Naph
2-49	H	Me	H	2	2-Cl-1-Naph
2-50	H	Me	Me	2	2-Cl-1-Naph
2-51	H	Me	Me	1	2-Me-1-Naph
2-52	H	Me	H	2	2-Me-1-Naph
2-53	H	Me	Me	2	2-Me-1-Naph
2-54	H	Me	Me	1	2-Et-1-Naph
2-55	H	Me	H	2	2-Et-1-Naph
2-56	H	Me	Me	2	2-Et-1-Naph
2-57	H	Me	Me	1	3-Me-1-Naph
2-58	H	Me	H	2	3-Me-1-Naph
2-59	H	Me	Me	2	3-Me-1-Naph
2-60	H	Me	Me	1	4-Me-1-Naph
2-61	H	Me	H	2	4-Me-1-Naph
2-62	H	Me	Me	2	4-Me-1-Naph
2-63	H	Me	Me	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-64	H	Me	H	2	2-Et-3-Me-1-Naph
2-65	H	Me	Me	2	2-Et-3-Me-1-Naph
2-66	H	Et	H	1	C_6H_5
2-67	H	Et	H	1	1-Naph
2-68	H	Et	H	1	2-Me-1-Naph
2-69	H	Et	H	1	2-Et-1-Naph
2-70	H	Et	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-71	H	CHF_2	H	1	C_6H_5
2-72	H	CHF_2	H	1	1-Naph
2-73	H	CHF_2	H	1	2-Me-1-Naph
2-74	H	CHF_2	H	1	2-Et-1-Naph

320

2-75	H	CHF_2	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-76	Me	H	H	1	C_6H_5
2-77	Me	H	H	1	1-Naph
2-78	Me	H	H	1	2-Me-1-Naph
2-79	Me	H	H	1	2-Et-1-Naph
2-80	Me	H	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-81	Me	Me	H	1	C_6H_5
2-82	Me	Me	H	1	1-Naph
2-83	Me	Me	H	1	2-Me-1-Naph
2-84	Me	Me	H	1	2-Et-1-Naph
2-85	Me	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-86	Et	Me	H	1	C_6H_5
2-87	Et	Me	H	1	1-Naph
2-88	Et	Me	H	1	2-Me-1-Naph
2-89	Et	Me	H	1	2-Et-1-Naph
2-90	Et	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-91	Et	Et	H	1	C_6H_5
2-92	Et	Et	H	1	1-Naph
2-93	Et	Et	H	1	2-Me-1-Naph
2-94	Et	Et	H	1	2-Et-1-Naph
2-95	Et	Et	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph
2-96	Pr	Me	H	1	C_6H_5
2-97	Pr	Me	H	1	1-Naph
2-98	Pr	Me	H	1	2-Me-1-Naph
2-99	Pr	Me	H	1	2-Et-1-Naph
2-100	Pr	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naph

(Table 3)



(IVa)

322

Compound No.	X	R^4
3-1	MeO-N=	C_6H_5
3-2	MeO-N=	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-3	MeO-N=	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-4	MeO-N=	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-5	MeO-N=	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-6	MeO-N=	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-7	MeO-N=	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-8	MeO-N=	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-9	MeO-N=	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-10	MeO-N=	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-11	MeO-N=	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-12	MeO-N=	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-13	MeO-N=	4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-14	MeO-N=	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-15	MeO-N=	1-Naph
3-16	MeO-N=	2-F-1-Naph
3-17	MeO-N=	2-Cl-1-Naph
3-18	MeO-N=	2-Me-1-Naph
3-19	MeO-N=	2-Et-1-Naph
3-20	MeO-N=	3-Me-1-Naph
3-21	MeO-N=	4-Me-1-Naph
3-22	MeO-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-23	EtO-N=	1-Naph
3-24	EtO-N=	2-Me-1-Naph
3-25	EtO-N=	2-Et-1-Naph
3-26	EtO-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-27	PrO-N=	1-Naph
3-28	PrO-N=	2-Me-1-Naph
3-29	PrO-N=	2-Et-1-Naph
3-30	PrO-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-31	H_2C=CH-CH_2O-N=	C_6H_5
3-32	H_2C=CH-CH_2O-N=	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-33	H_2C=CH-CH_2O-N=	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-34	H_2C=CH-CH_2O-N=	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-35	H_2C=CH-CH_2O-N=	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

323

3-36	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-37	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-38	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-39	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-NHSO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-40	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-41	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-42	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-43	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H$
3-44	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	$4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H$
3-45	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	1-Naph
3-46	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-F-1-Naph
3-47	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Cl-1-Naph
3-48	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Me-1-Naph
3-49	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Et-1-Naph
3-50	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	3-Me-1-Naph
3-51	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-Me-1-Naph
3-52	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Et-3-Me-1-Naph
3-53	$H-CC-CH_2O-N=$	C_6H_5
3-54	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-55	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-56	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-57	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-58	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-59	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-60	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-61	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHSO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-62	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-63	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-64	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-65	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H$
3-66	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H$
3-67	$H-CC-CH_2O-N=$	1-Naph
3-68	$H-CC-CH_2O-N=$	2-F-1-Naph
3-69	$H-CC-CH_2O-N=$	2-Cl-1-Naph
3-70	$H-CC-CH_2O-N=$	2-Me-1-Naph
3-71	$H-CC-CH_2O-N=$	2-Et-1-Naph
3-72	$H-CC-CH_2O-N=$	3-Me-1-Naph
3-73	$H-CC-CH_2O-N=$	4-Me-1-Naph
3-74	$H-CC-CH_2O-N=$	2-Et-3-Me-1-Naph

3-75	Me-CC-CH_2O-N=	1-Naph
3-76	Me-CC-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-77	Me-CC-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-78	Me-CC-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-79	cPr-CH_2O-N=	1-Naph
3-80	cPr-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-81	cPr-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-82	cPr-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-83	Ph-CH_2O-N=	1-Naph
3-84	Ph-CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-85	Ph-CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-86	Ph-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-87	$HOCH_2CH_2O$-N=	1-Naph
3-88	$HOCH_2CH_2O$-N=	2-Me-1-Naph
3-89	$HOCH_2CH_2O$-N=	2-Et-1-Naph
3-90	$HOCH_2CH_2O$-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-91	HO(C=O)CH_2O-N=	1-Naph
3-92	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-93	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-94	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-95	Me(C=O)CH_2O-N=	1-Naph
3-96	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-97	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-98	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-99	MeO(C=O)CH_2O-N=	1-Naph
3-100	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naph
3-101	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naph
3-102	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-103	Me-N=	1-Naph
3-104	Me-N=	2-Me-1-Naph
3-105	Me-N=	2-Et-1-Naph
3-106	Me-N=	2-Et-3-Me-1-Naph
3-107	$PhCH_2$-N=	1-Naph
3-108	$PhCH_2$-N=	2-Me-1-Naph
3-109	$PhCH_2$-N=	2-Et-1-Naph
3-110	$PhCH_2$-N=	2-Et-3-Me-1-Naph

In Tables 1 to 3, a preferable compound is a compound No. 1-1, 1-5, 1-12, 1-23, 1-26, 1-30, 1-36, 1-40, 1-61, 1-64, 1-66, 1-68, 1-71, 1-73, 1-75, 1-76, 1-77, 1-80, 1-81, 1-87, 1-88, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-97, 1-98, 1-105, 1-106, 1-109, 1-111, 1-112, 1-115, 1-116, 1-118, 1-119, 1-121, 1-123, 1-131, 1-132, 1-134, 1-135, 1-138, 1-139, 1-142, 1-143, 1-147, 1-149, 1-156, 1-157, 1-159, 1-162, 1-163, 1-164, 1-166, 1-169, 1-172, 1-173, 1-174, 1-176, 1-177, 1-183, 1-190, 1-191, 1-192, 1-196, 1-197, 1-199, 1-201, 1-202, 1-203, 1-204, 1-205, 1-206, 1-207, 1-209, 1-210, 1-211, 1-212, 1-213, 1-214, 1-222, 1-223, 1-225, 1-228, 1-231, 1-240, 1-261, 1-268, 1-269, 1-270, 1-272, 1-275, 1-276, 1-281, 1-284, 1-287, 1-319, 1-335, 1-339, 1-347, 1-349, 1-353, 1-361, 1-365, 1-401, 1-403, 1-404, 1-406, 1-407, 1-408, 1-409, 1-410, 1-412, 1-413, 1-414, 1-419, 1-420, 1-421, 1-422, 1-423, 1-424, 1-425, 1-426, 1-428, 1-429, 1-430, 1-431, 1-432, 1-433, 1-434, 1-435, 1-436, 1-437, 1-438, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-443, 1-444, 1-445, 1-446, 1-447, 1-448, 1-449, 1-450, 1-453, 1-454, 1-455, 1-456, 1-457, 1-458, 1-459, 1-460, 1-461, 1-465, 1-469, 1-470, 1-471, 1-472, 1-474, 1-475, 1-476, 1-481, 1-482, 1-483, 1-484, 1-492, 1-493, 1-494, 1-496, 1-497, 1-498, 1-499, 1-500, 1-501, 1-544, 1-546, 1-548, 1-550, 1-551, 1-552, 1-553, 1-554, 1-555, 1-562, 1-563, 1-564, 1-565, 1-566, 1-567, 1-568, 1-569, 1-570, 1-571, 1-572, 1-573, 1-580, 1-581, 1-582, 1-583, 1-584, 1-595, 1-596, 1-597, 1-598, 1-599, 1-600, 1-601, 1-602, 2-68, 2-73, 2-89, 2-94, 2-98, 2-99, 3-2, 3-5, 3-14, 3-18, 3-24, 3-28, 3-39, 3-44, 3-48, 3-70, 3-76, 3-80, 3-84, 3-96, 3-100, 3-104 or 3-108,

a more preferable compound is

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,6-trimethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-64),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-N-(mesitylmethyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-66),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,4,6-triethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-68),

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-76),

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-77),

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,6-dimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-81),

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-92),

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-93),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-116),

(9aS)-8-acetyl-N-(2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-119),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-121),

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-134),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-135),

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-139),

(9aS)-8-acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-149),

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-172),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-173),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-199),

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-203),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-chloro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-204),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-210),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-213),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-butyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-222),
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-butyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-223),
(9aS)-8-acetyl-N-{[2-(difluoromethyl)-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-228),
(9aS)-8-acetyl-N-[(4-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-281),
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-284),
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-287),
methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate (compound No. 1-319),
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-phenoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-403),
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-407),
(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-408),

329

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-409),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-414),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-419),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-420),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-421),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-423),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-424),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-426),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-429),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-431),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-({4-[(phenylsulfonyl)amino]-1-naphthyl}methyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-433),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-435),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-437),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-442),

(9aS)-8-acetyl-N-{[2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-443),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-444),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-446),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-448),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-450),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-453),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-454),

(9aS)-8-acetyl-N-{[2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-455),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-492),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-494),

(9aS)-8-acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 2-68),

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 2-73),

(9aS)-N-[4-(but-2-ynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-14),

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-18),

(9aS)-8-[(1E)-N-ethoxyethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-24),

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxyethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-28),

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-39),

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-48),

(9aS)-8-[(1E)-N-(cyclopropylmethoxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-80) or

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-N-methylethaneimidoyl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-104), and

a still more preferable compound is

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-76),

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-77),

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-92),

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-93),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-116),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-121),

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-134),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-135),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-199),

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-203),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-210),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-213),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-407),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-408),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-414),

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-419),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-420),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-421),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-424),

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-429),

335

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-435),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-437),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-450),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-492),

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 2-73),

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-18) or

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 3-39).

In Table 1, a preferable compound is a compound No. 1-492, 1-494, 1-545, 1-546, 1-547, 1-548, 1-549, 1-551, 1-553, 1-554, 1-557, 1-563, 1-566, 1-567, 1-572, 1-597, 1-613, 1-615, 1-628, 1-630, 1-631, 1-632, 1-637, 1-641 or 1-643,

a more preferable compound is

336

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-492),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-494),

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-545),

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-548),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-563),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-566),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-567),

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-572),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2,7-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-597),

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-613),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-628),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-630),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-631),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-632),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-637),

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-641) or

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-643), and

a still more preferable compound is

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-545),

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-548),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-563),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-566),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-567),

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-572),

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-613),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-628),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-630),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-631),

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-632) or

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (compound No. 1-641).

Effect of the Invention

The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof has an excellent hypoglycemic effect and can be used as a medicine for treatment and/or prevention of diabetes (in particular, type II diabetes).

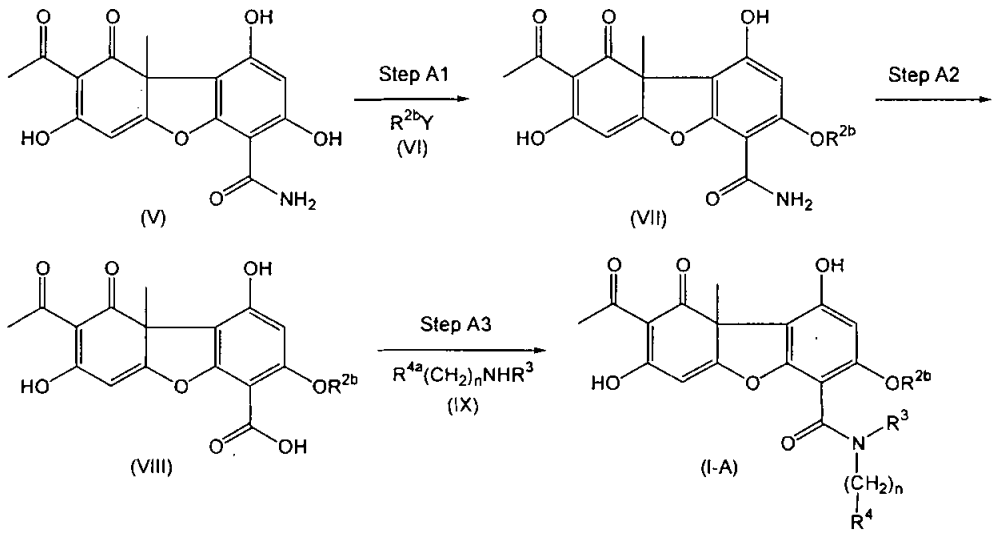
BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The compound having the general formula (I) according to the present invention can be produced according to the method described below.

Method A is a method for producing a compound having the general formula (I-A).

340

Method A



In the present invention, R^3, R^4 and n are as defined above, R^{2b} represents a C_1-C_6 alkyl group or a C_1-C_6 halogenated alkyl group, R^{4a} represents the same group as R^4 except that the amino group, the hydroxyl group and/or the carboxyl group contained in R^4 as a substituent is an amino, hydroxyl and/or carboxyl group which may be protected, and Y represents a halogen atom, a C_1-C_6 alkylsulfonyloxy group, a C_1-C_6 alkoxysulfonyloxy group or a C_6-C_{10} arylsulfonyloxy group (preferably a halogen atom, more preferably a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, and still more preferably a bromine atom or an iodine atom).

The protecting group for the "amino group which may be protected", "hydroxy group which may be protected" and "carboxyl group which may be protected" as defined above for R^{4a} refers to a protecting group that can be cleaved by a chemical method such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis and represents a protecting group generally used in the organic synthesis chemistry (see T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999, for example).

The "protecting group" for the "hydroxy group which may be protected" as defined above for R^{4a} is not particularly limited so long as it is a protecting group for

a hydroxy group used in the field of organic synthesis chemistry; the protecting group is the same as the "general protecting group for an ester of a hydroxy group", for example.

The "protecting group" for the "carboxyl group which may be protected" as defined above for R^{4a} is not particularly limited so long as it is a protecting group for a carboxyl group used in the field of organic synthesis chemistry; the protecting group is a "general protecting group for an ester of a carboxyl group", for example, and is preferably the aforementioned "C_1-C_6 alkyl group"; the aforementioned "C_2-C_6 alkenyl group"; the aforementioned "C_2-C_6 alkynyl group"; the aforementioned "C_1-C_6 halogenated alkyl group"; a hydroxy "C_1-C_6 alkyl group" such as 2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 3,4-dihydroxybutyl or 4-hydroxybutyl; a "C_2-C_7 alkylcarbonyl"-"C_1-C_6 alkyl group" such as acetylmethyl; the aforementioned "aralkyl group"; or the aforementioned "silyl group", and more preferably a C_1-C_6 alkyl group or an aralkyl group.

The "protecting group" for the "amino group which may be protected" as defined above for R^{4a} is not particularly limited so long as it is a protecting group for an amino group used in the field of organic synthesis chemistry; the protecting group is the same "alkylcarbonyl group"; "arylcarbonyl group"; "alkoxycarbonyl group"; "alkenyloxycarbonyl group"; "aralkyloxycarbonyl group"; "silyl group"; or "aralkyl group" as in the aforementioned "general protecting group for an ester of a hydroxy group" or a "substituted methylene group forming a Schiff base" such as N,N-dimethylaminomethylene, benzylidene, 4-methoxybenzylidene, 4-nitrobenzylidene, salicylidene, 5-chlorosalicylidene, diphenylmethylene or (5-chloro-2-hydroxyphenyl)phenylmethylene, for example, and is preferably an alkylcarbonyl group, an arylcarbonyl group or an alkoxycarbonyl group, and most preferably an alkoxycarbonyl group.

Step A1

This step is a step of producing a compound having the general formula (VII).

(i) The case where a compound having the general formula (VI) is a solid or liquid

This step is carried out by reacting a known mycotoxin, cercosporamide (V) [Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol. 56, p.909-910, for example] isolated from the natural environment with a compound having the general formula (VI) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a base in an argon or nitrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; nitro compounds such as nitroethane and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, sulfoxide or nitrile, and more preferably N,N-dimethylformamide or N,N-dimethylacetamide.

Examples of the base used in this step include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride and

potassium hydride; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium t-butoxide and lithium methoxide; and organometallic bases such as butyllithium, lithium diisopropylamide and lithium bis(trimethylsilyl)amide. The base is preferably an alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydride, alkali metal hydroxide or organometallic base, and more preferably sodium carbonate, potassium carbonate or cesium carbonate.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 100°C, and preferably 20°C to 80°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 96 hours, and preferably 2 hours to 72 hours.

(ii) The case where a compound having the general formula (VI) is a gas

This step is carried out by reacting cercosporamide (V) with a compound having the general formula (VI) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a base in an argon or nitrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether,

diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; nitro compounds such as nitroethane and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an ether, nitrile, ketone or halogenated hydrocarbon, and more preferably dichloromethane or 1,2-dichloroethane. A mixed solvent with water (whose mixing ratio is 1:100 to 100:1, and preferably 1:10 to 10:1) may be used as necessary.

Examples of the base used in this step include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride and potassium hydride; and alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide. The base is preferably an alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate or alkali metal hydroxide, and more preferably sodium hydroxide or potassium hydroxide.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 80°C, and preferably 10°C to 50°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 96 hours, and preferably 2 hours to 72 hours.

Step A2

This step is a step of producing a compound having the general formula (VIII).

This step is a step of reacting the compound having the general formula (VII) with sodium nitrite in an inert solvent in the presence of sulfuric acid and is carried out in accordance with the method described in Journal of Organic Chemistry, 1995, Vol. 60, p.7739-7746, for example.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably a hydrocarbon, ether or nitrile, and more preferably dioxane or acetonitrile. A mixed solvent with water (whose mixing ratio is 1:100 to 100:1, and preferably 1:2 to 2:1) may be used as necessary.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -5°C to 80°C, and preferably 0°C to 40°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 24 hours, and preferably 2 hours to 10 hours.

Step A3

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-A) and consists of (i) to (ii).

(i) This step is carried out by reacting the compound having the general formula (VIII) with a compound having the general formula (IX) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a

method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a condensing agent and in the presence or absence of a base.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; nitro compounds such as nitroethane and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, ether or halogenated hydrocarbon, and more preferably N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran or dichloromethane.

Examples of the condensing agent used in this step include 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (T3P), dicyclohexylcarbodiimide (DCCD), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), isobutyl chloroformate (IBCF), 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (CDI), diethylphosphoryl cyanide (DEPC) and diphenylphosphoryl azide (DPPA). The condensing agent may be present together with 1-hydroxybenzotriazole as necessary and is preferably EDCI.

Examples of the base used in this step include N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-

(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The base is preferably triethylamine, diisopropylethylamine or 4-(N,N-dimethylamino)pyridine.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -10°C to 100°C, and preferably 0°C to 50°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 48 hours, and preferably 2 hours to 24 hours.

(ii) This step is carried out by reacting the compound obtained in (i) above with a base in an inert solvent.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; water; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably tetrahydrofuran, dioxane, water or a mixed solvent thereof. A mixed solvent with water has a mixing ratio of 1:100 to 100:1, and preferably 1:10 to 10:1.

Examples of the base used in this step include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide; and alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium t-butoxide and lithium methoxide. The base is preferably an

alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate or alkali metal hydroxide, and more preferably sodium hydroxide or potassium hydroxide.

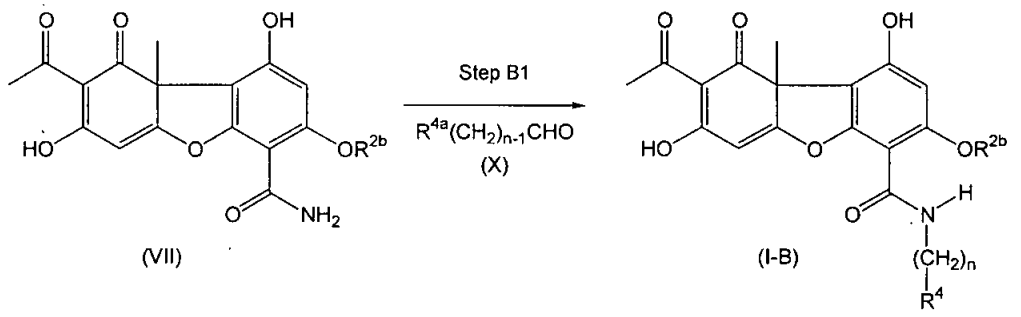
The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -10°C to 100°C, and preferably 0°C to 40°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 72 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction. The deprotection reaction is carried out in accordance with a known method (such as the method described in Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1999, A Wiley-Interscience Publication).

Method B is a method for producing a compound having the general formula (I-B).

Method B



In the present invention, R^4, R^{2b}, R^{4a} and n are as defined above.

Step B1

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-B).

This step is a step of reacting the compound having the general formula (VII) obtained in the above Step A1 of Method A with a compound having the general

379

formula (X) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method and a hydrosilane in an inert solvent in the presence of an acid, and is carried out according to the method described in Tetrahedron Lett. 1999, Vol. 40, p.2295-2298, for example.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably a nitrile, halogenated hydrocarbon or aromatic hydrocarbon, and more preferably acetonitrile, dichloromethane or toluene.

Examples of the acid used in this step include organic sulfonic acids such as methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid and trifluoromethanesulfonic acid; carboxylic acids such as acetic acid, formic acid and trifluoroacetic acid; Lewis acids such as zinc chloride, tin tetrachloride, boron trifluoride and boron tribromide; and acidic ion exchange resins. The acid is preferably a carboxylic acid, and more preferably trifluoroacetic acid.

The hydrosilane used in this step is trichlorosilane, trimethylsilane, triethylsilane, tributylsilane, ethyldimethylsilane, diethylmethylsilane or t-butyldimethylsilane, and preferably triethylsilane.

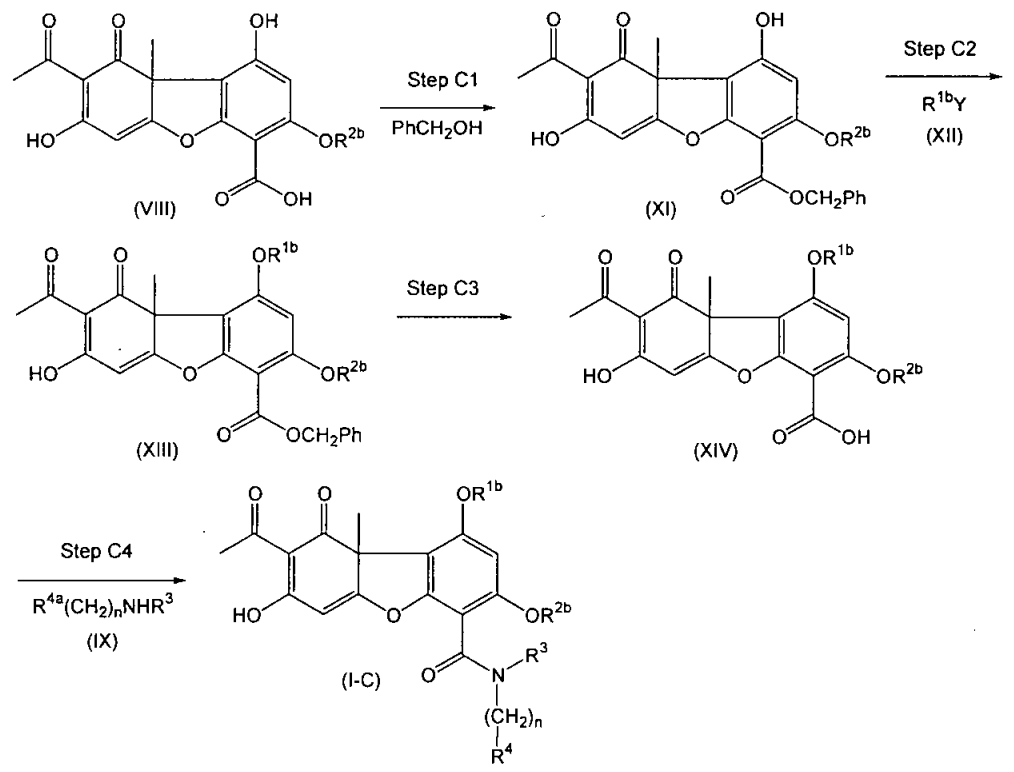
The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 120°C, and preferably 10°C to 110°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 72 hours, and preferably 4 hours to 48 hours.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

Method C is a method for producing a compound having the general formula (I-C).

Method C



In the present invention, R^3, R^4, R^{2b}, R^{4a}, Y and n are as defined above, and R^{1b} represents a C_1-C_6 alkyl group.

Step C1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XI).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (VIII) obtained in the above Step A2 of Method A with benzyl alcohol in an inert solvent in the presence of a base and a condensing agent.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; nitro compounds such as nitroethane and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide or ether, and more preferably N,N-dimethylformamide or tetrahydrofuran.

Examples of the base used in this step include N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

The base is preferably triethylamine, diisopropylethylamine or 4-(N,N-dimethylamino)pyridine.

Examples of the condensing agent used in this step include 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (T3P), dicyclohexylcarbodiimide (DCCD), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), isobutyl chloroformate (IBCF), 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (CDI), diethylphosphoryl cyanide (DEPC) and diphenylphosphoryl azide (DPPA). The condensing agent is preferably DCCD or EDCI, and more preferably EDCI.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -20°C to 100°C, and preferably -10°C to 40°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Step C2

This step is a step of producing a compound having the general formula (XIII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XI) with a compound having the general formula (XII) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a base in an argon or nitrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether,

diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; halogenated hydrocarbons such as 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide or ether, and more preferably N,N-dimethylformamide or tetrahydrofuran.

Examples of the base used in this step include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride and potassium hydride; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide; and organometallic bases such as butyllithium, lithium diisopropylamide and lithium bis(trimethylsilyl)amide. The base is preferably an alkali metal hydride, and more preferably sodium hydride or potassium hydride.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -20°C to 100°C, and preferably -10°C to 50°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Step C3

This step is a step of producing a compound having the general formula (XIV).

This step is carried out by reducing the compound having the general formula (XIII) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an ether, alcohol or ester, and more preferably tetrahydrofuran or ethyl acetate. A mixed solvent with water (whose mixing ratio is 1:100 to 100:1, and preferably 1:10 to 10:1) may be used as necessary.

The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride, palladium (II) iodide, palladium (II) cyanide, palladium (II) nitrate, palladium (II) oxide, palladium (II) sulfate, dichlorobis(acetonitrile)palladium (II), dichlorobis(benzonitrile)palladium (II), dichloro(1,5-cyclooctadiene)palladium (II), acetylacetone palladium (II), palladium (II) sulfide, dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), tetrakis(acetonitrile)palladium (II) tetrafluoroborate or an aryl chloride-palladium dimer, and more preferably palladium-active carbon.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 80°C, and preferably 10°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.1 hour to 48 hours, and preferably 0.5 hour to 24 hours.

Step C4

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-C) and consists of (i) to (ii).

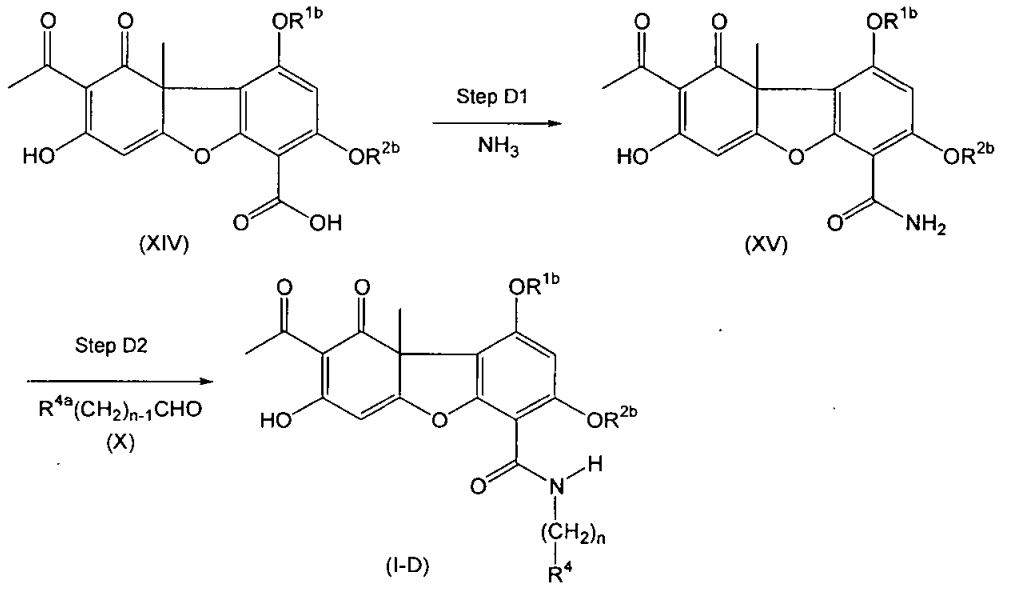
(i) This step is carried out in the same manner as in (i) of the above Step A3 of Method A by reacting the compound having the general formula (XIV) with a compound having the general formula (IX) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a condensing agent.

(ii) This step is carried out in the same manner as in (ii) of the above Step A3 of Method A by reacting the compound obtained in (i) above with a base in an inert solvent.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

Method D is a method for producing a compound having the general formula (I-D).

Method D



In the present invention, R^4, R^{1b}, R^{2b}, R^{4a} and n are as defined above.

Step D1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XV).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XIV) obtained in the above Step C3 of Method C with ammonia in an inert solvent in the presence of a condensing agent and in the presence or absence of a base.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate;

halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, ether or alcohol, and more preferably N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran or i-propanol.

Examples of the condensing agent used in this step include 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (T3P), dicyclohexylcarbodiimide (DCCD), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), isobutyl chloroformate (IBCF), 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (CDI), diethylphosphoryl cyanide (DEPC) and diphenylphosphoryl azide (DPPA). The condensing agent may be present together with 1-hydroxybenzotriazole as necessary and is preferably DCCD or EDCI, and more preferably EDCI.

Examples of the base used in this step include N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The base is preferably triethylamine, diisopropylethylamine or 4-(N,N-dimethylamino)pyridine.

The ammonia used in this step is aqueous ammonia, ammonia gas or a solution of ammonia in isopropanol, for example, and preferably a solution of ammonia in isopropanol.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -20°C to 80°C, and preferably 0°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.2 hour to 12 hours, and preferably 0.5 hour to 6 hours.

Step D2

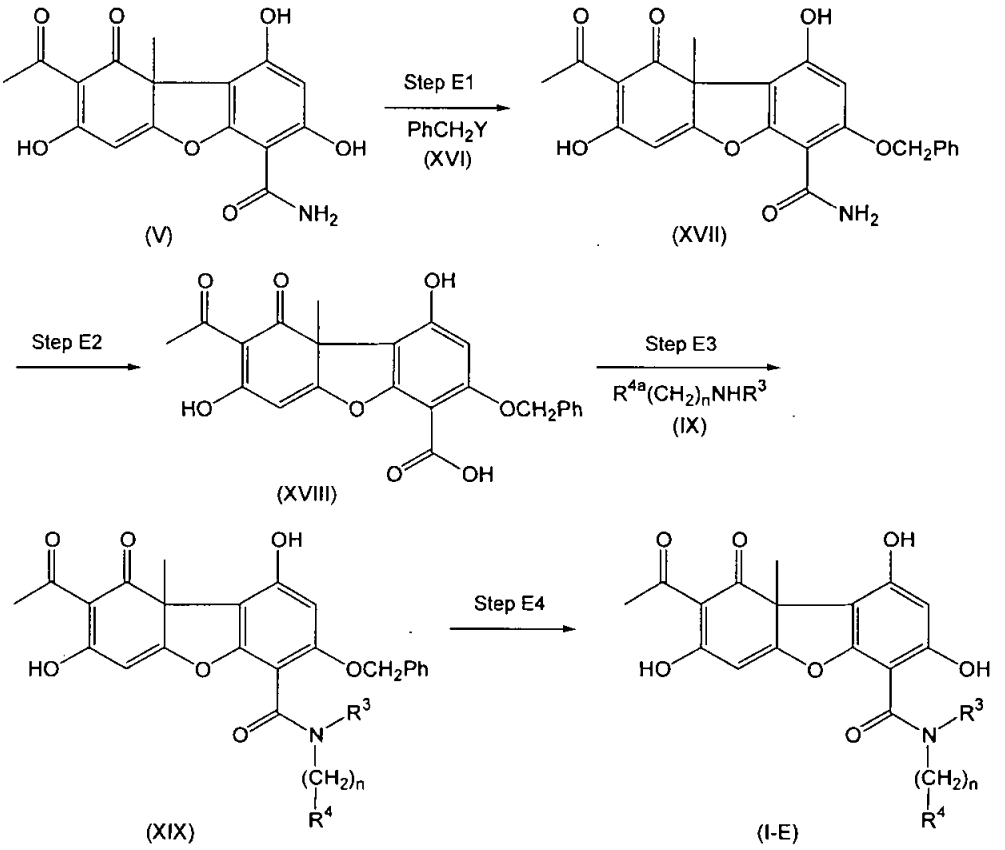
This step is a step of producing a compound having the general formula (I-D).

This step is carried out in the same manner as in the above Step B1 of Method B by reacting the compound having the general formula (XV) with a compound having the general formula (X) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method and a hydrosilane in an inert solvent in the presence of an acid.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

Method E is a method for producing a compound having the general formula (I-E).

Method E



In the present invention, R^3, R^4, R^{4a}, Y and n are as defined above.

Step E1

This step is a step of producing a compound (XVII).

This step is carried out by reacting a known mycotoxin, cercosporamide (V) [Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol. 56, p.909-910, for example] isolated from the natural environment with a compound having the general formula (XVI) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a base in an argon or nitrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane,

hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylpyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; nitro compounds such as nitroethane and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, sulfoxide or nitrile, and more preferably N,N-dimethylformamide.

Examples of the base used in this step include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride and potassium hydride; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium t-butoxide and lithium methoxide; and organometallic bases such as butyllithium, lithium diisopropylamide and lithium bis(trimethylsilyl)amide. The base is preferably an alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydride, alkali metal hydroxide or organometallic base, and more preferably sodium carbonate, potassium carbonate or cesium carbonate.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 100°C, and preferably 20°C to 80°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 96 hours, and preferably 2 hours to 72 hours.

Step E2

This step is a step of producing a compound (XVIII).

This step is carried out in the same manner as in the above Step A2 of Method A by reacting the compound (XVII) with sodium nitrite in an inert solvent in the presence of sulfuric acid.

Step E3

This step is a step of producing a compound having the general formula (XIX) and consists of (i) to (ii).

(i) This step is carried out in the same manner as in (i) of the above Step A3 of Method A by reacting the compound (XVIII) with a compound having the general formula (IX) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a condensing agent and in the presence or absence of a base.

(ii) This step is carried out in the same manner as in (ii) of the above Step A3 of Method A by reacting the compound obtained in (i) above with a base in an inert solvent.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

Step E4

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-E).

This step is carried out by reducing the compound having the general formula (XIX) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an ether, alcohol or ester, and more preferably ethanol or ethyl acetate. A mixed solvent with water (whose mixing ratio is 1:100 to 100:1, and preferably 1:10 to 10:1) may be used as necessary.

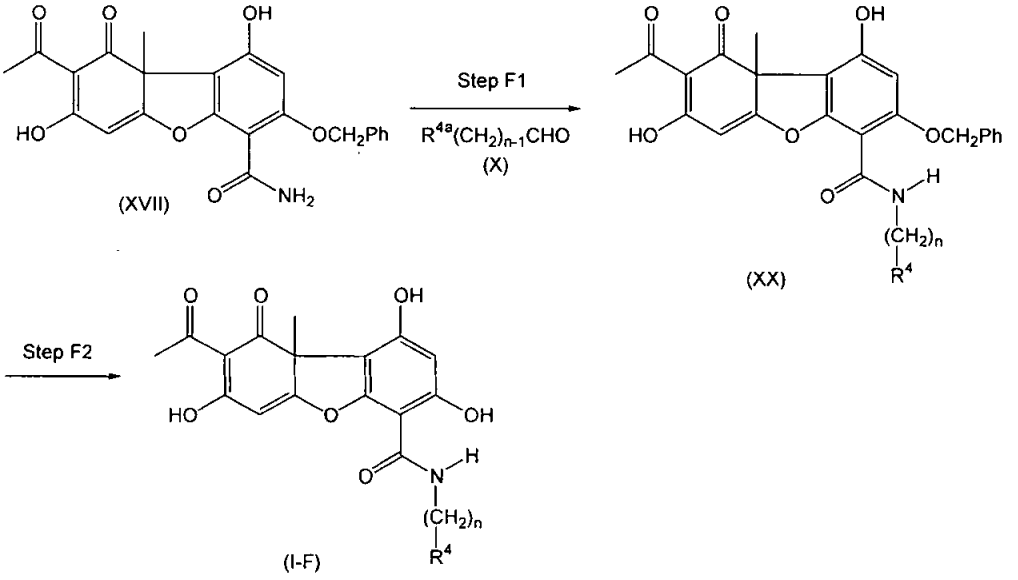
The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride, palladium (II) iodide, palladium (II) cyanide, palladium (II) nitrate, palladium (II) oxide, palladium (II) sulfate, dichlorobis(acetonitrile)palladium (II), dichlorobis(benzonitrile)palladium (II), dichloro(1,5-cyclooctadiene)palladium (II), acetylacetone palladium (II), palladium (II) sulfide, dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), tetrakis(acetonitrile)palladium (II) tetrafluoroborate or an aryl chloride-palladium dimer, and more preferably palladium-active carbon.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 10°C to 80°C, and preferably 20°C to 70°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 36 hours.

Method F is a method for producing a compound having the general formula (I-F).

Method F



In the present invention, R^4, R^{4a} and n are as defined above.

Step F1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XX).

This step is carried out in the same manner as in the above Step B1 of Method B by reacting the compound (XVII) obtained in the above Step E1 of Method E with a compound having the general formula (X) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method and a hydrosilane in an inert solvent in the presence of an acid.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

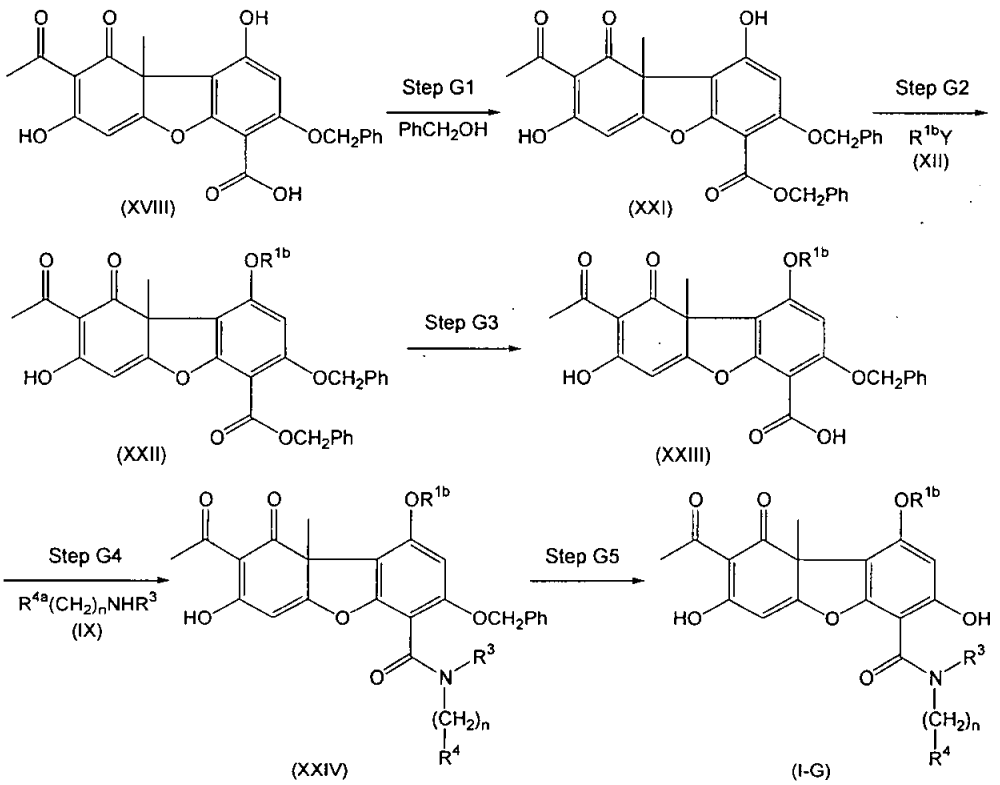
Step F2

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-F).

This step is carried out in the same manner as in the above Step E4 of Method E by reducing the compound having the general formula (XX) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

Method G is a method for producing a compound having the general formula (I-G).

Method G



In the present invention, R^3, R^4, R^{1b}, R^{4a}, Y and n are as defined above.

Step G1

This step is a step of producing a compound (XXI).

This step is carried out in the same manner as in the above Step C1 of Method C by reacting the compound (XVIII) obtained in the above Step E2 of Method E with benzyl alcohol in an inert solvent in the presence of a base and a condensing agent.

Step G2

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXII).

This step is carried out in the same manner as in the above Step C2 of Method C by reacting the compound (XXI) with a compound having the general formula (XII) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a base in an argon or nitrogen atmosphere.

Step G3

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXIII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXII) with a base in an inert solvent.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and water. The inert solvent is preferably an alcohol, ether or water, and more preferably ethanol, tetrahydrofuran or water. A mixed solvent of ethanol with water

or a mixed solvent of tetrahydrofuran with water (whose mixing ratio is 1:100 to 100:1) may be used as necessary.

Examples of the base used in this step include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; and alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide. The base is preferably an alkali metal hydroxide, and more preferably sodium hydroxide or potassium hydroxide. The base may be used as an aqueous solution (1% to 50%, for example, and preferably 3% to 20%) as necessary.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 130°C, and preferably 20°C to 100°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0.5 hour to 12 hours, and preferably 1 hour to 5 hours.

Step G4

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXIV) and consists of (i) to (ii).

(i) This step is carried out in the same manner as in (i) of the above Step A3 of Method A by reacting the compound having the general formula (XXIII) with a compound having the general formula (IX) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence of a condensing agent and in the presence or absence of a base.

(ii) This step is carried out in the same manner as in (ii) of the above Step A3 of Method A by reacting the compound obtained in (i) above with a base in an inert solvent.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

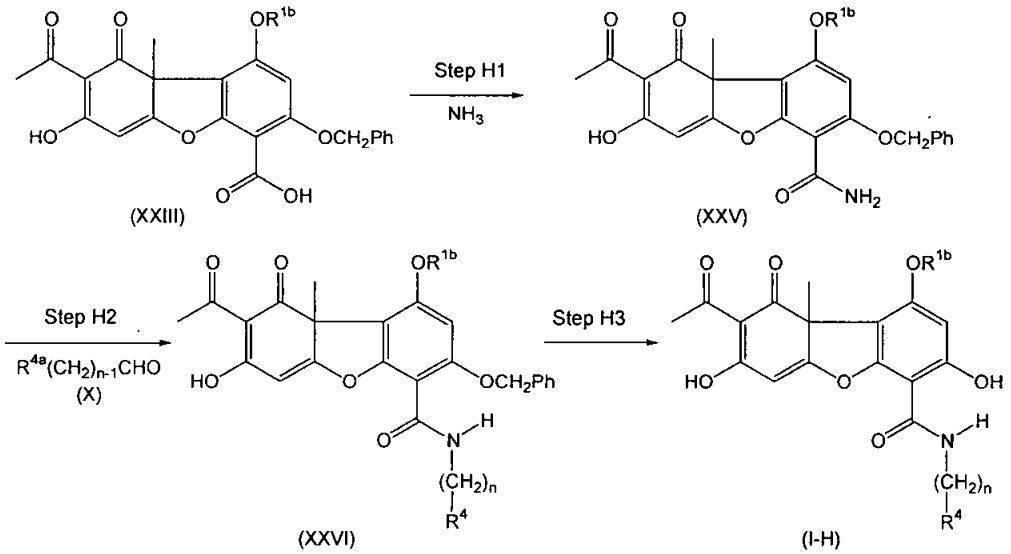
Step G5

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-G).

This step is carried out in the same manner as in the above Step E4 of Method E by reducing the compound having the general formula (XXIV) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

Method H is a method for producing a compound having the general formula (I-H).

Method H



In the present invention, R^4, R^{1b}, R^{4a} and n are as defined above.

Step H1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXV).

This step is carried out in the same manner as in the above Step D1 of Method D by reacting the compound having the general formula (XXIII) obtained in the above Step G3 of Method G with ammonia in an inert solvent in the presence of a condensing agent and in the presence or absence of a base.

Step H2

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXVI).

This step is carried out in the same manner as in the above Step B1 of Method B by reacting the compound having the general formula (XXV) with a compound having the general formula (X) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method and a hydrosilane in an inert solvent in the presence of an acid.

Deprotection reaction of the protecting group for the amino group, hydroxy group and/or carboxyl group in R^{4a} may be further carried out in order to obtain a desired compound after completion of the above reaction.

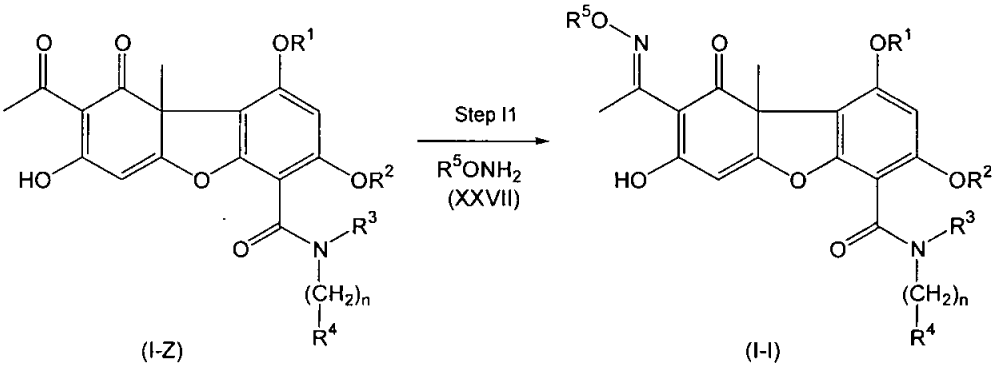
Step H3

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-H).

This step is carried out in the same manner as in the above Step E4 of Method E by reducing the compound having the general formula (XXVI) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

Method I is a method for producing a compound having the general formula (I-I).

Method I



In the present invention, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and n are as defined above.

Step I1

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-I).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (I-Z) obtained in the above Methods A to H with a compound having the general formula (XXVII) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence or absence of a base.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an ether or alcohol, and more preferably tetrahydrofuran, methanol or ethanol.

When the compound having the general formula (XXVII) used for the reaction in this step is a salt such as a hydrochloride, the salt may be present together

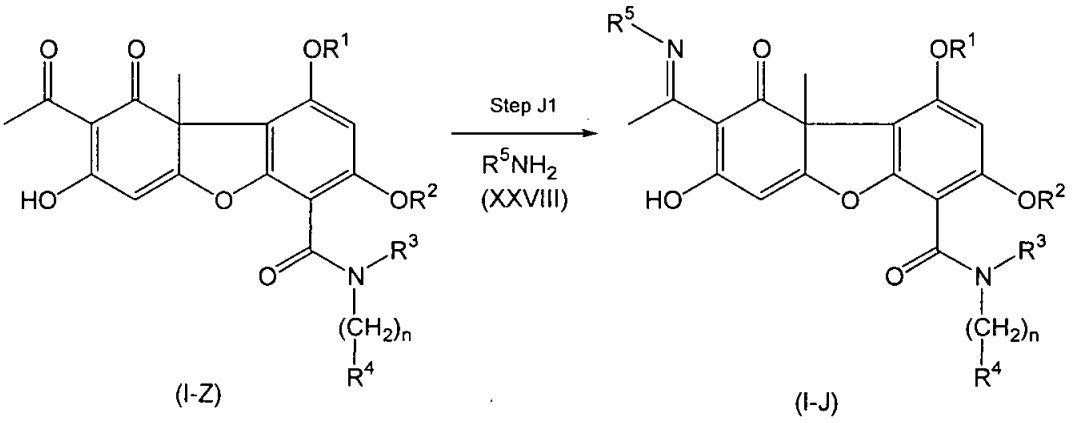
with a base in order to appropriately neutralize the salt. Examples of the base include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; and organic bases such as N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The base is preferably an alkali metal bicarbonate, and more preferably sodium bicarbonate.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 80°C, and preferably 20°C to 50°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 36 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Method J is a method for producing a compound having the general formula (I-J).

Method J



321

In the present invention, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and n are as defined above.

Step J1

This step is a step of producing a compound having the general formula (I-J).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (I-Z) obtained in the above Methods A to H with a compound having the general formula (XXVIII) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in an inert solvent in the presence or absence of a base.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an ether, alcohol or halogenated hydrocarbon, and more preferably tetrahydrofuran, methanol, ethanol or dichloromethane.

When the compound having the general formula (XXVIII) used for the reaction in this step is a salt such as a hydrochloride, the salt may be present together with a base in order to appropriately neutralize the salt. Examples of the base include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and lithium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; and organic bases such as N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine,

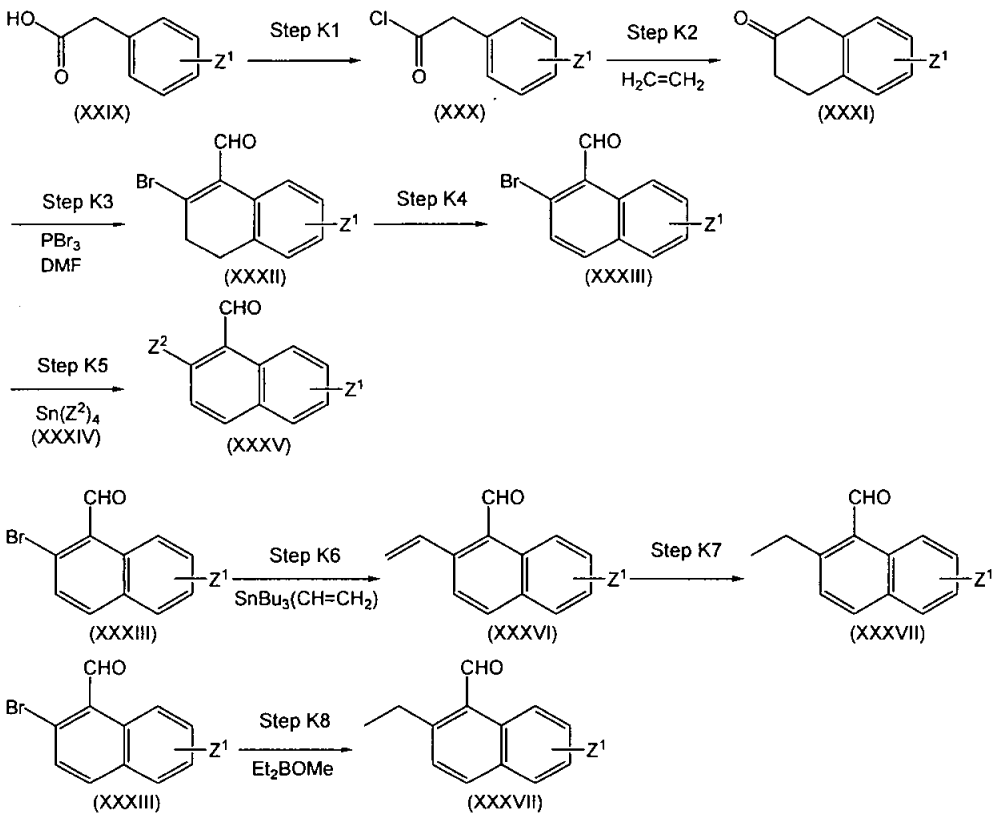
dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The base is preferably an alkali metal bicarbonate, and more preferably sodium bicarbonate.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 80°C, and preferably 10°C to 50°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Method K is a method for producing a compound having the general formula (XXXV) and a compound having the general formula (XXXVII) among the compounds having the general formula (X) used in the above Step B1 of Method B, the above Step D2 of Method D, the above Step F1 of Method F and the above Step H2 of Method H.

Method K



In the present invention, Z^1 represents a halogen atom or a C_1-C_6 alkyl group, and Z^2 represents a methyl group or an ethyl group.

Z^1 is bonded to the 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) of the compound having the general formula (XXXV) or the compound having the general formula (XXXVII), and the number of Z^1 is one to four.

Step K1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXX).

This step is carried out by reacting a compound having the general formula (XXIX) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method with a chlorinating

agent in an inert solvent in the presence or absence of a catalytic amount of N,N-dimethylformamide.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane and dichlorobenzene; and aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene. The inert solvent is preferably a halogenated hydrocarbon, and more preferably dichloromethane.

Examples of the chlorinating agent used in this step include inorganic acids such as hydrochloric acid; halogen molecules such as chlorine; phosphorus reagents such as phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride and phosphorus oxychloride; chlorides such as oxalyl chloride; sulfinic acid reagents such as thionyl chloride; and sulfonic acid reagents such as sulfonyl chloride and toluenesulfonyl chloride. The chlorinating agent is preferably a chloride or sulfinic acid reagent, and more preferably oxalyl chloride or thionyl chloride.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 130°C, and preferably 10°C to 80°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.1 hour to 24 hours, and preferably 0.5 hour to 5 hours.

Step K2

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXI).

This step is a step of reacting the compound having the general formula (XXX) with ethylene in an inert solvent in the presence of a Lewis acid and is carried out in accordance with the method described in Journal of Organic Chemistry, 1968, Vol. 33, p.4288-4290, for example.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform and carbon tetrachloride; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably a halogenated hydrocarbon, and more preferably dichloromethane.

Examples of the Lewis acid used in this step include aluminum chloride, zinc chloride, tin tetrachloride, titanium trichloride, boron trifluoride and boron tribromide. The Lewis acid is preferably aluminum chloride.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -75°C to 40°C, and preferably -20°C to 30°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 24 hours, and preferably 1 hour to 10 hours.

Step K3

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXII).

This step is a step of reacting the compound having the general formula (XXXI) with phosphorus tribromide and N,N-dimethylformamide in an inert solvent

and is carried out in accordance with the method described in Journal of Chemical Society Perkin Transaction 1, 1988, p.2595-2601, for example.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably a halogenated hydrocarbon, and more preferably chloroform.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -10°C to 70°C, and preferably 0°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 1 hour to 8 hours, and preferably 2 hours to 6 hours.

Step K4

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXIII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXXII) with dichlorodicyano-p-benzoquinone (DDQ) or a palladium catalyst in an inert solvent.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl

ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an aromatic hydrocarbon, and more preferably toluene when reacting with DDQ, and is preferably an aromatic hydrocarbon, and more preferably toluene when reacting with a palladium catalyst.

The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride or palladium (II) iodide, and more preferably palladium-active carbon.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 10°C to 160°C, and preferably 60°C to 120°C when reacting with DDQ and preferably 30°C to 120°C when reacting with a palladium catalyst.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 168 hours, and preferably 6 hours to 96 hours when reacting with DDQ and preferably 1 hour to 120 hours when reacting with a palladium catalyst.

Step K5

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXV).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXXIII) with a compound having the general formula (XXXIV) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, and more preferably N,N-dimethylformamide.

The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride or dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II), and more preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 20°C to 160°C, and preferably 40°C to 120°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 12 hours, and preferably 1 hour to 8 hours.

Step K6

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXVI).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXXIII) with tri-n-butylvinyltin in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, and more preferably N,N-dimethylformamide.

The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride, palladium (II) iodide or dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II), and more preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 20°C to 160°C, and preferably 40°C to 120°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 24 hours, and preferably 1 hour to 12 hours.

Step K7

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXVII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXXVI) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an alcohol or ester, and more preferably ethanol or ethyl acetate.

The palladium catalyst used in this step is palladium-active carbon or palladium black, and more preferably palladium-active carbon.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 100°C, and preferably 20°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Step K8

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXVII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXXIII) with diethylmethoxyborane in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; nitriles such as acetonitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, and more preferably N,N-dimethylformamide.

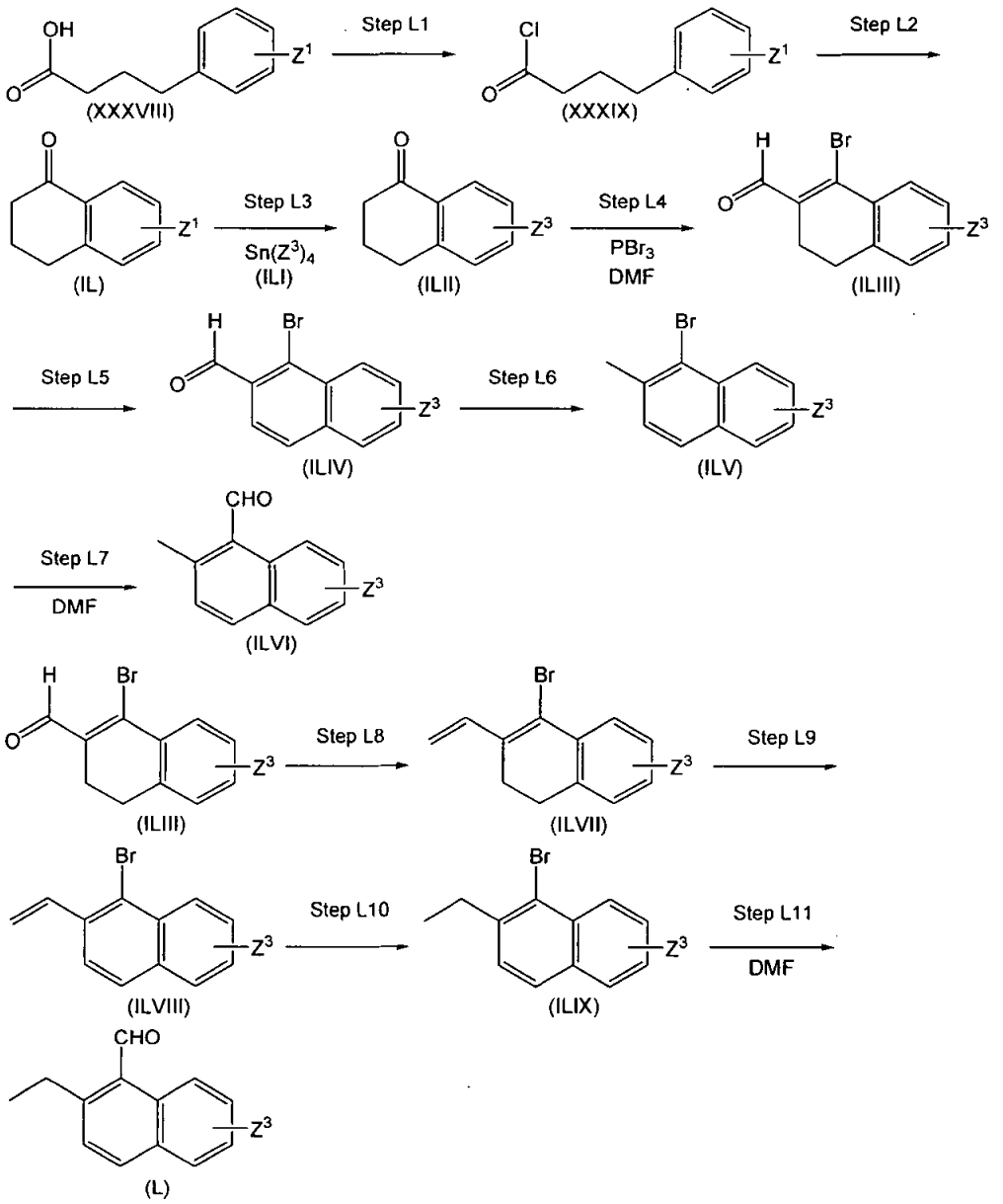
The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride, palladium (II) iodide or dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II), and more preferably dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II).

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 20°C to 160°C, and preferably 40°C to 120°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Method L is a method for producing a compound having the general formula (ILVI) and a compound having the general formula (L) among the compounds having the general formula (X) used in the above Step B1 of Method B, the above Step D2 of Method D, the above Step F1 of Method F and the above Step H2 of Method H.

Method L



In the present invention, Z^1 is as defined above, and Z^3 represents a C_1-C_6 alkyl group when Method L comprises Step L3, and represents Z^1 when Method L does not comprise Step L3 (when a compound having the general formula (IL) is the same as a compound having the general formula (ILII)).

Z^3 is bonded to the 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) of the compound having the general formula (ILVI) or the compound having the general formula (L), and the number of Z^1 and Z^3 is one to four.

Step L1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XXXIX).

This step is carried out in the same manner as in the above Step K1 of Method K by reacting a compound having the general formula (XXXVIII) which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method with a chlorinating agent in an inert solvent in the presence or absence of a catalytic amount of N,N-dimethylformamide.

Step L2

This step is a step of producing a compound having the general formula (IL).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XXXIX) in an inert solvent in the presence of a Lewis acid.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; and mixed solvents thereof.

The inert solvent is preferably a halogenated hydrocarbon, and more preferably dichloromethane.

Examples of the Lewis acid used in this step include aluminum chloride, zinc chloride, tin tetrachloride, titanium trichloride, boron trifluoride and boron tribromide. The Lewis acid is preferably aluminum chloride.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 60°C, and preferably 10°C to 50°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Step L3

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (IL) with a compound having the general formula (ILI) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidinone and hexamethylphosphoric triamide; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably an amide, and more preferably N,N-dimethylformamide.

The palladium catalyst used in this step is a divalent palladium catalyst or a zerovalent palladium catalyst, for example, and is preferably

385

tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride or dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II), and more preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 20°C to 160°C, and preferably 40°C to 120°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 48 hours, and preferably 1 hour to 24 hours.

Step L4

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILIII).

This step is carried out in the same manner as in the above Step K3 of Method K by reacting the compound having the general formula (ILII) with phosphorus tribromide and N,N-dimethylformamide in an inert solvent.

Step L5

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILIV).

This step is carried out in the same manner as in the above Step K4 of Method K by reacting the compound having the general formula (ILIII) with dichlorodicyano-p-benzoquinone (DDQ) or a palladium catalyst in an inert solvent.

Step L6

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILV).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (ILIV) with triethylsilane in an inert solvent in the presence of tri(pentafluorophenyl)borane.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed solvents thereof. The inert solvent is preferably a halogenated hydrocarbon, and more preferably dichloromethane.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually 0°C to 100°C, and preferably 20°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 2 hours to 96 hours, and preferably 6 hours to 72 hours.

Step L7

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILVI).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (ILV) with N,N-dimethylformamide in an inert solvent in the presence of an organometallic reagent.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and mixed

solvents thereof. The inert solvent is preferably an ether, and more preferably tetrahydrofuran.

The organometallic reagent used in this step is butyllithium, sodium hexamethyldisilazide, potassium hexamethyldisilazide, lithium hexamethyldisilazide or lithium diisopropylamide, for example, and is preferably butyllithium.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -100°C to 80°C, and preferably -78°C to 30°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.1 hour to 24 hours, and preferably 0.5 hour to 8 hours.

Step L8

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILVII).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (ILIII) with (methyl)triphenylphosphonium bromide in an inert solvent in the presence of a base.

The inert solvent used in this step is not particularly limited so long as it does not inhibit the reaction and allows the starting material to be dissolved therein to a certain extent. Examples of the inert solvent include hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether and ligroin; and ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether. The inert solvent is preferably an ether, and more preferably tetrahydrofuran.

Examples of the base used in this step include alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride and potassium hydride; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide,

potassium ethoxide, potassium t-butoxide and lithium methoxide; alkali metal trialkylsiloxides such as sodium trimethylsiloxide, potassium trimethylsiloxide and lithium trimethylsiloxide; and organometallic bases such as butyl lithium, lithium diisopropylamide and lithium bis(trimethylsilyl)amide. The base is preferably an alkali metal hydride, and more preferably sodium hydride.

The reaction temperature in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used and the like, but is usually -78°C to 80°C, and preferably -20°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the raw material compound, the inert solvent used, the reaction temperature and the like, but is usually 0.5 hour to 12 hours, and preferably 1 hour to 8 hours.

Step L9

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILVIII).

This step is carried out in the same manner as in the above Step K4 of Method K by reacting the compound having the general formula (ILVII) with dichlorodicyano-p-benzoquinone (DDQ) or a palladium catalyst in an inert solvent.

Step L10

This step is a step of producing a compound having the general formula (ILIX).

This step is carried out in the same manner as in the above Step K7 of Method K by reacting the compound having the general formula (ILVIII) in an inert solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

Step L11

This step is a step of producing a compound having the general formula (L).

This step is carried out in the same manner as in Step L7 by reacting the compound having the general formula (ILIX) with N,N-dimethylformamide in an inert solvent in the presence of an organometallic reagent.

In each of the above steps, after completion of the reaction, each target compound may be isolated from the reaction mixture and purified according to a conventional method and used for the next step, or the crude product after the reaction may be concentrated under reduced pressure and used for the next step. The target compound is usually obtained as follows. The reaction mixture is appropriately neutralized and the insoluble matter is removed by filtration if present. Then, water and an organic solvent immiscible with water (such as dichloromethane, diethyl ether or ethyl acetate) are added, and the organic layer containing the target compound is separated. The organic layer is washed with water or the like and then dried over anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium bicarbonate or the like and filtered. Then, the solvent is evaporated. The resulting target compound may be separated and purified if necessary by appropriately combining conventional methods, for example, methods conventionally used for separation and purification of organic compounds such as recrystallization and reprecipitation and eluting with an appropriate eluent by application of chromatography. The target compound insoluble in a solvent may be purified by washing the resulting solid crude product with a solvent.

The raw material compound having the general formula (VI), (IX), (X), (XII), (XVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXXIV), (XXXVIII) or (ILI) is a known compound or is easily produced from a known compound as a starting material by a known method or a method similar to a known method.

The known substance cercosporamide (V) is produced according to the method described below.

1. Cercosporamide-Producing Fungi

Lachnum fuscescens SANK 19096 strain was isolated from fruiting bodies formed on fallen leaf collected in Nagano Prefecture, Japan.

Cercosporamide was found in a culture of the separated Lachnum fuscescens SANK 19096 strain (hereinafter also simply referred to as "SANK 19096 strain").

The cercosporamide-producing fungus is not particularly limited so long as it is a fungus of Lachnum producing cercosporamide, but is preferably Lachnum fuscescens SANK 19096 strain.

The SANK 19096 strain is described as follows.

In describing mycological characteristics, indication of colony coloring was in accordance with "Kornerup, A. and Wanscher, J.H. (1978), Methuen Handbook of Colour, 3rd ed., Eyre Methuen, London, UK, 1-252".

The following media were used in order to observe mycological characters of the SANK 19096 strain under culture.

Potato dextrose agar medium (hereinafter referred to as "PDA medium"): 39 g of Nissui Potato Dextrose Agar Medium (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) is dissolved in 1000 ml of distilled water followed by sterilizing for 15 minutes at 121°C and preparing plates.

Modified Weitzman and Silva-Hutner medium (hereinafter referred to as "WSH medium"): 10 g of Nisshoku Oatmeal, 1 g of magnesium sulfate heptahydrate, 1 g of potassium dihydrogenphosphate, 1 g of sodium nitrate and 20 g of agar are dissolved in 1000 ml of distilled water followed by sterilizing for 15 minutes at 121°C and preparing plates.

Malt extract agar medium (hereinafter referred to as "MEA medium"): 20 g of malt extract, 1 g of polypepton (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 g of glucose and 20 g of agar are dissolved in 1000 ml of distilled water followed by sterilizing for 15 minutes at 121°C and preparing plates.

Corn meal agar medium (hereinafter referred to as "CMA medium"): 17 g of Nissui Corn Meal Agar (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) is dissolved in 1000 ml of distilled water followed by sterilizing for 15 minutes at 121°C and preparing plates.

The mycological properties of a dried fruiting body specimen used to isolate strain SANK 19096 are described as follows. Apothecium is short stipe; the disc is slightly concave, 557 μm in diameter and pale brown when rehydrated with distilled water. The disc is deep cupulate with incurving margin, 499 μm in diameter and pale brown when dry. The ectal excipulum is "textura prismatica", hyaline to subhyaline, composed of thick-walled cells and with short hair-like projections or hairs from the outermost layer. The medullary excipulum is "textura intricata" and hyaline. The hairs are cylindrical, straight or slightly curved, obtuse at the apex, multi-septate, granulate all over, brown, 4.5 to 6.0 μm in width and 71 to 76 μm in length. Amorphous resinous matters are rarely attached to the ends of the hairs. The stipe is cylindrical, pale brown and 115 μm in height. The asci are inoperculate, cylindrical-clavate, 8-spored, 30 to 43 μm in length and 3.5 to 5 μm in width. The tip of the ascus is stained blue by Melzer's reagent. The paraphyses are lanceolate, aseptate or occasionally 1- or 2-septate, hyaline, 50.9 to 68.7 μm in length, 2.7 to 4.1 μm at the widest point and exceed the asci by 9.1 to 16.5 μm. The ascospores are fusiform to oblong-ellipsoid, aseptate, hyaline, 5.5 to 8.5 in length and 1.3 to 2.2 μm in width.

Strain SANK 19096 demonstrates the mycological properties indicated below on the various media described above.

Colonies on PDA medium reach a diameter of 19 to 21 mm following culturing for 21 days at 23°C. The colonies are velvety to cottony, composed of a mycelia layer protruding toward the center and reddish gray (11B2) to white. Exudates, sclerotia and conidia are not observed. The back of the colonies is grayish orange (5B4) in the center and white along the margins, have radiating

wrinkles. Soluble pigment is not observed. Mycelia are septate, branched, hyaline and 1.5 to 3.5 μm in diameter.

Colonies on WSH medium reach a diameter of 29 to 31 mm following culturing for 21 days at 23°C. The colonies are floccose to velvety, composed of a thin mycelia layer and white. Exudates, sclerotia and conidia are not observed. The back of the colonies is white. Soluble pigments are not observed.

Colonies on CMA medium reach a diameter of 33 to 34 mm following culturing for 21 days at 23°C. The colonies consist only of an extremely thin mycelia layer and are colorless. Exudates, sclerotia and conidia are not observed. The back of the colonies is colorless. Soluble pigments are not observed.

Colonies on MEA medium reach a diameter of 21 to 22 mm following culturing for 21 days at 23°C. The colonies are cottony in the center, mycelia concentrate toward the margins and become velvety and grayish yellow (4C4) to yellowish white (4A1), while the concentrated portion of airborne mycelia are white. The margins are composed only of basal mycelia and brownish orange (5C3) to orange gray (5C2). Exudates, sclerotia and conidia are not observed. The back of the colonies is yellowish brown (5D6) to grayish orange (5B3) and white along the margins. Soluble pigments are not observed.

The morphological characteristics of the present fungus agreed well with the description of Lachnum species in the document by Spooner (Spooner, BM (1987) Bibliotheca Mycologica 116: 1-711). Thus, this fungus was identified as Lachnum sp. and named Lachnum sp. strain SANK 19096.

Strain SANK 19096 agreed, with only few exceptions, with the descriptions of Dasyscyphus fuscescens (Pers.) Gray of the document by Dennis, RWG (Dennis, RWG (1949) Mycological Papers 32: 1-97) and Lachnum fuscescens (Pers.) P. Karst. in the document by Tanaka and Hosoya (Tanaka, I and Hosoya, T (2001) Mycoscience 42: 597-609). Dasyscyphus fuscescens is currently treated as a

synonym of Lachnum fuscescens. In addition, in a document by Baral and Krieglsteiner (Baral, HO and Krieglsteiner, GJ (1985) Beihefte zur Zeitschrift für Mykologie 6: 1-160), a new genus Brunnipila is established for Lachnum species having brown hairs in the manner of Lachnum fuscescens, and is treated as a different genus. In the document by Baral and Krieglsteiner, Lachnum fuscescens is treated as a synonym of Brunnipila fuscescens (Pers.) Baral. However, this approach is not widely accepted, and in the publication by Krik, et al. (Krik, PM et al. (2001) Ainsworth & Bisby's Dictionary of Fungi 9th Edition, CABI International, Wallingford, UK, 1-655), the genus Brunnipila is treated as a synonym of the genus Lachnum. Thus, in the present patent, strain SANK 19096 was identified as Lachnum fuscescens in accordance with the document by Tanaka and Hosoya, and was named Lachnum fuscescens SANK 19096.

Strain SANK 19096 was internationally deposited as Lachnum sp. SANK 19096 on May 24, 2005 at the International Patent Organism Depository of the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (location: Chuo #6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba City, Ibaraki Prefecture, Japan), and was assigned the deposit number FERM BP-10338.

As is commonly known, fungi are susceptible to mutation either naturally or by artificial manipulation (such as by irradiating with ultraviolet light, irradiating with radiation or treating with chemicals or drugs), and this applies similarly to the strains SANK 19096 of the present invention. All mutant strains of these strains SANK 19096 are included in the present invention.

In addition, strains obtained by genetic techniques such as recombination, transduction or transformation are also included in these mutant strains. Namely, cercosporamide-producing strain SANK 19096, mutant strains thereof and mycotic strains not clearly distinguished therefrom are all included in strains SANK 19096.

2. Fermentation

Cercosporamide producers can be cultured using media containing a carbon source, a nitrogen source and an inorganic salt capable of being assimilated by microorganisms in the manner of that ordinarily used for fermentative production by microorganisms.

Examples of carbon sources include glucose, fructose, maltose, sucrose, mannitol, glycerin, dextrin, oats, rye, pressed barley, cornstarch, potato, cornmeal, soybean meal, cottonseed oil, molasses, citric acid and tartaric acid, and these can be used alone or two or more can be used in combination. The content of the carbon source normally varies between 1 and 10% by weight of the amount of medium.

Examples of nitrogen sources that can be used include substances containing protein or hydrolysates thereof and inorganic salts. Specific examples of such nitrogen sources include soybean meal, wheat bran, peanut meal, cottonseed oil, casein hydrolysates, farmamine, fish meal, corn steep liquor, peptone, meat extract, yeast, yeast extract, malt extract, sodium nitrate, ammonium nitrate and ammonium sulfate, and these can be used alone or two or more can be used in combination. The content of the nitrogen source normally varies between 0.1 and 10% by weight of the amount of medium.

Examples of nutritive inorganic salts that can be used include ordinary salts and metal salts capable of providing ions. Specific examples of salts include sodium, ammonium, calcium, phosphate, sulfate, chloride and carbonate salts. Specific examples of metal salts include potassium, calcium, cobalt, manganese, iron and magnesium salts.

In addition, vitamins such as vitamin B1 or biotin, mycelium growth promoters such as thiamine and the like may also be added it necessary.

For liquid culturing of cercosporamide producers, silicone oil, vegetable oil or surfactant and the like can be used as an antifoaming agent. Although the pH of the medium when culturing strain SANK 19096 for the purpose of production of

cercosporamide varies according to the medium components, growth temperature and the like, a pH ordinarily used for the production of fermentation products may be adopted.

Although varying according to medium components, pH and the like, the temperature for the fermentation of strain SANK 19096 is normally 10 to 30°C, and a temperature range of 20 to 26°C is favorable for growth. A fermentation temperature of 23 to 26°C is preferable for the production of cercosporamide.

There are no particular limitations on the fermentation method for producing cercosporamide, and any method commonly used to culture microorganisms may be used. Examples of methods that can be used include solid culture, agitation culture, shaking culture and aeration-agitation culture.

Although the following indicates a fermentation method of culturing strain SANK 19096 as an example of a method for producing cercosporamide, the fermentation method is not limited to this method provided it is used to produce cercosporamide.

Fermentation of strain SANK 19096 normally starts with a seed culture comprised of one or two or more stages followed by shaking on a rotary shaker for 5 to 10 days (and preferably 7 days) at 20 to 26°C (and preferably 26°C) or until the seed culture grows sufficiently.

In the case of solid culturing of strain SANK 19096, the aforementioned seed culture broth can be inoculated into a final fermentation medium in a solid medium culture vessel such as an Erlenmeyer flask. Fermentation is carried out in the form of a standing culture by allowing the solid culture vessel to stand for 10 to 20 days (and preferably 14 days) at 20 to 26°C (and preferably 26°C). The desired cercosporamide can be obtained from final fermentation medium (cultured material).

In the case of liquid culturing of strain SANK 19096 on a comparatively small scale, the seed culture broth is inoculated into an Erlenmeyer flask containing the

final fermentation medium followed by shaking on a rotary shaker at 20 to 26°C (and preferably 26°C) for several days. The desired cercosporamide can be obtained from the resulting fermented broth (culture).

On the other hand, in the case of liquid culturing of strain SANK 19096 on a comparatively large scale, it is preferable to use a suitable fermentation tank equipped with an agitator, an aeration apparatus, temperature controller and the like. The use of such an apparatus makes it possible to prepare the medium in advance in said tank. For example, the final production medium is heated at 121°C for sterilization and then chilled. Next, the final production medium is inoculated with the seed culture followed by final fermentation while aerating and agitating at 26°C. The desired cercosporamide can be obtained from the resulting fermented broth (cultured material). This type of fermentation method allows the desired cercosporamide to be produced in large quantities.

In the case of producing cercosporamide by fermentation of a cercosporamide producer of the present invention, the amount of cercosporamide produced in said culture can be monitored at time intervals by high-performance liquid chromatography (HPLC) and the like to be described later. In the case of monitoring by HPLC analysis, the product is previously extracted from the culture with a hydrophilic solvent such as acetone followed by evaporation of said hydrophilic solvent and extracting with a solvent that is not miscible with water such as ethyl acetate. Next, after evaporation of the water-immiscible solvent, the product dissolved in a suitable solvent is preferably subjected to analysis or testing.

3. Extraction and Purification of Cercosporamide

Cercosporamide can be extracted from a fermented solid medium (cultured material) or a fermented liquid medium (cultured material) of a cercosporamide producer according to a method indicated in the previous section "2. Fermentation".

There are no particular limitations on the methods used to extract and purify cercosporamide providing the cercosporamide can be extracted and purified.

For example, after the completion of liquid fermentation of a cercosporamide producer, an organic solvent miscible with water such as acetone is added to the fermented broth (cultured material), the extract is separated into a soluble fraction (culture supernatant) and insoluble fraction (mycelium) by a filtration procedure using diatomaceous earth as an aid, or by a centrifugation procedure, and cercosporamide present in the resulting culture supernatant can be further extracted and purified by utilizing the physicochemical properties of the cercosporamide. In addition, as another method, after adding a filtration aid such as Celite to a fermented broth (cultured material) following completion of liquid fermentation of a cercosporamide producer, the fermented broth is filtered, the insoluble fraction containing the resulting mycelium is immersed in an aqueous solution of a solvent miscible with water such as acetone, and the cercosporamide can then be yielded by further extraction and purification from the mycelium extract by utilizing the physicochemical properties thereof.

Examples of methods for the purification of cercosporamide from culture supernatant include, but are not limited to, an extraction method by adding an acidic substance such as hydrochloric acid to the culture supernatant to adjust the pH to 3.0 followed by the addition of ethyl acetate.

The resulting extract can be purified by adsorption column chromatography using a carrier such as silica gel or magnesium-silica gel-based Florisil, thin layer chromatography, partition column chromatography using TSK Gel ToyoPearl HW-40F (registered trademark, Tosoh Corp.) or Sephadex LH-20 (registered trademark, Amersham Biosciences K.K.) and the like, reverse phase column chromatography using Cosmosil 140C18 (registered trademark, Nacalai Tesque Inc.), or HPLC using a normal phase or reversed phase column to isolate the desired cercosporamide.

The behavior of the compound in each purification step during purification of the cercosporamide of the present invention can be monitored, for example, by HPLC under the conditions indicated below.

(HPLC Conditions for Detecting Cercosporamide)

Separation column: YMC J'sphere ODS-H80 S-4, 4.6 x 150 mm (YMC Co., Ltd.)

Mobile phase: acetonitrile: 0.4% triethylamine-phosphate buffer (pH 3.2) (45:55)

Flow rate: 1.0 ml/minute

Detection: Ultraviolet absorption at, 225 nm

Retention time: 9.3 minute

When the cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof is used as a medicine, the medicine is administered as is or after mixing with an appropriate pharmacologically acceptable excipient or diluent orally in the form of, for example, tablets, capsules, granules, powder or syrup, or parenterally by injection or in the form of suppository.

These formulations are prepared by a known method using additives such as an excipient (e.g., organic excipients including sugar derivatives such as lactose, sucrose, glucose, mannitol and sorbitol; starch derivatives such as corn starch, potato starch, α-starch and dextrin; cellulose derivatives such as crystalline cellulose; gum arabic; dextran; and pullulan; inorganic excipients including silicate derivatives such as light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, calcium silicate and magnesium aluminometasilicate; phosphates such as calcium hydrogen phosphate; carbonates such as calcium carbonate; and sulfates such as calcium sulfate), a lubricant (e.g., stearic acid and metal stearates such as calcium stearate and magnesium stearate; talc; colloidal silica; waxes such as beegum and spermaceti; boric acid; adipic acid; sulfates such as sodium sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate; DL leucine; fatty acid sodium salt; lauryl sulfates such as sodium lauryl

sulfate and magnesium lauryl sulfate; silicic acids such as silicic acid anhydride and silicic acid hydrate; and the above starch derivatives), a binder (e.g., hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, macrogol and compounds listed above as excipients), a disintegrant (e.g., cellulose derivatives such as low substitution degree hydroxypropyl cellulose, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose and internally cross-linked sodium carboxymethylcellulose; and chemically modified starch/cellulose such as carboxymethyl starch, sodium carboxymethyl starch and cross-linked polyvinylpyrrolidone), a stabilizer (parahydroxybenzoate such as methylparaben and propylparaben; alcohols such as chlorobutanol, benzyl alcohol and phenylethyl alcohol; benzalkonium chloride; phenols such as phenol and cresol; thimerosal; dehydroacetic acid; and sorbic acid), a corrigent (e.g., sweeteners, acidulants and flavourings generally used), or a diluent.

The dose of the preparation varies according to the symptoms, the age and the like of the patient (a warm-blooded animal, in particular, a human). However, the preparation is preferably orally administered at 0.0015 mg/kg body weight (preferably 0.008 mg/kg body weight) per dose per day at the lower limit to 70 mg/kg body weight (preferably 7 mg/kg body weight) per dose per day at the upper limit or intravenously administered at 0.00015 mg/kg body weight (preferably 0.0008 mg/kg body weight) per dose per day at the lower limit to 8.5 mg/kg body weight (preferably 5 mg/kg body weight) per dose per day at the upper limit to an adult once to six times per day according to symptoms.

Examples

The present invention will be described in more detail below with reference to Examples, Reference Examples, Test Example and Preparation Examples; however, the scope of the present invention is not limited thereto.

(Example 1) (9aS)-8-Acetyl-N-benzyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-1)

(1a) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Cercosporamide obtained in Reference Example 3 (10.49 g, 31.7 mmol) was dissolved in dimethylformamide (50 mL). Methyl iodide (5.0 mL, 80 mmol) and potassium carbonate (9.03 g, 65.3 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for 24 hours. Potassium carbonate was separated by filtration from the reaction solution and 0.1 N hydrochloric acid (200 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (500 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was recrystallized from ethyl acetate to give the target compound (7.19 g, yield: 66%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.73 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.36 (1H,s), 7.10 (1H, brs), 10.79 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 346.0933 $(M+H)^+$

(1b) (9aS)-8-Acetyl-N-benzyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (1.11 g, 3.21 mmol) was suspended in toluene (50 mL). Benzaldehyde (1.30 mL, 12.7 mmol), triethylsilane (2.00 mL, 12.6 mmol) and trifluoroacetic acid (1.00 mL, 13.0 mmol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux in a nitrogen atmosphere for eight hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene

chloride/methanol = 80/1 to 60/1) to give the target compound (1.04 g, yield: 74%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.63 (1H, dd, J=5.4, 15.1Hz), 4.69 (1H, dd, J=5.4, 15.1Hz), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H,s), 7.28-7.38 (6H, m), 10.70 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 436.1428 $(M+H)^+$.

(Example 2) (9aS)-8-Acetyl-N-benzyl-1,3,7-trihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-1)

(2a) (9aS)-8-Acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Cercosporamide obtained in Reference Example 3 (2.07 g, 6.25 mmol) was dissolved in dimethylformamide (30 mL). Benzyl bromide (1.90 mL, 16.0 mmol) and potassium carbonate (2.40 g, 17.4 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 70°C for five hours. Potassium carbonate was separated by filtration from the reaction solution and 0.1 N hydrochloric acid (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 50/1 to 20/1) to give the target compound (805 mg, yield: 31%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.14 (2H, d, J=1.9Hz), 5.61 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H,s), 7.10 (1H, brs), 7.40-7.46 (5H, m), 10.81 (1H, s), 18.83 (1H, S).

MS (ESI) m/z: 444.1049 $(M+H)^+$

(2b) (9aS)-8-Acetyl-N-benzyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (2a) (1.46 g, 3.46 mmol), benzaldehyde (1.40 mL, 13.7 mmol), triethylsilane (2.20 mL, 13.8 mmol), trifluoroacetic acid (1.00 mL, 12.6 mmol) and toluene (50 mL) to give the target compound (1.05 g, yield: 59%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.06 (2H, d, J=3.4Hz), 6.04 (1H, s), 6.43 (1H,s), 7.13-7.38 (10H, m), 7.45 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.1540 $(M+Na)^+$

(2c) (9aS)-8-Acetyl-N-benzyl-1,3,7-trihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-N-benzyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (2b) (922 mg, 1.80 mmol) was dissolved in a mixed solvent of ethyl acetate (10 mL) and ethanol (15 mL). A 10% palladium-carbon catalyst (157 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at 1 atm at room temperature for six hours. The palladium-carbon catalyst was separated by filtration from the reaction solution, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 100/1) to give the target compound (499 mg, yield: 66%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.63-4.72 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.34 (1H,s), 7.31-7.41 (6H, m), 10.49 (1H, s), ,13.20 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 422.1216 $(M+H)^+$

(Example 3) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(2-methoxybenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-19)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 2-anisaldehyde (1.26 mL, 10.4 mmol), triethylsilane (1.66 mL, 10.4 mmol), trifluoroacetic acid (0.800 mL, 10.4 mmol) and toluene (27 mL) to give the target compound (0.752 g, yield: 62%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.59-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.90-6.93 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, brs), 10.66 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1490 $(M+H)^+$

(Example 4) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(3-methoxybenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-18)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 3-anisaldehyde (1.27 mL, 10.4 mmol), triethylsilane (1.66 mL, 10.4 mmol), trifluoroacetic acid (0.800 mL, 10.4 mmol) and toluene (27 mL) to give the target compound (0.868 g, yield: 72%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.61-4.65 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 10.69 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1490 $(M+H)^+$

(Example 5) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(4-methoxybenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-17)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 4-anisaldehyde (0.705 mL, 5.79 mmol), triethylsilane (0.922 mL, 5.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.446 mL, 5.79 mmol) and toluene (15 mL) to give the target compound (0.375 g, yield: 56%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.56-4.60 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.3Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 10.68 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1507 $(M+H)^+$.

(Example 6) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(2-fluorobenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-4)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.800 g, 2.32 mmol), 2-fluorobenzaldehyde (0.976 g, 9.27 mmol), triethylsilane (1.48 mL, 9.27 mmol), trifluoroacetic acid (0.710 mL, 9.27 mmol) and toluene (24 mL) to give the target compound (0.786 g, yield: 75%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.63-4.72 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.04-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.9Hz), 7.58 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 454.1304 $(M+H)^+$

(Example 7) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(3-fluorobenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-3)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.550 g, 1.59 mmol), 3-fluorobenzaldehyde (0.676 g, 6.37 mmol), triethylsilane (1.01 mL, 6.37 mmol), trifluoroacetic acid (0.491 mL, 6.37 mmol) and toluene (16.5 mL) to give the target compound (0.332 g, yield: 46%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.8Hz), 7.14 (1H, d, J=7.3Hz), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 454.1311 $(M+H)^+$

(Example 8) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(4-fluorobenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-2)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.550 g, 1.59 mmol), 4-fluorobenzaldehyde (0.683 g, 6.37 mmol), triethylsilane (1.01 mL, 6.37 mmol), trifluoroacetic acid (0.491 mL, 6.37 mmol) and toluene (16.5 mL) to give the target compound (0.333 g, yield: 46%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.55-4.67 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=8.7Hz), 7.32-7.35 (3H, m), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 454.1307 $(M+H)^+$

(Example 9) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(pyridin-3-ylmethyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-463)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 3-pyridinecarboxaldehyde (0.980 mL, 10.4 mmol), triethylsilane (1.66 mL, 10.4 mmol), trifluoroacetic acid (0.800 mL, 10.4 mmol) and toluene (27 mL) to give the target compound (0.221 g, yield: 19%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.63-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=6.0Hz), 7.60 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.57 (1H, d, J=4.4Hz), 8.68 (1H, s), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 437.1369 $(M+H)^+$

(Example 10) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-199)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (5.04 g, 14.6 mmol) was suspended in acetonitrile (200 mL). 1-Naphthaldehyde (4.00 mL, 29.5 mmol), triethylsilane (4.70 mL, 29.5 mmol), and trifluoroacetic acid (2.30 mL, 29.9 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for three days. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 60/1) to give the target compound (5.46 g, yield: 77%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.11 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H,s), 7.29 (1H,

brs), 7.43-7.59 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.6Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 10.66 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1551 $(M+H)^+$.

(Example 11) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,6-difluorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-30)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (702 mg, 2.03 mmol), 2,6-difluorobenzaldehyde (870 μL, 8.08 mmol), triethylsilane (1.30 mL, 8.16 mmol), trifluoroacetic acid (630 μL, 8.18 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (559 mg, yield: 58%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.65 (1H, dd, J=5.9, 14.6Hz), 4.78 (1H, dd, J=5.9, 14.6Hz), 6.02 (1H, s), 6.32 (1H,s), 6.91 (2H, t, J=7.8Hz), 7.23 (1H, m), 7.66 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1198 $(M+H)^+$

(Example 12) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,3-difluorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-27)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (602 mg, 1.74 mmol), 2,3-difluorobenzaldehyde (760 μL, 6.95 mmol), triethylsilane (1.10 mL, 6.91 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (420 mg, yield: 51%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.64 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 4.72 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 6.02 (1H, s), 6.34 (1H,s), 7.02-7.11 (2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.66 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 472.1205 $(M+H)^+$

(Example 13) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,4-difluorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-28)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (607 mg, 1.76 mmol), 2,4-difluorobenzaldehyde (770 μL, 7.04 mmol), triethylsilane (1.12 mL, 7.03 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (356 mg, yield: 43%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 4.65 (1H, dd, J=5.9, 15.1Hz), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H,s), 6.80-6.87 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.59 (1H, brs), 10.74 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 472.1214 $(M+H)^+$

(Example 14) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,5-difluorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-29)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (606 mg, 1.76 mmol), 2,5-difluorobenzaldehyde (760 μL, 7.01 mmol), triethylsilane (1.12 mL, 7.03 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (487 mg, yield: 59%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 4.69 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H,s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.67 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1207 $(M+H)^+$

(Example 15) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-203)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.350 g, 0.101 mmol), 4-fluoro-1-naphthalenecarboxaldehyde (0.706 mL, 4.05 mmol), triethylsilane (0.645 mL, 4.05 mmol), trifluoroacetic acid (0.312 mL, 4.05 mmol) and toluene (10.5 mL) to give the target compound (0.304 g, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.00-5.10 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.11-8.19 (2H, m), 10.69 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 504.1447 $(M+H)^+$.

(Example 16) (9aS)-8-Acetyl-N-(2-chlorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-7)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (607 mg, 1.76 mmol), 2-chlorobenzaldehyde (790 μL, 7.02 mmol), triethylsilane (1.12 mL, 7.03 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (440 mg, yield: 53%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.64-4.76 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H,s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=6.5, 2.4Hz), 7.52 (1H, dd, J=6.5, 2.7Hz), 7.79 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 470.1008 $(M+H)^+$

(Example 17) (9aS)-8-Acetyl-N-(2-bromobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-10)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (606 mg, 1.75 mmol), 2-bromobenzaldehyde (810 μL, 7.00 mmol), triethylsilane (1.12 mL, 7.03 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (332 mg, yield: 37%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.62-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.33 (1H,s), 7.15 (1H, t, J=7.8Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, d, J=7.8Hz), 7.83 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 514.0505 $(M+H)^+$

(Example 18) (9aS)-8-Acetyl-N-(2-fluoro-5-nitrobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-55)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (610 mg, 1.77 mmol), 2-fluoro-5-nitrobenzaldehyde (1.19 g, 7.03 mmol), triethylsilane (1.12 mL, 7.03 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (170 mg, yield: 19%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.68-4.82 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.38 (1H,s), 7.21 (1H, t, J=9.0Hz), 7.59 (1H, t, brs), 8.18 (1H, m), 8.39 (1H, dd, J=6.4, 2.9Hz), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 499.1148 $(M+H)^+$

(Example 19) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(pentafluorobenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-164)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (608 mg, 1.76 mmol), pentafluorobenzaldehyde (870 μL, 7.06 mmol), triethylsilane (1.12 mL, 7.03 mmol), trifluoroacetic acid (540 μL, 7.01 mmol) and toluene (20 mL) to give the target compound (261 mg, yield: 28%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J=6.4, 14.7Hz), 4.76 (1H, dd, J=6.4, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.34 (1H,s), 7.83 (1H, brs), 10.80 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 526.0915 $(M+H)^+$

(Example 20) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(4-phenoxybenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-23)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.600 g, 1.74 mmol), 4-phenoxybenzaldehyde (1.22 mL, 6.95 mmol), triethylsilane (1.11 mL, 6.95 mmol), trifluoroacetic acid (0.535 mL, 6.95 mmol) and toluene (18.0 mL) to give the target compound (0.363 g, yield: 40%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58-4.64 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.80-7.10 (4H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 10.70 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.1653 $(M+H)^+$.

(Example 21) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(2-methylbenzyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-13)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 2-methylbenzaldehyde (0.268 mL, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and toluene (6.0 mL) to give the target compound (0.212 g, yield: 82%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.11-7.22 (4H, m), 7.34 (1H, m), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1570 $(M+H)^+$

(Example 22) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(3-methylbenzyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-12)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 3-methylbenzaldehyde (0.273 mL, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and toluene (6.0 mL) to give the target compound (0.217 g, yield: 83%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.57-4.67 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.09-7.29 (5H, m), 10.68 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1560 $(M+H)^+$

(Example 23) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(4-methylbenzyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-11)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 4-methylbenzaldehyde (0.273 mL, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and toluene (6.0 mL) to give the target compound (0.193 g, yield: 74%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.25-7.28 (3H, m), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1559 $(M+H)^+$

(Example 24) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-chlorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-5)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (253 mg, 0.733 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (412 mg, 2.93 mmol), triethylsilane (470 μL, 2.95 mmol), trifluoroacetic acid (230 μL, 2.99 mmol) and toluene (10 mL) to give the target compound (151 mg, yield: 44%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.59 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 4.65 (1H, dd, J=5.9, 15.6Hz), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H,s), 7.32 (4H, s), 7.40 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 470.0996 $(M+H)^+$

(Example 25) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(4-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-212)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (301 mg, 0.872 mmol), 4-methyl-1-naphthaldehyde (469 mg, 2.76 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (330 mg, yield: 66%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 7.21-7.60 (5H, s), 8.05-8.14 (2H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500.1703 $(M+H)^+$.

(Example 26) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-[(4-methoxy-1-naphthyl)methyl]-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-269)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (303 mg, 0.877 mmol), 4-methoxy-1-naphthaldehyde (503 mg, 2.70 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (247 mg, yield: 55%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.17 (1H, brs), 7.47 (1H, d, J=7.9Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.33 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).
MS (FAB) m/z: 516.1651 $(M+H)^+$

(Example 27) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-210)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (304 mg, 0.880 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (448 mg, 2.63 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (379 mg, yield: 86%) as a yellow solid.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.05 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H,s), 7.02 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.8Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).
MS (FAB) m/z: 516.1651 $(M+H)^+$

(Example 28) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,6-dichlorobenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-36)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (300 mg, 0.869 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (468 mg, 2.67 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64

mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (292 mg, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.86 (1H, dd, J=5.9, 13.9Hz), 5.01 (1H, dd, J=5.9, 13.9Hz), 6.03 (1H, s), 6.31 (1H,s), 7.19 (1H, t, J=8.1Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.72 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 504.0616 (M^+)

(Example 29) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-bromo-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-209)

(29a) 4-Bromo-1-naphthaldehyde

1-Bromo-4-methylnaphthalene (1.06 g, 4.79 mmol) was dissolved in a 50% acetic acid aqueous solution (100 ml). Diammonium cerium nitrate (7.61 g, 13.9 mmol) was added, and the mixture was stirred at 80°C for four hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then water (300 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (173 mg, yield: 15%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.69-7.78 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.99 (1H, d, J=7.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4Hz), 9.29 (1H, d, J=8.4Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 233.9679 (M^+)

(29b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-bromo-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (249 mg, 0.721

mmol), 4-bromo-1-naphthaldehyde produced in Example (29a) (171 mg, 0.726 mmol), triethylsilane (350 μL, 2.20 mmol), trifluoroacetic acid (170 μL, 2.21 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (199 mg, yield: 49%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 5.09 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H,s), 7.33 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12 (1H, m), 8.32 (1H, m), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 564.0662 $(M+H)^+$

(Example 30) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,3-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-39)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 0.579 mmol), 2,3-dimethylbenzaldehyde (0.303 mL, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and acetonitrile (10.0 mL) to give the target compound (0.245 g, yield: 91%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.63-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.10-7.26 (4H, m), 10.66 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1710 $(M+H)^+$.

(Example 31) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-42)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-

dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 0.579 mmol), 2,6-dimethylbenzaldehyde (0.311 g, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and acetonitrile (10.0 mL) to give the target compound (0.238 g, yield: 89%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.59-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 7.05-7.14 (3H, m), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1724 $(M+H)^+$

(Example 32) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(mesitylmethyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-66)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 0.579 mmol), 2,4,6-trimethylbenzaldehyde (0.342 mL, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and acetonitrile (10.0 mL) to give the target compound (0.161 g, yield: 58%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.56-4.64 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.69 (1H, brs), 6.89 (2H, s), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 478.1862 $(M+H)^+$

(Example 33) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-270)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (310 mg, 0.898

mmol), 2-ethoxy-1-naphthaldehyde (560 mg, 2.80 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (260 mg, yield: 55%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.49 (3H, t, J=6.8Hz), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=6.8Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 5.16 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.24 (1H,s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8Hz), 7.81 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 530.1810 $(M+H)^+$

(Example 34) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylmethyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-467)

(34a) 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine-5-carbaldehyde

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylmethanol (1.01 g, 6.07 mmol) was dissolved in methylene chloride (60 mL). Manganese dioxide (3.81 g, 43.8 mmol) was added, and then the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for 24 hours. Manganese dioxide was separated by filtration and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: ethyl acetate/hexane = 1/4) to give the target compound (835 mg, yield: 84%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 4.32-4.34 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.91 (1H, t, J=7.8Hz), 7.10 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz).

MS (EI) m/z: 164.0468 (M^+)

(34b) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylmethyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-

dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (314 mg, 0.909 mmol), 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-5-carbaldehyde produced in Example (34a) (460 mg, 2.80 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (358 mg, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27-4.34 (4H, m), 4.59 (1H, dd, J=5.8, 14.9Hz), 4.64 (1H, dd, J=5.8, 14.9Hz), 6.01 (1H, s), 6.33 (1H,s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.94 (1H, m), 7.50 (1H, brs), 10.69 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 494.1458 $(M+H)^+$

(Example 35) (9aS)-8-Acetyl-N-(3-fluoro-2-methylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-50)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 3-fluoro-2-methylbenzaldehyde (0.276 mL, 2.32 mmol), triethylsilane (0.369 mL, 2.32 mmol), trifluoroacetic acid (0.179 mL, 2.32 mmol) and acetonitrile (10.0 mL) to give the target compound (0.259 g, yield: 95%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.58-4.69 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.13-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 468.1445 $(M+H)^+$.

(Example 36) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-116)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde (0.282 g, 1.74 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.301 g, yield: 70%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.69 (1H, brs), 6.95 (2H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 492.2031 $(M+H)^+$

(Example 37) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,3-difluoro-4-methylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-70)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 8.69 mmol), 2,3-difluoro-4-methylbenzaldehyde (0.543 mL, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.378 g, yield: 90%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.57-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88 (1H, t, J=7.9Hz), 7.08 (1H, t, J=7.9Hz), 7.58 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1367 $(M+H)^+$

(Example 38) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,45,6-pentamethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-166)

422

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), pentamethylbenzaldehyde (0.613 g, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.353 g, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 10.59 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 506.2180 $(M+H)^+$

(Example 39) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-cyano-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-368)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (303 mg, 0.877 mmol), known 1-formyl-4-cyanonaphthalene [Journal of American Chemical Society, 1962, Vol. 84, p.3541-3546] (288 mg, 1.59 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (143 mg, yield: 32%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.11 (1H, dd, J=5.6, 15.5Hz), 5.19 (1H, dd, J=5.6, 15.5Hz), 6.01(1H, s), 6.32 (1H,s), 7.54 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=7.1Hz), 7.69-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.1Hz), 8.20 (1H, d, J=7.5Hz), 8.31 (1H, d, J=7.5Hz), 10.76 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 511.1505 $(M+H)^+$

(Example 40) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,4-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-40)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,4-dimethylbenzaldehyde (0.485 g, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.385 g, yield: 95%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J=7.5Hz), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1724 $(M+H)^+$.

(Example 41) (9aS)-8-Acetyl-N-(3,5-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-44)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 3,5-dimethylbenzaldehyde (0.468 mL, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.364 g, yield: 90%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 7.24 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464.1696 $(M+H)^+$

(Example 42) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,5-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-41)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,5-dimethylbenzaldehyde (0.492 mL, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.378 g, yield: 94%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.53-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.98-7.08 (3H, m), 7.14 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464.1711 $(M+H)^+$

(Example 43) (9aS)-8-Acetyl-1,3,7-trihydroxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-2)

(43a) (9aS)-8-Acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Cercosporamide obtained in Reference Example 3 (5.30 g, 16.0 mmol) was dissolved in dimethylformamide (60 mL). Benzyl bromide (5.70 mL, 48.0 mmol) and potassium carbonate (6.65 g, 48.1 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 80°C for six hours. Potassium carbonate was separated by filtration from the reaction solution and 0.1 N hydrochloric acid (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene

chloride/methanol = 50/1 to 20/1) to give the target compound (1.92 g, yield: 28%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.14 (2H, d, J=1.9Hz), 5.61 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H,s), 7.10 (1H, brs), 7.40-7.46 (5H, m), 10.81 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 444.1049 $(M+Na)^+$

(43b) (9aS)-8-Acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (43a) (1.92 g, 4.56 mmol), 1-naphthaldehyde (1.25 mL, 9.20 mmol), triethylsilane (1.45 mL, 9.10 mmol), trifluoroacetic acid (700 μL, 9.09 mmol) and acetonitrile (60 mL) to give the target compound (1.48 g, yield: 58%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.92-5.06 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.38 (1H,s), 7.08 (2H, d, J=7.5Hz), 7.14 (2H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.78(1H, dd, J=2.4, 7.3Hz), 7.85 (1H, d, J=7.8Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3Hz), 10.72 (1H, s), 18.84 (1H, s).

(43c) (9aS)-8-Acetyl-1,3,7-trihydroxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (43b) (998 mg, 1.78 mmol) was dissolved in a mixed solvent of ethanol (30 mL)-ethyl acetate (6 mL). 10% palladium-carbon (502 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere at room temperature for five hours and 30 minutes. Palladium-carbon was separated by filtration from the reaction solution, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The

resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 100/1 to 80/1) to give the target compound (318 mg, yield: 38%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.63 (3H, s), 5.09 (1H, dd, J= 5.4, 14.7Hz), 5.15 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.68 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 10.46 (1H, s), 13.21 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472.1392$(M+H)^+$

(Example 44) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-[(2-isopropoxy-1-naphthyl)methyl]-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-276)

(44a) 2-Isopropoxy-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (408 mg, 9.35 mmol) was suspended in dimethylformamide (30 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde (1.00 g, 5.81 mmol) was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. 2-Iodopropane (1.20 mL, 12.0 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. An ammonium chloride aqueous solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 15/1 to 12/1) to give the target compound (893 mg, yield: 72%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.44 (6H, d, J=5.9Hz), 4.82 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=9.0Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.61 (1H, t, J=7.9Hz), 7.76 (1H, d, J=8.6Hz), 8.02 (1H, d, J=9.0Hz), 9.28 (1H, d, J=9.0Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 214 (M^+)

422

(44b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-[(2-isopropoxy-1-naphthyl)methyl]-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (468 mg, 1.36 mmol), 2-isopropoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (44a) (860 mg, 4.01 mmol), triethylsilane (640 μL, 4.02 mmol), trifluoroacetic acid (310 μL, 4.02 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (557 mg, yield: 75%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.40 (3H, d, J=2.8Hz), 1.42 (3H, d, J=2.8Hz), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.73 (1H, m), 5.08 (1H, dd, J=4.8, 13.9Hz), 5.15 (1H, dd, J=4.8, 13.9Hz), 6.00 (1H, s), 6.24 (1H,s), 7.20 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J=9.1Hz), 7.38 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.7Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544.1967 $(M+H)^+$

(Example 45) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-fluoro-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-71)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,6-dimethyl-4-fluorobenzaldehyde (0.330 g, 2.17 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.282 g, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.54-4.64 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.76-6.78 (3H, m), 10.67 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 482.1611 $(M+H)^+$.

(Example 46) (9aS)-8-Acetyl-N-(3,4-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-43)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 3,4-dimethylbenzaldehyde (0.461 mL, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.367 g, yield: 91%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.53-4.64 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.11 (2H, s), 7.15 (1H, s), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1711 $(M+H)^+$

(Example 47) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-61)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,4,6-trifluorobenzaldehyde (0.557 mL, 3.48 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.361 g, yield: 85%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.58-4.73 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.68 (2H, t, J=8.3Hz), 7.65 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1111 $(M+H)^+$

(Example 48) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-279)

(48a) 2-Butoxy-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (384 mg, 8.80 mmol) was suspended in dimethylformamide (30 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde (1.00 g, 5.81 mmol) was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. 1-Iodobutane (1.32 mL, 11.6 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. An ammonium chloride aqueous solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1) to give the target compound (1.20 g, yield: 91%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.51-1.60 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 4.23 (2H, t, J=6.4Hz), 7.27 (1H, d, J=9.1Hz), 7.39 (1H, t, J=7.6Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 8.02 (1H, d, J=9.0Hz), 9.26 (1H, d, J=8.6Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228.1 (M^+)

(48b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (407 mg, 1.18 mmol), 2-butoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (48a) (807 mg, 3.53 mmol), triethylsilane (560 μL, 3.52 mmol), trifluoroacetic acid (270 μL, 3.50 mmol) and

acetonitrile (15 mL) to give the target compound (499 mg, yield: 76%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.59 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.82-1.88 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 5.09 (1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 5.16 (1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H,s), 7.21 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J=9.3Hz), 7.36 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 10.61 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 558.2123 $(M+H)^+$

(Example 49) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-291)

(49a) 1-Formyl-2-naphthyl acetate

2-Hydroxy-1-naphthaldehyde (1.02 g, 5.92 mmol) was dissolved in a mixed solvent of acetic anhydride (2 mL)-pyridine (4 mL) in a nitrogen atmosphere, and the solution was stirred at room temperature for three hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1 to 5/1) to give the light brown target compound (1.02 g, yield: 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.44 (3H, s), 7.28 (1H, d, J=9.3Hz), 7.56 (1H, t, J=7.6Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 9.14 (1H, d, J=8.8Hz), 10.71 (1H, s).

(49b) 1-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl acetate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (409 mg, 1.18 mmol), 1-formyl-2-naphthyl acetate produced in Example (49a) (761 mg, 3.55

mmol), triethylsilane (560 μL, 3.52 mmol), trifluoroacetic acid (270 μL, 3.50 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (574 mg, yield: 89%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.04 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=9.3Hz), 7.34 (1H, brs), 7.52 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

(49c) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

1-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl acetate produced in Example (49b) (510 mg, 0.938 mmol) was dissolved in a mixed solvent of methylene chloride (10 mL)-methanol (10 mL). Potassium carbonate (663 mg, 4.80 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 70/1 to 60/1) to give the target compound (306 mg, yield: 65%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=6.4, 15.1Hz), 4.97 (1H, dd, J=6.4, 15.1Hz), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3Hz), 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 8.34 (1H, brs), 10.06 (1H, s), 10.84 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502.1503 $(M+H)^+$

(Example 50) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N-(4-methoxy-2,3-dimethylbenzyl)-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-73)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 4-methoxy-2,3-dimethylbenzaldehyde (0.429 g, 2.61 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.172 g, yield: 40%) as a yellow solid.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.54-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 6.98 (1H, brs), 7.16 (1H, d, J=8.5Hz), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (FAB) m/z: 494.1812 $(M+H)^+$.

(Example 51) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N,9a-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-42)

(51a) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (7.20 g, 20.9 mmol) was dissolved in acetonitrile (150 mL), and 6 N sulfuric acid (100 mL) was added. Sodium nitrite (14.4 g, 209 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Then, the reaction solution was extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography

(elution solvent: methylene chloride/methanol = 20/1) to give the target compound (6.38 g, yield: 88%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.04 (3H,s), 6.06 (1H,s), 6.38 (1H, s), 11.02 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 369.0582 $(M+Na)^+$.

(51b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-N,9a-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid produced in Example (51a) (384 mg, 1.11 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (15 mL), followed by addition of N-methyl-N-(1-naphthylmethyl)amine (475 mg, 2.77 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (426 mg, 2.22 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (300 mg, 2.22 mmol). After stirring at room temperature for 20 hours, a saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL). A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (30 mL) was added, and the mixture was stirred for 19 hours. Then, 1 N hydrochloric acid (40 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 50/1) to give the target compound (358 mg, yield: 65%) as a yellow solid.

MS (FAB) m/z: 500.1709 $(M+H)^+$.

(Example 52) (9aS)-8-Acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-68)

(52a) (9aS)-8-Acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1a) using cercosporamide obtained in Reference Example 3 (1.00 g, 3.02 mmol), ethyl iodide (0.965 mL, 12.1 mmol), potassium carbonate (1.67 g, 12.1 mmol) and N,N-dimethylformamide (8 mL) to give the target compound (0.684 g, yield: 63%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.51 (3H, t, J=6.8Hz), 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 5.73 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.27 (1H, brs), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(52b) (9aS)-8-Acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-3-ethoxy-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (52a) (0.300 g, 0.835 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (0.284 g, 1.67 mmol), triethylsilane (0.532 mL, 3.34 mmol), trifluoroacetic acid (0.257 mL, 3.34 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.261 g, yield: 61%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 0.73 (3H, t, J=6.8Hz), 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76-3.84 (2H, m), 5.00-5.15 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.29 (1H, brs), 7.31 (1H, d, J=8.3Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.51 (1H, t, J=8.3Hz), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1864 $(M+H)^+$

(Example 53) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-211)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (440 mg, 1.27 mmol), known 3-methyl-1-naphthaldehyde [Tetrahedron, 1985, Vol. 41, p.5205-5208] (324 mg, 1.90 mmol), triethylsilane (620 μL, 3.84 mmol), trifluoroacetic acid (295 μL, 3.83 mmol) and acetonitrile (20 mL) to give the target compound (345 mg, yield: 54%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.13-4.97 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.79 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500.1706 $(M+H)^+$.

(Example 54) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-435)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (16.4 g, 47.5 mmol), known 2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde [Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1972, p.892-894] (10.0 g, 54.3 mmol), triethylsilane (23.0 mL, 142 mmol), trifluoroacetic acid (11 mL, 143 mmol) and acetonitrile (500 mL) to give the target compound (23.2 g, yield: 95%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.19-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, brs), 7.62-

7.41 (2H, m), 7.64 (1H, brs), 7.77 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.08 (1H, brd, J=8.7Hz), 10.64 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1906 $(M+H)^+$.

(Example 55) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(2-vinyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-261)

(55a) 1-Bromo-2-vinylnaphthalene

Sodium hydride (970 mg, 22.2 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (200 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. Methyltriphenylphosphonium bromide (7.66 g, 21.4 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Bromo-2-naphthaldehyde (2.01 g, 8.55 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. An ammonium chloride aqueous solution (200 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with hexane (300 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (1.18 g, yield: 59%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 5.49 (1H, dd, J=1.0, 10.7Hz), 5.84 (1H, dd, J=1.0, 17.1Hz), 7.39 (1H, dd, J=10.7, 17.1Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

(55b) 2-Vinyl-1-naphthaldehyde

1-Bromo-2-vinylnaphthalene produced in Example (55a) (1.17 g, 5.02 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL) in a nitrogen atmosphere, and the solution was cooled to -78°C. n-Butyllithium (2.44 mol/L solution in hexane, 2.50 mL, 6.10 mmol) was slowly added dropwise, and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Dimethylformamide (780 μL, 10.0 mmol) was slowly added, and the

mixture was stirred with heating to room temperature for one hour. An ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1 to 10/1) to give the target compound (475 mg, yield: 52%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 5.69 (1H, dd, J=1.0, 11.2Hz), 5.74 (1H, dd, J=1.0, 17.1Hz), 7.47 (1H, dd, J=11.2, 17.1Hz), 7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.97 (1H, d, J=8.8Hz), 10.86 (1H, s).

MS (EI) m/z: 182.0734 (M^+)

(55c) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(2-vinyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (239 mg, 0.692 mmol), 2-vinyl-1-naphthaldehyde produced in Example (55b) (242 mg, 1.33 mmol), triethylsilane (220 μL, 1.38 mmol), trifluoroacetic acid (105 μL, 1.36 mmol) and acetonitrile (6 mL) to give the target compound (120 mg, yield: 34%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.65 (3H, s), 5.13-6.69 (6H, m), 6.94-8.20 (8H, m), 10.70 (1H, s), 18.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 510.1543 $(M-H)^+$.

(Example 56) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-213)

(56a) 2-Ethyl-1-naphthaldehyde

2-Vinyl-1-naphthaldehyde produced in Example (55b) (228 mg, 1.25 mmol) was dissolved in ethyl acetate (12 mL). 10% palladium-carbon (58 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere for one hour. Palladium-carbon was separated by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1 to 10/1) to give the target compound (222 mg, yield: 96%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.6Hz), 3.17 (2H, q, J=7.6Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, d, J=9.3Hz), 10.93 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184.0879 (M^+)

(56b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (273 mg, 0.791 mmol), 2-ethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (56a) (280 mg, 1.52 mmol), triethylsilane (240 μL, 1.51 mmol), trifluoroacetic acid (120 μL, 1.56 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (323 mg, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.6Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, q, J=7.6Hz), 3.61 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H,s), 7.03 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1848 $(M+H)^+$

(Example 57) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(2-propyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-216)

(57a) 1-Bromo-2-prop-1-en-1-ylnaphthalene

Sodium hydride (569 mg, 13.0 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (50 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. Ethyltriphenylphosphonium bromide (4.73 g, 12.7 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Bromo-2-naphthaldehyde (1.20 g, 5.10 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for one hour and then heated to reflux for 30 minutes. After cooling, an ammonium chloride aqueous solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with hexane (200 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (1.19 g, yield: 94%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.81 and 2.00 (3H, ddx2, J=1.6, 6.8Hz), 5.97 and 6.34 (1H, mx2), 6.70 and 7.07 (1H, mx2), 7.41-7.62 (3H, m), 7.71-7.83 (2H, m), 8.34 (1H, m).

MS (EI) m/z: 246.0054 (M^+)

(57b) 2-Prop-1-en-1-yl-1-naphthaldehyde

1-Bromo-2-prop-1-en-1-ylnaphthalene produced in Example (57a) (1.18 g, 4.77 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL) in a nitrogen atmosphere, and the solution was cooled to -78°C. n-Butyllithium (2.44 mol/L solution in hexane, 2.35 mL, 5.73 mmol) was slowly added dropwise, and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Dimethylformamide (750 μL, 9.64 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred with heating to room temperature for one hour. An

ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1) to give the target compound (825 mg, yield: 88%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.67 and 2.02 (3H, ddx2, J=1.6, 6.8Hz), 6.15 (1H, m), 6.91 and 7.10 (1H, mx2), 7.33-7.68 (3H, m), 7.82-8.03 (2H, m), 9.00 and 9.24 (1H, dx2, J=8.6Hz), 10.63 and 10.77 (1H, sx2).

MS (EI) m/z: 196.0885 (M^+)

(57c) 2-Propyl-1-naphthaldehyde

2-Prop-1-en-1-yl-1-naphthaldehyde produced in Example (57b) (812 mg, 4.14 mmol) was dissolved in ethyl acetate (30 mL). 10% palladium-carbon (144 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere for two hours. Palladium-carbon was separated by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1) to give the target compound (773 mg, yield: 94%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=7.3Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.97 (1H, d, J=8.3Hz), 9.02 (1H, d, J=8.8Hz), 10.91 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198.1046 (M^+)

(57d) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(2-propyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (304 mg, 0.880

441

mmol), 2-propyl-1-naphthaldehyde produced in Example (57c) (523 mg, 2.64 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (415 mg, yield: 89%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.67-1.74 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.89-2.93 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H,s), 7.01 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 528.2048 $(M+H)^+$.

(Example 58) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-butyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-222)

(58a) 1-Bromo-2-but-1-en-1-ylnaphthalene

Sodium hydride (383 mg, 8.78 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (40 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. Propyltriphenylphosphonium bromide (3.30 g, 8.57 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Bromo-2-naphthaldehyde (1.07 g, 4.55 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for one hour and then heated to reflux for one hour. After cooling, an ammonium chloride aqueous solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with hexane (200 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (1.19 g, yield: 100%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.05 and 1.17 (3H, tx2, J=7.3Hz), 2.19-2.38 (2H, m), 5.83 and 6.36 (1H, mx2), 6.64 and 7.05 (1H, mx2), 7.38-7.63 (3H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 8.34 (1H, m).

MS (EI) m/z: 260.0197 (M^+)

(58b) 2-But-1-en-1-yl-1-naphthaldehyde

1-Bromo-2-but-1-en-1-ylnaphthalene produced in Example (58a) (1.19 g, 4.55 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL) in a nitrogen atmosphere, and the solution was cooled to -78°C. n-Butyllithium (2.59 mol/L solution in hexane, 2.10 mL, 5.44 mmol) was slowly added dropwise, and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Dimethylformamide (710 μL, 9.13 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred with heating to room temperature for one hour. An ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (774 mg, yield: 81%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 0.98 and 1.17 (3H, tx2, J=7.3Hz), 2.01-2.38 (2H, m), 6.03 and 6.21 (1H, mx2), 6.85 and 7.08 (1H, mx2), 7.32-7.67 (3H, m), 7.82-8.02 (2H, m), 9.01 and 9.24 (1H, dx2, J=8.3Hz), 10.66 and 10.78 (1H, sx2).

MS (EI) m/z: 210.1040 (M^+)

(58c) 2-Butyl-1-naphthaldehyde

2-But-1-en-1-yl-1-naphthaldehyde produced in Example (58b) (764 mg, 3.63 mmol) was dissolved in ethyl acetate (30 mL). 10% palladium-carbon (163 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere for two hours. Palladium-carbon was separated by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel

column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1 to 20/1) to give the target compound (521 mg, yield: 68%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 3.12 (2H, t, J=7.8Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.96 (1H, d, J=8.3Hz), 9.02 (1H, d, J=8.8Hz), 10.91 (1H, s).

MS (EI) m/z: 212.1194 (M^+)

(58d) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-butyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (303 mg, 0.877 mmol), 2-butyl-1-naphthaldehyde produced in Example (58c) (509 mg, 2.40 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (391 mg, yield: 82%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.90-2.94 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 5.12 (1H, dd, J=4.4, 14.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H,s), 7.00 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 542.2185 $(M+H)^+$

(Example 59) (9aS)-8-Acetyl-1,3,7-trihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-3)

(59a) (9aS)-8-Acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (43a) (1.01 g, 2.39 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (1.22 g, 7.17 mmol), triethylsilane (1.15 mL, 7.22 mmol), trifluoroacetic acid (550 μL, 7.14 mmol) and acetonitrile (20 mL) to give the target compound (719 mg, yield: 52%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.85-5.05 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=6.8Hz), 7.05 (2H, t, J=7.8Hz), 7.16-7.24 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.70(1H, d, J=8.3Hz), 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, m), 10.70 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 576.2021 $(M+H)^+$

(59b) (9aS)-8-Acetyl-1,3,7-trihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-3-(benzyloxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (59a) (710 mg, 1.23 mmol) was dissolved in a mixed solvent of ethanol (10 mL)-ethyl acetate (10 mL). 10% palladium-carbon (246 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere at room temperature for five hours and 30 minutes. Palladium-carbon was separated by filtration from the reaction solution, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by reverse phase column chromatography (elution solvent: acetonitrile/water = 70/1 to 95/5) to give the target compound (357 mg, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.65 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.19 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.52 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.15 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3Hz), 10.41 (1H, s), 13.23 (1H, s), 18.73 (1H, s).

A45

MS (FAB) m/z: 486.1559 $(M+H)^+$

(Example 60) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-methoxy-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-268)

(60a) 3-Methoxy-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (115 mg, 2.64 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (20 mL), and known 3-hydroxy-1-naphthaldehyde [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p.5821-5830] (250 mg, 1.45 mmol) was added at 0°C. After stirring for 30 minutes, iodomethane (230 μL, 3.69 mmoL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. A saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (122 mg, yield: 45%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 4.86 (3H, s), 7.38 (1H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.79 (1H, m), 9.90 (1H, m), 10.35 (1H, s).

(60b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-methoxy-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (200 mg, 0.579 mmol), 3-methoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (60a) (122 mg, 0.655 mmol), triethylsilane (280 μL, 1.73 mmol), trifluoroacetic acid (135 μL, 1.75 mmol) and acetonitrile (9 mL) to give the target compound (114 mg, yield: 38%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.12-4.97 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.07 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.27 (1H, m), 7.49-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, brd, J=7.1Hz), 7.98 (1H, brd, J=7.9Hz), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516.1653 $(M+H)^+$.

(Example 61) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-292)

(61a) 4-Formyl-2-naphthyl acetate

Known 3-hydroxy-1-naphthaldehyde [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p.5821-5830] (233 mg, 1.35 mmol) was dissolved in pyridine (10 mL) and acetic anhydride (5 mL), and the mixture was stirred for four hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(61b) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl acetate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (390 mg, 1.13 mmol), 4-formyl-2-naphthyl acetate produced in Example (61a) (290 mg, 1.35 mmol), triethylsilane (730 μL, 4.52 mmol), trifluoroacetic acid (350 μL, 4.52 mmol) and acetonitrile (17 mL) to give the target compound (488 mg, yield: 79%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.17-5.00 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.36-7.26 (2H, m), 7.59-7.43 (3H, m), 7.82 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544.1614 $(M+H)^+$

(61c) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl acetate produced in Example (61b) (255 mg, 0.469 mmol) was dissolved in a mixed solvent of methanol (3 mL)-methylene chloride (3 mL). Potassium carbonate (325 mg, 2.35 mmol) was added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for one hour. 1 N hydrochloric acid (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 50/1 to 20/1) to give the target compound (169 mg, yield: 72%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.06-5.02 (2H, brd, J=5.2Hz), 5.93 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.09 (1H, brs), 7.26-7.19 (2H, m), 7.46-7.33 (2H, m), 7.67 (1H, brd, J=7.9Hz), 7.95 (1H, brd, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502.1525 $(M+H)^+$

(Example 62) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-ethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-214)

(62a) 4-Formyl-1-naphthyl trifluoromethanesulfonate

Sodium hydride (1.38 g, 31.6 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (100 mL), and known 3-hydroxy-1-naphthaldehyde [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p.5821-5830] (3.50 g, 20.3 mmol) was added at 0°C. After stirring for 30 minutes, N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (7.30 g, 20.4 mmoL) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 1.5 hours. A saturated ammonium chloride aqueous

solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/diethyl ether = 5/1) to give the target compound (6.50 g, yield: ~100%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.69 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.87 (1H, brd, J=2.7Hz), 7.95 (1H, brd, J=8.2Hz), 8.00 (1H, brd, J=2.7Hz), 9.17 (1H, d, J=8.6Hz), 10.42 (1H, s).

(62b) 3-Ethyl-1-naphthaldehyde

4-Formyl-1-naphthyl trifluoromethanesulfonate produced in Example (62a) (400 mg, 1.31 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (13 mL). Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (36 mg, 0.039 mmol), triphenylarsine (48 mg, 0.16 mmol) and lithium chloride (170 mg, 4.01 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. Tetraethyltin (910 μL, 4.60 mmol) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at 60°C for 23 hours. A saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/diethyl ether = 10/1) to give the target compound (130 mg, yield: 54%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.4Hz), 2.88 (2H, q, J=7.4Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.88-7.83 (3H, m), 9.17 (1H, d, J=8.6Hz), 10.39 (1H, s).

(62c) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-ethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

449

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (280 mg, 0.811 mmol), 3-ethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (62b) (190 mg, 1.03 mmol), triethylsilane (400 μL, 2.48 mmol), trifluoroacetic acid (190 μL, 2.47 mmol) and acetonitrile (12 mL) to give the target compound (105 mg, yield: 25%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, m), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (3H, m), 3.70 (3H, s), 5.16-4.92 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.24 (1H, s), 8.13-7.07 (7H, m), 10.62 (1H, s), 18.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1846 $(M+H)^+$

(Example 63) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-butyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-223)

(63a) 3-Ethyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (62b) using 4-formyl-1-naphthyl trifluoromethanesulfonate produced in Example (62a) (450 mg, 1.48 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (40 mg, 0.044 mmol), triphenylarsine (55 mg, 0.18 mmol), lithium chloride (190 mg, 4.48 mmol), tetrabutyltin (2.0 mL, 6.09 mmol) and N,N-dimethylformamide (15 mL) to give the target compound (204 mg, yield: 65%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.01-0.93 (3H, m), 1.46-1.29 (2H, m), 1.77-1.64 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.85-7.80 (3H, m), 9.17 (1H, d, J=8.2Hz), 10.36 (1H, s).

(63b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(3-butyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (250 mg, 0.724 mmol), 3-butyl-1-naphthaldehyde produced in Example (63a) (200 mg, 0.942 mmol), triethylsilane (350 μL, 2.17 mmol), trifluoroacetic acid (170 μL, 2.21 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (165 mg, yield: 42%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 3.70 (3H, s), 5.11-4.98 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.51-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 542.21536 $(M+H)^+$.

(Example 64) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,4,6-triethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-68)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), known 2,4,6-triethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 2004, Vol. 69, p.5568-5577] (0.276 g, 1.45 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.262 g, yield: 59%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.24 (9H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.62 (2H, q, J=7.5Hz), 2.64 (3H, s), 2.73 (4H, q, J=7.5Hz), 3.87 (3H, s), 4.62-4.63 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 6.95 (2H, s), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1881 $(M+H)^+$

(Example 65) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylmethyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-465)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), known 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carbaldehyde [Tetrahedron, 1997, Vol. 53, p.15969-15982] (0.278 g, 1.74 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.400 g, yield: 94%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 1.76-1.82 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.55-4.68 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 7.24 (1H, s), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1881 $(M+H)^+$.

(Example 66) (9aS)-8-Acetyl-N-{[2-(difluoromethyl)-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-228)

(66a) 1-Bromo-2-(difluoromethyl)naphthalene

1-Bromo-2-naphthaldehyde (1.55 g, 6.58 mmol) was dissolved in methylene chloride (35 mL) in a nitrogen atmosphere. Diethylaminosulfur trifluoride (1.00 mL, 7.57 mmol) was slowly added, and the mixture was heated to reflux for 24 hours. After cooling, a sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (1.21 g, yield: 72%) as a colorless oil.

452

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.24 (1H, t, J=55.2Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.3Hz).

MS (EI) m/z: 256 (M^+)

(66b) 2-Difluoromethyl-1-naphthaldehyde

1-Bromo-2-(difluoromethyl)naphthalene produced in Example (66a) (1.21 g, 4.55 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) in a nitrogen atmosphere, and the solution was cooled to -78°C. n-Butyllithium (2.59 mol/L solution in hexane, 2.20 mL, 5.70 mmol) was slowly added dropwise, and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Dimethylformamide (730 μL, 9.39 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred with heating to room temperature for one hour. An ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 10/1) to give the target compound (714 mg, yield: 74%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.43 (1H, t, J=55.0Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=7.8Hz), 8.19 (1H, d, J=9.0Hz), 8.72 (1H, d, J=8.6Hz), 11.08 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206.0525 (M^+)

(66c) (9aS)-8-Acetyl-N-{[2-(difluoromethyl)-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (392 mg, 1.14 mmol), 2-difluoromethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (66b) (705 mg,

3.42 mmol), triethylsilane (545 μL, 3.42 mmol), trifluoroacetic acid (265 μL, 3.44 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (499 mg, yield: 82%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.14 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.24 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.23 (1H,s), 7.30 (1H, t, J=55.3Hz), 7.52 (1H, brs), 7.59-7.71 (3H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 10.70 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 536.1526 $(M+H)^+$

(Example 67) Methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate (exemplary compound No. 1-319)

(67a) Methyl 4-formyl-2-naphthoate

4-Formyl-1-naphthyl trifluoromethanesulfonate produced in Example (62a) (460 mg, 1.51 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (15 mL). Palladium acetate (10 mg, 0.045 mmol), 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (51 mg, 0.092 mmol), triethylamine (430 μL, 3.09 mmol) and methanol (1.3 mL, 32.1 mmol) were added, and the mixture was stirred in a carbon monoxide atmosphere at 60°C for 2.5 hours. A saturated ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 5/1) to give the target compound (308 mg, yield: 95%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 4.04 (3H, s), 7.68 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.05 (1H, brd, J=7.8Hz), 8.59 (1H, brs), 8.84 (1H, brs), 9.31 (1H, d, J=8.6Hz), 10.43 (1H, s).

(67b) Methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (400 mg, 1.16 mmol), methyl 4-formyl-2-naphthoate produced in Example (67a) (308 mg, 1.44 mmol), triethylsilane (565 μL, 3.50 mmol), trifluoroacetic acid (270 μL, 3.50 mmol) and acetonitrile (20 mL) to give the target compound (452 mg, yield: 72%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.20-5.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.33 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.55 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 566.14429 $(M+Na)^+$.

(Example 68) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoic acid (exemplary compound No. 1-295)

A 1 N lithium hydroxide aqueous solution (24 mL) was added to methyl 4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoate produced in Example (67b) (333 mg, 0.613 mmol), and the mixture was stirred for 1.5 hours. 1 N hydrochloric acid (50 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by reverse phase column chromatography (elution solvent: water/methanol = 1/1 to 1/3) to give the target compound (188 mg, yield: 58%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.22-5.10 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.72-7.41 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.22-8.08 (2H, m), 8.60 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530.14626 $(M+H)^+$.

(Example 69) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-450)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (250 mg, 0.724 mmol), known 2,3,4-trimethyl-1-naphthaldehyde [Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1972, p.892-894] (180 mg, 0.908 mmol), triethylsilane (350 μL, 2.17 mmol), trifluoroacetic acid (170 μL, 2.21 mmol) and acetonitrile (11 mL) to give the target compound (254 mg, yield: 66%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.18-5.02 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.01 (1H, brs), 7.49 (2H, m), 8.10 (2H, brs), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.20281 $(M+H)^+$.

(Example 70) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,3-dihydro-1H-indan-4-ylmethyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-466)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), known indan-4-carbaldehyde [Tetrahedron, 1997, Vol. 53, p.15969-15982] (0.192 mL, 1.31 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid

(0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.278 g, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.92-2.97 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.57-4.66 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.13-7.20 (4H, m), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 476.1713 $(M+H)^+$.

(Example 71) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetraethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-118)

(71a) 2,3,5,6-Tetraethylbenzaldehyde

Known 1,2,4,5-tetraethylbenzene [Journal of the American Chemical Society, 1992, Vol. 114, p.255-261] (0.510 g, 2.68 mmol) was dissolved in methylene chloride (25 mL). Aluminum chloride (0.393 g, 2.95 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.267 mL, 2.95 mmol) were added in a nitrogen atmosphere at -78°C. After stirring at -78°C for five minutes, water (40 mL) was added, followed by extraction with methylene chloride (30 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 98/2 to 96/4) to give the target compound (0.230 g, yield: 39%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.19 (6H, t, J=7.5Hz), 1.23 (6H, t, J=7.5Hz), 2.66 (4H, q, J=7.5Hz), 2.86 (4H, q, J=7.5Hz), 7.17 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 218 $(M+)^+$

(71b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetraethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-

dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,5,6-tetraethylbenzaldehyde produced in Example (71a) (0.230 mL, 1.05 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.138 g, yield: 29%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.18 (6H, t, J=7.5Hz), 1.24 (6H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.65 (4H, q, J=7.5Hz), 2.65 (3H, s), 2.72 (4H, q, J=7.5Hz), 3.76 (3H, s), 4.63-4.65 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 548.2647 $(M+H)^+$

(Example 72) Methyl 3-{4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl}propanoate (exemplary compound No. 1-380)

(72a) Methyl (2E)-3-(4-formyl-2-naphthyl)acrylate

4-Formyl-1-naphthyl trifluoromethanesulfonate produced in Example (62a) (746 mg, 2.45 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (25 mL). Methyl acrylate (442 μL, 4.91 mmol), palladium acetate (17 mg, 0.076 mmol), 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (82 mg, 0.148 mmol) and triethylamine (1.1 mL, 7.89 mmol) were added, and the mixture was stirred at 60°C for 22 hours. A saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 5/1) to give the target compound (305 mg, yield: 52%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 3.85 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=15.9Hz), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=15.9Hz), 7.91 (1H, d, J=8.2Hz), 8.13-8.09 (2H, m), 9.15 (1H, d, J=8.6Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 240 (M^+).

(72b) Methyl (2E)-3-{4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl}acrylate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (400 mg, 1.16 mmol), methyl (2E)-3-(4-formyl-2-naphthyl)acrylate produced in Example (72a) (307 mg, 1.28 mmol), triethylsilane (560 μL, 3.47 mmol), trifluoroacetic acid (270 μL, 3.50 mmol) and acetonitrile (20 mL) to give a crude purified product of the target compound as a yellow solid. The product was directly used for the next reaction without further purification.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.18-5.04 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=15.9Hz), 7.64-7.51 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=15.9Hz), 7.94-7.88 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 10.75 (1H, s), 18.81 (1H, s).

(72c) Methyl 3-{4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl}propanoate

The crude purified product of methyl (2E)-3-{4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl}acrylate produced in Example (72b) (~1.16 mmol) was dissolved in ethyl acetate (40 mL) and ethanol (10 mL). Palladium-carbon (50 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at room temperature for 3.5 hours. The insoluble matter was removed by filtration,

and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by reverse phase column chromatography (elution solvent: acetonitrile/water = 3/1) to give the target compound (474 mg, yield: 72% in two steps) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.8Hz), 3.10 (2H, t, J=7.8Hz), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.11-4.99 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.52-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, brs), 7.81 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 572.19466 $(M+H)^+$.

(Example 73) 3-{4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl}propanoic acid (exemplary compound No. 1-376)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 68 using methyl 3-{4-[({[(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl}propanoate produced in Example 72 (230 mg, 0.402 mmol) and a 1 N lithium hydroxide aqueous solution (24 mL) to give the target compound (232 mg, yield: ~100%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.10-4.98 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.53-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, brd, J=6.8Hz), 8.03 (1H, brd, J=6.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 558.17790 $(M+H)^+$.

(Example 74) (9aS)-8-Acetyl-N-(2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-119)

(74a) 2-Bromo-3,5,6-trimethylbenzaldehyde

1-Bromo-2,4,5-trimethylbenzene (25.0 g, 0.125 mol) was dissolved in methylene chloride (500 mL). Aluminum chloride (20.1 g, 0.151 mol) and dichloromethyl methyl ether (13.7 mL, 0.151 mol) were added in a nitrogen atmosphere at -78°C. After stirring at -78°C for five minutes, water (500 mL) was added, followed by extraction with methylene chloride (400 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 25/1) to give the target compound (10.3 g, yield: 36%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.38 (6H, s), 7.18 (1H, s), 10.47 (1H, s).

MS (EI) m/z: 226 (M^+)

(74b) 2,3,5-Trimethyl-6-vinylbenzaldehyde

2-Bromo-3,5,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (74a) (6.20 g, 27.3 mmol) was dissolved in toluene (180 mL). Tetrakistriphenylphosphine palladium (3.15 g, 2.73 mmol) and vinyltributyltin (8.37 mL, 28.7 mmol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux in a nitrogen atmosphere for four hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1 to 20/1) to give the target compound (3.47 g, yield: 73%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.13 (1H, d, J=17.6Hz), 5.69 (1H, d, J=11.2Hz), 6.92 (1H, dd, J=11.2, 17.6Hz), 7.16 (1H, s).

MS (EI) m/z: 174 (M^+)

(74c) 2-Ethyl-3,5,6-trimethylbenzaldehyde

2,3,5-Trimethyl-6-vinylbenzaldehyde produced in Example (74b) (3.47 g, 19.9 mmol) was dissolved in acetic acid (70 mL). 10% palladium-carbon (4.24 g)

was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere for 10 hours. Palladium-carbon was separated by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1 to 20/1) to give the target compound (2.19 g, yield: 62%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, q, J=7.5Hz), 7.13 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 174 (M^+)

(74d) (9aS)-8-Acetyl-N-(2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2-ethyl-3,5,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (74c) (0.180 g, 1.02 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.176 g, yield: 40%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, q, J=7.5Hz), 3.76 (3H, s), 4.60-4.69 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 6.95 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 506.2150 $(M+H)^+$

(Example 75) Methyl 3-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,4,5-trimethylbenzoate (exemplary compound No. 1-129)

(75a) 3-Bromo-2,5,6-trimethylbenzaldehyde

1-Bromo-2,4,5-trimethylbenzene (25.0 g, 0.125 mol) was dissolved in methylene chloride (500 mL). Aluminum chloride (20.1 g, 0.151 mol) and dichloromethyl methyl ether (13.7 mL, 0.151 mol) were added in a nitrogen atmosphere at -78°C. After stirring at -78°C for five minutes, water (500 mL) was added, followed by extraction with methylene chloride (400 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 25/1) to give the target compound (14.4 g, yield: 51%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.51 (1H, s), 10.53 (1H, s).

MS (EI) m/z: 226 (M^+)

(75b) Methyl 3-formyl-2,4,5-trimethylbenzoate

3-Bromo-2,5,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (75a) (0.400 g, 1.76 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL). Palladium acetate (0.012 g, 0.0528 mmol), 1,1'-bisdiphenylphosphinoferrocene (0.059 g, 0.106 mmol), triethylamine (0.491 mL, 3.52 mmol) and methanol (1.43 mL, 35.2 mmol) were added, and the mixture was stirred in a carbon monoxide (1 atm) atmosphere at 50°C for six hours. After cooling the reaction solution, an ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (30 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 9/1) to give the target compound (0.255 g, yield: 70%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.73 (1H, s), 10.65 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(75c) Methyl 3-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,4,5-trimethylbenzoate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), methyl 3-formyl-2,4,5-trimethylbenzoate produced in Example (75b) (0.250 g, 1.21 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.314 g, yield: 51%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.64-4.74 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 7.55 (1H, s), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.1930 $(M+H)^+$.

(Example 76) 3-({[({9aS}-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,4,5-trimethylbenzoic acid (exemplary compound No. 1-130)

Methyl 3-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,4,5-trimethylbenzoate produced in Example (75c) (0.183 g, 0.342 mmol) was dissolved in a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (15 mL), and the mixture was stirred at room temperature for one hour. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C, and a 1 N hydrochloric acid solution (20 mL) was slowly added dropwise. The precipitated product was filtered and dried to give the target compound (0.173 g, yield: 97%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz):δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=4.8Hz), 6.10 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.45 (1H, s), 8.27 (1H, brs), 10.23 (1H, s), 12.66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.1735 $(M+H)^+$

(Example 77) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl dimethylcarbamate (exemplary compound No. 1-349)

(77a) 4-Formyl-2-naphthyl dimethylcarbamate

Known 3-hydroxy-1-naphthaldehyde [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p.5821-5830] (300 mg, 1.74 mmol) was dissolved in pyridine (3 mL). Dimethylcarbamoyl chloride (750 μL, 8.15 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. A saturated ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the target compound (378 mg, yield: 89%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 3.06 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.55 (1H, m), 7.62(1H, m), 7.85-7.80 (3H, m), 9.15 (1H, d, J=8.6Hz), 10.34 (1H, s).

MS (EI) m/z: 243 (M^+).

(77b) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthyl dimethylcarbamate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (350 mg, 1.01

mmol), 4-formyl-2-naphthyl dimethylcarbamate produced in Example (77a) (378 mg, 1.55 mmol), triethylsilane (490 μL, 3.03 mmol), trifluoroacetic acid (235 μL, 3.05 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (402 mg, yield: 69%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.15-4.98 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.41-7.29 (3H, m), 7.51 (2H, brs), 7.82 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 573.18452 $(M+H)^+$.

(Example 78) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-{[3-(methoxymethyl)-1-naphthyl]methyl}-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-289)

(78a) Methyl 4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-naphthoate

Methyl 4-formyl-2-naphthoate produced in Example (67a) (450 mg, 2.10 mmol) was dissolved in toluene (20 mL), and 1,3-propanediol (760 μL, 10.5 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (40 mg, 0.21 mmol) were added. A Dean-Stark water separator was attached, and the mixture was heated to reflux for four hours. Sodium bicarbonate water (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(78b) [4-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-naphthyl]methanol

The crude purified product of methyl 4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-naphthoate produced in Example (78a) (~2.10 mmol) was dissolved in diethyl ether (30 mL). Lithium aluminum hydride (200 mg, 5.27 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred with heating to room temperature for one hour. Water (200 μL) and a 1 M sodium hydroxide aqueous solution (800 μL) were sequentially added to the

A66

reaction solution at 0°C, and the produced salt was removed by Celite. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(78c) 2-[3-(Methoxymethyl)-1-naphthyl]-1,3-dioxane

Sodium hydride (125 mg, 2.86 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (20 mL), and the crude purified product of [4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-naphthyl]methanol produced in Example (78b) (~2.10 mmol) was added at 0°C. After stirring for 30 minutes, iodomethane (400 μL, 6.43 mmoL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. A saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(78d) 3-(Methoxymethyl)-1-naphthaldehyde

The crude purified product of 2-[3-(methoxymethyl)-1-naphthyl]-1,3-dioxane produced in Example (78c) (~2.10 mmol) was dissolved in acetic acid (10 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred at 50°C for two hours. Water (10 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 5/1) to give the target compound (372 mg, yield: 89% in four steps).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 3.48 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.89 (1H, brd, J=7.8Hz), 7.97 (1H, brd, J=1.6Hz), 8.02 (1H, brs), 9.19 (1H, d, J=9.0Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 200 (M^+).

(78e) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-{[3-(methoxymethyl)-1-naphthyl]methyl}-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (350 mg, 1.01 mmol), 3-(methoxymethyl)-1-naphthaldehyde produced in Example (78d) (370 mg, 1.85 mmol), triethylsilane (490 μL, 3.03 mmol), trifluoroacetic acid (235 μL, 3.05 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (390 mg, yield: 73%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.24-4.97 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.64-7.44 (3H, m), 7.96-7.68 (2H, m), 8.08 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530.17861 $(M+H)^+$.

(Example 79) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-275)

(79a) 4-Propoxy-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (193 mg, 4.42 mmol) was suspended in a mixed solvent of tetrahydrofuran (20 mL)-N,N-dimethylformamide (5 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (502 mg, 2.92 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Iodopropane (560 μL, 5.73 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. An ammonium chloride aqueous solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent:

hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (441 mg, yield: 70%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.17 (3H, t, J=7.4Hz), 1.96-2.05 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6.5Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6Hz), 9.31 (1H, d, J=8.6Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 214 (M^+)

(79b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (301 mg, 0.872 mmol), 4-propoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (79a) (435 mg, 2.03 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (280 mg, yield: 59%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 1.93-1.99 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.4Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.01 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.17 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.80 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 544.19961 $(M+H)^+$

(Example 80) (9aS)-8-Acetyl-N-[3-(cyclopropylcarbonyl)-1-naphthyl]methyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-307)

(80a) 4-Formyl-2-naphthoic acid

A 1 N lithium hydroxide aqueous solution (24 mL) was added to methyl 4-formyl-2-naphthoate produced in Example (67a) (746 mg, 2.45 mmol), and the

mixture was stirred for two hours. 1 N hydrochloric acid (50 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(80b) 4-Formyl-N-methoxy-N-methyl-2-naphthamide

The crude purified product of 4-formyl-2-naphthoic acid produced in Example (80a) (~4.05 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (40 mL), followed by addition of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (790 mg, 8.10 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.60 g, 8.35 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (1.1 g, 8.14 mmol) and triethylamine (1.2 mL, 8.61 mmol). After stirring at room temperature for 18 hours, a saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting crude purified product was directly used for the next reaction.

(80c) 4-(1,3-Dioxan-2-yl)-N-methoxy-N-methyl-2-naphthamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (78a) using the crude purified product of 4-formyl-N-methoxy-N-methyl-2-naphthamide produced in Example (80b) (~4.05 mmol), 1,3-propanediol (1.5 mL, 20.8 mmol), p-toluenesulfonic acid monohydrate (80 mg, 0.42 mmol) and toluene (50 mL). The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the target compound (1.13 g, yield: 92% in three steps) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.54 (1H, m), 2.36 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.16-4.08 (2H, m), 4.38-4.33 (2H, m), 6.02 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J=8.6Hz).
MS (EI) m/z: 301 (M^+).

(80d) Cyclopropyl [4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-naphthyl]methanone

4-(1,3-Dioxan-2-yl)-N-methoxy-N-methyl-2-naphthamide produced in Example (80c) (460 mg, 1.53 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL), and cyclopropylmagnesium bromide (0.5 M solution in tetrahydrofuran, 6.4 mL, 3.20 mmol) was added at 0°C. After stirring for two hours, a saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 3/1) to give the target compound (414 mg, yield: 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.12-1.06 (2H, m), 1.32-1.27 (2H, m), 1.55 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.17-4.08 (2H, m), 4.40-4.34 (2H, m), 6.06 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=7.4Hz), 8.33-8.28 (2H, m), 8.52 (1H, s).

(80e) 3-(Cyclopropylcarbonyl)-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (78d) using cyclopropyl [4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-naphthyl]methanone produced in Example (80d) (414 mg, 1.47 mmol), acetic acid (10 mL) and water (2 mL) to give the target compound (268 mg, yield: 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.19-1.14 (2H, m), 1.38-1.33 (2H, m), 2.84 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.00 (1H, brd, J=8.2Hz), 8.49 (1H, m), 8.70 (1H, s), 9.22 (1H, d, J=8.6Hz), 10.36 (1H, s).
MS (EI) m/z: 224 (M^+).

(80f) (9aS)-8-Acetyl-N-[3-(cyclopropylcarbonyl)-1-naphthyl]methyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (350 mg, 1.01 mmol), 3-(cyclopropylcarbonyl)-1-naphthaldehyde produced in Example (80e) (268 mg, 1.20 mmol), triethylsilane (490 μL, 3.03 mmol), trifluoroacetic acid (235 μL, 3.05 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (454 mg, yield: 81%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.14-1.08 (2H, m), 1.33-1.27 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.85 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.22-5.08 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.37 (1H, brs), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, brd, J=8.3Hz), 8.54 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554.17997 $(M+H)^+$.

(Example 81) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-ethoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-272)

(81a) 4-Ethoxy-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (194 mg, 4.45 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (20 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (517 mg, 3.00 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Iodoethane (480 μL, 6.00 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica

472

gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1 to 7/1) to give the target compound (521 mg, yield: 87%) as a light green solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.60 (3H, t, J=7.0Hz), 4.33 (2H, q, J=7.0Hz), 6.91 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 9.31 (1H, d, J=8.8Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 200 (M^+)

(81b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-ethoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (302 mg, 0.875 mmol), 4-ethoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (81a) (518 mg, 2.59 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (283 mg, yield: 61%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.56 (3H, t, J=6.8Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=6.8Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.01 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 530.17999 $(M+H)^+$

(Example 82) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-281)

(82a) 4-Butoxy-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (194 mg, 4.45 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (20 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was

cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (509 mg, 2.96 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Iodobutane (1.01 mL, 8.89 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 12/1 to 10/1) to give the target compound (588 mg, yield: 87%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.05 (3H, t, J=7.3Hz), 1.59-1.66 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 4.26 (2H, t, J=6.4Hz), 6.92 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 9.31 (1H, d, J=8.3Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 (M^+)

(82b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-butoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (304 mg, 0.880 mmol), 4-butoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (82a) (585 mg, 2.56 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (264 mg, yield: 54%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.6Hz), 1.59-1.65 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.89-1.95 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.4Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.01 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H,

d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 558.21510 $(M+H)^+$

(Example 83) (9aS)-8-[(1E)-N-Benzylethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-108)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (310 mg, 0.62 mmol) was dissolved in methylene chloride (5 mL). Benzylamine (0.10 mL, 0.93 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 12 hours. The reaction solution was separated with methylene chloride (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) and reverse phase silica gel column chromatography (acetonitrile:water = 2:1, V/V) to give the title target compound (343 mg, 94%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=5.6Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.81 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.27-7.54 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=7.9Hz), 11.44 (1H, s), 13.84 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 589 $(M+H)^+$

(Example 84) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-N-methylethaneimidoyl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-104)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in

Example 27 (233 mg, 0.47 mmol) was dissolved in methylene chloride (4 mL). Methylamine (2 M solution in tetrahydrofuran) (0.47 mL, 0.94 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 12 hours. The reaction solution was separated with methylene chloride (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) and reverse phase silica gel column chromatography (acetonitrile:water = 2:1, V/V) to give the title target compound (183 mg, 77%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.68 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.15 (3H, d, J=4.8Hz), 3.61 (3H, s), 5.02-5.14 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, d, J=7.9Hz), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 11.50 (1H, brs), 13.41 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 513 $(M+H)^+$

(Example 85) (9aS)-8-Acetyl-N-({3-[(dimethylamino)carbonyl]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-331)

4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2-naphthoic acid produced in Example 68 (255 mg, 0.482 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL), followed by addition of dimethylamine hydrochloride (100 mg, 1.48 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (185 mg, 0.965 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (130 mg, 0.962 mmol) and triethylamine (135 μL, 0.969 mmol). After stirring at room temperature for 16 hours, a saturated ammonium chloride aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was

evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL). A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (15 mL) was added, and the mixture was stirred for 24 hours. Then, 1 N hydrochloric acid (10 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 30/1) to give the target compound (179 mg, yield: 69%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.17-5.05 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.29 (1H,s), 7.42 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.95-7.91 (2H, m), 8.11 (1H, brd, J=8.3Hz), 8.19 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 557.19015 $(M+H)^+$.

(Example 86) (9aS)-8-Acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-73)

(86a) (9aS)-8-Acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Cercosporamide obtained in Reference Example 3 (2.55 g, 7.70 mmol) was suspended in a mixed solvent of a 15M potassium hydroxide aqueous solution (2.1 mL)-methylene chloride (8.2 mL). Tetrabutylammonium bromide (911 mg, 2.83 mmol) was added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for 30 minutes. After quietly bubbling with chlorodifluoromethane for 45 minutes, the mixture was stirred at room temperature for seven hours. 2 N hydrochloric acid (40 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The

solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by reverse phase column chromatography (elution solvent: acetonitrile/water = 4/6 to 7/3) to give the target compound (592 mg, yield: 20%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.80 (3H, s), 2.67 (3H, s), 5.86 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.38 (1H, brs), 6.58 (1H, s), 6.60 (1H, t, J=73.0Hz), 10.89 (1H, s), 18.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 382.07263 $(M+H)^+$

(86b) (9aS)-8-Acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (86a) (326 mg, 0.855 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (296 mg, 1.74 mmol), triethylsilane (410 μL, 2.57 mmol), trifluoroacetic acid (200 μL, 2.60 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (193 mg, yield: 42%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.11 (2H, d, J=4.4Hz), 5.87 (1H, s), 6.19 (1H, brs), 6.41 (1H, t, J=73.0Hz), 6.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.47 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 536.14961 $(M+H)^+$

(Example 87) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-18)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (221 mg, 0.44 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Methylhydroxylamine hydrochloride (55 mg, 0.66 mmol) and sodium

bicarbonate (56 mg, 0.66 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was separated with ethyl acetate (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) and reverse phase silica gel column chromatography (acetonitrile:water = 2:1, V/V) to give the title target compound (210 mg, 90%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.02-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 11.21 (1H, s), 15.86 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 529 $(M+H)^+$.

(Example 88) (9aS)-8-Acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-83)

(88a) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (10.2 g, 29.5 mmol) was suspended in acetonitrile (120 ml) and 6 N sulfuric acid (100 mL). Sodium nitrite (10.2 g, 147 mmol) was added, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was separated with ethyl acetate (300 mL) and water (100 mL). The organic layer was washed with brine (200 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting brown solid was washed with diethyl ether to give the title target compound (9.41 g, 92%) as a light brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.10 (1H, s), 6.41 (1H, s), 11.14 (1H, s), 18.86 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 347 $(M+H)^+$

(88b) Benzyl (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid produced in Example (88a) (10.0 g, 28.9 mmol) was dissolved in methylene chloride (150 mL). Benzyl alcohol (4.5 mL, 43.3 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (6.09 g, 31.8 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (3.88 g, 31.8 mmol) were added at 0°C, and then the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for four hours. The reaction solution was separated with 0.5 N hydrochloric acid (150 mL) under ice-cooling. The organic layer was washed with 0.5 N hydrochloric acid (150 mL) and water (150 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) to give the title target compound (9.18 g, 73%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.24-7.46 (5H, m), 10.57 (1H, s), 18.78 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 437 $(M+H)^+$

(88c) Benzyl (9aS)-8-acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate

Benzyl (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate produced in Example (88b) (1.47 g, 3.37 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (15 mL). Sodium hydride (202 mg, 8.42 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Then, methyl iodide (0.52 mL, 8.42 mmol) was added,

and the mixture was stirred for three hours. 0.2 N hydrochloric acid (40 mL) was added to the reaction solution under ice-cooling, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:ethyl acetate = 10:1 to 5:1, V/V) to give the title target compound (1.49 g, 98%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.79 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.30-7.44 (5H, m), 18.08 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 451 $(M+H)^+$

(88d) (9aS)-8-Acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid

Benzyl (9aS)-8-acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate produced in Example (88c) (895 mg, 1.99 mmol) was dissolved in ethyl acetate (20 mL). 10% Pd/C (180 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere for 30 minutes. The reaction solution was filtered through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting crude crystals were washed with diethyl ether to give the title target compound (509 mg, 71%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.34 (1H, s), 18.06 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 361 $(M+H)^+$

(88e) (9aS)-8-Acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid produced in Example (88d) (194 mg, 0.54 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (4 mL). 1-

Hydroxybenzotriazole (87 mg, 0.65 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (124 mg, 0.65 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Then, a 2 M solution of ammonia in isopropanol (0.8 mL) was added, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was separated with ethyl acetate (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1 to 50:1, V/V) to give the title target compound (175 mg, 90%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.79 (1H, brs), 5.91 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.89 (1H, brs), 18.08 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(88f) (9aS)-8-Acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-7-hydroxy-1,3-dimethoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (88e) (175 mg, 0.49 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (249 mg, 1.46 mmol), triethylsilane (0.24 mL, 1.46 mmol), trifluoroacetic acid (0.11 mL, 1.46 mmol) and acetonitrile (7 mL) to give the target compound (130 mg, yield: 52%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.78 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.02-5.12 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.17 (1H,s), 6.70 (1H, brs), 7.35-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 18.08 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514 $(M+H)^+$.

(Example 89) (9aS)-8-Acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-88)

(89a) Benzyl (9aS)-8-acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate

Benzyl (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate produced in Example (88b) (502 mg, 1.45 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Sodium hydride (52 mg, 2.18 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Then, ethyl iodide (0.17 mL, 2.18 mmol) was added, and the mixture was stirred for three hours. 0.2 N hydrochloric acid (15 mL) was added to the reaction solution under ice-cooling, followed by extraction with ethyl acetate (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) to give the title target compound (564 mg, 84%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.50 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.12-4.32 (2H, m), 5.37 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 18.03 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 465 $(M+H)^+$

(89b) (9aS)-8-Acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid

Benzyl (9aS)-8-acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate produced in Example (89a) (564 mg, 1.21 mmol) was dissolved in ethyl acetate (10 mL). 10% Pd/C (110 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere for 30 minutes. The reaction

solution was filtered through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The filtrate was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 40:1 to 10:1, V/V) to give the title target compound (449 mg, 99%) as a brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.53 (3H, t, J=7.1Hz), 1.82 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.18-4.33 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.32 (1H, s), 17.97 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 375 $(M+H)^+$

(89c) (9aS)-8-Acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid produced in Example (89b) (162 mg, 0.43 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (4 mL). 1-Hydroxybenzotriazole (70 mg, 0.52 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (100 mg, 0.52 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Then, a 2 M solution of ammonia in isopropanol (0.65 mL) was added, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was separated with ethyl acetate (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (10 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1 to 50:1, V/V) to give the title target compound (160 mg, 99%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.50 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.13-4.32 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.33 (1H, brs), 6.96 (1H, brs), 17.98 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 374 $(M+H)^+$

(89d) (9aS)-8-Acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1-ethoxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (89c) (160 mg, 0.43 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (219 mg, 1.29 mmol), triethylsilane (0.21 mL, 1.29 mmol), trifluoroacetic acid (0.10 mL, 1.29 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (121 mg, yield: 54%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 1.79 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.08-4.25 (2H, m), 5.02-5.14 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.17 (1H,s), 6.76 (1H, brs), 7.34-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 18.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528 $(M+H)^+$

(Example 90) (9aS)-8-Acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 2-98)

(90a) Benzyl (9aS)-8-acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate

Benzyl (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate produced in Example (88b) (509 mg, 1.47 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Sodium hydride (71 mg, 2.94 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Then, propyl iodide (0.29 mL, 2.94 mmol) was added, and the mixture was stirred for three hours. 0.2 N hydrochloric acid (15 mL) was added to the reaction solution under ice-cooling, followed by extraction with ethyl acetate (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the

residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) to give the title target compound (575 mg, 82%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 1.81 (3H, s), 1.87-1.93 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.16(1H, m), 5.37 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 18.00 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 479 $(M+H)^+$

(90b) (9aS)-8-Acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid

Benzyl (9aS)-8-acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylate produced in Example (90a) (493 mg, 1.03 mmol) was dissolved in ethyl acetate (10 mL). 10% Pd/C (100 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere for 30 minutes. The reaction solution was filtered through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The filtrate was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 40:1 to 10:1, V/V) to give the title target compound (392 mg, 98%) as a brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 1.82 (3H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.49 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.31 (1H, s), 17.94 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 389 $(M+H)^+$

(90c) (9aS)-8-Acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxylic acid produced in Example (90b) (392 mg, 1.01 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (8 mL). 1-Hydroxybenzotriazole (173 mg, 1.21 mmol) and 1-ethyl-3-(3-

dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (246 mg, 1.21 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Then, a 2 M solution of ammonia in isopropanol (1.6 mL) was added, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was separated with ethyl acetate (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1 to 50:1, V/V) to give the title target compound (267 mg, 68%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 1.82 (3H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.16 (1H, m), 5.79 (1H, brs), 5.90 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.90 (1H, brs), 17.95 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 388 $(M+H)^+$

(90d) (9aS)-8-Acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1-propyloxy-7-hydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (90c) (267 mg, 0.69 mmol), 2-methyl-1-naphthaldehyde (352 mg, 2.07 mmol), triethylsilane (0.33 mL, 2.07 mmol), trifluoroacetic acid (0.16 mL, 2.07 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (179 mg, yield: 48%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.09 (3H, t, J=7.2Hz), 1.79 (3H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.96 (1H, m), 4.11 (1H, m), 5.08 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.78 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 18.00 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 542 $(M+H)^+$.

(Example 91) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-284)

(91a) 4-(But-2-yn-1-yloxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (201 mg, 4.61 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (20 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (520 mg, 3.02 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Bromo-2-butyne (680 μL, 7.53 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 25/1 to 15/1) to give the target compound (570 mg, yield: 84%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.89 (3H, t, J=2.4Hz), 4.96 (2H, q, J=2.4Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 8.36 (1H, d, J=8.2Hz), 9.30 (1H, d, J=8.6Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+)

(91b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (305 mg, 0.883 mmol), 4-(but-2-yn-1-yloxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (91a) (565 mg, 2.52 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73

mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (331 mg, yield: 68%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.86 (2H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.89 (1H, d, J=7.8Hz), 7.19 (1H, brs), 7.45 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 554.17913 $(M+H)^+$

(Example 92) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-287)

(92a) 4-(Pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (200 mg, 4.58 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (20 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (524 mg, 3.04 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Bromo-2-pentyne (770 μL, 7.53 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 15/1) to give the target compound (630 mg, yield: 87%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.22-2.29 (2H, m), 4.98 (2H, t, J=2.2Hz), 7.07 (1H, d, J=7.8Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 8.36 (1H, d, J=7.8Hz), 9.30 (1H, d, J=8.6Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+)

(92b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (310 mg, 0.898 mmol), 4-(pent-2-yn-1-yloxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (92a) (621 mg, 2.61 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (328 mg, yield: 64%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.3), 1.75 (3H, s), 2.25 (2H, q, J=7.3Hz), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.88 (2H, s), 4.97 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.9, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.90 (1H, d, J=7.8Hz), 7.19 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 568.19472 $(M+H)^+$

(Example 93) (9aS)-8-[(1E)-N-Ethoxyethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-24)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (239 mg, 0.48 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Ethylhydroxylamine hydrochloride (70 mg, 0.72 mmol) and sodium bicarbonate (60 mg, 0.72 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (227 mg, 87%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.1), 1.71 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, dd, J=7.1, 13.9Hz), 5.02-5.14 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.7Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=7.6Hz), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 11.28 (1H, s), 15.95 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 543 $(M+H)^+$

(Example 94) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-121)

(94a) 2,3,5-Trimethyl-6-[(1E)-1-propenyl]benzaldehyde

2-Bromo-3,5,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (74a) (8.00 g, 35.2 mmol) was dissolved in ethylene glycol dimethyl ether (192 mL) and water (48 mL). Tetrakistriphenylphosphine palladium (2.03 g, 1.76 mmol), trans-propenylboronic acid (3.33 g, 38.7 mmol) and potassium carbonate (29.2 g, 2.11 mol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux in a nitrogen atmosphere for eight hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then water (200 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (250 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1) to give the target compound (5.35 g, yield: 81%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.95 (3H, d, J=6.8Hz), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 5.54 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=15.6Hz), 7.13 (1H, s), 10.15 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+)

(94b) 2,3,5-Trimethyl-6-propylbenzaldehyde

2,3,5-Trimethyl-6-[(1E)-1-propenyl]benzaldehyde produced in Example (94a) (5.35 g, 28.4 mmol) was dissolved in ethyl acetate (80 mL). 10% palladium-carbon (3.02 g) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere for five hours. Palladium-carbon was separated by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 30/1 to 25/1) to give the target compound (3.01 g, yield: 56%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.50-1.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.8Hz), 7.13 (1H, s), 10.61 (1H, s).

MS (EI) m/z: 190 (M^+)

(94c) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,5-trimethyl-6-propylbenzaldehyde produced in Example (94b) (0.200 g, 1.05 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.160 g, yield: 35%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48-1.57 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64-2.67 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.73 (2H, q, J=7.8Hz), 3.77 (3H, s), 4.61-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, brs), 6.96 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 520.2150 $(M+H)^+$

(Example 95) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,6-trimethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-64)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), known 2,3,6-trimethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1941, Vol. 6, p.489-500] (0.180 g, 1.21 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.188 g, yield: 45%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J=7.5Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 478.1859 $(M+H)^+$.

(Example 96) (9aS)-8-Acetyl-N-(3-butyl-2,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-123)

(96a) (3-Bromo-2,5,6-trimethylphenyl)methanol

2-Bromo-3,5,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (74a) (1.00 g, 4.40 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). A solution of diisobutylaluminum hydride in toluene (6.54 mL, 6.60 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for one hour. After completion of the reaction, a saturated (+)-potassium sodium tartrate aqueous solution (60 mL) was added, and the mixture was heated to room temperature with stirring. After stirring at room temperature for one hour, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (60 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10 to 65/35) to give the target compound (0.930 g, yield: 92%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.35 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 (M^+)

(96b) (3-Butyl-2,5,6-trimethylphenyl)methanol

(3-Bromo-2,5,6-trimethylphenyl)methanol produced in Example (96a) (0.930 g, 4.06 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), and then the solution was cooled to -78°C. A solution of n-butyllithium in hexane (4.70 mL, 12.2 mmol) was added, and the mixture was heated to 0°C with stirring in a nitrogen atmosphere. After stirring at 0°C for one hour, a saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10 to 65/35) to give the target compound (0.277 g, yield: 33%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.43 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=7.8Hz), 4.77 (2H, s), 6.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(96c) 3-Butyl-2,5,6-trimethylbenzaldehyde

(3-Butyl-2,5,6-trimethylphenyl)methanol produced in Example (96b) (0.277 g, 1.34 mmol) was dissolved in chloroform (30 mL). Then, manganese dioxide (1.17 g, 13.4 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux in a nitrogen atmosphere for 24 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and then manganese dioxide was separated by filtration. Thereafter, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was

purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 10/1) to give the target compound (0.148 g, yield: 54%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.43 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 7.11 (1H, s), 10.65 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+)

(96d) (9aS)-8-Acetyl-N-(3-butyl-2,5,6-trimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.250 g, 0.869 mmol), 3-butyl-2,5,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (96c) (0.145 g, 0.72 mmol), triethylsilane (0.461 mL, 2.90 mmol), trifluoroacetic acid (0.223 mL, 2.90 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.138 g, yield: 36%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.8Hz), 2.64 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.2477 $(M+H)^+$

(Example 97) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-76)

(97a) 4-Formyl-3,5-dimethylphenyl acetate

4-Hydroxy-2,6-dimethylbenzaldehyde (0.387 g, 2.58 mmol) was dissolved in methylene chloride (25 mL) and pyridine (5 mL). Then, acetic anhydride (0.292 mL, 3.09 mmol) was added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for

one hour. After completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 95/5 to 80/20) to give the target compound (0.495 g, yield: 100%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s), 6.85 (1H, s), 10.56 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 193 $(M+H)^+$

(97b) (9aS)-4-({[(8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-3,5-dimethylphenyl acetate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.800 g, 2.32 mmol), 4-formyl-3,5-dimethylphenyl acetate produced in Example (97a) (0.490 g, 2.55 mmol), triethylsilane (1.48 mL, 9.27 mmol), trifluoroacetic acid (0.714 mL, 9.27 mmol) and acetonitrile (30.0 mL) to give the target compound (0.994 g, yield: 83%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.80 (2H, s), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 522 $(M+H)^+$

(97c) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-4-({[(8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-3,5-dimethylphenyl acetate produced in Example (97b) (0.990 g, 1.90 mmol) was dissolved in a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (25 mL) and tetrahydrofuran (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction solution was cooled to

0°C, and a dilute hydrochloric acid solution (50 mL) was slowly added dropwise. The precipitated product was filtered and dried to give the target compound (0.910 g, yield: 100%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.51-4.60 (2H, m), 4.96 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.56 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 10.63 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 480 $(M+H)^+$

(97d) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (97c) (0.150 g, 0.313 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (4 mL). Potassium carbonate (0.173 g, 1.25 mmol) and 1-bromo-2-butyne (0.056 mL, 0.626 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 60°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C. 0.1 N hydrochloric acid (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (10 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 40/1) to give the target compound (0.060 g, yield: 36%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.52-4.62 (2H, m), 4.62-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.67 (3H, brs), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.1966 $(M+H)^+$.

(Example 98) (9aS)-8-[(1E)-N-(Allyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-48)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (202 mg, 0.40 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Allylhydroxylamine hydrochloride (53 mg, 0.49 mmol) and sodium bicarbonate (41 mg, 0.49 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (200 mg, 89%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.41-5.47 (2H, m), 5.86 (1H, s), 5.99 (1H, m), 6.16 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 11.21 (1H, s), 15.84 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 555 $(M+H)^+$

(Example 99) (9aS)-8-[(1E)-N-(Cyclopropylmethoxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-80)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (200 mg, 0.40 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-(Cyclopropylmethyl)hydroxylamine hydrochloride (59 mg, 0.48 mmol) and sodium bicarbonate (40 mg, 0.48 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (207 mg, 91%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 0.36 (2H, m), 0.69 (2H, m), 1.19 (1H, m), 1.71 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.88 (2H, d, J=7.1Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.85 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.7Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 11.30 (1H, s), 15.98 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 569 $(M+H)^+$

(Example 100) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxyethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-28)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (200 mg, 0.40 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Propylhydroxylamine hydrochloride (54 mg, 0.48 mmol) and sodium bicarbonate (40 mg, 0.48 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (201 mg, 90%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.71 (3H, s), 1.77 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.4Hz), 5.03-5.14 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 11.28 (1H, s), 16.01 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 557 $(M+H)^+$.

(Example 101) (9aS)-8-Acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-77)

(101a) 2-Bromo-1,3-dimethyl-5-(2-pentynyloxy)benzene

4-Bromo-3,5-dimethylphenol (2.00 g, 9.95 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (30 mL). Sodium hydride (0.358 g, 14.9 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 1-Bromo-2-pentyne (1.52 mL, 14.9 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (60 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 97/3 to 90/10) to give the target compound (2.65 g, yield: 99%) as a colorless liquid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 2.20-2.26 (2H, m), 2.38 (6H, s), 4.60(2H, s), 6.69 (2H, s).

MS (EI) m/z: 266 (M^+)

(101b) 2,6-Dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzaldehyde

2-Bromo-1,3-dimethyl-5-(2-pentynyloxy)benzene produced in Example (101a) (2.65 g, 9.92 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), and then the solution was cooled to -78°C. A solution of sec-butyllithium in hexane (10.2 mL, 9.92 mmol) was added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 10 minutes. Thereafter, N,N-dimethylformamide (1.54 mL, 19.8 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Then, a saturated ammonium chloride aqueous solution (80 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 95/5 to 85/15) to give the target compound (0.240 g, yield: 11%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.61 (6H, s), 4.70(2H, s), 6.66 (2H, s), 10.49 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(101c) (9aS)-8-Acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzaldehyde produced in Example (101b) (0.240 g, 1.11 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.184 g, yield: 17%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 1.74 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.51-4.61 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.66 (3H, brs), 6.95 (1H, s), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.2155 $(M+H)^+$

(Example 102) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-134)

(102a) 4-(2-Butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.600 g, 3.65 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (8 mL). Sodium hydride (0.132 g, 5.48 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 1-Bromo-2-butyne (0.495 mL, 5.48 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution,

followed by extraction with ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 95/5 to 80/20) to give the target compound (0.696 g, yield: 88%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.87 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.64 (1H, s), 10.50 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(102b) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (102a) (0.348 g, 1.61 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.059 g, yield: 7%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.54-4.65 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.65 (1H, brs), 6.68 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.2139 $(M+H)^+$

(Example 103) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-135)

(103a) 4-(2-Pentynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.500 g, 3.05 mmol) was dissolved in N,N-

dimethylformamide (8 mL). Sodium hydride (0.110 g, 4.57 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 1-Bromo-2-pentyne (0.467 mL, 4.57 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 95/5 to 80/20) to give the target compound (0.678 g, yield: 97%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.4Hz), 2.17 (3H, s), 2.21-2.27 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.68 (1H, s), 10.54 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(103b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzaldehyde produced in Example (103a) (0.339 g, 1.47 mmol), triethylsilane (0.554 mL, 3.48 mmol), trifluoroacetic acid (0.268 mL, 3.48 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.068 g, yield: 14%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22-2.26 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.56-4.65 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.2149 $(M+H)^+$.

(Example 104) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-419)

(104a) 4-(Benzyloxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (99.7 mg, 2.28 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (257 mg, 1.49 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. (Bromomethyl)benzene (350 μL, 2.94 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1 to 5/1) to give the target compound (378 mg, yield: 97%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 5.34 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.44 (3H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 7.69 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H, d, J=8.6Hz), 9.29 (1H, d, J=8.6Hz), 10.18 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 263 $(M+H)^+$

(104b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (229 mg, 0.663 mmol), 4-(benzyloxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (104a) (368 mg, 1.40 mmol), triethylsilane (320 μL, 2.01 mmol), trifluoroacetic acid (150 μL, 1.95 mmol)

and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (201 mg, yield: 51%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.84 (1H, d, J=7.9Hz), 7.19 (1H, brs), 7.34-7.61 (8H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.43 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 592.20063 $(M+H)^+$

(Example 105) (9aS)-8-[(1E)-N-(Benzyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-84)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (230 mg, 0.46 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Benzylhydroxylamine hydrochloride (110 mg, 0.69 mmol) and sodium bicarbonate (58 mg, 0.69 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (237 mg, 85%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.68 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.01-5.14 (2H, m), 5.85 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.47 (6H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=7.9Hz), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 11.23 (1H, s), 15.72 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 605 $(M+H)^+$.

(Example 106) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-420)

(106a) 4-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (103 mg, 2.37 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (255 mg, 1.48 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-4-fluorobenzene (280 μL, 2.25 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 5/1) to give the target compound (372 mg, yield: 90%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 5.32 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.3Hz), 9.32 (1H, d, J=8.3Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280 (M^+)

(106b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (231 mg, 0.668 mmol), 4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (106a) (368 mg, 1.31 mmol), triethylsilane (320 μL, 2.01 mmol), trifluoroacetic acid (155 μL, 2.01 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (278 mg, yield: 68%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.59 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18793 $(M+H)^+$

(Example 107) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-426)

(107a) 4-{[4-(Trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (104 mg, 2.38 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (257 mg, 1.49 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (533 mg, 2.23 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 5/1) to give the target compound (451 mg, yield: 92%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 5.42 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=7.8Hz), 7.59-7.75 (6H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz), 9.33 (1H, d, J=8.8Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 330 (M^+)

(107b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (234 mg, 0.677 mmol), 4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-1-naphthaldehyde produced in Example (107a) (445 mg, 1.35 mmol), triethylsilane (320 μL, 2.01 mmol), trifluoroacetic acid (155 μL, 2.01 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (292 mg, yield: 65%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 5.32 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.21 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.54-7.69 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 8.41 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 660.18228 $(M+H)^+$

(Example 108) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-423)

(108a) 4-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (102 mg, 2.34 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (267 mg, 1.55 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-4-chlorobenzene (485 mg, 2.36 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium

sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1 to 4/1) to give the target compound (428 mg, yield: 93%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 5.32 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.59 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296 (M^+)

(108b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (231 mg, 0.669 mmol), 4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (108a) (423 mg, 1.43 mmol), triethylsilane (320 μL, 2.01 mmol), trifluoroacetic acid (155 μL, 2.01 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (275 mg, yield: 66%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.02 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.38-7.47 (5H, m), 7.53 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.15677 $(M+H)^+$.

(Example 109) Methyl 4-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoate (exemplary compound No. 1-141)

(109a) 2,3,6-Trimethyl-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (2.45 g, 14.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL). Sodium hydride (0.645 g, 26.9 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. N-Phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (5.32 g, 14.9 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (150 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/0 to 95/5) to give the target compound (4.25 g, yield: 96%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.01 (1H, s), 10.59 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296 (M^+)

(109b) Methyl 4-formyl-2,3,5-trimethylbenzoate

2,3,6-Trimethyl-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzaldehyde produced in Example (109a) (4.20 g, 1.42 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (80 mL). Palladium acetate (0.095 g, 0.425 mmol), 1,1'-bisdiphenylphosphinoferrocene (0.472 g, 0.852 mmol), triethylamine (3.96 mL, 28.4 mmol) and methanol (11.5 mL, 0.284 mmol) were added, and the mixture was stirred in a carbon monoxide (1 atm) atmosphere at 50°C for 1.5 hours. After cooling the reaction solution, an ammonium chloride aqueous solution (120 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (120 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography

(elution solvent: hexane = 100/0 to 94/6) to give the target compound (2.46 g, yield: 84%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.38 (1H, s), 10.60 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(109c) Methyl 4-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.230 g, 0.666 mmol), methyl 4-formyl-2,3,5-trimethylbenzoate produced in Example (109b) (0.137 g, 0.666 mmol), triethylsilane (0.424 mL, 2.66 mmol), trifluoroacetic acid (0.205 mL, 2.66 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.212 g, yield: 59%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.60-4.72 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.81 (1H, brs), 7.43 (1H, s), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.1928 $(M+H)^+$

(Example 110) (9aS)-8-Acetyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(phenylsulfonyl)amino]benzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-87)

(110a) 2,6-Dimethyl-4-[(phenylsulfonyl)amino]benzaldehyde

Known 4-amino-2,6-dimethylbenzaldehyde [Australian Journal of Chemistry, 1977, Vol. 30, p.927-930] (0.180 g, 1.21 mmol) was dissolved in methylene chloride (6 mL) and pyridine (0.5 mL), and benzenesulfonyl chloride (0.170 g, 1.33 mmol) was added at 0°C. The mixture was heated to room temperature in a nitrogen

atmosphere and then stirred for 10 hours. After completion of the reaction, an ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (12 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30 to 60/40) to give the target compound (0.184 g, yield: 53%) as a yellow powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.53 (6H, s), 6.77 (2H, s), 7.47 (2H, dd, J=7.4, 8.6Hz), 7.57 (1H, t, J=7.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.6Hz), 10.43 (1H, s).

MS (EI) m/z: 289 (M^+)

(110b) (9aS)-8-Acetyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(phenylsulfonyl)amino]benzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a,dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.220 g, 0.637 mmol), 2,6-dimethyl-4-[(phenylsulfonyl)amino]benzaldehyde produced in Example (110a) (0.184 g, 0.637 mmol), triethylsilane (0.406 mL, 2.55 mmol), trifluoroacetic acid (0.196 mL, 2.55 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.112 g, yield: 28%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.32 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47-4.58 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.67-6.78 (4H, m), 7.44 (2H, dd, J=7.4, 8.6Hz), 7.53 (1H, t, J=7.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.6Hz), 10.63 (1H, s), 18.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 619.1760 $(M+H)^+$.

(Example 111) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-92)

(111a) 4-{[(2,4-Dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzaldehyde

Known 4-amino-2,6-dimethylbenzaldehyde [Australian Journal of Chemistry, 1977, Vol. 30, p.927-930] (0.300 g, 2.01 mmol) was dissolved in methylene chloride (6 mL) and pyridine (0.5 mL), and 2,4-dichlorobenzenesulfonyl chloride (0.543 g, 2.21 mmol) was added at 0°C. The mixture was heated to room temperature in a nitrogen atmosphere and then stirred for one hour. After completion of the reaction, an ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (12 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10 to 80/20) to give the target compound (0.247 g, yield: 34%) as a yellow powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.52 (6H, s), 6.78 (2H, s), 7.15 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 10.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 357 (M^+)

(111b) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.238 g, 0.689 mmol), 4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzaldehyde produced in Example (111a) (0.247 g, 0.689 mmol), triethylsilane (0.439 mL, 2.76

mmol), trifluoroacetic acid (0.213 mL, 2.76 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.152 g, yield: 32%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.44-4.56 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.78 (2H, s), 6.94 (1H, brs), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 687.1011 $(M+H)^+$

(Example 112) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(4-phenoxy-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-403)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (306 mg, 0.886 mmol), known 4-phenoxy-1-naphthaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1995, Vol. 60, p.6592-6594] (514 mg, 2.07 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (387 mg, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.33-7.38 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1H, d, J=8.3Hz), 10.67 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 578.17931 $(M+H)^+$

(Example 113) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-(prop-2-ynyloxy)ethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-70)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (242 mg, 0.48 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Propargylhydroxylamine hydrochloride (78 mg, 0.73 mmol) and sodium bicarbonate (61 mg, 0.73 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (236 mg, 88%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.61 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=7.9Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 11.10 (1H, s), 15.41 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 553 $(M+H)^+$

(Example 114) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-({4-[(phenylsulfonyl)amino]-1-naphthyl}methyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-433)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (252 mg, 0.730 mmol), known N-(4-formyl-1-naphthyl)benzenesulfonamide [Journal of Organic Chemistry USSR, 1967, p.1461-1462] (241 mg, 0.774 mmol), triethylsilane (350 μL, 2.20 mmol), trifluoroacetic acid (170 μL, 2.21 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (315 mg, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=5.2, 15.2Hz), 5.07 (1H, dd, J=5.2, 15.2Hz), 5.90 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.30-7.54 (8H, m), 7.76 (2H, d, J=7.3z), 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 10.68 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 641.16307 $(M+H)^+$

(Example 115) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-{[4-(phenylthio)-1-naphthyl]methyl}-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-417)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (299 mg, 0.886 mmol), known 4-(phenylthio)-1-naphthaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1995, Vol. 60, p.6592-6594] (459 mg, 1.74 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.64 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (374 mg, yield: 73%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J=5.4, 15.2Hz), 5.13 (1H, dd, J=5.4, 15.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.16-7.25 (5H, m), 7.36 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 8.46 (1H, d, J=8.3Hz), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 594.16004 $(M+H)^+$.

(Example 116) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-437)

(116a) 2-Ethyl-3-methyl-1-naphthaldehyde

N,N,N'-Trimethylethylenediamine (3.3 mL, 25.4 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL), and butyllithium (2.71 M solution in hexane, 9.3 mL, 25.2 mmol) was added dropwise at -20°C. After stirring for 15 minutes, 2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde (4.22 g, 22.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), and the mixture was stirred for 15 minutes. After cooling to -78°C, butyllithium (2.71 M solution in hexane, 13.0 mL, 35.2 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred with heating to -40°C for 80 minutes. Iodomethane (10.0 mL, 161 mmol) was further added, and the mixture was heated to room temperature and

stirred for three hours. 1 N hydrochloric acid (200 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (400 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (2.70 g, yield: 59%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 2.53 (3H, s), 3.13 (2H, q, J=7.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.73 (1H, brd, J=8.6Hz), 7.82 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.8Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 (M^+).

(116b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (150 mg, 0.434 mmol), 2-ethyl-3-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (116a) (100 mg, 0.505 mmol), triethylsilane (210 μL, 1.30 mmol), trifluoroacetic acid (100 μL, 1.30 mmol) and acetonitrile (7 mL) to give the target compound (155 mg, yield: 68%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.74 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.59 (3H, s), 5.05 (1H, dd, J=14.3, 4.7Hz), 5.12 (1H, dd, J=14.3, 4.7Hz), 5.99 (1H, s), 6.20 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.49-7.38 (2H, m), 7.62 (1H, brs), 7.74 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.03 (1H, brd, J=8.7Hz), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.20151 $(M+H)^+$.

(Example 117) [({(1E)-1-[(9bS)-3,9-Dihydroxy-7-methoxy-9b-methyl-6-({[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]amino}carbonyl)-1-oxo-1,9b-dihydrodibenzo[b,d]furan-2-yl]ethylidene}amino)oxy]acetic acid (exemplary compound No. 3-92)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (235 mg, 0.47 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). Carboxymethoxylamine 1/2 hydrochloride (77 mg, 0.71 mmol) and sodium bicarbonate (30 mg, 0.35 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (262 mg, 97%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41-7.58 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 11.23 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 573 $(M+H)^+$

(Example 118) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-(2-oxopropoxy)ethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-96)

(118a) N-[(3,5-Dioxahex-1-enyl)-2-methoxy]-phthalimide

N-Hydroxyphthalimide (654 mg, 4.01 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL). Triethylamine (0.67 mL, 4.81 mmol), 2-(chloromethyl)-3,5-dioxahex-1-ene (0.60 mL, 4.81 mmol) and tetrabutylammonium iodide (296 mg, 0.80 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred at 80°C for two hours. The reaction solution was separated with ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 3:1, V/V) to give the title target compound (891 mg, 84%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 3.47 (3H, s), 4.36 (1H, d, J=2.4Hz), 4.53 (1H, d, J=2.4Hz), 4.62 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.74-7.76 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m).
MS (FAB) m/z: 264 $(M+H)^+$

(118b) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-1-methyl-5-methylene-3,6,8-trioxa-2-azanon-1-en-1-yl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

N-[(3,5-Dioxahex-1-enyl)-2-methoxy]-phthalimide synthesized in Example (118a) (597 mg, 2.27 mmol) was dissolved in ethanol (8 mL). Butylamine (0.21 mL, 2.15 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred at 60°C for three hours. The reaction solution was separated with ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting oily compound (300 mg) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 6 mL). (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (297 mg, 0.59 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was separated with ethyl acetate (15 mL) and 0.5 N hydrochloric acid (15 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) and reverse phase silica gel column chromatography (acetonitrile:water = 2:1, V/V) to give the title target compound (272 mg, 74%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.43 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.56 (1H, s), 5.04 (2H, s), 5.02-5.15 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, m),

7.55 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 11.23 (1H, s), 15.73 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 615 $(M+H)^+$

(118c) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-8-[(1E)-N-(2-oxopropoxy)ethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

(9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-8-[(1E)-1-methyl-5-methylene-3,6,8-trioxa-2-azanon-1-en-1-yl]-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide synthesized in Example (118b) (272 mg, 0.44 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3 mL). 0.2 N sulfuric acid (3 mL) was added at room temperature, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was separated with ethyl acetate (10 mL) and water (10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) and reverse phase silica gel column chromatography (acetonitrile:water = 8:5 to 2:1, V/V) to give the title target compound (134 mg, 53%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.01-5.13 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 11.00 (1H, s), 14.72 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 571 $(M+H)^+$.

(Example 119) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-139)

(119a) Methyl 4-(1,3-dioxan-2-yl)-2,3,5-trimethylbenzoate

Methyl 4-formyl-2,3,5-trimethylbenzoate produced in Example (109b) (1.40 g, 6.79 mmol) was dissolved in toluene (50 mL). 1,3-Propanediol (0.981 mL, 13.6 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.117 g, 0.679 mmol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux using a Dean-Stark water separator in a nitrogen atmosphere for two hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dried to give the target crude product (1.79 g) as a colorless oil.

(119b) [4-(1,3-Dioxan-2-yl)-2,3,5-trimethylphenyl]methanol

Methyl 4-(1,3-dioxan-2-yl)-2,3,5-trimethylbenzoate produced in Example (119a) (1.79 g) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), and lithium aluminum hydride (0.309 g, 8.15 mmol) was slowly added at 0°C. After stirring in a nitrogen atmosphere at 0°C for 30 minutes, water (0.3 mL) and a 15% sodium hydroxide aqueous solution (0.3 mL) were added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. Water (0.9 mL) was added again, and then the mixture was filtered through Celite. After washing with ethyl acetate (50 mL), the solvent was evaporated from the resulting filtrate under reduced pressure and the residue was dried to give the target crude product (1.60 g) as a colorless oil.

(119c) 4-(Hydroxymethyl)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde

[4-(1,3-Dioxan-2-yl)-2,3,5-trimethylphenyl]methanol produced in Example (119b) (1.60 g) was dissolved in a 80% acetic acid aqueous solution (50 mL), and the mixture was stirred at 60°C for one hour. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to room temperature and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over

anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 80/20 to 50/50) to give the target compound (1.15 g, yield: 95%, three steps) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.15 (1H, s), 10.63 (1H, s).

MS (EI) m/z: 178 (M^+)

(119d) 4-[(2-Butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzaldehyde

4-(Hydroxymethyl)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (119c) (0.200 g, 1.12 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (8 mL). Sodium hydride (0.40 g, 1.68 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 1-Bromo-2-butyne (0.152 mL, 5.48 mmol) was further added, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.189 g, yield: 73%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.89 (3H, t, J=2.4Hz), 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=2.4Hz), 4.56 (2H, s), 7.09 (1H, s), 10.59 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(119e) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-

dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.280 g, 0.811 mmol), 4-[(2-butynyloxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (119d) (0.189 g, 0.821 mmol), triethylsilane (0.516 mL, 3.24 mmol), trifluoroacetic acid (0.250 mL, 3.24 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.200 g, yield: 44%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.89 (3H, t, J=2.4Hz), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=2.4Hz), 4.55 (2H, s), 4.60-4.69 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 7.06 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 560.2272 $(M+H)^+$

(Example 120) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(benzoylamino)-2,3-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-83)

(120a) 4-(Benzoylamino)-2,3-dimethylbenzaldehyde

Known N-(3,5-dimethylphenyl)benzamide [Journal of Heterocyclic Chemistry, 2002, Vol. 39, p.965-973] (0.929 g, 4.13 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL), and titanium chloride (0.996 mL, 9.09 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.441 mL, 4.54 mmol) were added in a nitrogen atmosphere at -40°C. After stirring at room temperature for 30 minutes, water (50 mL) was added, followed by extraction with methylene chloride (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.303 g, yield: 30%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.64 (6H, s), 7.42 (2H, s), 7.49 (2H, t, J=7.0Hz), 7.57 (1H, t, J=7.0Hz), 7.84 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J=7.0Hz), 10.51 (1H, s).

MS (EI) m/z: 253 (M^+)

(120b) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(benzoylamino)-2,3-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-(benzoylamino)-2,3-dimethylbenzaldehyde produced in Example (120a) (0.300 g, 1.18 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.470 g, yield: 70%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.76 (1H, brs), 7.36 (2H, s), 7.45-7.49 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82-7.86 (3H, m), 10.62 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 583.2099 $(M+H)^+$.

(Example 121) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,6-dimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-81)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (97c) (0.250 g, 0.521 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Potassium carbonate (0.288 g, 2.08 mmol) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (0.217 mL, 1.56 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 60°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C. 0.1 N hydrochloric acid (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (10 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column

chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 40/1) to give the target compound (0.205 g, yield: 62%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.51-4.62 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.67 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 7.26 (1H, d, J=8.7Hz), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.7Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 638.1334 $(M+H)^+$

(Example 122) 2,4-Dichlorophenyl 4-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoate (exemplary compound No. 1-153)

(122a) 4-({[({9aS}-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoic acid

Methyl 4-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoate produced in Example (109c) (1.60 g, 2.99 mmol) was dissolved in a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (35 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was cooled to 0°C, and a dilute hydrochloric acid solution (70 mL) was slowly added dropwise. The precipitated product was filtered and dried to give the target compound (1.56 g, yield: 100%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.64-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.87 (1H, brs), 7.64 (1H, s), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.1761 $(M+H)^+$

(122b) 2,4-Dichlorophenyl 4-({[({9aS}-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoate

4-({[({9aS}-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3,5-trimethylbenzoic acid produced in Example (122a) (0.400 g, 0.767 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL). 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.294 g, 1.53 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.019 g, 0.153 mmol) and 2,4-dichlorophenol (0.313 g, 1.92 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C, and a 0.1 N hydrochloric acid aqueous solution (20 mL) was slowly added dropwise. The precipitated product was filtered and purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 40/1) to give the target compound (0.150 g, yield: 30%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.67-4.77 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 7.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.52 (1H, s), 7.82 (1H, s), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 666.1284 $(M+H)^+$

(Example 123) Methyl [({(1E)-1-[(9bS)-3,9-dihydroxy-7-methoxy-9b-methyl-6-({[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]amino}carbonyl)-1-oxo-1,9b-dihydrodibenzo[b,d]furan-2-yl]ethylidene}amino)oxy]acetate (exemplary compound No. 3-100)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (259 mg, 0.52 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). Methyl (aminooxy)acetate hydrochloride (110 mg, 0.78 mmol) and sodium bicarbonate (48 mg, 0.57 mmol) were added at room temperature, and the mixture

was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (234 mg, 91%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.01-5.13 (2H, m), 5.91 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 11.01 (1H, s), 14.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 587 $(M+H)^+$

(Example 124) (9aS)-1,7-dihydroxy-8-[(1E)-N-(2-hydroxyethoxy)ethaneimidoyl]-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-88)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (218 mg, 0.44 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-(2-Hydroxyethyl)-hydroxylamine (50 mg, 0.65 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (200 mg, 82%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.96 (2H, m), 4.23 (2H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.16 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 11.16 (1H, s), 15.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 559 $(M+H)^+$

(Example 125) (9aS)-N-[4-(But-2-ynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-14)

(9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (102b) (208 mg, 0.38 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Methylhydroxylamine hydrochloride (48 mg, 0.57 mmol) and sodium bicarbonate (48 mg, 0.57 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (167 mg, 76%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.71 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.54-4.63 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.62 (1H, m), 6.67 (1H, s), 11.16 (1H, s), 15.81 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 575 $(M+H)^+$.

(Example 126) (9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-[4-(but-2-ynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-44)

(9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (102b) (210 mg, 0.38 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-Allylhydroxylamine hydrochloride (63 mg, 0.58 mmol) and sodium bicarbonate (49 mg, 0.58 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (159 mg, 69%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.63 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.54-4.63 (6H, m), 5.41-5.48

(2H, m), 5.87 (1H, s), 6.00 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.68 (1H, s), 11.20 (1H, s), 15.84 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 601 $(M+H)^+$

(Example 127) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzoyl)amino]-2,6-dimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-86)

(127a) 4-[(2,4-Dichlorobenzoyl)amino]-2,6-dimethylbenzaldehyde

2,4-Dichloro-N-(3,5-dimethylphenyl)benzamide (1.66 g, 5.64 mmol) was dissolved in methylene chloride (60 mL). Titanium chloride (1.36 mL, 12.4 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.561 mL, 6.20 mmol) were added in a nitrogen atmosphere at -78°C. After stirring at room temperature for 12 hours, the reaction solution was cooled and water (100 mL) was added, followed by extraction with methylene chloride (60 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10 to 70/30) to give the target compound (0.380 g, yield: 21%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.65 (6H, s), 7.39 (1H, t, J=8.3Hz), 7.40 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95 (1H, brs), 10.55 (1H, s).

MS (EI) m/z: 321 (M^+)

(127b)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-[(2,4-dichlorobenzoyl)amino]-2,6-dimethylbenzaldehyde produced in Example (127a) (0.380 g, 1.18 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol),

trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.280 g, yield: 37%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.44 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.56-4.66 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 7.34 (2H, s), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, brs), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 651.1312 $(M+H)^+$

(Example 128) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(phenoxymethyl)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-138)

(128a) 2,3,6-Trimethyl-4-(phenoxymethyl)benzaldehyde

4-(Hydroxymethyl)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (119c) (0.250 g, 1.40 mmol), phenol (0.123 g, 1.40 mmol) and triphenylphosphine (0.367 g, 1.40 mmol) were dissolved in tetrahydrofuran (10 mL). Diethyl azodicarboxylate (0.243 mL, 1.54 mmol) was slowly added dropwise at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for two hours. After completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 95/5) to give the target compound (0.320 g, yield: 90%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.54 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.30 (2H, t, J=8.0Hz), 10.61 (1H, s).

MS (EI) m/z: 254 (M^+)

(128b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(phenoxymethyl)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-

dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 2,3,6-trimethyl-4-(phenoxymethyl)benzaldehyde produced in Example (128a) (0.320 g, 1.26 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.404 g, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.95-7.00 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.28-7.32 (2H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 584.2282 $(M+H)^+$

(Example 129) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorophenoxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-147)

(129a) 4-[(2,4 Dichlorophenoxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzaldehyde

4-(Hydroxymethyl)-2,3,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (119c) (0.250 g, 1.40 mmol), 2,4-dichlorophenol (0.229 g, 1.40 mmol) and triphenylphosphine (0.367 g, 1.40 mmol) were dissolved in tetrahydrofuran (10 mL). Diethyl azodicarboxylate (0.243 mL, 1.54 mmol) was slowly added dropwise at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for two hours. After completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 95/5) to give the target compound (0.448 g, yield: 99%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.28 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.64 (1H, s).

MS (EI) m/z: 322 (M^+)

(129b) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorophenoxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-[(2,4-dichlorophenoxy)methyl]-2,3,6-trimethylbenzaldehyde produced in Example (129a) (0.440 g, 1.36 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.519 g, yield: 69%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=8.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 652.1527 $(M+H)^+$

(Example 130) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-454)

(130a) 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde

2,3-Dimethyl-1-naphthol (493 mg, 2.86 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL). Dichloro(methoxy)methane (285 μL, 3.15 mmol) and aluminum trichloride (420 mg, 3.15 mmol) were added at -78°C, and the mixture was stirred with heating to -40°C for two hours. Water (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was

purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the target compound (346 mg, yield: 60%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.73 (3H, s), 5.85 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.14 (1H, brd, J=8.2Hz), 9.01 (1H, brd, J=8.8Hz), 10.90 (1H, s).

(130b) 4-(2-Butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (130a) (170 mg, 0.849 mmol), sodium hydride (50 mg, 1.15 mmol), 1-bromo-2-butyne (150 μL, 1.71 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) to give the target compound (120 mg, yield: 56%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.88 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.63 (2H, m), 7.60-7.49 (2H, m), 8.18 (1H, brd, J=8.6Hz), 8.84 (1H, brd, J=8.2Hz), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(130c) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (200 mg, 0.579 mmol), 4-(2-butynyloxy)-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (130b) (122 mg, 0.476 mmol), triethylsilane (280 μL, 1.73 mmol), trifluoroacetic acid (135 μL, 1.75 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (167 mg, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.4Hz), 5.12 (1H, dd,

J=14.7, 4.7Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 8.09 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.18 (1H, brd, J=7.9Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.21308 $(M+H)^+$.

(Example 131) (9aS)-8-Acetyl-N-{[2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-455)

(131a) 2,3-Dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (130a) (170 mg, 0.849 mmol), sodium hydride (50 mg, 1.15 mmol), 1-bromo-2-pentyne (175 μL, 1.71 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) to give the target compound (120 mg, yield: 53%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.12 (3H, dt, J=7.4, 1.2Hz), 2.24 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.66 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8.2Hz), 8.84 (1H, d, J=8.6Hz), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 266 (M^+).

(131b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (200 mg, 0.579 mmol), 2,3-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (131a) (120 mg, 0.451 mmol), triethylsilane (280 μL, 1.73 mmol), trifluoroacetic acid (135 μL, 1.75 mmol) and acetonitrile (8 mL) to give the target compound (173 mg, yield: 65%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.4Hz), 5.12 (1H, dd, J=14.7, 4.4Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 8.08 (1H, brd, J=8.1Hz), 8.19 (1H, brd, J=8.1Hz), 10.64 (1H, s), 18.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 596.22925 $(M+H)^+$.

(Example 132) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-131)

(132a) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2,3,5-trimethylphenyl acetate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (7.50 g, 21.7 mmol), 4-formyl-2,3,5-trimethylphenyl acetate (6.72 g, 32.6 mmol), triethylsilane (7.02 mL, 43.4 mmol), trifluoroacetic acid (3.35 mL, 43.4 mmol) and acetonitrile (200 mL) to give the target compound (11.3 g, yield: 97%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.71 (1H, m), 6.75 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 536 $(M+H)^+$

(132b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-2,3,5-trimethylphenyl acetate produced in Example (132a) (11.3 g, 21.0 mmol) was dissolved in

tetrahydrofuran (100 mL). A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (100 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction solution was separated with 1 N hydrochloric acid (100 mL) and ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine (200 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride:methanol = 80:1, V/V) and reverse phase silica gel column chromatography (acetonitrile:water = 2:1, V/V) to give the title target compound (9.47 g, 90%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.53-4.62 (2H, m), 5.49 (1H, brs), 5,88 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.68 (1H, m), 10.58 (1H, s), 18.73 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 494 $(M+H)^+$

(Example 133) (9aS)-8-Acetyl-N-(2,6-dimethyl-4-propoxybenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-75)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (97c) (0.300 g, 0.626 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (8 mL). Potassium carbonate (0.345 g, 2.50 mmol) and n-propyl iodide (0.244 mL, 2.50 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 60°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C. 0.1 N hydrochloric acid (20 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography

(elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 40/1) to give the target compound (0.117 g, yield: 36%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75 (3H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.6Hz), 4.51-4.61 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.62 (2H, s), 6.67 (1H, brs), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.2089 $(M+H)^+$

(Example 134) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-453)

(134a) 2,3-Dimethyl-4-propoxy-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (130a) (203 mg, 1.01 mmol), sodium hydride (60 mg, 1.38 mmol), 1-iodopropane (200 μL, 2.05 mmol) and N,N-dimethylformamide (15 mL) to give the target compound (245 mg, yield: ~100%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.4Hz), 1.97 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.7Hz), 7.57-7.45 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=8.2Hz), 8.85 (1H, d, J=8.2Hz), 10.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 243 $(M+H)^+$.

(134b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (230 mg, 0.666 mmol), 2,3-dimethyl-4-propoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (134a) (245

mg, 1.01 mmol), triethylsilane (325 μL, 2.01 mmol), trifluoroacetic acid (155 μL, 2.01 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (203 mg, yield: 53%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.4Hz), 1.74 (3H, s), 1.97 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.7Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.1, 4.3Hz), 5.11 (1H, dd, J=14.1, 4.3Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.54-7.44 (2H, m), 8.08 (1H, brd, J=7.8Hz), 8.13 (1H, brd, J=7.8Hz), 10.64 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 572.22639 $(M+H)^+$.

(Example 135) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2,3-dimethyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-456)

(135a) 4-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (130a) (203 mg, 1.01 mmol), sodium hydride (60 mg, 1.38 mmol), 4-fluorobenzyl bromide (255 μL, 2.05 mmol) and N,N-dimethylformamide (15 mL) to give the target compound (380 mg, yield: ~100%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.39 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.95 (2H, brs), 7.14-7.08 (2H, m), 7.59-7.46 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85 (1H, d, J=8.6Hz), 10.93 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 309 $(M+H)^+$.

(135b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2,3-dimethyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-

dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (230 mg, 0.666 mmol), 4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2,3-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (135a) (310 mg, 1.01 mmol), triethylsilane (325 μL, 2.01 mmol), trifluoroacetic acid (155 μL, 2.01 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (183 mg, yield: 43%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.06 (1H, dd, J=14.3, 4.4Hz), 5.13 (1H, dd, J=14.3, 4.4Hz), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.12 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 638.21626 $(M+H)^+$.

(Example 136) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-442)

(136a) 4-Hydroxy-2-methyl-1-naphthaldehyde

3-Methyl-1-naphthol (1.57 g, 9.92 mmol) was dissolved in dichloromethane (100 mL). Dichloro(methoxy)methane (900 μL, 9.95 mmol) and titanium tetrachloride (1.10 mL, 10.0 mmol) were added at -78°C, and the mixture was stirred with heating to -40°C for two hours. Water (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (50 mL) and diethyl ether (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the target compound (885 mg, yield: 48%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.78 (3H, s), 5.82 (1H, brs), 6.66 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=8.2Hz), 9.13 (1H, d, J=8.6Hz), 10.78 (1H, s).

(136b) 4-(2-Butynyloxy)-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (136a) (177 mg, 0.951 mmol), sodium hydride (60 mg, 1.38 mmol), 1-bromo-2-butyne (170 μL, 1.94 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) to give the target compound (177 mg, yield: 78%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.89 (3H, t, J=2.3Hz), 2.83 (3H, s), 4.90 (2H, q, J=2.3Hz), 6.73 (1H, brs), 7.46 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.26 (1H, brd, J=8.6Hz), 9.10 (1H, d, J=8.6Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+).

(136c) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 4-(2-butynyloxy)-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (136b) (177 mg, 0.473 mmol), triethylsilane (310 μL, 1.92 mmol), trifluoroacetic acid (150 μL, 1.95 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (190 mg, yield: 52%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 1.89 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.85 (2H, m), 4.97 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H,s), 6.79 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.45 (1H, t, J=7.6Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 568.19767 $(M+H)^+$.

(Example 137) (9aS)-8-Acetyl-N-{[2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-443)

(137a) 2-Methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (136a) (177 mg, 0.951 mmol), sodium hydride (60 mg, 1.38 mmol), 1-bromo-2-butyne (200 μL, 1.96 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) to give the target compound (186 mg, yield: 78%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.16 (3H, dt, J=7.4Hz), 2.26 (2H, m), 2.83 (3H, s), 4.92 (2H, m), 6.75 (1H, brs), 7.46(1H, m), 7.61 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 9.10 (1H, d, J=8.6Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(137b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 2-methyl-4-(2-pentynyloxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (137a) (186 mg, 0.737 mmol), triethylsilane (310 μL, 1.92 mmol), trifluoroacetic acid (150 μL, 1.95 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (230 mg, yield: 62%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.87 (2H, m), 4.97 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.7, 4.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H,s), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, brs),

7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.21182 $(M+H)^+$.

(Example 138) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-methyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-441)

(138a) 2-Methyl-4-propoxy-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (136a) (177 mg, 0.951 mmol), sodium hydride (60 mg, 1.38 mmol), 1-iodopropane (190 μL, 1.95 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) to give the target compound (232 mg, yield: ~100%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.02-1.94 (2H, m), 2.81 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=6.3Hz), 6.60 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12 (1H, d, J=9.0Hz), 10.77 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228$(M)^+$.

(138b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-methyl-4-propoxy-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 2-methyl-4-propoxy-1-naphthaldehyde produced in Example (138a) (232 mg, 1.02 mmol), triethylsilane (310 μL, 1.92 mmol), trifluoroacetic acid (150 μL, 1.95 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (227 mg, yield: 64%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.4Hz), 1.74 (3H, s), 1.94 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J=14.3, 4.3Hz),

5.02 (1H, dd, J=14.3, 4.8Hz), 5.99 (1H, s), 6.21 (1H,s), 6.93 (1H, brs), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.01 (1H, brd, J=8.7Hz), 8.30 (1H, brd, J=8.7Hz), 10.59 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 558.20983 $(M+H)^+$.

(Example 139) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-444)

(139a) 4-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (136a) (177 mg, 0.951 mmol), sodium hydride (60 mg, 1.38 mmol), 4-fluorobenzyl bromide (240 μL, 1.93 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) to give the target compound (183 mg, yield: 65%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.82 (3H, s), 5.26 (2H, brs),6.71 (1H, s), 7.14-7.09 (2H, m), 7.50-7.45 (3H, m), 7.63 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 9.12 (1H, d, J=8.6Hz), 10.80 (1H, s).

MS (EI) m/z: 294 (M^+).

(139b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (139a) (183 mg, 0.622 mmol), triethylsilane (310 μL, 1.92 mmol), trifluoroacetic acid (150 μL, 1.95 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (223 mg, yield: 56.5%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.92-5.06 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.10 (1H, t, J=8.3Hz), 7.43 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.3, 5.2Hz), 7.55 (1H, t, J=7.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 10.60 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 624.20038 $(M+H)^+$.

(Example 140) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-93)

(140a) 2,4-Dichloro-N-(3,5-dimethylphenyl)-5-methylbenzenesulfonamide

3,5-Dimethylaniline (0.37 mL, 3.00 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 mL). Pyridine (0.27 mL, 3.30 mmol) and 2,4-dichloro-5-methylbenzenesulfonyl chloride (818 mg, 3.15 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was separated with 0.5 N hydrochloric acid (20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 10:1, V/V) to give the title target compound (431 mg, 42%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.22 (6H, s), 2.33 (3H, s), 6.71 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, brs), 7.47 (1H, s), 7.84 (1H, s)

(140b) 2,4-Dichloro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)-5-methylbenzenesulfonamide

2,4-Dichloro-N-(3,5-dimethylphenyl)-5-methylbenzenesulfonamide produced in Example (140a) (431 mg, 1.25 mmol) was dissolved in methylene chloride (8 mL). Titanium (IV) chloride (0.27 mL, 2.50 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.14 mL, 1.50 mmol) were added at -78°C, and the mixture was stirred for 30 minutes.

The reaction solution was heated to 0°C and separated with methylene chloride (15 mL) and water (20 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 10:1 to 1:1, V/V) to give the title target compound (197 mg, 42%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.52 (6H, s), 6.80 (2H, s), 7.30 (1H, brs), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 10.41 (1H, s)

(140c) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (122 mg, 0.35 mmol), 2,4-dichloro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)-5-methylbenzenesulfonamide produced in Example (140b) (197 mg, 0.53 mmol), triethylsilane (0.11 mL, 0.71 mmol), trifluoroacetic acid (54 μL, 0.71 mmol) and acetonitrile (5 mL) to give the target compound (165 mg, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.78 (1H, m), 6.83 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.90 (1H, s), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 701 $(M+H)^+$.

(Example 141) (9aS)-8-Acetyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-78)

(141a) N-(3,5-Dimethylphenyl)methanesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140a) using 3,5-dimethylaniline (0.81 mL, 6.60 mmol), methylene chloride (16 mL), triethylamine (1.10 mL, 7.92 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.61 mL, 7.92 mmol) to give the target compound (1.30 g, yield: 99%) as a colorless solid.

(141b) N-(4-Formyl-3,5-dimethylphenyl)methanesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140b) using N-(3,5-dimethylphenyl)methanesulfonamide produced in Example (141a) (1.30 g, 6.52 mmol), methylene chloride (20 mL), titanium (IV) chloride (1.43 mL, 13.0 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.71 mL, 7.82 mmol) to give the target compound (587 mg, yield: 40%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.62 (6H, s), 3.11 (3H, s), 6.66 (1H, brs), 6.89 (2H, s), 10.52 (1H, s)

(141c) (9aS)-8-Acetyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (300 mg, 0.87 mmol), N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)methanesulfonamide produced in Example (141b) (395 mg, 1.74 mmol), triethylsilane (0.28 mL, 1.74 mmol), trifluoroacetic acid (0.13 mL, 1.74 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (371 mg, yield: 77%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.93 (2H, s), 10.66 (1H, s), 18.80 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 557 $(M+H)^+$

(Example 142) (9aS)-8-Acetyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(propylsulfonyl)amino]benzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-80)

(142a) N-(3,5-Dimethylphenyl)propane-1-sulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140a) using 3,5-dimethylaniline (0.81 mL, 6.60 mmol), methylene chloride (16 mL), triethylamine (1.10 mL, 7.92 mmol) and propylsulfonyl chloride (0.89 mL, 7.92 mmol) to give the target compound (1.48 g, yield: 99%) as a colorless solid.

(142b) N-(4-Formyl-3,5-dimethylphenyl)propane-1-sulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140b) using N-(3,5-dimethylphenyl)propane-1-sulfonamide produced in Example (142a) (1.48 g, 6.51 mmol), methylene chloride (20 mL), titanium (IV) chloride (1.43 mL, 13.0 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.71 mL, 7.81 mmol) to give the target compound (952 mg, yield: 57%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.88 (2H, m), 2.61 (6H, s), 3.17 (2H, m), 6.74 (1H, brs), 6.88 (2H, s), 10.51 (1H, s)

(142c) (9aS)-8-Acetyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(propylsulfonyl)amino]benzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (300 mg, 0.87 mmol), N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)propane-1-sulfonamide produced in Example (142b) (444 mg, 1.74 mmol), triethylsilane (0.28 mL, 1.74 mmol), trifluoroacetic acid (0.13 mL, 1.74 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (410 mg, yield: 81%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 1.87 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.09 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.54-4.65 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.83 (1H, m), 6.91 (2H, s), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s)
MS (ESI) m/z: 585 $(M+H)^+$

(Example 143) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,6-trimethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-149)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (132b) (0.500 g, 1.01 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (7 mL). Potassium carbonate (0.560 g, 4.05 mmol) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (0.563 mL, 4.05 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 60°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C. 0.1 N hydrochloric acid (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (10 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 40/1) to give the target compound (0.466 g, yield: 71%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.57-4.67 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.69 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=1.6Hz), 7.54 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 652.1512 $(M+H)^+$.

(Example 144) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-421)

(144a) 4-[(3-Fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (112 mg, 2.57 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (254 mg, 1.48 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-3-fluorobenzene (270 μL, 2.21 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 5/1) to give the target compound (359 mg, yield: 87%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 5.35 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.2Hz), 8.41 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280.0891 (M^+)

(144b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (309 mg, 0.895 mmol), 4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (144a) (351 mg, 1.25 mmol), triethylsilane (430 μL, 2.70 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (394 mg, yield: 72%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.5Hz), 7.04 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.24-7.43 (4H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=7.9Hz), 8.42 (1H, d, J=7.9Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).
MS (ESI+) m/z: 610.18836 $(M+H)^+$

(Example 145) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-446)

(145a) 4-[(2-Fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (109 mg, 2.50 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (260 mg, 1.51 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-2-fluorobenzene (270 μL, 2.24 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 5/1) to give the target compound (413 mg, yield: 98%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 5.43 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 8.39 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).
MS (EI) m/z: 280.0898 (M^+)

(145b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (308 mg, 0.892 mmol), 4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (145a) (408 mg, 1.45 mmol), triethylsilane (430 μL, 2.70 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (404 mg, yield: 74%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.33 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11-7.22 (3H, m), 7.32-7.65 (5H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.40 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18902 $(M+H)^+$.

(Example 146) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-429)

(146a) 4-[(2,4-Difluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (103 mg, 2.36 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (255 mg, 1.48 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-2,4-difluorobenzene (285 μL, 2.22 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for five hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium

sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 5/1) to give the target compound (398 mg, yield: 90%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 5.35 (2H, s), 6.88-6.97 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.2Hz), 8.33 (1H, d, J=7.8Hz), 9.29 (1H, d, J=8.6Hz), 10.20 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 299.08939 $(M+H)^+$

(146b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (311 mg, 0.901 mmol), 4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (146a) (394 mg, 1.32 mmol), triethylsilane (430 μL, 2.70 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (402 mg, yield: 71%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.27 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.85-6.96 (3H, m), 7.20 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J=7.9Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 628.18073 $(M+H)^+$

(Example 147) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-424)

(147a) 4-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (102 mg, 2.34 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (259 mg, 1.50 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-3-chlorobenzene (295 μL, 2.25 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 5/1) to give the target compound (380 mg, yield: 85%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 5.31 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.40 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=8.2Hz), 8.38 (1H, d, J=8.2Hz), 9.29 (1H, d, J=8.2Hz), 10.19 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 297.06949 $(M+H)^+$

(147b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (310 mg, 0.898 mmol), 4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (147a) (375 mg, 1.26 mmol), triethylsilane (430 μL, 2.70 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (394 mg, yield: 70%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.03 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.24 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H,s), 6.80 (1H, d, J=7.9Hz), 7.20 (1H, brs), 7.32-7.43 (4H, m), 7.53-7.63 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=7.5Hz), 8.41 (1H, d, J=7.5Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.15685 $(M+H)^+$

(Example 148) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-difluorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-91)

(148a) N-(3,5-Dimethylphenyl)-2,4-difluorobenzenesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140a) using 3,5-dimethylaniline (0.81 mL, 6.60 mmol), methylene chloride (16 mL), triethylamine (1.10 mL, 7.92 mmol) and 2,4-difluorobenzenesulfonyl chloride (1.06 mL, 7.92 mmol) to give the target compound (1.94 g, yield: 99%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.22 (6H, s), 6.66 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.85 (1H, m)

(148b) 2,4-Difluoro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140b) using N-(3,5-dimethylphenyl)-2,4-difluorobenzenesulfonamide produced in Example (148a) (1.94 g, 6.52 mmol), methylene chloride (30 mL), titanium (IV) chloride (1.43 mL, 13.0 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.71 mL, 7.83 mmol) to give the target compound (945 mg, yield: 45%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.53 (6H, s), 6.80 (2H, s), 6.91-7.03 (3H, m), 7.97 (1H, m), 10.45 (1H, s)

(148c) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-difluorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (250 mg, 0.72 mmol), 2,4-difluoro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide produced in Example (148b) (471 mg, 1.45 mmol), triethylsilane (0.23 mL, 1.45 mmol), trifluoroacetic acid (0.11 mL, 1.45 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (435 mg, yield: 92%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47-4.58 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.77 (1H, m), 6.82 (2H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.22 (1H, brs), 7.88 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 655 $(M+H)^+$.

(Example 149) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2-chlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-90)

(149a) 2-Chloro-N-(3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140a) using 3,5-dimethylaniline (0.81 mL, 6.60 mmol), methylene chloride (16 mL), triethylamine (1.10 mL, 7.92 mmol), 4-dimethylaminopyridine (81 mg, 0.66 mmol) and 2-chlorobenzenesulfonyl chloride (0.99 mL, 7.26 mmol) to give the target compound (1.93 g, yield: 99%) as a colorless solid.

(149b) 2-Chloro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140b) using 2-chloro-N-(3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide produced in Example (149a) (1.93 g, 6.52 mmol), methylene chloride (30 mL), titanium (IV) chloride (1.43 mL, 13.0 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.71 mL, 7.83 mmol) to give the target compound (1.53 g, yield: 72%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.51 (6H, s), 6.79 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 8.12 (1H, m), 10.40 (1H, s)

(149c) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2-chlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (250 mg, 0.72 mmol), 2-chloro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide produced in Example (149b) (469 mg, 1.45 mmol), triethylsilane (0.23 mL, 1.45 mmol), trifluoroacetic acid (0.11 mL, 1.45 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (339 mg, yield: 72%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.82 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.16-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.80 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 653 $(M+H)^+$

(Example 150) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-88)

(150a) 4-Chloro-N-(3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140a) using 3,5-dimethylaniline (0.81 mL, 6.60 mmol), methylene chloride (16 mL), triethylamine (1.10 mL, 7.92 mmol), 4-dimethylaminopyridine (81 mg, 0.66 mmol) and 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (1.67 mL, 7.92 mmol) to give the target compound (1.43 g, yield: 73%) as a colorless solid.

(150b) 4-Chloro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (140b) using 4-chloro-N-(3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide produced in Example (150a) (1.43 g, 4.83 mmol), methylene chloride (20 mL), titanium (IV) chloride (1.06 mL, 9.67 mmol) and dichloromethyl methyl ether (0.52 mL, 5.80 mmol) to give the target compound (617 mg, yield: 39%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.55 (6H, s), 6.79 (2H, s), 6.84 (1H, brs), 7.45-7.48 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 10.47 (1H, s)

(150c) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (1b) using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (250 mg, 0.72 mmol), 4-chloro-N-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)benzenesulfonamide produced in Example (150b) (469 mg, 1.45 mmol), triethylsilane (0.23 mL, 1.45 mmol), trifluoroacetic acid (0.11 mL, 1.45 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (332 mg, yield: 70%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz):δ ppm: 1.67 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.56 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.22-4.32 (2H, m), 6.08 (1H, brs), 6.31 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.76 (2H, d, J=8.7Hz), 8.15 (1H, m), 10.25 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 653 $(M+H)^+$.

(Example 151) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-1-naphthyl diethylcarbamate (exemplary compound No. 1-353)

(151a) 4-Formyl-1-naphthyl diethylcarbamate

4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (200 mg, 1.16 mmol) was dissolved in pyridine (5 mL). Diethylcarbamoyl chloride (660 μL, 5.21 mmol) was added, and the

mixture was stirred at 50°C for one hour. A saturated ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 3/1) to give the target compound (291 mg, yield: 92%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.46 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.62 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=7.8Hz), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=7.8Hz), 8.05 (1H, brd, J=8.6Hz), 9.28 (1H, d, J=8.6Hz), 10.30 (1H, s).

MS (EI) m/z: 271 (M^+).

(151b) 4-[({[(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-yl]carbonyl}amino)methyl]-1-naphthyl diethylcarbamate

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (370 mg, 1.07 mmol), 4-formyl-1-naphthyl diethylcarbamate produced in Example (151a) (291 mg, 1.07 mmol), triethylsilane (520 μL, 3.22 mmol), trifluoroacetic acid (250 μL, 3.25 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (386 mg, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.26 (3H, m), 1.39 (3H, t, J=6.7Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.45 (2H, q, J=6.7Hz), 3.63 (2H, q, J=6.7Hz), 3.71 (3H, s), 5.12-4.98 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.28-7.23 (2H, m), 7.60-7.49 (3H, m), 7.98 (1H, brd, J=7.9Hz), 8.11 (1H, brd, J=7.5Hz), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 601.21498 $(M+H)^+$.

(Example 152) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-183)

(152a) 4-[(2,4-Dichlorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.250 g, 1.40 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Sodium hydride (0.067 g, 2.81 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 2,4-Dichlorobenzyl chloride (0.390 mL, 2.81 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (25 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.473 g, yield: 98%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.22 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.48 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 337 $(M+H)^+$

(152b) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.450 g, 1.30 mmol), 4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde produced in Example (152a) (0.465 g, 1.38 mmol), triethylsilane (0.830 mL, 5.21 mmol),

trifluoroacetic acid (0.401 mL, 5.21 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (0.558 g, yield: 64%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.33 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.63-4.70 (2H, m), 4.78 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.74 (1H, brs), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 666.1693 $(M+H)^+$

(Example 153) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(benzyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-171)

(153a) 4-(Benzyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Sodium hydride (0.081 g, 3.37 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. Benzyl bromide (0.400 mL, 3.37 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (25 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.428 g, yield: 95%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.25 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=7.3Hz), 7.42 (2H, t, J=7.3Hz), 7.49 (2H, d, J=7.3Hz), 10.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 269 $(M+H)^+$

(153b) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(benzyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 4-(benzyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde produced in Example (153a) (0.425 g, 1.58 mmol), triethylsilane (0.923 mL, 5.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.446 mL, 5.79 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (0.695 g, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 4.71 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.70 (1H, brs), 7.34-7.42 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=7.1Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 598.2483 $(M+H)^+$.

(Example 154) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-173)

(154a) 2,3,5,6-Tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Sodium hydride (0.081 g, 3.37 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 1-Bromo-2-pentyne (0.345 mL, 3.37 mmol) was further added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (25 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column

chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.385 g, yield: 94%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (6H, s), 4.41 (2H, t, J=2.2Hz), 10.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 245 $(M+H)^+$

(154b)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 2,3,5,6-tetramethyl-4-(2-pentynyloxy)benzaldehyde produced in Example (154a) (0.380 g, 1.56 mmol), triethylsilane (0.923 mL, 5.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.446 mL, 5.79 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (0.549 g, yield: 66%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.23-2.30 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=2.2Hz), 4.58-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 574.2441 $(M+H)^+$

(Example 155) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-174)

(155a) 4-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (6 mL). Sodium hydride (0.081 g, 3.37 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 4-Fluorobenzyl bromide (0.420 mL, 3.37 mmol) was further added, and the mixture

562

was stirred at 0°C for 30 minutes. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (25 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.450 g, yield: 93%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.23 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.10 (2H, t, J=8.6Hz), 7.45 (2H, dd, J=5.4Hz, J=8.6Hz), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 286 (M^+)

(155b) (9aS)-8-Acetyl-N-{4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde produced in Example (155a) (0.450 g, 1.57 mmol), triethylsilane (0.923 mL, 5.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.446 mL, 5.79 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (0.616 g, yield: 69%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 7.08 (2H, t, J=8.6Hz), 7.45 (2H, dd, J=5.4Hz, J=8.6Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 616.2377 $(M+H)^+$.

563

(Example 156) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethyl-4-propoxybenzyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-169)

(156a) 2,3,5,6-Tetramethyl-4-propoxybenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (6 mL). Sodium hydride (0.081 g, 3.37 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. n-Propyl iodide (0.329 mL, 3.37 mmol) was further added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (25 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.370 g, yield: 100%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.09 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.43 (6H, s), 3.65 (2H, t, J=6.7Hz), 10.60 (1H, s).

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

(156b) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethyl-4-propoxybenzyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 2,3,5,6-tetramethyl-4-propoxybenzaldehyde produced in Example (156a) (0.370 g, 1.68 mmol), triethylsilane (0.923 mL, 5.79 mmol), trifluoroacetic acid

(0.446 mL, 5.79 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.606 g, yield: 76%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 1.75 (3H, s), 1.79-1.88 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=6.7Hz), 3.77 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.2427 $(M+H)^+$

(Example 157) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-168)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.206 g, 1.16 mmol), triethylsilane (0.738 mL, 4.63 mmol), trifluoroacetic acid (0.357 mL, 4.63 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (0.100 g, yield: 17%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.59-4.67 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 508.2003 $(M+H)^+$

(Example 158) (9aS)-1,7-Dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-9-oxo-8-[(1E)-N-(prop-2-ynyloxy)ethaneimidoyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-65)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (132b) (252 mg, 0.51 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol

(2:1, 5 mL). O-Propargylhydroxylamine hydrochloride (82 mg, 0.77 mmol) and sodium bicarbonate (64 mg, 0.77 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (136 mg, 49%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.53-4.63 (2H, m), 4.67 (2H, d, J=2.4Hz), 5.78 (1H, s), 5,80 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.70 (1H, m), 11.06 (1H, s), 15.36 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 547 $(M+H)^+$

(Example 159) (9aS)-8-[(1E)-N-(Buta-2-ynyloxy)ethaneimidoyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-76)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example 27 (250 mg, 0.50 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran:methanol (2:1, 5 mL). O-(2-Butynyl)-hydroxylamine hydrochloride (91 mg, 0.75 mmol) and sodium bicarbonate (63 mg, 0.75 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for four hours. The reaction solution was treated in the same manner as in Example 87 to give the title target compound (235 mg, 83%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.71 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.62 (2H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.16 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 11.16 (1H, s), 15.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 567 $(M+H)^+$

(Example 160) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,6-trimethyl-4-propoxybenzyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-132)

(9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-N-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (132b) (0.400 g, 0.811 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL). Potassium carbonate (0.448 g, 3.24 mmol) and n-propyl iodide (0.316 mL, 3.24 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 50°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C. 0.1 N hydrochloric acid (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (10 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 80/1 to 40/1) to give the target compound (0.228 g, yield: 53%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.05 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75 (3H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.3Hz), 4.54-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.63 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.2287 $(M+H)^+$.

(Example 161) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-172)

(161a) 4-(2-Butynyloxy)-2,3,5,6,-tetramethylbenzaldehyde

Known 4-hydroxy-2,3,5,6-tetramethylbenzaldehyde [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p.1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (6 mL). Sodium hydride (0.081 g, 3.37 mmol) was added at

56x

0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere for 30 minutes. 1-Bromo-2-butyne (0.304 mL, 3.37 mmol) was further added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (25 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (0.345 g, yield: 89%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.89 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.42 (6H, s), 4.37 (2H, s), 10.60 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(161b) (9aS)-8-Acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6,-tetramethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 4-(2-butynyloxy)-2,3,5,6,-tetramethylbenzaldehyde produced in Example (161a) (0.345 g, 1.50 mmol), triethylsilane (0.923 mL, 5.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.446 mL, 5.79 mmol) and acetonitrile (20.0 mL) to give the target compound (0.541 g, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.57-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 560.2322 $(M+H)^+$

(Example 162) (9aS)-8-[(1E)-N-(Allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 3-39)

(9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (111b) (0.300 g, 0.436 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (6 mL) and methanol (3 mL). Sodium bicarbonate (0.044 g, 0.524 mmol) and O-allylhydroxylamine hydrochloride (0.057 g, 0.524 mmol) were added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for four hours. After completion of the reaction, dilute hydrochloric acid (10 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (12 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: methylene chloride/methanol = 50/1) to give the target compound (0.308 g, yield: 95%) as a yellow powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.55 (3H, brs), 3.74 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 4.56 (2H, d, J=5.9Hz), 5.44 (1H, d, J=10.7Hz), 5.86 (1H, d, J=17.1Hz), 5.86 (1H, s), 6.00 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.79 (2H, s), 6.91 (1H, brs), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6Hz), 11.29 (1H, s), 15.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 742.1381 $(M+H)^+$

(Example 163) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-448)

(163a) 4-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (60a) using 4-hydroxy-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (136a) (200 mg, 1.07 mmol), sodium hydride (65 mg, 1.63 mmol), 3-chlorobenzyl bromide (285 μL, 2.17 mmol) and N,N-dimethylformamide (15 mL) to give the target compound (283 mg, yield: 85%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.81 (3H, s), 5.27 (2H, s),6.67 (1H, s), 7.39-7.33 (3H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.6Hz), 9.11 (1H, d, J=8.6Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 310 (M^+).

(163b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (310 mg, 0.898 mmol), 4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (163a) (283 mg, 0.911 mmol), triethylsilane (435 μL, 2.69 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (13 mL) to give the target compound (360 mg, yield: 63%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.98 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.04 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.22 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, brd, J=7.3Hz), 7.48 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 640.17522 $(M+H)^+$.

(Example 164) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-414)

(164a) 4-(2,4-Dichlorophenoxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (78.3 mg, 1.79 mmol) was suspended in dimethyl sulfoxide (10 mL) in a nitrogen atmosphere. Then, 2,4-dichlorophenol (286 mg, 1.75 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-Fluoro-1-naphthaldehyde (207 mg, 1.19 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 10/1) to give the target compound (165 mg, yield: 42%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 6.66 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (1H, t, J=7.3), 7.78 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.48 (1H, d, J=8.3Hz), 9.35 (1H, d, J=8.8Hz), 10.26 (1H, s).

MS (EI) m/z: 316.0064 (M^+)

(164b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (164 mg, 0.475 mmol), 4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (164a) (159 mg, 0.502 mmol), triethylsilane (230 μL, 1.44 mmol), trifluoroacetic acid (110

571

μL, 1.43 mmol) and acetonitrile (5 mL) to give the target compound (192 mg, yield: 62%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=4.9, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.57-7.65 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.29 (1H, d, J=8.3Hz), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 646.10728 $(M+H)^+$

(Example 165) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-409)

(165a) 4-(2-Chlorophenoxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (165 mg, 3.78 mmol) was suspended in dimethyl sulfoxide (12 mL) in a nitrogen atmosphere. Then, 2-chlorophenol (478 mg, 3.72 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-Fluoro-1-naphthaldehyde (400 mg, 2.30 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 25/1 to 10/1) to give the target compound (179 mg, yield: 27%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 6.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.35 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz), 8.50 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.21 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0451 (M^+)

(165b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (206 mg, 0.597 mmol), 4-(2-chlorophenoxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (165a) (169 mg, 0.598 mmol), triethylsilane (435 μL, 2.73 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (228 mg, yield: 62%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.06 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, dd, J=1.6, 7.9Hz), 7.11 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 7.54-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=7.9Hz), 8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 612.14348 $(M+H)^+$.

(Example 166) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-408)

(166a) 4-(3-Chlorophenoxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (156 mg, 3.58 mmol) was suspended in dimethyl sulfoxide (12 mL) in a nitrogen atmosphere. Then, 3-chlorophenol (484 mg, 3.76 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-Fluoro-1-naphthaldehyde (403 mg, 2.31 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting

residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 50/1 to 12/1) to give the target compound (466 mg, yield: 71%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 6.86 (1H, d, J=7.8Hz), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t, J=2.1Hz), 7.23 (1H, m), 7.36 (1H, t, J=8.0Hz), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.2Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.24 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0449 (M^+)

(166b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (311 mg, 0.901 mmol), 4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (166a) (458 mg, 1.62 mmol), triethylsilane (435 μL, 2.73 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (442 mg, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 5.09 (1H, dd, J=5.6, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 612.14378 $(M+H)^+$

(Example 167) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-407)

(167a) 4-(4-Chlorophenoxy)-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (166 mg, 3.80 mmol) was suspended in dimethyl sulfoxide (12 mL) in a nitrogen atmosphere. Then, 4-chlorophenol (485 mg, 3.77 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-Fluoro-1-naphthaldehyde (402 mg, 2.31 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 50/1 to 15/1) to give the target compound (381 mg, yield: 58%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 6.80 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8.40 (1H, d, J=8.6Hz), 9.32 (1H, d, J=8.6Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0449 (M^+)

(167b) (9aS)-8-Acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (312 mg, 0.904 mmol), 4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthaldehyde produced in Example (167a) (371 mg, 1.31 mmol), triethylsilane (435 μL, 2.73 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (438 mg, yield: 79%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=7.9Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H,

m), 7.61 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 8.22 (1H, d, J=8.3Hz), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 612.14636 $(M+H)^+$

(Example 168) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(2-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-425)

(168a) 4-[(2-Chlorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (97.0 mg, 2.22 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (251 mg, 1.46 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-(Bromomethyl)-2-chlorobenzene (280 μL, 2.15 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1 to 7/1) to give the target compound (403 mg, yield: 93%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=7.8Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.3Hz), 9.33 (1H, d, J=8.8Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296.0604 (M^+)

(168b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(2-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (314 mg, 0.909 mmol), 4-[(2-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (168a) (396 mg, 1.33 mmol), triethylsilane (435 μL, 2.73 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (380 mg, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.3Hz), 5.35 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H,s), 6.83 (1H, d, J=7.9Hz), 7.18 (1H, brs), 7.26-7.33 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.51-7.67 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=7.9Hz), 8.43 (1H, d, J=7.9Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.16218 $(M+H)^+$.

(Example 169) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-431)

(169a) 4-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde

Sodium hydride (97.0 mg, 2.22 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere, and the suspension was cooled to 0°C. 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (252 mg, 1.46 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 4-(Bromomethyl)-2-chloro-1-fluorobenzene (480 mg, 2.15 mmol) was further added, and the mixture was stirred at room temperature for three hours. A dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent:

hexane/ethyl acetate = 20/1 to 3/1) to give the target compound (371 mg, yield: 81%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 5.29 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (1H, t, J=8.5Hz), 7.40 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 9.32 (1H, d, J=8.8Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 314.0511 (M^+)

(169b) (9aS)-8-Acetyl-N-({4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (312 mg, 0.904 mmol), 4-[(3-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthaldehyde produced in Example (169a) (366 mg, 1.16 mmol), triethylsilane (435 μL, 2.73 mmol), trifluoroacetic acid (210 μL, 2.73 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (307 mg, yield: 53%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.02 (1H, dd, J=5.2, 14.7Hz), 5.18 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=7.9Hz), 8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 644.15188 $(M+H)^+$

(Example 170) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}benzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-26)

(170a) Methyl 4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}benzoate

Methyl 4-aminobenzoate (1.00 g, 6.62 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL) and pyridine (1 mL), and 2,4-dichlorobenzenesulfonyl chloride

(1.00 g, 6.62 mmol) was added at 0°C. The mixture was heated to room temperature in a nitrogen atmosphere and then stirred for one hour. After completion of the reaction, an ammonium chloride aqueous solution (40 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 50/50) to give the target compound (2.14 g, yield: 90%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 3.85 (3H, s), 7.13 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0Hz), 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(170b) 2,4-Dichloro-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]benzenesulfonamide

Methyl 4-{[2,4-dichlorophenyl]sulfonyl}amino} benzoate produced in Example (170a) (2.14 g, 5.94 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (60 mL), and lithium aluminum hydride (0.676 g, 17.8 mmol) was slowly added at 0°C. After stirring in a nitrogen atmosphere at 0°C for 30 minutes, a dilute hydrochloric acid solution (40 mL) and ethyl acetate (30 mL) were added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The organic layer was separated, washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dried to give the target crude product (1.97 g) as a yellow oil.

(170c) 4-{[(2,4-Dichlorophenyl)sulfonyl]amino}benzaldehyde

2,4-Dichloro-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]benzenesulfonamide produced in Example (170b) (1.97 g) was dissolved in chloroform (60 mL). Then, manganese dioxide (7.75 g, 89.1 mmol) was added, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at room temperature for 1.5 hours. Manganese dioxide was separated

by filtration and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 80/20 to 60/40) to give the target compound (1.31 g, yield: 67%, two steps) as a yellowish brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 9.88 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 330 $(M+H)^+$

(170d) (9aS)-8-Acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}benzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.136 g, 0.397 mmol), 4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}benzaldehyde produced in Example (170c) (0.137 g, 0.397 mmol), triethylsilane (0.253 mL, 1.59 mmol), trifluoroacetic acid (0.122 mL, 1.59 mmol) and acetonitrile (15.0 mL) to give the target compound (0.187 g, yield: 72%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.48-4.60 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J=8.3Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.35 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 10.71 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 659.0679 $(M+H)^+$.

(Example 171) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-492)

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (290 mg, 0.840 mmol), known 2,4-dimethyl-1-naphthaldehyde [Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1972, p.892-894] (155 mg, 0.841 mmol), triethylsilane (410 μL, 2.54 mmol), trifluoroacetic acid (195 μL, 2.53 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (312 mg, yield: 73%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 5.09 (1H, dd, J=14.2, 4.4Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.56 (1H, m), 8.01 (1H, brd, J=7.3Hz), 8.12 (1H, brd, J=7.8Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18862 $(M+H)^+$.

(Example 172) (9aS)-8-Acetyl-N-[(6-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-547)

(172a) 2-Bromo-6-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (1.45 mL, 15.3 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (1.45 mL, 18.6 mmol) in chloroform (30 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of known 6-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one [Journal of Medicinal Chemistry, 1995, Vol. 38, p.2202-2216] (637 mg, 3.88 mmol) in chloroform (10 mL) was added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added dropwise, followed by extraction with methylene chloride (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under

reduced pressure, and the resulting crude purified product as a light yellow oil was directly used for the next reaction.

(172b) 2-Bromo-6-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-6-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (172a) (990 mg, 3.88 mmol) was dissolved in toluene (30 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2.20 g, 9.69 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 10/1) to give the target compound (333 mg, yield: 34%, two steps) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.38-7.46 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.6Hz), 7.80 (1H, d, J=9.0Hz), 9.13 (1H, dd, J=5.5, 9.4Hz), 10.71 (1H, s).

(172c) 2-Methyl-6-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-6-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (172b) (330 mg, 1.30 mmol) was dissolved in toluene (13 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (45 mg, 0.039 mmol) and tetramethyltin (540 μL, 3.40 mmol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux for six hours. After completion of the reaction, the reaction solution was filtered through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (232 mg, yield: 95%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.80 (3H, s), 7.34-7.44 (3H, m), 7.86 (1H, d, J-8.3 Hz), 9.05(1H, dd, J=5.9, 9.3Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(172d) (9aS)-8-Acetyl-N-[(6-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (420 mg, 1.22 mmol), 2-methyl-6-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (172c) (230 mg, 1.22 mmol), triethylsilane (590 μL, 3.65 mmol), trifluoroacetic acid (280 μL, 3.63 mmol) and acetonitrile (18 mL) to give the target compound (495 mg, yield: 79%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.98-5.13 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, brd, J=9.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 540.14208 $(M+Na)^+$.

(Example 173) (9aS)-8-Acetyl-N-[(6-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-553)

(173a) 2-Bromo-6-chloro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (172a) using known 6-chloro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one [Journal of Organic Chemistry, 1968, Vol. 33, p.4288-4290] (1.0 g, 5.54 mmol), N,N-dimethylformamide (1.30 mL, 16.7 mmol), phosphorus bromide (1.35 mL, 14.2 mmol) and chloroform (30 mL) to give a crude purified product as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.86 (1H, t, J=7.8Hz), 3.01 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.24 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz), 10.26 (1H, s).

(173b) 2-Bromo-6-chloro-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (172b) using 2-bromo-6-chloro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (173a) (1.11 g, 4.09 mmol), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2.20 g, 9.69 mmol) and toluene (40 mL) to give the target compound (410 mg, yield: 37%, two steps) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.57 (1H, brd, J=9.0Hz), 7.68-7.81 (3H, m), 9.05 (1H, d, J=9.0Hz), 10.69 (1H, s).

(173c) 2-Methyl-6-chloro-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (172c) using 2-bromo-6-chloro-1-naphthaldehyde produced in Example (173b) (405 mg, 1.50 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (52 mg, 0.045 mmol), tetramethyltin (625 μL, 4.51 mmol) and toluene (15 mL) to give the target compound (285 mg, yield: 93%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.80 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.0, 9.3Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.96(1H, d, J=9.3Hz), 10.89 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(173d) (9aS)-8-Acetyl-N-[(6-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (470 mg, 1.36 mmol), 2-methyl-6-chloro-1-naphthaldehyde produced in Example (173c) (283 mg, 1.38 mmol), triethylsilane (660 μL, 4.09 mmol), trifluoroacetic acid (315 μL, 4.09 mmol) and acetonitrile (20 mL) to give the target compound (445 mg, yield: 61%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.7, 14.3 Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.7, 14.3 Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.1, 9.2Hz), 7.64 (1H, d, J=8.3Hz), 7.79 (1H, d, J=2.1Hz), 8.05 (1H, d, J=9.2Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.13247 $(M+H)^+$.

(Example 174) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2,6-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-596)

(174a) 1-Bromo-2,6-dimethylnaphthalene

2,6-Dimethylnaphthalene (1.0 g, 6.40 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (70 mL). N-Bromosuccinimide (1.14 g, 6.41 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 11 hours. After completion of the reaction, water (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with hexane (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (1.29 g, yield: 86%) as a white solid.

(174b) 2,6-Dimethyl-1-naphthaldehyde

1-Bromo-2,6-dimethylnaphthalene produced in Example (174a) (1.29 g, 5.49 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL). Butyllithium (2.71 M solution in hexane, 3.50 mL, 9.49 mmol) was added dropwise at -78°C, and the mixture was directly stirred for 30 minutes. N,N-Dimethylformamide (2.00 mL, 25.8 mmol) was further added dropwise, and the mixture was stirred with heating to room temperature for two hours. A saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added, followed by extraction with diethyl ether (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated

under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 5/1) to give the target compound (352 mg, yield: 35%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.50 (3H, s), 2.80 (3H, s), 7.29 (1H, d, J=8.6Hz), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.58 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85 (1H, d, J=9.0Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184 (M^+).

(174c) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2,6-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (370 mg, 1.07 mmol), 2,6-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (174b) (200 mg, 1.09 mmol), triethylsilane (520 μL, 3.22 mmol), trifluoroacetic acid (250 μL, 3.25 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (421 mg, yield: 77%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.50 (1H, s), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=4.7, 14.3Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.7, 14.3Hz), 5.99 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, brd, J=8.7Hz), 7.59 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J=8.3Hz), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz), 10.60 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18470 $(M+H)^+$.

(Example 175) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2,7-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-597)

(175a) 1-Bromo-2,7-dimethylnaphthalene

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174a) using 2,7-dimethylnaphthalene (1.0 g, 6.40 mmol), N-bromosuccinimide

(1.14 g, 6.41 mmol) and N,N-dimethylformamide (70 mL) to give the target compound (1.39 g, yield: 91%) as a white solid.

(175b) 2,7-Dimethyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174b) using 1-bromo-2,7-dimethylnaphthalene produced in Example (175a) (1.29 g, 5.49 mmol), butyllithium (2.71 M solution in hexane, 3.50 mL, 9.49 mmol), N,N-dimethylformamide (2.00 mL, 25.8 mmol) and tetrahydrofuran (50 mL) to give the target compound (810 mg, yield: 76%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.56 (3H, s), 2.81 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (1H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, d, J=8.2Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, s), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184 (M^+).

(175c) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2,7-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (370 mg, 1.07 mmol), 2,7-dimethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (175b) (200 mg, 1.09 mmol), triethylsilane (520 μL, 3.22 mmol), trifluoroacetic acid (250 μL, 3.25 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (411 mg, yield: 75%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.98-5.09 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18730 $(M+H)^+$.

(Example 176) (9aS)-8-Acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-613)

(176a) 5,7-Difluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (172c) using 2-bromo-5,7-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (185c) (270 mg, 0.996 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (35 mg, 0.030 mmol), tetramethyltin (420 μL, 3.03 mmol) and toluene (10 mL) to give the target compound (184 mg, yield: 90%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.85 (3H, s), 7.00 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.2Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.61 (1H, d, J=12.2Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+).

(176b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (300 mg, 0.869 mmol), 5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (176a) (184 mg, 0.892 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.60 mmol), trifluoroacetic acid (200 μL, 2.60 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (297 mg, yield: 64%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 5.02 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 6.02 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.55 (1H, d, J=10.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.15379 $(M+H)^+$.

(Example 177) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-bromo-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-557)

(177a) 1-Bromo-3-methylnaphthalene

Known 4-bromo-2-methyl-1-naphthylamine [Journal of Medicinal Chemistry, 1972, Vol. 15, p.569-570] (2.20 g, 9.32 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (80 mL). 1 N hydrochloric acid (29 mL, 29.0 mmol) and sodium nitrite (1.30 g, 18.8 mmol) were added at 0°C, and the mixture was directly stirred for one hour. Then, sodium cyanoborohydride (6.00 g, 95.5 mmol) was dissolved in water (10 mL), and the aqueous solution was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. Water (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with hexane (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (740 mg, yield: 36%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.44 (3H, s), 7.35-7.43 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.69-7.75 (2H, m).

(177b) 4-Bromo-2-methyl-1-naphthaldehyde

1-Bromo-3-methylnaphthalene produced in Example (177a) (740 mg, 3.35 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 mL). Dichloro(methoxy)methane (335 μL, 3.70 mmol) and titanium tetrachloride (410 μL, 3.74 mmol) were added at -78°C, and the mixture was stirred with heating to -50°C for three hours. After completion of the reaction, water (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by

silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (426 mg, yield: 51%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.78 (3H, s), 7.57-7.67 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.94 (1H, d, J=9.0Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 248 (M^+).

(177c) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-bromo-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (205 mg, 0.593 mmol), 4-bromo-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (177b) (150 mg, 0.602 mmol), triethylsilane (290 μL, 1.80 mmol), trifluoroacetic acid (140 μL, 1.82 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (299 mg, yield: 87%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.4, 14.7Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.4, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 8.25 (1H, brd, J=8.3Hz), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 578.08066 $(M+H)^+$.

(Example 178) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-551)

(178a) 4-Chloro-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (177a) using known 1-chloro-3-methylnaphthalene [Tetrahedron Letters, 1990, Vol. 31, p.6883-6886] (460 mg, 2.60 mmol), dichloro(methoxy)methane (290 μL, 3.21

mmol), titanium tetrachloride (350 μL, 3.19 mmol) and methylene chloride (30 mL) to give the target compound (385 mg, yield: 72%) as a brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.79 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.2Hz), 8.97 (1H, d, J=8.6Hz), 10.88 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(178b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (250 mg, 0.724 mmol), 4-chloro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (178a) (150 mg, 0.733 mmol), triethylsilane (350 μL, 2.17 mmol), trifluoroacetic acid (170 μL, 2.21 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (298 mg, yield: 77%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.48 (1H, brs), 7.55-7.63 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.29 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12937 $(M+H)^+$.

(Example 179) (9aS)-8-Acetyl-N-[(5-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-552)

(179a) 4-(2-Chlorophenyl)butanal

1-Chloro-2-iodobenzene (3.14 mL, 25.7 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (30 mL). 3-Buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), tetrabutylammonium chloride (7.15 g, 25.7 mmol), sodium bicarbonate (5.40 g, 64.3 mmol) and palladium acetate (175 mg, 0.779 mmol) were added, and the mixture

was stirred at 55°C for 18 hours. After completion of the reaction, water (50 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (3.82 g, yield: 81%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.99 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7.4Hz), 2.79 (2H, t, J=7.4Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=7.4Hz), 9.79 (1H, s).

(179b) 4-(2-Chlorophenyl)butanoic acid

4-(2-Chlorophenyl)butanal produced in Example (179a) was dissolved in tert-butanol (40 mL) and water (10 mL). 2-Methyl-2-butene (10.0 mL, 94.4 mmol), sodium dihydrogenphosphate dihydrate (3.66 g, 23.5 mmol) and sodium chlorite (8.40 g, 74.3 mmol) were added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. 2 N hydrochloric acid (30 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(179c) 5-Chloro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

The crude purified product of 4-(2-chlorophenyl)butanoic acid produced in Example (179b) was dissolved in thionyl chloride (50 mL), and the mixture was stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (100 mL). Aluminum chloride (2.60 g, 19.5 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 19 hours. After completion of the reaction, water (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (100

mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (2.39 g, yield: 90%, two steps) as a brown solid.

(179d) 1-Bromo-5-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde

Phosphorus bromide (3.80 mL, 40.0 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (3.60 mL, 46.3 mmol) in chloroform (120 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 5-chloro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (179c) (2.39 g, 13.2 mmol) in chloroform (10 mL) was added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for five hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (200 mL) was added dropwise, followed by extraction with methylene chloride (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting crude purified product as a light yellow oil was directly used for the next reaction.

(179e) 1-Bromo-5-chloro-2-naphthaldehyde

The crude purified product of 1-bromo-5-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde produced in Example (179d) was dissolved in toluene (250 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (7.50 g, 33.0 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for four days. The reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 70/30) to give the target compound (546 mg, yield: 15%, two steps) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.58 (1H, dd, J=7.8, 8.2Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 8.01 (1H, d, J=8.6Hz), 8.33 (1H, d, J=8.2Hz), 8.46 (1H, d, J=8.6Hz), 10.64 (1H, s).

(179f) 1-Bromo-5-chloro-2-methylnaphthalene

1-Bromo-5-chloro-2-naphthaldehyde produced in Example (179e) (546 mg, 2.01 mmol) was suspended in diethylene glycol (20 mL). Potassium hydroxide (340 mg, 6.06 mmol) and hydrazine monohydrate (280 μL, 5.14 mmol) were added, and the mixture was stirred at 180°C for 1.5 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to room temperature. Water (20 mL) was added, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (340 mg, yield: 66%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.63 (3H, s), 7.42-7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=7.4Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.23(1H, d, J=8.6Hz).

(179g) 5-Chloro-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174b) using 1-bromo-5-chloro-2-methylnaphthalene produced in Example (179f) (340 mg, 1.33 mmol), butyllithium (2.71 M solution in hexane, 800 μL, 2.17 mmol), N,N-dimethylformamide (420 μL, 5.40 mmol) and tetrahydrofuran (20 mL) to give the target compound (126 mg, yield: 46%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.4, 8.6Hz), 7.58 (1H, d, J=7.4Hz), 8.42 (1H, d, J=8.6Hz), 8.98 (1H, d, J=8.6Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(179h) (9aS)-8-Acetyl-N-[(5-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (210 mg, 0.608 mmol), 5-chloro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (179g) (125 mg, 0.610 mmol), triethylsilane (295 μL, 1.83 mmol), trifluoroacetic acid (140 μL, 1.82 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (259 mg, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.04 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 5.11 (1H, dd, J=4.2, 14.2Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=7.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12980 $(M+H)^+$.

(Example 180) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-545)

(180a) 4-Fluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde

N,N,N'-Trimethylethylenediamine (21 mL, 162 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (800 mL), and butyllithium (2.67 M solution in hexane, 60.0 mL, 160 mmol) was added dropwise at -30°C. After stirring for 30 minutes, 4-fluoro-1-naphthaldehyde (23.5 g, 135 mmol) was added at -30°C, and the mixture was stirred for 30 minutes. After cooling to -78°C, butyllithium (2.67 M solution in hexane, 151 mL, 403 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred with heating to 0°C for six hours. Iodomethane (67.0 mL, 1.08 mmol) was further added at 0°C, and the mixture was heated to room temperature and stirred for 24 hours. 1 N hydrochloric acid (500 mL) was added to the reaction solution, followed by

extraction with diethyl ether (500 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1). Then, the resulting crude purified product was recrystallized from hexane to give the target compound (5.70 g, yield: 23%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.82 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=10.6Hz), 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=7.4Hz), 9.04 (1H, brd, J=8.6Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(180b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (12.6 g, 36.5 mmol), 4-fluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (180a) (5.70 g, 30.3 mmol), triethylsilane (15.0 mL, 92.9 mmol), trifluoroacetic acid (7.0 mL, 90.8 mmol) and acetonitrile (300 mL) to give the target compound (14.4 g, yield: 92%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.08 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=11.1Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.08-8.13 (2H, m), 10.66 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.16034 $(M+H)^+$.

(Example 181) (9aS)-8-Acetyl-N-[(7-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-554)

(181a) 4-(4-Chlorophenyl)butanal

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179a) using 1-chloro-4-iodobenzene (6.13 g, 25.7 mmol), 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), tetrabutylammonium chloride (7.15 g, 25.7 mmol), sodium bicarbonate (5.40 g, 64.3 mmol), palladium acetate (175 mg, 0.779 mmol) and N,N-dimethylformamide (30 mL) to give the target compound (3.40 g, yield: 72%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.94 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.4Hz), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(181b) 4-(4-Chlorophenyl)butanoic acid

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179b) using 4-(4-chlorophenyl)butanal produced in Example (181a), 2-methyl-2-butene (10.0 mL, 94.4 mmol), sodium dihydrogenphosphate dihydrate (3.66 g, 23.5 mmol), sodium chlorite (8.40 g, 74.3 mmol), tert-butanol (40 mL) and water (10 mL) to give a crude purified product of the title compound. The product was directly used for the next reaction.

(181c) 7-Chloro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179c) using the crude purified product of 4-(4-chlorophenyl)butanoic acid produced in Example (181b), thionyl chloride (60 mL), aluminum chloride (4.00 g, 30.0 mmol) and methylene chloride (100 mL) to give the target compound (3.21 g, yield: 78%, two steps) as a brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.3Hz), 2.93 (2H, t, J=6.3Hz), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz).

(181d) 1-Bromo-7-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179d) using 7-chloro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (181c) (2.39 g, 13.2 mmol), N,N-dimethylformamide (3.60 mL, 46.3 mmol),

phosphorus bromide (3.80 mL, 40.0 mmol) and chloroform (120 mL) to give a crude purified product as a brown solid.

(181e) 1-Bromo-7-chloro-2-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179e) using the crude purified product 1-bromo-7-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde produced in Example (181d), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (6.10 g, 26.9 mmol) and 1,2-dichloroethane (250 mL) to give the target compound (1.46 g, yield: 30%, two steps) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.63 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 10.65 (1H, s).

(181f) 1-Bromo-7-chloro-2-methylnaphthalene

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179f) using 1-bromo-7-chloro-2-naphthaldehyde produced in Example (181e) (1.33 g, 4.90 mmol), potassium hydroxide (830 mg, 14.8 mmol), hydrazine monohydrate (670 μL, 12.3 mmol) and diethylene glycol (60 mL) to give the target compound (950 mg, yield: 76%) as a white solid.

(181g) 7-Chloro-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174b) using 1-bromo-7-chloro-2-methylnaphthalene produced in Example (181f) (950 mg, 3.71 mmol), butyllithium (2.71 M solution in hexane, 2.00 mL, 5.42 mmol), N,N-dimethylformamide (1.40 mL, 18.6 mmol) and tetrahydrofuran (50 mL) to give the target compound (330 mg, yield: 43%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz), 9.10 (1H, d, J=2.0Hz), 10.88 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+).

(181h) (9aS)-8-Acetyl-N-[(7-chloro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (450 mg, 1.30 mmol), 7-chloro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (181g) (330 mg, 1.61 mmol), triethylsilane (630 μL, 3.90 mmol), trifluoroacetic acid (300 μL, 3.89 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (540 mg, yield: 78%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.98-5.13 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, brd, J=9.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12981 $(M+H)^+$.

(Example 182) (9aS)-8-Acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-548)

(182a) 4-(4-Fluorophenyl)butanal

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179a) using 1-fluoro-4-iodobenzene (2.97 g, 25.7 mmol), 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), tetrabutylammonium chloride (7.15 g, 25.7 mmol), sodium bicarbonate (5.40 g, 64.3 mmol), palladium acetate (175 mg, 0.779 mmol) and N,N-dimethylformamide (30 mL) to give the target compound (3.19 g, yield: 75%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.94 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.4Hz), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(182b) 4-(4-Fluorophenyl)butanoic acid

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179b) using 4-(4-fluorophenyl)butanal produced in Example (182a), 2-methyl-2-butene (10.0 mL, 94.4 mmol), sodium dihydrogenphosphate dihydrate (3.66 g, 23.5 mmol), sodium chlorite (8.40 g, 74.3 mmol), tert-butanol (40 mL) and water (10 mL) to give a crude purified product of the title compound. The product was directly used for the next reaction.

(182c) 7-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179c) using the crude purified product of 4-(4-fluorophenyl)butanoic acid produced in Example (182b), thionyl chloride (80 mL), aluminum chloride (5.50 g, 41.2 mmol) and methylene chloride (150 mL) to give the target compound (3.83 g, yield: 74%, two steps) as a brown solid.

(182d) 1-Bromo-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179d) using 7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (182c) (3.83 g, 23.3 mmol), N,N-dimethylformamide (5.60 mL, 72.0 mmol), phosphorus bromide (5.60 mL, 59.0 mmol) and chloroform (200 mL) to give a crude purified product as a brown solid.

(182e) 1-Bromo-7-fluoro-2-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179e) using the crude purified product 1-bromo-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde produced in Example (182d), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (11.1 g, 48.9 mmol) and 1,2-dichloroethane (250 mL) to give the target compound (1.51 g, yield: 26%, two steps) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.47 (1H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J=2.4, 10.6Hz), 10.66 (1H, s).

(182f) 1-Bromo-7-fluoro-2-methylnaphthalene

1-Bromo-7-fluoro-2-naphthaldehyde produced in Example (182e) (665 mg, 2.63 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL). Tris(pentafluorophenyl)borane (1.50 g, 2.93 mmol) and poly(methylhydrosiloxane) (15 mL, 7.90 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction solution was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (205 mg, yield: 33%) as a colorless oil.

(182g) 7-Fluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174b) using 1-bromo-7-fluoro-2-methylnaphthalene produced in Example (182f) (316 mg, 1.32 mmol), butyllithium (2.71 M solution in hexane, 700 μL, 1.90 mmol), N,N-dimethylformamide (410 μL, 5.29 mmol) and tetrahydrofuran (20 mL) to give the target compound (147 mg, yield: 59%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.26 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.79 (1H, dd, J=5.9, 8.6Hz), 7.91 (1H, d, J=8.2Hz), 8.79 (1H, dd, J=2.4, 12.2Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(182h) (9aS)-8-Acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (265 mg, 0.767 mmol), 7-fluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (182g) (147 mg, 0.781 mmol), triethylsilane (370 μL, 2.29 mmol), trifluoroacetic acid (180 μL, 2.34 mmol) and acetonitrile (10 mL) to give the target compound (242 mg, yield: 61%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.3Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J=5.9, 9.1Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.15792 $(M+H)^+$.

(Example 183) (9aS)-8-Acetyl-N-[(5-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-546)

(183a) 4-(2-Fluorophenyl)butanal

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179a) using 1-fluoro-2-iodobenzene (3.00 g, 25.7 mmol), 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), tetrabutylammonium chloride (7.15 g, 25.7 mmol), sodium bicarbonate (5.40 g, 64.3 mmol), palladium acetate (175 mg, 0.779 mmol) and N,N-dimethylformamide (30 mL) to give the target compound (3.54 g, yield: 83%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.96 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.4Hz), 2.70 (2H, t, J=7.4Hz), 6.99-7.10 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(183b) 4-(2-Fluorophenyl)butanoic acid

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179b) using 4-(2-fluorophenyl)butanal produced in Example (183a), 2-methyl-2-butene (10.0 mL, 94.4 mmol), sodium dihydrogenphosphate dihydrate (3.66 g, 23.5 mmol), sodium chlorite (8.40 g, 74.3 mmol), tert-butanol (40 mL) and water (10 mL) to give a crude purified product of the title compound. The product was directly used for the next reaction.

(183c) 5-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179c) using the crude purified product of 4-(2-fluorophenyl)butanoic acid produced

in Example (183b), thionyl chloride (80 mL), aluminum chloride (4.76 g, 35.7 mmol) and methylene chloride (150 mL) to give the target compound (3.12 g, yield: 69%, two steps) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.16 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.3Hz), 2.96 (2H, t, J=6.3Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.4Hz).

(183d) 1-Bromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179d) using 5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (183c) (3.12 g, 19.0 mmol), N,N-dimethylformamide (4.50 mL, 57.9 mmol), phosphorus bromide (4.50 mL, 47.4 mmol) and chloroform (200 mL) to give a crude purified product as a brown solid.

(183e) 1-Bromo-5-fluoro-2-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179e) using the crude purified product 1-bromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde produced in Example (183d), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (9.06 g, 39.9 mmol) and 1,2-dichloroethane (250 mL) to give the target compound (925 mg, yield: 19%, two steps) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.36 (1H, dd, J=8.6, 10.6Hz), 7.61 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 8.14 (1H, d, J=8.6Hz), 8.29 (1H, d, J=8.6Hz), 10.64 (1H, s).

(183f) 1-Bromo-5-fluoro-2-methylnaphthalene

1-Bromo-5-fluoro-2-naphthaldehyde produced in Example (183e) (925 mg, 3.66 mmol) was dissolved in methylene chloride (40 mL). Tris(pentafluorophenyl)borane (2.06 g, 4.02 mmol) and triethylsilane (5.90 mL, 36.5 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The reaction solution was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (428 mg, yield: 49%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.63 (3H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.6, 10.6Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.2Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz).

(183g) 5-Fluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174b) using 1-bromo-5-fluoro-2-methylnaphthalene produced in Example (183f) (428 mg, 1.79 mmol), butyllithium (2.71 M solution in hexane, 1.00 mL, 2.71 mmol), N,N-dimethylformamide (700 μL, 9.04 mmol) and tetrahydrofuran (20 mL) to give the target compound (181 mg, yield: 54%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.79 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 10.3Hz), 7.36 (1H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=8.8Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(183h) (9aS)-8-Acetyl-N-[(5-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (330 mg, 0.956 mmol), 5-fluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (183g) (181 mg, 0.962 mmol), triethylsilane (465 μL, 2.88 mmol), trifluoroacetic acid (220 μL, 2.86 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (400 mg, yield: 81%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 5.11 (1H, dd, J=4.8, 14.3Hz), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=8.7Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 10.67 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.15972 $(M+H)^+$.

(Example 184) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-566)

(184a) 7-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(3-Fluorophenyl)acetic acid (15.0 g, 97.3 mmol) was dissolved in methylene chloride (200 mL). N,N-Dimethylformamide (200 μL) and oxalyl chloride (9.34 mL, 107 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (200 mL) again, and aluminum chloride (19.5 g, 146 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 1.5 hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (150 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30) to give the target compound (16.0 g, yield: 100%, two steps) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.54 (2H, t, J=6.7Hz), 3.05 (2H, t, J=6.7Hz), 3.55 (2H, s), 6.89-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.5, 8.2Hz).

(184b) 2-Bromo-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (23.1 mL, 243 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (22.7 mL, 292 mmol) in chloroform (200 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in Example (184a) (16.0 g, 97.3 mmol) in chloroform (100 mL) was slowly added at

0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (300 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (150 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (19.5 g, yield: 78%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.86 (2H, t, J=7.6Hz), 3.03 (2H, t, J=7.6Hz), 6.93 (1H, ddd, J=2.4, 8.2, 10.6Hz), 7.10 (1H, dd, J=5.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 10.6Hz), 10.29 (1H, s).

MS (EI) m/z: 254 (M^+).

(184c) 2-Bromo-7-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (184b) (19.5 g, 76.4 mmol) was dissolved in toluene (300 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (26.0 g, 115 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 70/30) to give the target compound (12.0 g, yield: 62%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 7.37 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 10.3Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, dd, J=5.9, 8.8Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3Hz), 8.91 (1H, dd, J=2.4, 11.7Hz), 10.75 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(184d) 2-Ethyl-7-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (184c) (12.0 g, 76.4 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (150 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (2.74 g, 2.37 mmol) and tetraethyltin (11.3 mL, 56.9 mmol) were added, and the mixture was stirred at 120°C for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (100 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (120 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to give the target compound (6.0 g, yield: 63%) as a yellow syrup.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.8Hz), 3.18 (2H, q, J=7.8Hz), 7.29 (1H, ddd, J=2.5, 8.8, 10.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=5.9, 8.8Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.84 (1H, dd, J=2.5, 11.7Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 202 (M^+).

(184e) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (10.0 g, 29.0 mmol), 2-ethyl-7-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (184d) (6.0 g, 29.7 mmol), triethylsilane (13.8 mL, 86.9 mmol), trifluoroacetic acid (6.69 mL, 86.9 mmol) and acetonitrile (200 mL) to give the target compound (11.2 g, yield: 73%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 3.66 (3H, s), 4.96-5.05 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.95 (1H, brs), 7.21-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.71 (1H, dd, J=2.4,

11.5Hz), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.82 (1H, dd, J=5.9, 9.1Hz), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.1783 $(M+H)^+$.

(Example 185) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-628)

(185a) 5,7-Difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(3,5-Difluorophenyl)acetic acid (11.8 g, 68.6 mmol) was dissolved in methylene chloride (150 mL). N,N-Dimethylformamide (150 μL) and oxalyl chloride (6.58 mL, 75.4 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (150 mL) again, and aluminum chloride (13.7 g, 103 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 1.5 hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (150 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30) to give the target compound (11.9 g, yield: 95%, two steps) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.55 (2H, t, J=6.8Hz), 3.06 (2H, t, J=6.8Hz), 3.58 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.73 (1H, ddd, J=2.4, 9.3, 9.3Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(185b) 2-Bromo-5,7-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (2.45 mL, 25.8 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (2.41 mL, 31.0 mmol) in chloroform (40 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 5,7-difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in Example (185a) (1.88 g, 10.3 mmol) in chloroform (15 mL) was slowly added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (60 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (60 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (1.79 g, yield: 63%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.89 (2H, t, J=7.8Hz), 3.04 (2H, t, J=7.8Hz), 6.77 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 9.3Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.4, 10.3Hz), 10.29 (1H, s).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(185c) 2-Bromo-5,7-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-5,7-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (185b) (6.0 g, 22.0 mmol) was dissolved in toluene (120 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (9.98 g, 43.9 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 70/30) to give the target compound (2.77 g, yield: 47%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.08 (1H, ddd, J=2.4, 8.2, 9.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, 8.6Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 11.7Hz), 10.71 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(185d) 2-Ethyl-5,7-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-5,7-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (185c) (2.10 g, 7.75 mmol) was dissolved in toluene (30 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.895 g, 0.775 mmol) and tetraethyltin (3.83 mL, 19.4 mmol) were added, and the mixture was stirred at 150°C for six hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (30 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (30 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to give the target compound (1.33 g, yield: 78%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.4Hz), 3.17(2H, q, J=7.4Hz), 6.99 (1H, ddd, J=2.0, 10.2, 10.2Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 10.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 221 $(M+H)^+$.

(185e) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (2.10 g, 6.08 mmol), 2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (185d) (1.33 g, 6.04 mmol), triethylsilane (3.87 mL, 24.3 mmol), trifluoroacetic acid (1.87 mL, 24.3 mmol) and acetonitrile (100 mL) to give the target compound (2.00 g, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.97 (2H, q, J=7.5Hz), 3.68 (3H, s), 4.95-5.05 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.25 (1H, s),

6.96-7.01 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8.7Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 10.3Hz), 8.02 (1H, d, J=8.7Hz), 10.66 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.17158 $(M+H)^+$.

(Example 186) (9aS)-8-Acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-572)

(186a) 2-Bromo-7-chloro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (15.2 mL, 161 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (15.0 mL, 193 mmol) in chloroform (150 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of known 7-chloro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one [Journal of Organic Chemistry, 1968, Vol. 33, p.4288-4290] (11.6 g, 64.2 mmol) in chloroform (60 mL) was added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (200 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (150 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (13.0 g, yield: 75%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 3.03 (2H, t, J=7.3Hz), 7.08 (1H, d, J=7.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 10.30 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(186b) 2-Bromo-7-chloro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7-chloro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (186a) (13.0 g, 47.9 mmol) was dissolved in toluene (250 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (16.3 g, 71.8 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 70/30) to give the target compound (9.0 g, yield: 70%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.53 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=8.6Hz), 7.79 (1H, d, 8.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.6Hz), 9.21 (1H, d, J=2.0Hz), 10.73 (1H, s).

MS (EI) m/z: 268 (M^+).

(186c) 7-Chloro-2-ethyl-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7-chloro-1-naphthaldehyde produced in Example (186b) (9.0 g, 33.4 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (100 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (3.86 g, 3.34 mmol) and tetraethyltin (6.61 mL, 33.4 mmol) were added, and the mixture was stirred at 120°C for three hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (120 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (120 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 30/1) to give the target compound (3.83 g, yield: 52%) as a yellow syrup.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.4Hz), 3.16 (2H, q, J=7.4Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.95 (1H, d, J=8.6Hz), 9.13 (1H, d, J=2.0Hz), 10.84 (1H, s).

MS (EI) m/z: 218 (M^+).

(186d) (9aS)-8-Acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (5.84 g, 16.9 mmol), 7-chloro-2-ethyl-1-naphthaldehyde produced in Example (186c) (3.70 g, 16.9 mmol), triethylsilane (10.8 mL, 67.7 mmol), trifluoroacetic acid (5.22 mL, 67.7 mmol) and acetonitrile (100 mL) to give the target compound (6.0 g, yield: 65%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.97-5.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548.14637 $(M+H)^+$.

(Example 187) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-563)

(187a) 2-Bromo-4-fluoro-1-naphthaldehyde

N,N,N'-Trimethylethylenediamine (2.9 mL, 22.3 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (150 mL), and butyllithium (2.67 M solution in hexane, 8.40 mL, 22.4 mmol) was added dropwise at -30°C. After stirring for 30 minutes, 4-fluoro-1-naphthaldehyde (3.00 g, 17.2 mmol) was added at -30°C, and the mixture was stirred for 30 minutes. After cooling to -78°C, butyllithium (2.67 M solution in hexane, 16.0 mL, 42.7 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred with heating to 0°C for three hours. 1,2-Dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroethane (8.30 mL, 69.0 mol) was further added at 0°C, and the mixture was heated to room temperature and

stirred for 18 hours. 1 N hydrochloric acid (200 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1). Then, the resulting crude purified product was recrystallized from hexane to give the target compound (2.35 g, yield: 57%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.44 (1H, d, J=9.3Hz), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 9.23 (1H, d, J=8.8Hz), 10.71 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 (M^+).

(187b) 2-Ethyl-4-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-4-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (187a) (38.0 g, 150 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (500 mL). A (bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium dichloride-methylene chloride complex (3.70 g, 4.53 mmol), diethylmethoxyborane (30.0 mL, 228 mmol) and potassium carbonate (52.0 g, 376 mmol) were added, and the mixture was stirred at 70°C for 2.5 hours. After completion of the reaction, 2 N hydrochloric acid (300 mL) was added, followed by extraction with diethyl ether (500 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (27.4 g, yield: 90%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.8Hz), 3.16 (2H, q, J=7.8Hz), 7.07 (1H, d, J=11.0Hz), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 9.09 (1H, d, J=8.6Hz), 10.84 (1H, s).

MS (EI) m/z: 202 (M^+).

(187c) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (7.00 g, 20.3 mmol), 2-ethyl-4-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (187b) (3.74 g, 18.5 mmol), triethylsilane (9.00 mL, 55.7 mmol), trifluoroacetic acid (4.30 mL, 55.8 mmol) and acetonitrile (200 mL) to give the target compound (7.72 g, yield: 79%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, q, J=7.5Hz), 3.61 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 5.06 (1H, dd, J=4.8, 14.7Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=11.5Hz), 7.53 (1H, m), 8.59 (1H, m), 8.07-8.12 (2H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.17768 $(M+H)^+$.

(Example 188) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-630)

(188a) 6,7-Difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(3,4-Difluorophenyl)acetic acid (15.5 g, 90.0 mmol) was dissolved in methylene chloride (200 mL). N,N-Dimethylformamide (200 μL) and oxalyl chloride (8.64 mL, 99.1 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (200 mL) again, and aluminum chloride (18.0 g, 135 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 2.0 hours. After completion of the reaction, a dilute

hydrochloric acid solution (150 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30) to give the target compound (16.1 g, yield: 97%, two steps) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.55 (2H, t, J=6.8Hz), 3.02 (2H, t, J=6.8Hz), 3.52 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 9.8Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.3, 9.8Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(188b) 2-Bromo-6,7-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (20.8 mL, 219 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (20.4 mL, 262 mmol) in chloroform (200 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 6,7-difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in Example (188a) (16.1 g, 87.4 mmol) in chloroform (100 mL) was slowly added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (300 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (150 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (18.0 g, yield: 75%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.85 (2H, t, J=7.4Hz), 3.03 (2H, t, J=7.4Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.0, 10.4Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.6, 12.5Hz), 10.27 (1H, s).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(188c) 2-Bromo-6,7-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-6,7-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (188b) (18.0 g, 65.9 mmol) was dissolved in toluene (300 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (22.4 g, 98.9 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 70/30) to give the target compound (7.88 g, yield: 44%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.58 (1H, dd, J=8.2, 10.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, d, 8.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.2, 10.2Hz), 10.72 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(188d) 2-Ethyl-6,7-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-6,7-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (188c) (7.88 g, 29.1 mmol) was dissolved in toluene (150 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (3.36 g, 2.91 mmol) and tetraethyltin (11.5 mL, 58.1 mmol) were added, and the mixture was stirred at 135°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (150 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (120 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 30/1) to give the target compound (3.53 g, yield: 55%) as a yellowish white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.4Hz), 3.11 (2H, q, J=7.4Hz), 7.33 (1H, d, J=8.6Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.2, 10.6Hz), 7.85 (1H, d, J=8.6Hz), 8.97 (1H, dd, J=8.2, 13.7Hz), 10.75 (1H, s).

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

(188e) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (188d) (2.53 g, 11.5 mmol), triethylsilane (5.54 mL, 34.8 mmol), trifluoroacetic acid (2.68 mL, 34.8 mmol) and acetonitrile (80 mL) to give the target compound (4.89 g, yield: 77%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, q, J=7.5Hz), 3.67 (3H, s), 4.94-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.93 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J=8.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.9, 10.7Hz), 7.68 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.1, 12.5Hz), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16675 $(M+H)^+$.

(Example 189) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-637)

(189a) 2-(3-(4-Bromo-2-fluorophenyl)2-propenyl)-1,3-dioxolane

(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)triphenylphosphonium bromide (19.0 g, 42.9 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (200 mL). tert-Butoxypotassium (4.80 g, 42.8 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred for 20 minutes. 4-Bromo-2-fluorobenzaldehyde (5.23 g, 33.0 mmol) was added, and then the mixture was heated to room temperature and stirred for one hour. After completion of the reaction, water (200 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column

chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give an E/Z mixture of the target compound (7.70 g, yield: 85%).

(189b) 2-(3-(4-Bromo-2-fluorophenyl)propyl)-1,3-dioxolane

The E/Z mixture of 2-(3-(4-bromo-2-fluorophenyl)2-propenyl)-1,3-dioxolane produced in Example (189a) (7.70 g, 28.2 mmol) was dissolved in ethyl acetate (150 mL). A 10% palladium-carbon catalyst (800 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at room temperature for five hours. After completion of the reaction, the reaction solution was filtered through Celite and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the target compound (7.76 g, yield: 100%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.67-1.76 (4H, m), 2.64 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.87 (1H, t, J=4.3Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.8, 8.2Hz), 7.14-7.19 (2H, m).

(189c) 4-(4-Bromo-2-fluorophenyl)butanoic acid

2-(3-(4-Bromo-2-fluorophenyl)propyl)-1,3-dioxolane produced in Example (189b) (7.76 g, 28.2 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (80 mL) and water (80 mL). Oxone$^{(R)}$ (52.0 g, 84.6 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 23 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was filtered, followed by extraction with diethyl ether (300 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was directly used for the next reaction.

(189d) 7-Bromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179c) using the crude purified product of 4-(4-bromo-2-fluorophenyl)butanoic acid produced in Example (189c), thionyl chloride (150 mL), aluminum chloride (4.90 g, 36.7 mmol) and methylene chloride (150 mL) to give the target compound (3.82 g, yield: 56%, three steps) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.15 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.3Hz), 2.89 (2H, t, J=6.3Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.98 (1H, brs).

(189e) 7-Ethyl-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

7-Bromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (189d) (3.82 g, 15.7 mmol) was dissolved in toluene (100 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (550 mg, 0.476 mmol) and tetraethyltin (6.20 mL, 31.3 mmol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux for four hours. After completion of the reaction, the reaction solution was filtered through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 2/1) to give the target compound (2.65 g, yield: 88%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.4Hz), 2.13 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 2.91 (2H, q, J=7.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.6, 9.8Hz), 7.66 (1H, brs).

(189f) 1-Bromo-7-ethyl-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179d) using 7-ethyl-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (189e) (2.65 g, 13.8 mmol), N,N-dimethylformamide (4.00 mL, 51.4 mmol), phosphorus bromide (4.00 mL, 42.1 mmol) and chloroform (200 mL), followed by further purification by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1) to give the target compound (2.50 g, yield: 64%) as a brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.4Hz), 2.60 (2H, t, J=8.6Hz), 2.68 (2H, q, J=7.4Hz), 2.81 (2H, t, J=8.6Hz), 6.98 (1H, dd, J=1.6, 9.8Hz), 7.52 (1H, brs), 10.22 (1H, s).

(189g) 1-Bromo-7-ethyl-5-fluoro-2-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179e) using 1-bromo-7-ethyl-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde produced in Example (189f) (2.50 g, 8.83 mmol), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (4.00 g, 17.6 mmol) and 1,2-dichloroethane (100 mL) to give a mixture of the target compound and a 7-vinyl product.

(189h) 1-Bromo-7-ethyl-5-fluoro-2-methylnaphthalene

The mixture of 1-bromo-7-ethyl-5-fluoro-2-naphthaldehyde produced in Example (189g) was dissolved in ethanol (80 mL). Concentrated hydrochloric acid (15 mL) and a 10% palladium-carbon catalyst (1.0 g) were added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at room temperature for five hours. The reaction solution was filtered through Celite, followed by extraction with diethyl ether (100 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (201 mg, yield: 12%, two steps) as a white solid. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 2.49 (3H, s), 2.76 (2H, q, J=7.4Hz), 6.92 (1H, dd, J=1.6, 11.4Hz), 7.27 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz).

(189i) 2-Ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthaldehyde

Dichloro(methoxy)methane (130 μL, 1.44 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 mL). Tin tetrachloride (410 μL, 1.45 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred for one hour. 1-Bromo-7-ethyl-5-fluoro-2-methylnaphthalene produced in Example (189h) (200 mg, 1.06 mmol) was added, and then the mixture was stirred at room temperature for two hours. After completion of the reaction, water (20 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography

622

(elution solvent: hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the target compound (185 mg, yield: 80%) as a light yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.4Hz), 2.56 (3H, s), 3.13 (2H, q, J=7.4Hz), 6.97 (1H, d, J=11.4Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.2Hz), 8.88 (1H, brs), 10.78 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+).

(189j) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (300 mg, 0.869 mmol), 2-ethyl-4-fluoro-7-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (189i) (185 mg, 0.855 mmol), triethylsilane (420 μL, 2.60 mmol), trifluoroacetic acid (200 μL, 2.60 mmol) and acetonitrile (15 mL) to give the target compound (377 mg, yield: 80%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.91 (2H, q, J=7.5Hz), 3.62 (3H, s), 4.98-5.03 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.95 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=11.5Hz), 7.36 (1H, brd, J=8.3Hz), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.19298 $(M+H)^+$.

(Example 190) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-641)

(190a) 5,6,7-Trifluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(3,4,5-Trifluorophenyl)acetic acid (15.4 g, 81.0 mmol) was dissolved in methylene chloride (200 mL). N,N-Dimethylformamide (200 μL) and oxalyl

chloride (7.77 mL, 89.1 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (200 mL) again, and aluminum chloride (16.0 g, 122 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 1.5 hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (150 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30) to give the target compound (14.7 g, yield: 91%, two steps) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6Hz), 3.52 (2H, s), 6.74-6.83 (1H, m).

MS (EI) m/z: 200 (M^+).

(190b) 2-Bromo-5,6,7-trifluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (4.51 mL, 47.5 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (4.43 mL, 57.0 mmol) in chloroform (50 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 5,6,7-trifluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in Example (190a) (3.80 g, 19.0 mmol) in chloroform (25 mL) was slowly added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (80 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (60 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate.

The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 80/20) to give the target compound (3.05 g, yield: 55%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.92 (2H, t, J=7.6Hz), 3.05 (2H, t, J=7.6Hz), 7.78-7.88 (1H, m), 10.27 (1H, s).

MS (EI) m/z: 290 (M^+).

(190c) 2-Bromo-5,6,7-trifluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-5,6,7-trifluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (190b) (13.2 g, 45.4 mmol) was dissolved in toluene (200 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (15.5 g, 68.3 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 60/40) to give the target compound (6.95 g, yield: 53%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.77 (1H, d, J=9.0Hz), 8.01 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, ddd, J=2.4, 7.2, 13.1Hz), 10.69 (1H, s).

MS (EI) m/z: 288 (M^+).

(190d) 5,6,7-Trifluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde

2-Bromo-5,6,7-trifluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (190c) (3.50 g, 12.1 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (50 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.40 g, 1.21 mmol) and tetramethyltin (5.03 mL, 36.3 mmol) were added, and the mixture was stirred at 80°C for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (60 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting

residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 25/1) to give the target compound (2.48 g, yield: 92%) as yellowish white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.86 (3H, s), 7.44 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85 (1H, ddd, J=2.4, 7.2, 13.3Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+).

(190e) (9aS)-8-Acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (190d) (2.48 g, 11.1 mmol), triethylsilane (5.54 mL, 34.8 mmol), trifluoroacetic acid (2.68 mL, 34.8 mmol) and acetonitrile (120 mL) to give the target compound (4.29 g, yield: 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.95-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.12 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.8Hz), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554.14176 $(M+H)^+$.

(Example 191) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-643)

(191a) 2-Ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-5,6,7-trifluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (190c) (3.50 g, 12.1 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (50 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.40 g, 1.21 mmol) and tetraethyltin (7.18

mL, 36.3 mmol) were added, and the mixture was stirred at 120°C for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (60 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 30/1) to give the target compound (2.88 g, yield: 100%) as yellowish white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.6Hz), 3.18 (2H, q, J=7.6Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.83 (1H, ddd, J=2.4, 7.4, 13.3Hz), 10.78 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+).

(191b) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 2-ethyl-5,6,7-trifluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (191a) (2.94 g, 12.3 mmol), triethylsilane (5.54 mL, 34.8 mmol), trifluoroacetic acid (2.68 mL, 34.8 mmol) and acetonitrile (120 mL) to give the target compound (4.51 g, yield: 69%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.6Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, q, J=7.6Hz), 3.68 (3H, s), 4.95-5.04 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 568.16202 $(M+H)^+$.

62x

(Example 192) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-567)

(192a) 8-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(2-Fluorophenyl)acetic acid (21.0 g, 136 mmol) was dissolved in methylene chloride (250 mL). N,N-Dimethylformamide (250 μL) and oxalyl chloride (13.1 mL, 150 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (250 mL) again, and aluminum chloride (27.2 g, 204 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 1.5 hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (200 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 65/35) to give the target compound (15.0 g, yield: 67%, two steps) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.60 (2H, t, J=6.8Hz), 3.10 (2H, t, J=6.8Hz), 3.58 (2H, s), 6.95 (1H, t, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=7.3Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.8, 13.7Hz).

(192b) 2-Bromo-8-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (25.4 mL, 268 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (24.9 mL, 320 mmol) in chloroform (200 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 8-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in

628

Example (192a) (17.5 g, 107 mmol) in chloroform (100 mL) was slowly added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (300 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (150 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 50/1 to 20/1) to give the target compound (15.6 g, yield: 57%) as a yellow syrup.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.86-2.94 (4H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.22 (1H, ddd, J=5.2, 7.6, 7.6Hz), 10.17 (1H, d, J=4.4Hz).

MS (EI) m/z: 254 (M^+).

(192c) 2-Bromo-8-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-8-fluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (192b) (15.6 g, 61.2 mmol) was dissolved in toluene (300 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (20.8 g, 91.7 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 50/50) to give the target compound (4.84 g, yield: 31%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.49 (1H, ddd, J=5.1, 7.8, 7.8Hz), 7.66 (1H, d, J=9.0Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.62 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

(192d) 2-Ethyl-8-fluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-8-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (192c) (0.340 g, 1.34 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL).

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.155 g, 0.134 mmol) and tetraethyltin (0.398 mL, 2.01 mmol) were added, and the mixture was stirred at 120°C for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (8 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to give the target compound (0.206 g, yield: 76%) as a yellow syrup.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 2.90 (2H, q, J=7.4Hz), 7.26 (1H, ddd, J=1.2, 8.2, 12.9Hz), 7.43 (1H, ddd, J=5.1, 8.2, 8.2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.6Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.2, 8.2Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.89 (1H, d, J=11.7Hz).

MS (EI) m/z: 202 (M^+).

(192e) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 2-ethyl-8-fluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (192d) (2.38 g, 11.8 mmol), triethylsilane (7.38 mL, 46.3 mmol), trifluoroacetic acid (3.57 mL, 46.3 mmol) and acetonitrile (70 mL) to give the target compound (2.62 g, yield: 42%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.11-3.29 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.04-5.19 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 15.1Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.6, 7.5, 8.5Hz), 7.38 (1H, d, J=8.3Hz),

7.61 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, dd, J=1.2, 8.5Hz), 7.88 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 18.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.17693 $(M+H)^+$.

(Example 193) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-632)

(193a) 7,8-Difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(2,3-Difluorophenyl)acetic acid (15.1 g, 87.7 mmol) was dissolved in methylene chloride (200 mL). N,N-Dimethylformamide (200 μL) and oxalyl chloride (8.42 mL, 96.5 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (200 mL) again, and aluminum chloride (17.5 g, 132 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 1.5 hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (150 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (200 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30) to give the target compound (11.5 g, yield: 71%, two steps) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.58 (2H, t, J=6.7Hz), 3.06 (2H, t, J=6.7Hz), 3.58 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=4.7, 8.6Hz), 7.00 (1H, ddd, J=7.4, 8.6, 9.8Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(193b) 2-Bromo-7,8-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (14.8 mL, 156 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (14.6 mL, 187 mmol) in chloroform (200 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 7,8-difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in Example (193a) (11.5 g, 62.4 mmol) in chloroform (100 mL) was slowly added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (300 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (150 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 90/10) to give the target compound (9.5 g, yield: 56%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.83 (2H, t, J=7.0Hz), 2.93 (2H, dt, J=1.6, 7.0Hz), 6.91 (1H, ddd, J=1.6, 4.7, 8.6Hz), 7.05 (1H, ddd, J=7.8, 8.6, 9.8Hz), 10.20 (1H, d, J=3.9Hz).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(193c) 2-Bromo-7,8-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7,8-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (193b) (9.5 g, 34.8 mmol) was dissolved in toluene (200 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (11.8 g, 52.2 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 50/50) to give the target compound (3.37g, yield: 36%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 7.45 (1H, ddd, J=7.3, 8.6, 9.3Hz), 7.65-7.68 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 10.65 (1H, d, J=7.8Hz).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(193d) 2-Ethyl-7,8-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7,8-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (193c) (0.383 g, 1.41 mmol) was dissolved in toluene (5 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.163 g, 0.141 mmol) and tetraethyltin (0.698 mL, 3.53 mmol) were added, and the mixture was stirred at 150°C for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (5 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to give the target compound (0.232 g, yield: 75%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.6Hz), 2.91 (2H, q, J=7.6Hz), 7.35 (1H, ddd, J=7.4, 9.0, 9.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, ddd, J=1.6, 5.1, 9.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.87 (1H, d, J=11.0Hz).

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

(193e) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (2.26 g, 6.54 mmol), 2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (193d) (1.44 g, 6.54 mmol), triethylsilane (4.17 mL, 26.2 mmol), trifluoroacetic acid (2.01 mL, 26.2

mmol) and acetonitrile (30 mL) to give the target compound (2.20 g, yield: 61%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.14-3.34 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.02-5.18 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.30 (1H, ddd, J=7.5, 8.7, 9.3Hz), 7.34 (1H, d, J=8.7Hz), 7.58 (1H, ddd, J=1.6, 5.2, 8.7Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.98 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16736 $(M+H)^+$.

(193f) 7,8-Difluoro-2-vinyl-1-naphthaldehyde

2-Bromo-7,8-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (193c) (3.37 g, 12.4 mmol) was dissolved in toluene (50 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.43 g, 1.24 mmol) and tetravinyltin (3.99 mL, 13.7 mmol) were added, and the mixture was stirred at 80°C for three hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (50 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was simply purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to give the target crude product (2.57 g, yield: 95%) as a yellow solid.

(193d) 2-Ethyl-7,8-difluoro-1-naphthaldehyde

The crude product of 7,8-difluoro-2-vinyl-1-naphthaldehyde produced in Example (193f) (2.57 g, 11.8 mmol) was dissolved in ethanol (35 mL). 10% palladium-carbon (3.76 g) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen (1 atm) atmosphere for four hours. Palladium-carbon was separated by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/0 to 90/10) to give the target compound (1.44 g, yield: 56%) as a yellow solid.

(Example 194) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-631)

(194a) 6,8-Difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one

(2,4-Difluorophenyl)acetic acid (2.00 g, 11.6 mmol) was dissolved in methylene chloride (25 mL). N,N-Dimethylformamide (30 μL) and oxalyl chloride (1.11 mL, 12.8 mmol) were slowly added dropwise at room temperature, and the mixture was stirred for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure and dried. The resulting crude product was dissolved in methylene chloride (30 mL) again, and aluminum chloride (2.32 g, 17.4 mmol) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 15 minutes, the mixture was slowly bubbled with methylene gas and directly stirred at room temperature for 1.5 hours. After completion of the reaction, a dilute hydrochloric acid solution (30 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (20 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 70/30) to give the target compound (1.37 g, yield: 65%, two steps) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.59 (2H, t, J=6.8Hz), 3.08 (2H, t, J=6.8Hz), 3.52 (2H, s), 6.72 (1H, dt, J=2.4, 8.8Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+).

(194b) 2-Bromo-6,8-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde

Phosphorus bromide (1.79 mL, 18.8 mmol) was slowly added dropwise to a solution of N,N-dimethylformamide (1.75 mL, 22.6 mmol) in chloroform (20 mL) at 0°C, and the mixture was stirred in a nitrogen atmosphere at 0°C for two hours. Thereafter, a solution of 6,8-difluoro-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one produced in

63A

Example (194a) (1.37 g, 7.52 mmol) in chloroform (10 mL) was slowly added at 0°C. The mixture was heated to room temperature and then stirred with heating to reflux for two hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (30 mL) was slowly added, followed by extraction with methylene chloride (15 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 80/20) to give the target compound (1.19 g, yield: 58%) as yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500MHz):δ ppm: 2.84-2.94 (4H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.74 (1H, dt, J=2.4, 8.8Hz), 10.16 (1H, d, J=3.4Hz).

MS (EI) m/z: 272 (M^+).

(194c) 2-Bromo-6,8-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-6,8-difluoro-3,4-dihydronaphthalene-1-carbaldehyde produced in Example (194b) (0.900 mg, 3.30 mmol) was dissolved in toluene (50 mL). 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (1.50 g, 6.59 mmol) was added, and the mixture was stirred with heating to reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 90/10 to 50/50) to give the target compound (0.142 g, yield: 12%) as white crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 7.13 (1H, ddd, J=2.4, 8.6, 12.1Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.6Hz), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.2, 9.0Hz), 10.61 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(194d) 2-Ethyl-6,8-difluoro-1-naphthaldehyde

2-Bromo-6,8-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (194c) (0.142 g, 0.524 mmol) was dissolved in toluene (2.5 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.060 g, 0.0524 mmol) and tetraethyltin (0.259 mL, 1.31 mmol) were added, and the mixture was stirred at 150°C for three hours. After completion of the reaction, the reaction solution was cooled to 0°C and then water (3 mL) was slowly added, followed by extraction with ethyl acetate (2 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to give the target compound (0.050 g, yield: 43%) as a yellow syrup.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, q, J=7.6Hz), 7.09 (1H, ddd, J=2.4, 8.6, 12.5Hz), 7.31 (1H, ddd, J=0.8, 2.4, 8.6Hz), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 10.84 (1H, d, J=12.1Hz).

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

(194e) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (0.100 g, 0.290 mmol), 2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthaldehyde produced in Example (194d) (0.050 g, 0.227 mmol), triethylsilane (0.185 mL, 1.16 mmol), trifluoroacetic acid (0.089 mL, 1.16 mmol) and acetonitrile (2 mL) to give the target compound (0.028 g, yield: 23%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.09-3.28 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.00-5.16 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.05

(1H, ddd, J=2.4, 8.3, 14.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.82 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16871 $(M+H)^+$.

(Example 195) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-5-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide (exemplary compound No. 1-638)

(195a) 5-Fluoro-7-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

7-Bromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (189d) (5.20 g, 21.4 mmol) was dissolved in toluene (100 mL). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (750 mg, 0.649 mmol) and tetramethyltin (6.00 mL, 43.3 mmol) were added, and the mixture was stirred with heating to reflux for six hours. After completion of the reaction, the reaction solution was filtered through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/toluene = 2/1) to give the target compound (3.81 g, yield: 100%) as a light yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.13 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3Hz), 2.91 (2H, t, J=6.3Hz), 7.06 (1H, brd, J=9.8Hz), 7.66 (1H, s).

(195b) 1-Bromo-5-fluoro-7-methyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179d) using 5-fluoro-7-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one produced in Example (195a) (4.15 g, 21.4 mmol), N,N-dimethylformamide (6.10 mL, 78.4 mmol), phosphorus bromide (6.10 mL, 64.2 mmol) and chloroform (200 mL), followed by further purification by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 20/1) to give the target compound (3.93 g, yield: 68%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.40 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.4Hz), 2.82 (2H, t, J=7.4Hz), 6.97 (1H, brd, J=9.4Hz), 7.53 (1H, brs), 10.25 (1H, s).

(195c) 4-Bromo-8-fluoro-6-methyl-3-vinyl-1,2-dihydronaphthalene

Sodium hydride (55%, 880 mg, 20.2 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (100 mL). Methyltriphenylphosphonium bromide (7.90 g, 22.1 mmol) was added at 0°C, and the mixture was directly stirred for 30 minutes. 1-Bromo-5-fluoro-7-methyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde produced in Example (195b) (3.93 g, 14.6 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added to the reaction solution at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. After completion of the reaction, water (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane) to give the target compound (3.60 g, yield: 92%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.4Hz), 2.82 (2H, t, J=7.4Hz), 5.38 (1H, d, J=11.0Hz), 5.52 (1H, d, J=17.2Hz), 6.77 (1H, d, J=9.8Hz), 7.11 (1H, dd, J=11.0, 17.2Hz), 7.32 (1H, s).

(195d) 1-Bromo-5-fluoro-7-methyl-2-vinylnaphthalene

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (179e) using 4-bromo-8-fluoro-6-methyl-3-vinyl-1,2-dihydronaphthalene produced in Example (195c) (3.60 g, 13.6 mmol), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (6.20 g, 27.3 mmol) and 1,2-dichloroethane (150 mL) to give the target compound (1.70 g, yield: 48%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 2.54 (3H, s), 5.49 (1H, dd, J=0.8, 11.0Hz), 5.83 (1H, dd, J=0.8, 17.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=1.6, 10.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=11.0, 17.2Hz), 7.61 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=9.0Hz).

(195e) 1-Bromo-2-ethyl-5-fluoro-7-methylnaphthalene

1-Bromo-5-fluoro-7-methyl-2-vinylnaphthalene produced in Example (195d) (1.70 g, 6.41 mmol) was dissolved in ethyl acetate (80 mL). A 10% palladium-carbon catalyst (200 mg) was added, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at room temperature for two hours. The reaction solution was filtered through Celite and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude purified product of the target compound.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.29 (3H, d, J=7.4Hz), 2.53 (3H, s), 2.98 (2H, q, J=7.4Hz), 6.98 (1H, brd, J=9.8Hz), 7.32 (1H, d, J=8.2Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz).

(195f) 2-Ethyl-5-fluoro-7-methyl-1-naphthaldehyde

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example (174b) using the crude purified product of 1-bromo-2-ethyl-5-fluoro-7-methylnaphthalene produced in Example (195e), butyllithium (2.67 M solution in hexane, 3.40 mL, 9.08 mmol), N,N-dimethylformamide (2.50 mL, 32.1 mmol) and tetrahydrofuran (70 mL) to give the target compound (450 mg, yield: 32%, two steps) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.36 (2H, t, J=7.4Hz), 2.53 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.4Hz), 7.01 (1H, d, J=10.6Hz), 7.34 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.54 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+).

(195g) (9aS)-8-Acetyl-N-[(2-ethyl-5-fluoro-7-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

Reaction and post-treatment were carried out in accordance with Example 10 using (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide produced in Example (1a) (790 mg, 2.29

mmol), 2-ethyl-5-fluoro-7-methyl-1-naphthaldehyde produced in Example (195f) (450 mg, 2.08 mmol), triethylsilane (1.00 mL, 6.19 mmol), trifluoroacetic acid (480 μL, 6.23 mmol) and acetonitrile (25 mL) to give the target compound (803 mg, yield: 71%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz):δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 3.62 (3H, s), 5.02-5.06 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=10.7Hz), 7.00 (1H, m), 7.37 (1H, brd, J=8.7Hz), 7.64 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.7Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.19650 $(M+H)^+$.

The known substance cercosporamide was produced according to the following Reference Examples.

(Reference Example 1) Fermentation of Lachnum fuscescens SANK 19096 with flask

A section of mycelia measuring about 5 mm on each side was cut out from a slant growing of strain SANK 19096 and was suspended in about 2 ml of physiological saline and homogenized with a glass potter. The entire amount was then aseptically inoculated into a 100 ml volumetric Erlenmeyer flask containing 30 ml of the medium shown in Table 1 (referred to as "Medium A"). Pre-culture was then carried out for 5 days at 23°C and 210 revolutions per minute (abbreviated as "rpm") on a rotary shaker.

After the resulting pre-culture was inoculated at 5% (volume/volume) (abbreviated as "v/v") into a 500 ml volumetric Erlenmeyer flask containing 80 ml of Medium A, fermentation was carried out for 7 days at 26°C and 210 rpm on a rotary shaker. HPLC analysis was then carried out under the conditions to be described later. At that time, a peak which possessed an equal retention time of cercosporamide (FIG. 1) was observed in the culture. The peak at 9.315 minutes in FIG. 1 indicates cercosporamide.

(Table 4)

Medium A: Medium Composition

Sucrose	20 g
Raw potato	100 g
Polypepton	10 g
Potassium dihydrogenphosphate	5 g
Magnesium sulfate heptahydrate	2.5 g
Antifoaming agent CB-442 (NOF Corp.)	100 mg
Tap water	1000 ml

The medium was sterilized at 121°C for 20 minutes without adjusting pH.

HPLC analysis was carried out under the conditions indicated below.

Separation column: YMC J'sphere ODS-H80 S-4, 4.6ϕ x 150 mm (YMC Co., Ltd.)

Mobile phase: acetonitrile: 0.4% triethylamine-phosphate buffer (pH 3.2) (45:55)

Flow rate: 1.0 ml/minute

Detection: Ultraviolet absorption at 225 nm

Retention time: 9.3 minutes

(Reference Example 2) Large-Scale Fermentation of Lachnum fuscescens SANK 19096

A section of mycelia from a slant growing of strain SANK 19096 was suspended in about 2 ml of physiological saline and homogenized with a glass potter. The entire amount was inoculated into a 100 ml volumetric Erlenmeyer flask containing 30 ml of the medium shown in Table 5 (referred to as "Medium B") followed by cultivation for 7 days at 23°C and 210 rpm on a rotary shaker. Following completion of the culture, an equal volume of 20% glycerol was added and mixed into the culture broth. This mixture was then stored at -80°C and used as a seed culture broth for further use.

2 ml of the seed culture broth was inoculated into a 100 ml volumetric Erlenmeyer flask containing 30 ml of Medium B. The initial pre-cultivation (first pre-cultivation) was carried out for 5 days at 23°C and 210 rpm on a rotary shaker.

641

Culture broth obtained in the first pre-culture (first pre-culture broth) was inoculated at 5% (v/v) into a 2 L volumetric Erlenmeyer flask containing 500 ml of Medium B followed by carrying out a second process of pre-culture (second pre-cultivation) for 4 days at 23°C and 210 rpm on a rotary shaker.

Culture broth obtained in the second pre-culture (second pre-cultivation broth) was inoculated at 5% (v/v) into a 60 L volumetric fermenter containing 30 L of Medium B. A third process of pre-culturing (third pre-cultivation) was carried out for 2 days at an aeration rate of 30 L per minute and a culturing temperature of 23°C while adjusting the agitation speed so as to maintain the dissolved oxygen concentration within the range of 3 to 5 ppm.

Culture broth obtained in the third pre-culture (third pre-cultivation broth) was inoculated at 5% (v/v) into a 600 L volumetric fermenter containing 300 L of Medium B. A fourth process of pre-culturing (fourth pre-cultivation) was carried out for 2 days at an aeration rate of 300 L per minute and a culturing temperature of 23°C while adjusting the agitation speed so as to maintain the dissolved oxygen concentration within the range of 3 to 5 ppm.

Culture broth obtained in the fourth pre-culture (fourth pre-cultivation broth) was inoculated at 5% (v/v) into a 6,000 L volumetric fermenter containing 4,000 L of Medium B. Fermentation was carried out for 8 days at a culturing temperature of 26°C and an aeration rate of 2,000 L per minute while adjusting the agitation speed so as to maintain the dissolved oxygen concentration at 5 ppm. 200 L each of 20% sucrose solution was added on days 4 and 5 of the fermentation. 300 L each of 20% sucrose solution was further added on days 6 and 7 of the fermentation. Cercosporamide production was confirmed by the HPLC under the conditions indicated below.

(Table 5)

Medium B: Medium Composition

Glucose	40 g
Potato granules	20 g
Polypepton	10 g
Potassium dihydrogenphosphate	5 g
Magnesium sulfate heptahydrate	2.5 g
Antifoaming agent CB-442 (NOF Corp.)	100 mg
Tap water	1000 ml

The medium was sterilized at 121°C for 20 minutes without adjusting pH.

HPLC analysis was carried out under the conditions indicated below.

Separation column: Cadenza CD-C18, 4.6ϕ x 75 mm (Imtakt Corp.)

Mobile phase: acetonitrile: 0.02% trifluoroacetic acid (40:60); eluted while changing solvent composition for 8 minutes (90:10)

Flow rate: 1.0 ml/minute

Detection: Ultraviolet absorption at 225 nm

Retention time: 5.4 minutes

(Reference Example 3) Purification of Cercosporamide from Fermented Broth of Lachnum fuscescens SANK 19096

The desired substance in the form of cercosporamide was confirmed by the HPLC under the conditions described in Reference Example 2.

4,800 L of a fermented broth of Lachnum fuscescens SANK 19096 obtained in Reference Example 2 was filtered using Celite 545 (Celite Corp.) as a filtration aid. 2,500 L of tap water was added to 781 kg of the resulting mycelial cake including the Celite and the cake as uniformly suspended therein. The material was then extracted by addition of 2,500 L of acetone to the suspension. 4,973 L of the resulting filtered extract was applied to a 80 L Diaion HP-20 column (Mitsubishi Chemical Corp.) equilibrated with about 500 L of a 50% aqueous acetone solution. The Diaion HP-20 column was washed with a 50% aqueous acetone solution. The liquid that passed solution through the column and washing solution were combined to obtain 5,500 L of solution.

75% (v/v) sulfuric acid was added to the resulting solution to adjust the pH to 3.0 followed by extraction by addition of 3,000 L of ethyl acetate. 4,218 L of solution extracted with ethyl acetate was washed with 1,000 L of 25% brine. The ethyl acetate was removed from 3,841 L of washed extract by concentration in vacuo. After concentrating to 81 L in vacuo, the ethyl acetate was further evaporated off using a 20 L volumetric rotary evaporator to obtain a concentrate.

About 10 L of the resulting concentrate was allowed to stand at 4°C to crystallize cercosporamide. 4,700 g of the resulting wet crystal was dried in vacuo to obtain 4,140 g of dry cercosporamide crystals.

Test Example 1: Blood glucose lowering effect

Six-week-old male KK mice were purchased from CLEA Japan, Inc. and then were fed until 15 to 20 weeks old and affected with diabetes. The mice were individually fed during the adaptation period and the test period, and water and feed (FR2, Funabashi Farm) were freely ingested.

At the start of the experiment, after body weight measurement, blood was collected from the tail vein of the mice into a heparin-coated glass tube and centrifuged, and then plasma was separated. The glucose level in the plasma was measured by Glucoloader GXT (A&T Corp.), and individuals having a blood glucose level of about 350 mg/dl or more were selected. Groups each having 3 to 4 mice were used for the experiment, and the mice were grouped to make the average body weight and the average blood glucose level similar. Each compound was administered to a compound administration group by feeding a mixture with feed containing 0.03% of the compound. A separate group in which the mice were fed only with feed was a control group.

The experiment period (drug administration period) was three days. The grouping day was the 0th day. On the 3rd day, body weight was measured and blood was collected from the tail vein to measure the blood glucose level.

64A

The blood glucose lowering efficacy was determined by the following formula.

Blood glucose lowering efficacy = [(Control group blood glucose level - Compound administration group blood glucose level)/Control group blood glucose level] × 100

The results obtained are shown in Table 6.

(Table 6)

Examples	Blood glucose lowering efficacy (%)
27	42
36	36
54	34
56	24
69	47
86	31
87	45
94	44
97	53
101	47
102	63
103	62
104	53
106	51
111	31
116	32
140	18
144	41
146	49
147	62
162	43
164	43
166	47
167	30
171	47
176	40
177	43
178	37
180	60
181	45
182	50
183	38
184	37
185	27
186	53
187	44

188	57
189	47
190	58
192	42
193	50
195	36

As is clear from Table 6, the compound of the present invention has an excellent blood glucose lowering effect. Accordingly, the compound of the present invention is assumed to be useful as a therapeutic agent for diabetes (in particular, a therapeutic agent for type II diabetes).

Preparation Example 1: Capsules

Compound of Example 27 or 185	50 mg
Lactose	128 mg
Corn starch	70 mg
Magnesium stearate	2 mg
	250 mg

The above-formulated powder is mixed and allowed to pass through a 60-mesh sieve. Then, the powder is put in 250 mg gelatin capsules No. 3 to prepare capsules.

Preparation Example 2: Tablets

Compound of Example 27 or 185	50 mg
Lactose	126 mg
Corn starch	23 mg
Magnesium stearate	1 mg
	200 mg

The above-formulated powder is mixed, wet granulated using corn starch paste, dried, and then tableted using a tableting machine to prepare tablets each having a weight of 200 mg. The tablets may be sugar-coated as necessary.

Industrial Applicability

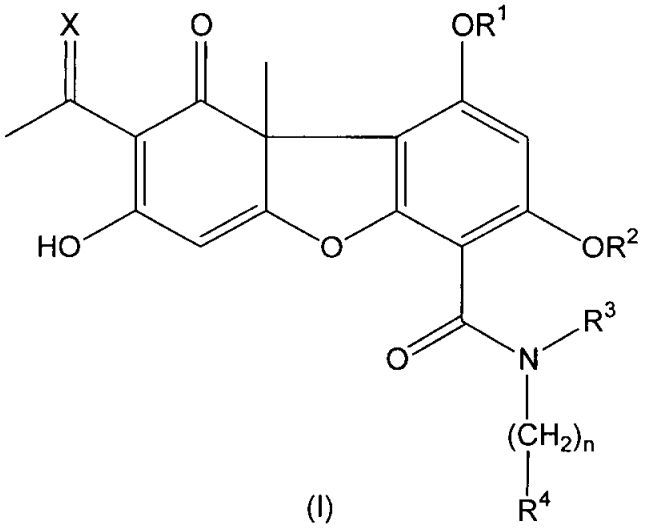
The cercosporamide derivative having the general formula (I) according to the present invention, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof has an excellent hypoglycemic effect and is useful as a therapeutic and/or prophylactic agent for diabetes (in particular, type II diabetes).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Figure 1 shows a chromatogram obtained during HPLC analysis of cercosporamide obtained from a fermented broth of Lachnum fuscescens SANK 19096.

CLAIMS

1. A cercosporamide derivative having the general formula (I):



(I)

[wherein

X represents an oxygen atom, a group represented by the formula =N-O-R^5 or a group represented by the formula =N-R^5,

R^1 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group,

R^2 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group or a C_1-C_6 halogenated alkyl group,

R^3 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group,

R^4 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a, a heterocyclic group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group b or a phenyl group fused with C_3-C_6 cycloalkane which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group b,

R^5 represents a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_2-C_6 alkenyl group, a C_2-C_6 alkynyl group or a C_1-C_6 alkyl group substituted with one group selected from Substituent Group c,

649

n represents 1, 2 or 3,

Substituent Group a represents the group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_2-C_6 alkenyl group, a C_2-C_6 alkynyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a C_2-C_6 alkenyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a (C_2-C_6 alkenyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a (C_2-C_6 alkynyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a C_1-C_6 alkylthio group, a hydroxy group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_4-C_7 cycloalkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, an amino group, a mono-C_1-C_6 alkylamino group, a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group, a mono-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group, a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group, a mono-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group, a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group, a mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a cyano group, a nitro group, a carbamoyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylthio group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenyloxymethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylthiomethyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenyloxycarbonyl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylcarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylaminocarbonyloxy group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from

650

Substituent Group d, a phenyloxycarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a phenylaminocarbonylamino group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group d, a C_1-C_6 alkyl group substituted with one carboxyl group, a C_1-C_6 alkyl group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a C_1-C_6 alkoxy group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarbonyl group and a C_1-C_6 alkoxy group substituted with one di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group,

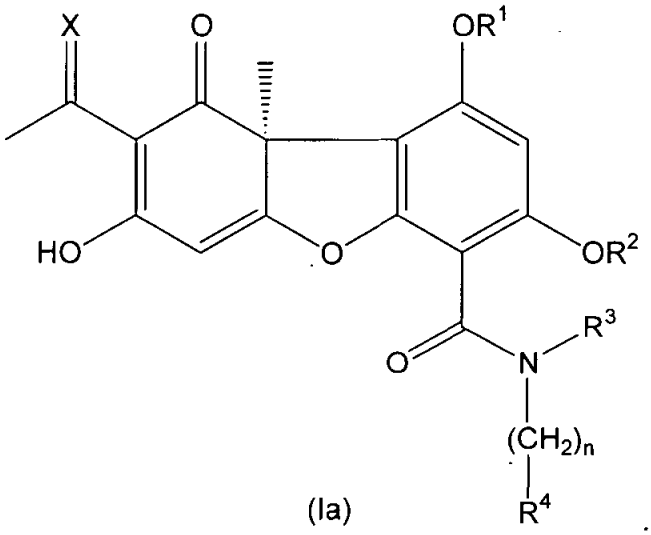
Substituent Group b represents the group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a hydroxy group and a carboxyl group,

Substituent Group c represents the group consisting of a C_3-C_6 cycloalkyl group, a phenyl group, a hydroxy group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group and a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, and

Substituent Group d represents the group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group and a C_1-C_6 alkoxy group],

a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof.

2. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to claim 1, wherein the general formula (I) is a general formula (Ia):



(Ia)

3. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to claim 1 or 2, wherein X is an oxygen atom or a group represented by the formula =N-O-R^5.

4. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 3, wherein R^5 is a methyl group, an ethyl group, a propyl group, a 2-propenyl group or a cyclopropylmethyl group.

5. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to claim 1 or 2, wherein X is an oxygen atom.

6. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 5, wherein R^1 is a hydrogen atom.

7. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 6, wherein R^2 is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group or a difluoromethyl group.

8. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 6, wherein R^2 is a methyl group.

9. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 8, wherein R^3 is a hydrogen atom.

652

10. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group a.

11. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a phenyl group substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group e or a 1-naphthyl group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from Substituent Group e, and

Substituent Group e represents the group consisting of a halogen atom; a C_1-C_6 alkyl group; a C_1-C_6 halogenated alkyl group; a C_2-C_6 alkenyl group; a C_1-C_6 alkoxy group; a C_2-C_6 alkynyloxy group; a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group; a (C_2-C_6 alkynyloxy)-(C_1-C_6 alkyl) group; a hydroxy group; a carboxyl group; a C_4-C_7 cycloalkylcarbonyl group; a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group; a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyl group; a di-(C_1-C_6 alkyl)aminocarbonyloxy group; a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group; a cyano group; a nitro group; a phenyloxy group, a phenylthio group, a phenyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group, a phenyloxycarbonyl group, a phenylcarbonylamino group or a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group and a trifluoromethyl group; a C_1-C_6 alkyl group substituted with one carboxyl group; and a C_1-C_6 alkyl group substituted with one C_2-C_7 alkoxycarbonyl group.

12. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a phenyl group substituted at the 2- and 6-positions with C_1-C_3 alkyl groups and further substituted at the 3-, 4- and/or 5-position(s) with one to three group(s) independently selected

from a C_1-C_3 alkyl group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxymethyl group, a phenylmethyloxy group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group and a phenylsulfonylamino group substituted with one to three group(s) independently selected from a chlorine atom and a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- or 4-position with one group selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a phenyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group, a phenylmethyloxy group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group and a phenylsulfonylamino group which may be substituted with one or two group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a trifluoromethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 3-positions or at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and a phenylmethyloxy group substituted with one group selected from a fluorine atom and a chlorine atom; or a 1-naphthyl group substituted at the 2-, 3- and 4-positions with three groups independently selected from a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group and a C_2-C_6 alkynyloxy group.

13. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a phenyl group substituted at the 5- and 6-positions with methyl groups and further substituted at the 2- and 3-positions with C_1-C_3 alkyl groups; a phenyl group which is substituted at the 2- and 6-positions with methyl groups, is further substituted at the 4-position with one group selected from a 2-butynyloxy group, a 2-pentynyloxy group, a (2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino group and a (2,4-dichloro-5-

654

methylphenyl)sulfonylamino group, and may be still further substituted at the 3-position with a methyl group; a 1-naphthyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- or 3-position with one group selected from a methyl group and an ethyl group; a 1-naphthyl group substituted at the 4-position with one group selected from a fluorine atom, a 4-chlorophenyloxy group, a 3-chlorophenyloxy group, a 2,4-dichlorophenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a 4-fluorophenylmethyloxy group, a 3-fluorophenylmethyloxy group, a 3-chlorophenylmethyloxy group and a 2,4-difluorophenylmethyloxy group; a 1-naphthyl group substituted at the 2- and 4-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group; or a 1-naphthyl group which is substituted at the 2- and 3-positions with two groups independently selected from a methyl group and an ethyl group and may be further substituted at the 4-position with a methyl group.

14. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group.

15. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group.

16. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom.

17. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom.

18. The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted with one to five group(s) independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group and an ethyl group.

19. The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2- and/or 3-position(s) with one or two group(s) independently selected from a methyl group and an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom.

20. The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is a 1-naphthyl group substituted at the 2-position with a methyl group or an ethyl group and substituted at the 4-, 5-, 6-, 7- and/or 8-position(s) with one to three group(s) independently selected from a fluorine atom and a chlorine atom.

21. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 20, wherein n is 1.

22. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

656

(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

or

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide.

23. The cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or (9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide.

24. The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is (9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide
or
(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide.

25. The cercosporamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is
(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

662

(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide.

26. The cercosporamide derivative according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is
(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,6-dimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-(4-{[(2,4-dichloro-5-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-(2,3,5-trimethyl-6-propylbenzyl)-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[4-(2-butynyloxy)-2,3,6-trimethylbenzyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[2,3,6-trimethyl-4-(2-pentynyloxy)benzyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-(1-naphthylmethyl)-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(4-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(3-chlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(2,4-dichlorophenoxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-{[4-(benzyloxy)-1-naphthyl]methyl}-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-({4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-naphthyl}methyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-3-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,3,4-trimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-N-[(2,4-dimethyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-3-(difluoromethoxy)-1,7-dihydroxy-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-8-[(1E)-N-methoxyethaneimidoyl]-9a-methyl-N-[(2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide

or

(9aS)-8-[(1E)-N-(allyloxy)ethaneimidoyl]-N-(4-{[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino}-2,6-dimethylbenzyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide.

27. The cercosporamide derivative according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is

(9aS)-8-acetyl-N-[(4-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(7-fluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,

(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-4-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-8-fluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(7-chloro-2-ethyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(5,7-difluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-5,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,7-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-6,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide,
(9aS)-8-acetyl-N-[(2-ethyl-7,8-difluoro-1-naphthyl)methyl]-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide or
(9aS)-8-acetyl-1,7-dihydroxy-3-methoxy-9a-methyl-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-methyl-1-naphthyl)methyl]-9,9a-dihydrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamide.

28. A pharmaceutical composition comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 as an active ingredient.

29. The pharmaceutical composition according to claim 28 for lowering blood glucose, comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 as an active ingredient.

30. The pharmaceutical composition according to claim 28 for treatment and/or prevention of diabetes, comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 as an active ingredient.

31. The pharmaceutical composition according to claim 28 for treatment and/or prevention of type II diabetes, comprising the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 as an active ingredient.

32. Use of the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 for the manufacture of a pharmaceutical composition.

33. The use according to claim 32, wherein the pharmaceutical composition is a composition for lowering blood glucose.

34. The use according to claim 32, wherein the pharmaceutical composition is a composition for treatment and/or prevention of diabetes.

35. The use according to claim 32, wherein the pharmaceutical composition is a composition for treatment and/or prevention of type II diabetes.

36. A method for lowering blood glucose, comprising administering a pharmacologically effective amount of the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 to a warm-blooded animal.

37. A method for treatment and/or prevention of a disease, comprising administering a pharmacologically effective amount of the cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof according to any one of claims 1 to 27 to a warm-blooded animal.

38. The method according to claim 37, wherein the disease is diabetes.

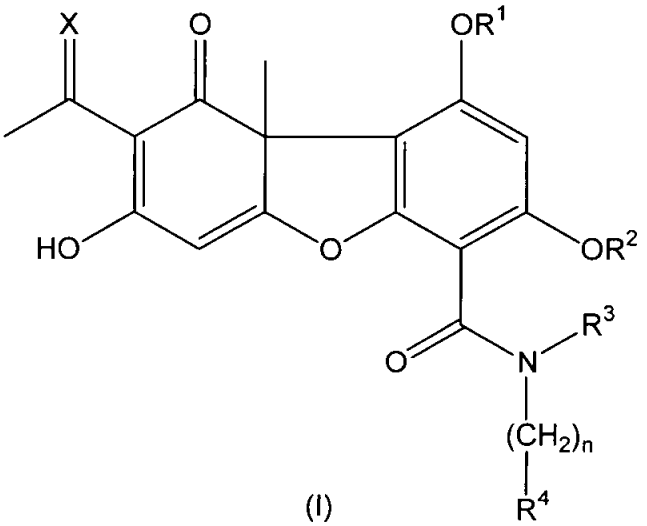
39. The method according to claim 37, wherein the disease is type II diabetes.

40. The method according to any one of claims 36 to 39, wherein the warm-blooded animal is a human.

ABSTRACT

The present invention relates to a novel cercosporamide derivative, a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof which has an excellent hypoglycemic effect and is useful as a therapeutic and/or prophylactic agent for diabetes.

A cercosporamide derivative having the general formula (I):



(I)

[wherein X represents an oxygen atom or the like, R^1 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group, R^2 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group or a C_1-C_6 halogenated alkyl group, R^3 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group, R^4 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with one to five group(s) independently selected from Substituent Group a, or the like, n represents 1, 2 or 3, and Substituent Group a represents a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_2-C_6 alkenyl group, a C_2-C_6 alkynyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a C_2-C_6 alkenyloxy group, a C_2-C_6 alkynyloxy group and the like], a pharmacologically acceptable salt thereof or an ester thereof.

[Fig. 1]

670

NUEVO DERIVADO DE CERCOSPORAMIDA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una medicina, en particular, un nuevo derivado de cercosporamida, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster del mismo que tiene un efecto hipoglicémico.

La presente invención se refiere también a un agente terapéutico y/o profiláctico para diabetes (en particular, diabetes tipo II), que comprende un nuevo derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo como un ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La cercosporamida es una sustancia natural aislada de cultivos del hongo *Cercosporidium henningsii* (Documento 1 de patente, Documento 1 no de patente, Documento 2 no de patente y Documento 3 no de patente). Se obtiene un derivado conocido de cercosporamida al modificar químicamente un grupo hidrixilo de cercosporamida a un enlace de eter y cercosporamida y este drivado debe ser cercosporamida se ha reportado que es útil como agentes químicos agrícolas o agentes antimicóticos (Documento 1 de pantente). Sin embargo, no se conoce que la cercosporamida y su derivado de eter tengan un efecto hipoglucemico adiconalmente, los derivados ya

671

conocidos de cercosporamida no tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeo del grupo carbamoilo en la posición 4 del mismo, y no se han reportado derivados de cercosporamida que no tienen un grupo carbamoilo simple ($-CONH_2$) en la posición 4.

Documento 1 de patente.- Patente de los Estados Unidos número 4,983,587

Documento 1 no de patente.- J. Org. Chem., 56, 909-910 (1991).

Documento 2 no de patente.- Tetrahedron, 48, 4757-4766 (1992).

Documento 3 no de patente.- Molecular and Cellular Biology, 14, 1017-1025 (1994).

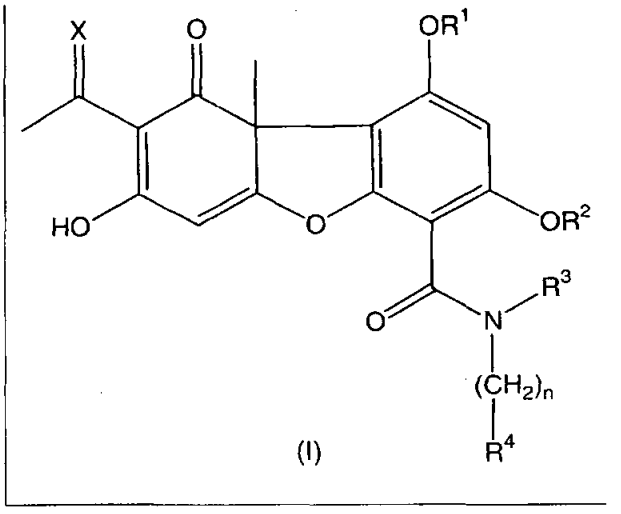
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los presentes inventores han hecho estudios extensivos para desarrollar un agente terapéutico y/o profiláctico para diabetes o similar y han encontrado que un nuevo derivado de cercosporamida que tiene un sustituyente del átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo en la posición 4 de la cercosporamida tiene un excelente efecto hipoglucémico. Este hallazgo ha conducido a la conclusión de la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un nuevo derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo útil como un agente terapéutico o profiláctico para diabetes

(en particular, diabetes tipo II).

La presente invención se refiere a un derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I):



(I)

[En donde

X representa un átomo de oxígeno, un grupo representado por la fórmula $=N-O-R^5$ o un grupo representado por la fórmula $=N-R^5$,

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6alquilo,

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6alquilo o un grupo C_1-C_6alquilo halogenado,

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6alquilo,

R^4 representa un grupo C_6-C_{10}arilo que puede estar sustituido con uno o cinco grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno a cinco

grupos independientemente seleccionados del grupo b de sustituyentes o un grupo fenilo fusionado a C_3-C_6cicloalcano que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo b de sustituyentes,

R^5 representa un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_2-C_6alquenilo, un grupo C_2-C_6alquinilo o un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo c de sustituyentes.

n representa 1, 2 ó 3,

El grupo a de sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_2-C_6alquenilo, un grupo C_2-C_6alquinilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_1-C_6alcoxi halogenado, un grupo C_2-C_6alqueniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo (C_1-C_6alcoxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo (C_2-C_6alqueniloxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo (C_2-C_6alquiniloxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo C_1-C_6alquiltio, un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo C_2-C_7alquilcarbonilo, un grupo C_4-C_7cicloalquilcarbonilo, un grupo C_2-C_7alquilcarboniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo C_2-C_7alquilcarboniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo amino, un grupo mono-C_1-C_6alquilamino, un grupo di-(C_1-C_6alquil)amino, un grupo mono-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo, un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo, un grupo mono-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi, un grupo di-(C_1-

C_6alquil)aminocarboniloxi, un grupo mono-C_2-C_7alquilcarbonilamino, un grupo mono-C_1-C_6alquilsulfonilamino, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo feniltio que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo feniloximetilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo feniltiometilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo feniloxicarbonilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d sustituyentes, un grupo fenilcarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo fenilaminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo

feniloxicarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo fenilaminocarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo d de sustituyentes, un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo carboxilo, un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo C_1-C_6alcoxi sustituido con un grupo C_2-C_7 alcoxicarbonilo, un grupo C_1-C_6alcoxi sustituido con un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo.

El grupo b de sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo hidroxi y un grupo carboxilo.

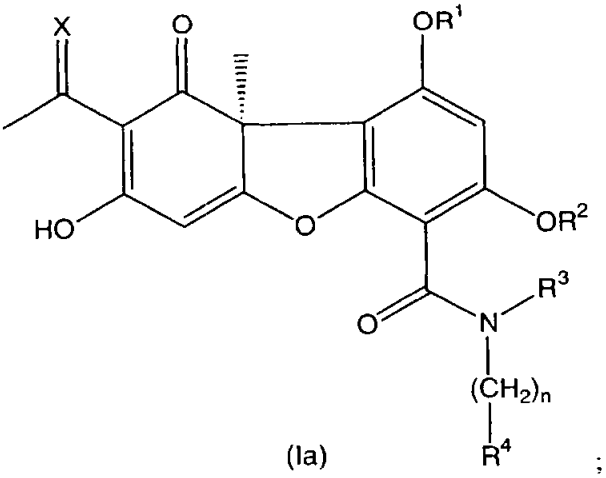
El grupo c de sustituyentes representa el grupo que consiste de un grupo C_3-C_6cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo C_2-C_7alquilcarbonilo y un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, y

El grupo d de sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado y un grupo C_1-C_6alcoxi],

Una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo.

Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen:

(2) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia):



(Ia) ;

(3) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1) o (2), en donde X es un átomo de oxígeno o un grupo representado por la fórmula $=N-O-R^5$;

(4) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en donde R^5 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 2-propenilo o un grupo ciclopropilmetilo;

(5) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1) o (2), en donde X es un átomo de oxígeno;

(6) El derivado de cercosporamida, una sal

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en donde R^1 es un átomo de hidrógeno;

(7) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo difluorometilo;

(8) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde R^2 es un grupo metilo;

(9) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), en donde R^3 es un átomo de hidrógeno;

(10) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes;

(11) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de

acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo e de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo e de sustituyentes; y

El grupo e de sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_2-C_6alquenilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo (C_1-C_6alcoxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo (C_2-C_6alquiniloxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo C_4-C_7cicloalquilcarbonilo, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo, di-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi, un grupo mono-C_1-C_6alquilsulfonilamino, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo feniloxi, un grupo feniltio, un grupo feniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo fenilcarbonilamino o un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a tres independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo; un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo carboxilo; y un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo C_2-C_6alcoxicarbonilo;

(12) El derivado de cercosporamida, una sal

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos C_1-C_3alquilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 3, 4 y/o 5 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_3alquilo, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo y un grupo fenilsulfonilamino sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2, 3 ó 4 con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo y un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo; un grupo 1-naftilo sustituido en las

680

posiciones 2 y 3 o en las posiciones 2 y 4 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, y un grupo fenilmetiloxi sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de flúor y un átomo de cloro; o un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2, 3 y 4 con tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, y un grupo C_2-C_6alquiniloxi;

(13) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 5 y 6 con grupos metilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 2 y 3 con grupos C_1-C_3alquilo; un grupo fenilo que está sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos metilo, está sustituido adicionalmente en la posición 4 con un grupo seleccionado de un grupo 2-butiniloxi, un grupo 2-pentiniloxi, un grupo (2,4-diclorofenil)sulfonilamino y un grupo (2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonilamino, y puede aún estar sustituido en la posición 3 con un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 ó 3 con un grupo seleccionado de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 4 con un grupo seleccionado de un átomo de flúor, un grupo 4-clorofeniloxi, un grupo 3-clorofeniloxi, un grupo 2,4-diclorofeniloxi, un grupo

fenilmetiloxi, un grupo 4-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-clorofenilmetiloxi y un grupo 2,4-difluorofenilmetiloxi; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y 4 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; o un grupo 1-naftilo que está sustituido en las posiciones 2 y 3 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y puede estar sustituido adicionalmente en la posición 4 con un grupo metilo;

(14) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo;

(15) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo;

(16) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos

682

grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7, y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro;

(17) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 con un grupo metilo o un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7, y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro;

(18) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo;

(19) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro;

(20) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 con un grupo metilo o un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro;

(21) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (20), en donde n es 1;

(22) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1) en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno o un grupo representado por la fórmula $=N-O-R^5$, R^5 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 2-propenilo o un grupo ciclopropilmetilo, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes, y n es 1;

(23) El derivado de cercosporamida, una sal

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo e de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo e de sustituyentes, y n es 1;

(24) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos C_1-C_3alquilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 3, 4 y/o 5 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_3alquilo, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo y un grupo fenilsulfonilamino sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2, 3 ó 4 con un grupo

seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo y un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y 3 o en las posiciones 2 y 4 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi y un grupo fenilmetiloxi sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de flúor y un átomo de cloro; o un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2, 3 y 4 con tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi y un grupo C_2-C_6alquiniloxi, y n es 1;

(25) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo

de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 5 y 6 con grupos metilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 2 y 3 con grupos C_1-C_3alquilo; un grupo fenilo que está sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos metilo, está sustituido adicionalmente en la posición 4 con un grupo seleccionado de un grupo 2-butiniloxi, un grupo 2-pentiniloxi, un grupo (2,4-diclorofenil)sulfonilamino y un grupo (2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonilamino, y puede estar sustituido adicionalmente aún en la posición 3 con un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 ó 3 con un grupo seleccionado de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 4 con un grupo seleccionado de un átomo de flúor, un grupo 4-clorofeniloxi, un grupo 3-clorofeniloxi, un grupo 2,4-diclorofeniloxi, un grupo fenilmetiloxi, un grupo 4-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-clorofenilmetiloxi y un grupo 2,4-difluorofenilmetiloxi; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y 4 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; o un grupo 1-naftilo que está sustituido en las posiciones 2 y 3 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y además puede estar sustituido en la posición 4 con un grupo metilo, y n es 1;

(26) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, y n es 1;

(27) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo C_6-C_{10}arilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes, n es 1, y el grupo a de sustituyentes es un grupo que consiste de un átomo de halógeno y un grupo C_1-C_6alquilo;

(28) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un

688

grupo etilo, y n es 1;

(29) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7, y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y n es 1;

(30) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 con un grupo metilo o un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7, y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y n es 1;

(31) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es

un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo, y n es 1;

(32) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y n es 1;

(33) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia), X es un átomo de oxígeno, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 con un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y n es 1;

(34) El derivado de cercosporamida, una sal

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(mesitilmetil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,4,6-trietilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,6-dimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(2-etil-3,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

692

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-tetrametilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetrametil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-cloro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-butil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-

693

[(3-butil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[(2-(difluorometil)-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(but-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftoato de metilo,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-fenoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9-oxo-N-[(4-{[4-trifluorometil)bencil]oxi}-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

095

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-({4-[(fenilsulfonil)amino]-1-naftil}metil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftil]metil}1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-

696

naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-

697

carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-N-[4-but-2-iniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-[(1E)-N-etoxietanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidroxidibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxietanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(ciclopropilmetoxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-

698

oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-N-metiletanoimidoil]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(35) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-

700

naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

70

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida, o

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida;

(36) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2,7-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,6,7-trifluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida;

(37) El derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula

704

general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida, o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(38) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(mesitilmetil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,4,6-trietilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-

dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,6-dimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(2-etil-3,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-tetrametilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetrametil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-cloro-1-naftil)metil]-1,7-

dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-butil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-butil-1-naftil)metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2-difluorometil)-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-but-2-in-1-iloxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

Metil 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftoato,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-fenoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftil}metoxi)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluorometi)bencil]oxi}-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-([2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-cloro-4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-({4-[{fenilsulfonil)amino]-1-naftil}metil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftil) metil]-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

712

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)-metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-N-[4-but-2-iniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-etoxietanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

713

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxietanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(ciclopropilmetoxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida ó

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-N-metiletanoimidoil]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida;

(39) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi) bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,3-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butilniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-

[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furnan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidridibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida ó

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-

717

carboxamida;

(40) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)-metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

718

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2,7-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-

oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,6,7-trifluoro-1-naftil)metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(41) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo

720

[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida;

(42) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

721

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(mesitilmetil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,4,6-trietilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi) bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil] amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil) sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-(2-etil-3,5,6-trimetilbencil)-1,7-

722

dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-tretrametilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetrametil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-

723

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-cloro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-butil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-butil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2-(difluorometil)-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

729

(9aS)-8-acetil-N-[(4-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-but-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

Metil 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftoato,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-fenoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]

metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftil}metoxi)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluorometi)bencil]oxi}-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-([2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-({4-[(fenilsulfonil)amino]-1-naftil}metil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)-metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-N-[4-but-2-iniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-

729

dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-etoxietanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxietanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-[(1E)-N-(ciclopropilmetoxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida ó

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-N-metiletanoimidoil]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida;

(43) El derivado de cercosporamida o una sal

730

farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,3-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]àmino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butilniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-

731

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

732

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furnan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidridibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-

metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida ó

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida;

(44) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)-metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2,7-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil) metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,6,7-trifluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(45) El derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en dondel compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-

737

oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida;

(46) Una composición farmacéutica que comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) como un ingrediente activo;

(47) La composición farmacéutica de acuerdo con (46) para disminuir la glucosa sanguínea, que comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) como un ingrediente activo;

(48) La composición farmacéutica de acuerdo con (46) para el tratamiento y/o prevención de diabetes, que comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) como un ingrediente activo;

(49) La composición farmacéutica de acuerdo con (46) para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, que comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) como un ingrediente activo;

(50) Uso del derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) para la elaboración de

una composición farmacéutica;

(51) El uso de acuerdo con (50), en donde la composición farmacéutica es una composición para disminuir la glucosa sanguínea;

(52) El uso de acuerdo con (50), en donde la composición farmacéutica es una composición para tratamiento y/o prevención de diabetes;

(53) El uso de acuerdo con (50), en donde la composición farmacéutica es una composición para tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II;

(54) Un método para disminuir glucosa sanguínea, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) a un animal de sangre caliente;

(55) Un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (45) a un animal de sangre caliente;

(56) El método de acuerdo con (55), en donde la enfermedad es diabetes;

(57) El método de acuerdo con (55), en donde la enfermedad es diabetes tipo II; y

(58) El método de acuerdo con cualquiera de (54) a (57), en dondel animal de sangre caliente es un humano.

El "grupo C_1-C_6alquilo" en la presente invención es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 2-metilbutilo, grupo neopentilo, grupo 1-etilpropilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 4-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo y grupo 2-etilbutilo. El grupo es preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (grupo C_1-C_4alquilo), de manera más preferente un grupo metilo, grupo etilo o grupo propilo, de manera aún más preferente un grupo metilo o grupo etilo (grupo C_1-C_2alquilo), y de manera particularmente preferente un grupo metilo para R^2, R^3, R^5 y el grupo de de sustituyentes.

El "átomo de halógeno" en la presente invención es un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o átomo de cloro, y de manera más preferente un átomo de

740

flúor para el grupo a de sustituyentes.

El "grupo C_1-C_6alquilo halogenado" en la presente invención es un grupo en el cual el mismo o diferente de uno a cinco "átomos de halógeno" mencionados anteriormente se unen al "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo trifluorometilo, grupo triclorometilo, grupo difluorometilo, grupo dibromometilo, grupo fluorometilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2,2,2-tricloroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo pentafluoroetilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 4-fluorobutilo y grupo 6-yodohexilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual el mismo o diferente de uno a cinco "átomos de halógeno" mencionados anteriormente se unen al "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente (grupo C_1-C_4alquilo halogenado), de manera más preferente un grupo en el cual el mismo o diferente de uno a cinco "átomos de halógeno" mencionados anteriormente se unen al "grupo C_1-C_2alquilo" mencionado anteriormente (grupo C_1-C_2alquilo halogenado), de manera aún más preferente un grupo difluorometilo para R^2 y el grupo a de sustituyentes, y de manera aún más preferente un grupo trifluorometilo para el grupo d de sustituyentes.

El "grupo C_6-C_{10}arilo" en la presente invención es un grupo de hidrocarburo aromático que tiene de seis a diez átomos de carbono. El grupo es, por ejemplo, un grupo fenilo,

741

grupo indenilo o grupo naftilo, de manera preferente un grupo fenilo o grupo naftilo, y de manera más preferente un grupo naftilo.

El "grupo heterocíclico" en la presente invención es un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros que contiene de uno a tres átomos de azufre, átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno y puede contener además uno o dos átomos de nitrógeno y en los cuales se pueden unir dos átomos de oxígeno al átomo de azufre. Los ejemplos de este grupo incluyen "grupos heterocíclicos aromáticos" tales como un grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo azepinilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo 1,2,3-oxadiazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo piranilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo y grupo pirazinilo; y "grupos heterocíclicos saturados parcial o completamente reducidos" tales como un grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahidrotienilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo pirrolidinilo, grupo pirrolinilo, grupo imidazolidinilo, grupo pirazolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo oxazolidinilo, grupo isoxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo pirazolidinilo, grupo dioxolanilo y grupo dioxanilo. El grupo heterocíclico mencionado anteriormente se puede fusionar con otro grupo cíclico tales como un anillo de

benceno ("grupo heteroarilo bicíclico fusionado"). Los ejemplos de este grupo incluyen, un grupo benzotienilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo isobenzofuranilo, grupo 1,3-dihidroisobenzofuranilo, grupo quinolilo, grupo 1,3-benzodioxolanilo, grupo 1,4-benzodioxanilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo y grupo indolinilo. El grupo es de manera preferente un grupo heterocíclico de cinco a siete miembros que contiene de uno a tres átomos de azufre, átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno, de manera más preferente un grupo piridilo, grupo 1,3-benzodioxolanilo o grupo 1,4-benzodioxanilo, y de manera aún más preferente, un grupo 3-piridilo o grupo 1,4-benzodioxanilo.

El "C_3-C_6cicloalcano" en la presente invención es ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.

El "grupo fenilo fusionado con C_3-C_6cicloalcano" en la presente invención es un grupo en el cual se fusiona un grupo fenilo con el "C_3-C_6cicloalcano" mencionado anteriormente. Este grupo es de manera preferente un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo o grupo 2,3-dihidro-1H-indan-4-ilo.

El "grupo C_2-C_6alquenilo" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente que tiene un doble enlace y de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo etenilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-metil-2-propenilo, grupo

1-metil-1-propenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 2-metil-2-propenilo, grupo 2-etil-2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 1-metil-2-butenilo, grupo 1-etil-2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 1-metil-3-butenilo, grupo 1-pentenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 1-metil-4-pentenilo, grupo 2-metil-4-pentenilo y grupo 5-hexenilo. El grupo es de manera preferente un grupo alquenilo que tiene de dos a cuatro átomos de carbono (grupo C_2-C_4alquenilo), y de manera más preferente un grupo 2-propenilo.

El "grupo C_2-C_6alquinilo" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente que tiene un triple enlace y de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 2-metil-2-propinilo, grupo 2-metil-2-propinilo, grupo 2-etil-2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 1-metil-2-butinilo, grupo 2-metil-2-butinilo, grupo 1-etil-2-butinilo, grupo 3-butinilo, grupo 1-metil-3-butinilo, grupo 2-metil-3-butinilo, grupo 2-pentinilo, grupo 2-metil-4-pentinilo y grupo 5-hexinilo. El grupo es de manera preferente un grupo alquinilo que tiene de dos a cuatro átomos de carbono (grupo C_2-C_4alquinilo), y de manera más preferente un grupo 2-propinilo o grupo 2-butinilo.

El "grupo C_1-C_6alcoxi" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente se une a un átomo de oxígeno, y es un grupo

alcoxi lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo s-butoxi, grupo t-butoxi, grupo pentoxi, grupo 2-metilbutoxi, grupo 2-etilpropoxi, grupo neopentoxi, grupo 4-metilpentoxi y grupo 2,3-dimetilbutoxi. El grupo es de manera preferente un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (grupo C_1-C_4alcoxi), y de manera más preferente un grupo propoxi o grupo butoxi.

El "grupo C_1-C_6alcoxi halogenado" en la presente invención es un grupo en el cual se unen los mismos o diferentes de uno a cinco "átomos de halógeno" mencionados anteriormente al "grupo C_1-C_6alcoxi" mencionado anteriormente. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo trifluorometoxi, grupo triclorometoxi, grupo difluorometoxi, grupo dibromometoxi, grupo fluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, grupo 2,2,2-tricloroetoxi, grupo 2-bromoetoxi, grupo 2-cloroetoxi, grupo 2-fluoroetoxi, grupo 2-yodoetoxi, grupo pentafluoroetoxi, grupo 4-fluorobutoxi y grupo 6-yodoheptiloxi. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual el mismo o diferente de uno a cinco "átomos de halógeno" mencionados anteriormente se unen al "grupo C_1-C_4alcoxi" mencionado anteriormente (grupo C_1-C_4alcoxi halogenado), de manera más preferente un grupo en el cual el

mismo o diferente de uno a cinco "átomos de halógeno" mencionados anteriormente se unen al "grupo C_1-C_2alcoxi" mencionado anteriormente (grupo C_1-C_2alcoxi halogenado), y de manera aún más preferente un grupo trifluorometoxi.

El "grupo C_2-C_6alqueniloxi" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_2-C_6alquenilo" mencionado anteriormente se une a un átomo de oxígeno, y es un grupo alqueniloxi que tiene de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo eteniloxi, grupo 2-propeniloxi, grupo 1-propeniloxi, grupo 3-buteniloxi, grupo 2-buteniloxi, grupo 1-buteniloxi y grupo 5-hexeniloxi. El grupo es de manera preferente un grupo alqueniloxi lineal o ramificado que tiene de dos a cuatro átomos de carbono (grupo C_2-C_4alqueniloxi), y de manera más preferente un grupo 2-propeniloxi.

El "grupo C_2-C_6alquiniloxi" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_2-C_6alquinilo" mencionado anteriormente se une a un átomo de oxígeno, y es un grupo alquiniloxi que tiene de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo etiniloxi, grupo 2-propiniloxi, grupo 1-propiniloxi, grupo 3-butiniloxi, grupo 2-butiniloxi, grupo 1-butiniloxi, grupo 2-pentiniloxi y grupo 5-hexiniloxi. El grupo es de manera preferente un grupo alquiniloxi lineal o ramificado que tiene de cuatro a seis átomos de carbono (grupo C_4-C_6alquiniloxi), y de manera más

preferente un grupo 2-butiniloxi o grupo 2-pentiniloxi.

El "grupo (C_1-C_6alcoxi)-(C_1-C_6alquilo)" en la presente invención es un grupo en el cual un "grupo C_1-C_6alcoxi" mencionado anteriormente se une al "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metoximetilo, grupo etoximetilo, grupo propoximetilo, grupo isopropoximetilo, grupo butoximetilo, grupo isobutoximetilo, grupo s-butoximetilo, grupo t-butoximetilo, grupo 2-metoxietilo, grupo 2-etoxietilo, grupo 2-butoxietilo, grupo 1-butoxietilo, grupo 1-isobutoxietilo y grupo 3-isopropoxipropilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual se une un "grupo C_1-C_4alcoxi" mencionado anteriormente al "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente (grupo (C_1-C_4alcoxi)-(C_1-C_4alquilo)), de manera más preferente un grupo en el cual un "grupo C_1-C_2alcoxi" mencionado anteriormente se une al "grupo C_1-C_2alquilo" mencionado anteriormente (grupo (C_1-C_2alcoxi)-(C_1-C_2alquilo)), y de manera aún más preferente un grupo metoximetilo.

El "grupo (C_2-C_6alqueniloxi)-(C_1-C_6alquilo)" en la presente invención es un grupo en el cual un "grupo C_2-C_6alqueniloxi" mencionado anteriormente se une al "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo eteniloximetilo, grupo 2-propeniloximetilo, grupo 1-propeniloximetilo, grupo 3-buteniloximetilo, grupo 5-hexeniloximetilo, grupo

747

eteniloxietilo, grupo 2-propeniloxietilo y grupo 2-propeniloxipropilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un "grupo C_2-C_4alqueniloxi" mencionado anteriormente se une al "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente (grupo (C_2-C_4alqueniloxi)-(C_1-C_4alquilo)), y de manera más preferente un grupo 2-propeniloximetilo.

El "grupo (C_2-C_6alquiniloxi)-(C_1-C_6alquilo)" en la presente invención es un grupo en el cual un "grupo C_2-C_6alquiniloxi" mencionado anteriormente se une al "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo etiniloximetilo, grupo 2-propiniloximetilo, grupo 1-propiniloximetilo, grupo 3-butiniloximetilo, grupo 2-butiniloximetilo, grupo 1-butiniloximetilo, grupo 5-hexiniloximetilo, grupo 2-pentiniloximetilo, grupo etiniloxipropilo, y grupo 2-propiniloxipropilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un "grupo C_4-C_6alquiniloxi" mencionado anteriormente se une al "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente (grupo (C_4-C_6alquiniloxi)-(C_1-C_4alquilo)), de manera más preferente un grupo 2-butiniloximetilo o grupo 2-pentiniloximetilo, y de manera aún más preferente un grupo 2-butiniloximetilo.

El "grupo C_1-C_6alquiltio" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente se une a un átomo de azufre, y es un grupo

alquiltio lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilitio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo isopropiltio, grupo butiltio, grupo isobutiltio, grupo s-butiltio, grupo t-butiltio, grupo pentiltio, grupo isopentiltio, grupo 2-metilbutiltio, grupo neopentiltio, grupo 1-etilpropiltio, grupo hexiltio, grupo isohexiltio y grupo 2-etilbutiltio. El grupo es de manera preferente un grupo alquiltio lineal o ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (grupo C_1-C_4alquiltio), y de manera más preferente un grupo propiltio o grupo butiltio.

El "grupo C_2-C_7alquilcarbonilo" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente está unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo pentanoilo, grupo pivaloilo, grupo valerilo y grupo isovalerilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual el "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente se une a un grupo carbonilo (grupo C_2-C_5alquilcarbonilo), de manera más preferente un grupo acetilo o grupo propionilo (grupo C_2-C_3alquilcarbonilo), y de manera aún más preferente un grupo acetilo.

El "grupo C_4-C_7cicloalquilcarbonilo" en la presente invención es un grupo ciclopropilcarbonilo, grupo

749

ciclobutilcarbonilo, grupo ciclopentilcarbonilo o grupo ciclohexilcarbonilo. El grupo es de manera preferente un grupo ciclopropilcarbonilo.

El "grupo C_2-C_7alquilcarboniloxi" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_2-C_7alquilcarbonilo" mencionado anteriormente se une a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo acetiloxi, grupo propioniloxi, grupo butiriloxi, grupo isobutiriloxi, grupo pentanoiloxi, grupo pivaloiloxi, grupo valeriloxi y grupo isovaleriloxi. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual el "grupo C_2-C_5alquilcarbonilo" mencionado anteriormente se une a un átomo de oxígeno "grupo C_2-C_5alquilcarboniloxi), de manera más preferente un grupo acetiloxi o grupo propioniloxi (grupo C_2-C_3alquilcarboniloxi), y de manera aún más preferente un grupo acetiloxi.

El "grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo" en la presente invención es un grupo en el cual el "grupo C_1-C_6alcoxi" mencionado anteriormente se une a un grupo carbonilo. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo propoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo, grupo butoxicarbonilo, grupo isobutoxicarbonilo, grupo s-butoxicarbonilo, grupo t-butoxicarbonilo, grupo pentoxicarbonilo, grupo 2-metilbutoxicarbonilo, grupo neopentoxicarbonilo, grupo hexiloxicarbonilo, grupo 4-metilpentoxicarbonilo, grupo 1,1-

750

dimetilbutoxicarbonilo, grupo 1,2-dimetilbutoxicarbonilo y grupo 2,3-dimetilbutoxicarbonilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual el "grupo C_1-C_4alcoxi" mencionado anteriormente se une a un grupo carbonilo (grupo C_2-C_5alcoxicarbonilo), de manera más preferente un grupo metoxicarbonilo o grupo etoxicarbonilo (grupo C_2-C_3alcoxicarbonilo), y de manera aún más preferente un grupo metoxicarbonilo.

El "grupo mono-C_1-C_6alquilamino" en la presente invención es un grupo en el cual un "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente se une a un grupo amino. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo s-butilamino, grupo t-butilamino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo 2-metilbutilamino, grupo neopentilamino y grupo 2-etilbutilamino. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente se une a un grupo amino (grupo mono-C_1-C_4alquilamino), de manera más preferente un grupo metilamino o grupo etilamino (grupo mono-C_1-C_2alquilamino), y de manera aún más preferente un grupo metilamino.

El "grupo di-(C_1-C_6alquil)amino" en la presente invención es un grupo en el cual el mismo o diferente de dos "grupos C_1-C_6alquilo" mencionados anteriormente se unen a un

751

grupo amino. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo dineopentilamino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-isopropil-N-metilamino, grupo N-butil-N-metilamino, grupo N-isobutil-N-metilamino, grupo N-metil-N-pentilamino y grupo N-etil-N-isopentilamino. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual el mismo o diferente de dos "grupos C_1-C_4alquilo" mencionados anteriormente se unen a un grupo amino (grupo di-(C_1-C_4alquil)amino), de manera más preferente, un grupo dimetilamino, grupo dietilamino o grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(C_1-C_2alquil)amino), y de manera aún más preferente un grupo dimetilamino.

El "grupo mono-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo" en la presente invención es un grupo en el cual un grupo amino con un "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente unido a éste se une a un grupo carbonilo. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo, grupo propilaminocarbonilo, grupo isopropilaminocarbonilo, grupo butilaminocarbonilo, grupo isobutilaminocarbonilo, grupo s-butilaminocarbonilo, grupo t-butilaminocarbonilo, grupo pentilaminocarbonilo, grupo isopentilaminocarbonilo, grupo 2-metilbutilaminocarbonilo, grupo neopentilaminocarbonilo, grupo 1-

etilpropilaminocarbonilo, y grupo 2-etilbutilaminocarbonilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un grupo amino con un "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente unido a éste se une a un grupo carbonilo (grupo mono-(C_1-C_4alquil)aminocarbonilo), de manera más preferente, un grupo metilaminocarbonilo o grupo etilaminocarbonilo (grupo mono-(C_1-C_2alquil)aminocarbonilo), y de manera aún más preferente un grupo metilaminocarbonilo.

El "grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo" en la presente invención es un grupo en el cual un grupo amino con el mismo o diferente de dos "grupos C_1-C_6alquilo" mencionados anteriormente unido a éste se une a un grupo carbonilo. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo dimetilaminocarbonilo, grupo dietilaminocarbonilo, grupo dipropilaminocarbonilo, grupo diisopropilaminocarbonilo, grupo dibutilaminocarbonilo, grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo, grupo N-metil-N-propilaminocarbonilo, grupo N-isopropil-N-metilaminocarbonilo, grupo N-butil-N-metilaminocarbonilo y grupo N-etil-N-isopentilaminocarbonilo. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un grupo amino con el mismo o diferente de dos "grupos C_1-C_4alquilo" mencionados anteriormente unido a éste se une a un grupo carbonilo (grupo di-(C_1-C_4alquil)aminocarbonilo), de manera más preferente, un grupo dimetilaminocarbonilo, grupo dietilaminocarbonilo o grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo (grupo di-(C_1-

C_2alquil)aminocarbonilo) y de manera aún más preferente un grupo dimetilaminocarbonilo.

El "grupo mono-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi" en la presente invención es un grupo en el cual un grupo carbonilo con un "grupo mono-(C_1-C_6alquil)amino" mencionado anteriormente unido a éste se une a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilaminocarboniloxi, grupo etilaminocarboniloxi, grupo propilaminocarboniloxi, grupo isopropilaminocarboniloxi, grupo butilaminocarboniloxi, grupo isobutilaminocarboniloxi, grupo s-butilaminocarboniloxi, grupo t-butilaminocarboniloxi, grupo pentilaminocarboniloxi y grupo 2-etilbutilaminocarboniloxi. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un grupo carbonilo con un "grupo C_1-C_4alquilamino" mencionado anteriormente unido a éste se une a un átomo de oxígeno (grupo mono-(C_1-C_4alquil)aminocarboniloxi), de manera más preferente un grupo metilaminocarboniloxi o grupo etilaminocarboniloxi (grupo mono-(C_1-C_2alquil)aminocarboniloxi), y de manera aún más preferente un grupo metilaminocarboniloxi.

El "grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi" en la presente invención es un grupo en el cual un grupo carbonilo con un "grupo di-(C_1-C_6alquil)amino" mencionado anteriormente unido a éste se une a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo dimetilaminocarboniloxi, grupo dietilaminocarboniloxi, grupo dipropilaminocarboniloxi, grupo

diisopropilaminocarboniloxi, grupo dibutilaminocarboniloxi, grupo N-etil-N-metilaminocarboniloxi, grupo N-metil-N-propilaminocarboniloxi, grupo N-isopropil-N-metilaminocarboniloxi, grupo N-butil-N-metilaminocarboniloxi, grupo N-isobutil-N-metilaminocarboniloxi, grupo N-metil-N-pentilaminocarboniloxi y grupo N-etil-N-isopentilaminocarboniloxi. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un grupo carbonilo con un "grupo di-(C_1-C_4alquil)amino" mencionado anteriormente unido a éste se une a un átomo de oxígeno (grupo di-(C_1-C_4alquil)aminocarboniloxi), de manera más preferente un grupo dimetilaminocarboniloxi, grupo dietilaminocarboniloxi o grupo N-etil-N-metilaminocarboniloxi (grupo di-(C_1-C_2alquil)aminocarboniloxi), y de manera aún más preferente un grupo dimetilaminocarboniloxi.

El "grupo mono-C_2-C_7alquilcarbonilamino" en la presente invención es un grupo en el cual un grupo carbonilo con un "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente unido a éste se une a un grupo amino. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo acetamida, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo isopropilcarbonilamino, grupo butilcarbonilamino, grupo isobutilcarbonilamino, grupo s-butilcarbonilamino, grupo t-butilcarbonilamino, grupo pentilcarbonilamino y grupo 2-etilbutilcarbonilamino. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un grupo

carbonilo con un "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente unido a éste se une a un grupo amino "grupo mono-C_2-C_5alquilcarbonilamino), de manera más preferente un grupo acetamida o grupo etilcarbonilamino (grupo mono-C_2-C_3alquilcarbonilamino), y de manera aún más preferente un grupo acetamida.

El "grupo mono-C_1-C_6alquilsulfonilamino" en la presente invención es un grupo en el cual un grupo sulfonilo con un "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente unido a éste se une a un grupo amino. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo propilsulfonilamino, grupo isopropilsulfonilamino, grupo butilsulfonilamino, grupo t-butilsulfonilamino, y grupo 2-etilbutilsulfonilamino. El grupo es de manera preferente un grupo en el cual un grupo sulfonilo con un "grupo C_1-C_4alquilo" mencionado anteriormente unido a éste se une a un grupo amino (grupo mono-C_1-C_4alquilsulfonilamino), de manera más preferente un grupo metilsulfonilamino o grupo etilsulfonilamino (grupo mono-C_1-C_2alquilsulfonilamino), y de manera aún más preferente un grupo metilsulfonilamino.

El "grupo C_3-C_6cicloalquilo" en la presente invención es un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo o grupo ciclohexilo, y de manera preferente un grupo ciclopropilo.

El "grupo C_6-C_{10}arilo que puede estar sustituido con

uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo a de sustituyentes" en la presente invención es el "grupo C_6-C_{10}arilo" mencionado anteriormente que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo a de sustituyentes. El grupo representa de manera preferente un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo a de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo a de sustituyentes, de manera más preferente representa un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo e de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo e de sustituyentes, de manera aún más preferente representa un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2- y 6- con grupos C_1-C_3alquilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 3-, 4- y/o 5- con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_3alquilo, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo y un grupo fenilsulfonilamino sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2-, 3-

ó 4- con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo y un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y 3- o en las posiciones 2- y 4- con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi y un grupo fenilmetiloxi sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de flúor y un átomo de cloro; o un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2-, 3- y 4- con tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi y un grupo C_2-C_6alquiniloxi, de manera particularmente preferente representa un grupo fenilo sustituido en las posiciones 5- y 6- con grupos metilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 2- y 3- con grupos C_1-C_3alquilo; un grupo fenilo que está sustituido en las

posiciones 2- y 6- con grupos metilo, está sustituido adicionalmente en la posición 4- con un grupo seleccionado de un grupo 2-butiniloxi, un grupo 2-pentiniloxi, un grupo (2,4-diclorofenil)sulfonilamino y un grupo (2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonilamino, y puede estar aún sustituido adicionalmente en la posición 3- con un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2- ó 3- con un grupo seleccionado de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 4- con un grupo seleccionado de un átomo de flúor, un grupo 4-clorofeniloxi, un grupo 3-clorofeniloxi, un grupo 2,4-diclorofeniloxi, un grupo fenilmetiloxi, un grupo 4-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-clorofenilmetiloxi y un grupo 2,4-difluorofenilmetiloxi; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y 4- con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; o un grupo 1-naftilo que está sustituido en las posiciones 2- y 3- con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y puede estar sustituido adicionalmente en la posición 4- con un grupo metilo, y de manera más preferente representa un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y/o 3- con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo.

El "grupo C_6-C_{10}arilo que puede estar sustituido con

759

uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo a de sustituyentes" En la presente invención también representa de manera preferente un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo, de manera más preferente representa un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y/o 3- con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 4-, 5-, 6-, 7- y/u 8- con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y de manera aún más preferente representa un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2- con un grupo metilo o un grupo etilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 4-, 5-, 6-, 7- y/o 8- con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

El "grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo b de sustituyentes" en la presente invención es el "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo b de sustituyentes. El grupo representa de manera preferente un grupo piridilo, grupo 1,3-benzodioxolanilo o grupo 1,4-benzodioxanilo que puede estar

sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo b de sustituyentes.

El "grupo fenilo fusionado con C_3-C_6cicloalcano que puede estar sustituido con una tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo b de sustituyentes" en la presente invención es el "grupo fenilo fusionado con C_3-C_6cicloalcano" mencionado anteriormente que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo b de sustituyentes. El grupo representa de manera preferente un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo o grupo 2,3-dihidro-1H-indan-4-ilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo b de sustituyentes.

El "grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo Seleccionado del Grupo c de sustituyentes" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente sustituido con un grupo Seleccionado del Grupo c de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo ciclopropilmetilo.

El "grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d del sustituyentes" en la presente invención es un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente

seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo, de manera más preferente un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, y de manera aún más preferente un grupo 4-clorofeniloxi, grupo 3-clorofeniloxo o grupo 2,4-diclorofeniloxi.

El "grupo feniltio que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo feniltio que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo feniltio que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo feniloximetilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo feniloximetilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo feniloximetilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo, de manera más preferente un grupo fenilmetiloxi sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo o un grupo fenilmetiloxi sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y de manera aún más preferente un grupo fenilmetiloxi, grupo 4-fluorofenilmetiloxi, grupo 3-fluorofenilmetiloxi, grupo 3-clorofenilmetiloxi o grupo 2,4-difluorofenilmetiloxi.

El "grupo feniltiometilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo feniltiometilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo

feniltiometilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo feniloxicarbonilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo feniloxicarbonilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo feniloxicarbonilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo fenilcarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo fenilcarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo fenilcarbonilamino que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente

764

Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo, de manera más preferente un grupo fenilsulfonilamino sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo o un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, y de manera aún más preferente un grupo (2,4-diclorofenil)sulfonilamino o un grupo (2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonilamino.

El "grupo fenilaminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo fenilaminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo fenilaminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un

grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo feniloxicarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo feniloxicarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es de manera preferente un grupo feniloxicarbonilamino que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo fenilaminocarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes" en la presente invención es un grupo fenilaminocarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo d de sustituyentes. El grupo es preferentemente un grupo fenilaminocarbonilamino que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

El "grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo carboxilo" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente sustituido con un grupo carboxilo. El grupo es de manera preferente un grupo 2-carboxietilo.

El "grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo C_2-C_7alcoxicarboxilo" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente sustituido con uno "grupo C_2-C_7alcoxicarboxilo" mencionado anteriormente. El grupo es de manera preferente un grupo 2-(metoxicarbonil)etilo.

El "grupo C_1-C_6alcoxi sustituido con un grupo C_2-C_7alcoxicarboxilo" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alcoxi" mencionado anteriormente sustituido con un "grupo C_2-C_7alcoxicarboxilo" mencionado anteriormente. El grupo es de manera preferente un grupo 2-(metoxicarbonil)etoxi.

El "grupo C_1-C_6alcoxi sustituido con un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo" en la presente invención es el "grupo C_1-C_6alcoxi" mencionado anteriormente sustituido con un "grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo" mencionado anteriormente. El grupo es de manera preferente un grupo 2-(dimetilaminocarbonil)etoxi.

En la presente invención, la fórmula general (I) es de manera preferente la fórmula general (Ia).

En la presente invención, X es de manera preferente un átomo de oxígeno o un grupo representado por la fórmula =N-O-R^5 (en donde R^5 es de manera preferente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 2-propenilo o un grupo ciclopropilmetilo), y X es de manera más preferente un átomo de oxígeno.

En la presente invención, R^1 es de manera preferente

un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^2 es de manera preferente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo difluorometilo, y R^2 es de manera más preferente un grupo metilo.

En la presente invención, R^3 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^4 es preferentemente un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo a de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo a de sustituyentes, R^4 es de manera más preferente un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente Seleccionados del Grupo e de sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente Seleccionados del Grupo e de sustituyentes, R^4 es de manera aún más preferente un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2- y 6- con grupos C_1-C_3alquilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 3-, 4- y/o 5- con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_3alquilo, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo y un grupo fenilsulfonilamino

768

sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2-, 3- ó 4- con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxo, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo y un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y 3- o en las posiciones 2- y 4- con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi y un grupo fenilmetiloxi sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de flúor y un átomo de cloro; o un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2-, 3- y 4- con tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi y un grupo C_2-C_6alquiniloxi, R^4 es de manera particularmente preferente un grupo fenilo sustituido en las

posiciones 5- y 6- con grupos metilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 2- y 3- con grupo C_1-C_3alquilo; un grupo fenilo que está sustituido en las posiciones 2- y 6- con grupos metilo, está adicionalmente sustituido en la posición 4- con un grupo seleccionado de un grupo 2-butiniloxi, un grupo 2-pentiniloxi, un grupo (2,4-diclorofenil)sulfonilamino y un grupo (2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonilamino, y puede aún estar además sustituido en la posición 3- con un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2- ó 3- con un grupo seleccionado de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 4- con un grupo seleccionado de un átomo de flúor, un grupo 4-clorofeniloxi, un grupo 3-clorofeniloxi, un grupo 2,4-diclorofeniloxi, un grupo fenilmetiloxi, un grupo 4-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-clorofenilmetiloxi y un grupo 2,4-difluorofenilmetiloxi; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y 4- con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; o un grupo 1-naftilo que está sustituido en las posiciones 2- y 3- con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y puede estar sustituido adicionalmente en la posición 4- con un grupo metilo, R^4 es de manera preferente un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y/o 3- con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo

metilo y un grupo etilo.

En la presente invención, R^4 es también de manera preferente un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo, R^4 es de manera preferente un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2- y/o 3- con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4-, 5-, 6-, 7- y/u 8- con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y R^4 es aún de manera más preferente un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2- con un grupo metilo o un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4-, 5-, 6-, 7- y/u 8- con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

En la presente invención, n es de manera preferente 1.

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo incluye todos los isómeros (tales como un ceto-enol-isómero, un diastereómero, un isómero óptico y un rotámero).

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal

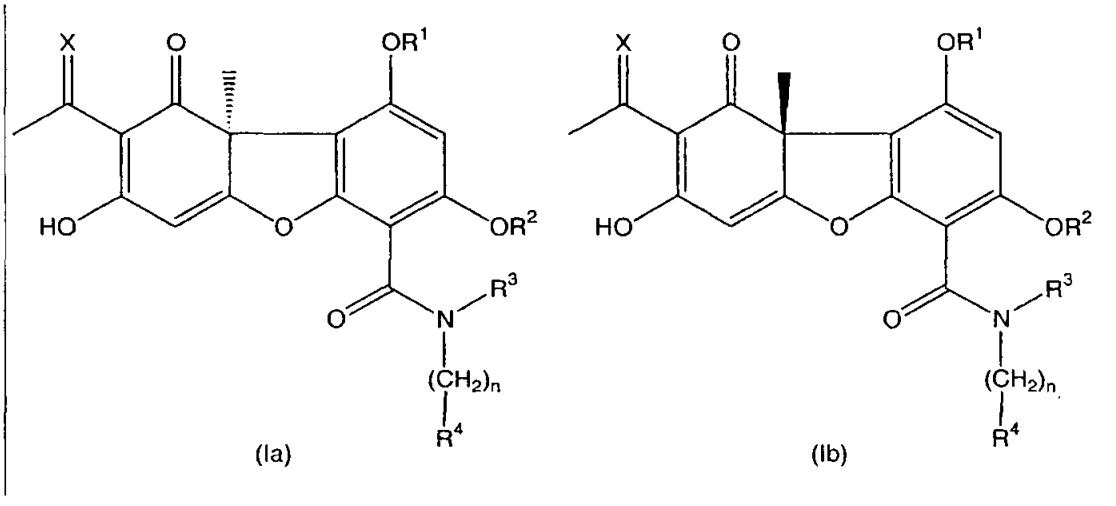
farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo tiene un átomo de carbono asimétrico en su molécula y por lo tanto tiene varios isómeros. Estos isómeros y mezclas de isómeros del compuesto de la presente invención se representan todos por una fórmula individual, específicamente, la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en cualquier relación.

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo tiene un doble enlace en su molécula y por lo tanto tiene varios isómeros geométricos. Estos isómeros y mezclas de isómeros del compuesto de la presente invención se representan todos por una fórmula individual, específicamente, la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en cualquier relación.

El estereoisómero mencionado anteriormente se puede obtener al sintetizar el compuesto de la presente invención usando un compuesto estereoespecífico de materia prima o usando una síntesis asimétrica o técnica de inducción asimétrica o al aislar el compuesto sintetizado de la presente invención por un método común de resolución óptica o separación, si se desea.

272

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo es más preferible que un derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (Ib), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o éster del mismo.



La "sal farmacológicamente aceptable del mismo" representa una sal que se puede obtener al hacer reaccionar un derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) que tiene un grupo básico tales como un grupo amino con un ácido haciendo reaccionar un derivado que tiene un grupo ácido tales como un grupo carboxilo con una base.

Los ejemplos preferibles de la sal basada en un grupo básico incluyen sales halogenadas tales como flúorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sulfonatos de alquilo tales como metanosulfonatos y etanosulfonatos; sulfonatos de alquilo

halógenados tales como trifluorometanosulfonatos; aril-sulfonatos tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos. Sales halogenadas, sales de ácidos inorgánicos o sales de ácidos orgánicos son más preferibles.

Por otra parte, los ejemplos preferibles de la sal basada en un grupo ácido incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; y sales de metales tales como sales de aluminio y sales de hierro. Son más preferibles las sales de metales alcalinos.

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo puede absorber humedad o adsorber agua para formar un hidrato cuando se deja reposar en el aire o en un paso de purificación o preparación, y este hidrato también se incluye en la sal de la presente invención.

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo puede absorber algún otro solvente para formar un solvato, y este solvato también se incluye en la sal de la presente

invención.

El "éster" mencionado anteriormente se refiere a un éster del compuesto (I) de la presente invención que tiene un grupo hidroxi que se puede esterificar. Este éster puede ser un "éster de un grupo hidroxi" que se refiere a un éster en el cual un residuo de éster es un "grupo protector general" o un "grupo protector que se puede escindir *in vivo* por un método biológico tales como hidrólisis". El éster se refiere de manera preferente a un éster en el cual un residuo de éster es un "grupo protector que se puede escindir *in vivo* por un método biológico tales como hidrólisis".

El "grupo protector general" se refiere a un grupo protector que se puede escindir por un método químico tales como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis.

Los ejemplos preferibles del "grupo protector general" para el "éster de un grupo hidroxi" incluyen "grupos alquilcarbonilo" tales como grupo formilo, grupos alcanoilo tales como grupo 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-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo,

275

icosanoilo y henicosanoilo, grupos alquilcarbonilo halogenados tales como grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos alcoxialquilcarbonilo tales como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como acriloilo, propioloilo, metacriloilo, crotonoilo, isocrotonoilo y (E)-2-metil-2-butenoilo (de manera preferente los "grupos C_2-C_7alquilcarbonilo" mencionados anteriormente); "grupos arilcarbonilo" tales como grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α-naftoilo y β-naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados tales como grupos 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos C_1-C_6arilcarbonilo alquilados tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, C_1-C_6arilcarbonilo alcoxilados tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos C_2-C_7arilcarbonilo alcoxicarbonilados tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo; "grupos alcoxicarbonilo" tales como los "grupos C_2-C_7alcoxicarbonilo" mencionados anteriormente y grupos C_2-C_7alcoxicarbonilo sustituido con halógeno o un grupo tri-(C_1-C_6alquil)sililo tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-

metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tales como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" tales como grupos tri-(C_1-C_6alquil)sililo) tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metil-di-t-butilsililo y triisopropilsililo y grupos (C_1-C_6alquil)diarilsililo o di-C_1-C_6alquil)arilsililo tales como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo" tales como grupos C_1-C_6alcoximetilo tales como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo, grupos C_1-C_6alcoxi-C_1-C_6alcoximetilo tales como 2-metoxietoximetilo y grupos C_1-C_6alcoximetilo halogenados tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo sustituidos" tales como grupos C_1-C_6alcoxietilo tales como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo y grupos etilo halogenados tales como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" tales como grupos C_1-C_6alquilo sustituido con uno a tres grupos arilo tales como bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo y grupos C_1-C_6alquilo sustituidos con uno a tres grupos arilo que tienen un anillo arilo sustituido con C_1-C_6alquilo, C_1-C_6alcoxi, nitro, halógeno o ciano tales como 4-

227

metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; "grupos alqueniloxicarbonilo" tales como viniloxicarbonilo y aliloxicarbonilo; y "grupos aralquiloxicarbonilo" que tienen un anillo arilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos C_1-C_6alcoxi o nitro tales como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo. Se prefieren grupos alquilcarbonilo, grupos sililo o grupos aralquilo.

El "grupo protector que se puede escindir *in vivo* por un método biológico tales como hidrólisis" se refiere a un grupo protector escindido en el cuerpo humano por un método biológico tales como hidrólisis para producir un ácido libre o una sal del mismo. Sí o no el compuesto es un derivado, se puede determinar al administrar el compuesto a un animal experimental tales como una rata o ratón por inyección intravenosa y luego al examinar el fluido corporal del animal para detectar el compuesto original o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Los ejemplos preferibles del "grupo protector que se puede escindir *in vivo* por un método biológico tales como hidrólisis" para el "éster de un grupo hidroxi" incluyen 1-(aciloxi) "grupos de C_1-C_6alquilo" tales como 1-formiloxi

"grupos C_1-C_6alquilo" o 1-("alquilcarbonil"oxi) "grupos de C_1-C_6alquilo" tales como formiloximetilo, acetoximetilo, 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 y 1-pivaloiloxihexilo, 1-("cicloalquil"carboniloxi) "grupos C_1-C_6alquilo" tales como ciclopentilcarboniloximetilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclopentilcarboniloxietilo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo, 1-ciclopentilcarboniloxipropilo, 1-ciclohexilcarboniloxipropilo, 1-ciclopentilcarboniloxibutilo y 1-ciclohexilcarboniloxibutilo y 1-("arilcarbonil"oxi) "grupos C_1-C_6alquilo" tales como benzoiloximetilo; "grupos carboniloxi-C_1-C_6alquilo" tales como grupos (C_2-C_7alcoxicarboniloxi)alquilo tales como metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloximetilo,

279

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-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)-propilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)-propilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-(etoxicarboniloxi)butilo, 1-(propoxicarboniloxi)butilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)butilo, 1-(butoxicarboniloxi)butilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)butilo, 1-(metoxicarboniloxi)pentilo, 1-(etoxicarboniloxi)pentilo, 1-(metoxicarboniloxi)hexilo y 1-(etoxicarboniloxi)hexilo; y grupos oxodioxolenilmetilo tales como (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-

280

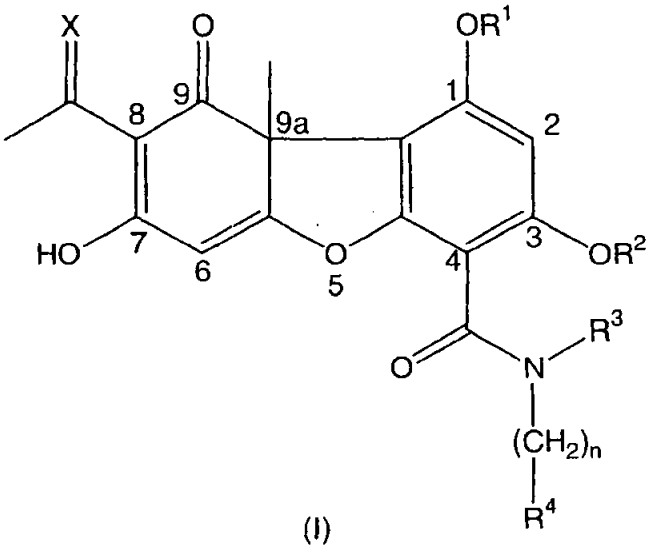
dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo; "grupos ftalidilo tales como ftalidilo, dimetilftalidilo, y dimetoxiftalidilo; "grupos alquilcarbonilo"; "grupos arilcarbonilo" tales como grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α-naftoilo y β-naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos C_1-C_6arilcarbonilo alquilados tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos C_1-C_6arilcarbonilo alcoxilados tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos C_2-C_7arilcarbonilo alcoxicarbonilados tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo; "residuos de sal de medio éster de ácido succínico"; "residuos de sal de éster de ácido fosfórico"; "residuos formadores de éster de aminoácidos"; un "grupo carbamoilo"; un "grupo carbamoilo sustituido con 1 ó 2 grupos C_1-C_6alquilo"; y "grupos 1-(aciloxi)alquiloxicarbonilo" tales como pivaloiloximetiloxicarbonilo.

Los métodos para seleccionar y producir el "éster de un grupo hidroxi" que tiene un "grupo protector que se puede escindir *in vivo* por un método biológico tales como hidrólisis" se describen en Design of Prodrugs, Elsevier,

Amsterdam 1985 y en Iyakuhin No Kaihatsu (Development of Drugs), Vol. 7, Bunshi Sekkei (Molecular Design), Hirokawa Publishing Company 1990, a manera de ejemplo. Los ejemplos del presente compuesto incluyen acetatos, pivaloatos y benzoatos.

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo es preferentemente el derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Las posiciones en el compuesto que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención se numeran como sigue.



(I)

Los ejemplos específicos del compuesto que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención

282

incluyen los compuestos mostrados en las siguientes Tablas 1 a 3; sin embargo, la presente invención no se limita a estos grupos.

Las abreviaciones en las siguientes Tablas 1 a 3 son como sigue. Específicamente.

Me representa un grupo metilo,

Et representa un grupo etilo,

nPr representa un grupo n-propilo,

iPr representa un grupo isopropilo,

cPr representa un grupo ciclopropilo,

nBu representa un grupo n-butilo,

Ph representa un grupo fenilo,

1-Naf representa un grupo 1-naftilo,

4-F-C_6H_4 representa un grupo 4-fluororenilo,

2,3-di-F-C_6H_3 representa un grupo 2,3-difluorofenilo,

2,4-di-Me-1-Naf representa un grupo 2,4-dimetil-1-naftilo,

2-Et-4-Me-1-Naf representa un grupo 2-etil-4-metil-naftilo,

3-F-2-Me-1-Naf representa un grupo 3-fluoro-2-metil-1-naftilo,

4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-C_6H_4 representa un grupo 4-(2,4-diclorofenil)sulfonilaminofenilo,

2,3,4-tri-F-C_6H_2 representa un grupo 2,3,4-trifluorofenilo,

283

3-Cl-2,6-di-F-C_6H_2 representa un grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo,

2,3,4,6-tetra-F-C_6H representa un grupo 2,3,4,6-tetrafluorofenilo,

4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H representa un grupo 4-(2,4-diclorofenil)metiloxi-2,3,6-trimetilfenil,

2,3,4,5,6-pent-F-C_6 representa un grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo,

2-($CH=CH_2$)1-Naf representa un grupo 2-vinil-1-naftil,

CC representa un triple enlace carbono-carbono,

4-Py representa un grupo 4-piridilo,

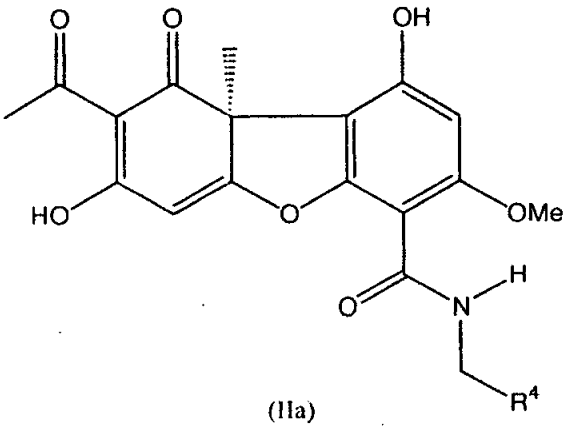
Ph(A) representa un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo,

Ph(B) representa un grupo 2,3-dihidro-1H-indan-4-ilo,

Ph(C) representa un grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, y

Ph(D) representa un grupo 1,3-benzodioxolan-4-ilo.

Tabla 1



(IIa)

Com. No.	R^4
1-1	C_6H_5
1-2	4-F-C_6H_4
1-3	3-F-C_6H_4
1-4	2-F-C_6H_4
1-5	4-Cl-C_6H_4
1-6	3-Cl-C_6H_4
1-7	2-Cl-C_6H_4
1-8	4-Br-C_6H_4
1-9	3-Br-C_6H_4
1-10	2-Br-C_6H_4
1-11	4-Me-C_6H_4
1-12	3-Me-C_6H_4
1-13	2-Me-C_6H_4
1-14	4-Et-C_6H_4
1-15	3-Et-C_6H_4

Com. No.	R^4
1-16	2-Et-C_6H_4
1-17	4-OMe-C_6H_4
1-18	3-OMe-C_6H_4
1-19	2-OMe-C_6H_4
1-20	4-OEt-C_6H_4
1-21	3-OEt-C_6H_4
1-22	2-OEt-C_6H_4
1-23	4-OPh-C_6H_4
1-24	3-OPh-C_6H_4
1-25	2-OPh-C_6H_4
1-26	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-C_6H_4
1-27	2,3-di-F-C_6H_3
1-28	2,4-di-F-C_6H_3
1-29	2,5-di-F-C_6H_3
1-30	2,6-di-F-C_6H_3
1-31	3,4-di-F-C_6H_3
1-32	3,5-di-F-C_6H_3
1-33	2,3-di-Cl-C_6H_3
1-34	2,4-di-Cl-C_6H_3
1-35	2,5-di-Cl-C_6H_3
1-36	2,6-di-Cl-C_6H_3
1-37	3,4-di-Cl-C_6H_3
1-38	3,5-di-Cl-C_6H_3

786.

Com. No.	R^4
1-39	2,3-di-Me-C_6H_3
1-40	2,4-di-Me-C_6H_3
1-41	2,5-di-Me-C_6H_3
1-42	2,6-di-Me-C_6H_3
1-43	3,4-di-Me-C_6H_3
1-44	3,5-di-Me-C_6H_3
1-45	2-Cl-3-F-C_6H_3
1-46	3-Cl-2-F-C_6H_3
1-47	2-Br-3-F-C_6H_3
1-48	3-Br-2-F-C_6H_3
1-49	2-F-3-Me-C_6H_3
1-50	3-F-2-Me-C_6H_3
1-51	2-Cl-3-Me-C_6H_3
1-52	3-Cl-2-Me-C_6H_3
1-53	2-I-3-Me-C_6H_3
1-54	3-I-2-Me-C_6H_3
1-55	2-F-5-NO_2-C_6H_3
1-56	5-F-2-NO_2-C_6H_3
1-57	2,3,4-tri-F-C_6H_2
1-58	2,3,5-tri-F-C_6H_2
1-59	2,3,6-tri-F-C_6H_2
1-60	2,4,5-tri-F-C_6H_2
1-61	2,4,6-tri-F-C_6H_2

Com. No.	R^4
1-62	2,3,4-tri-Me-C_6H_2
1-63	2,3,5-tri-Me-C_6H_2
1-64	2,3,6-tri-Me-C_6H_2
1-65	2,4,5-tri-Me-C_6H_2
1-66	2,4,6-tri-Me-C_6H_2
1-67	2,3,6-tri-Et-C_6H_2
1-68	2,4,6-tri-Et-C_6H_2
1-69	3-Cl-2,6-di-F-C_6H_2
1-70	2,3-di-F-4-Me-C_6H_2
1-71	2,6-di-Me-4-F-C_6H_2
1-72	6-Cl-2-F-3-Me-C_6H_2
1-73	2,3-di-Me-4-OMe-C_6H_2
1-74	2,5-di-Me-4-OMe-C_6H_2
1-75	2,6-di-Me-4-OnPr-C_6H_2
1-76	2,6-di-Me-4-(OCH_2-CC-Me)-C_6H_2
1-77	2,6-di-Me-4-(OCH_2-CC-Et)-C_6H_2
1-78	2,6-di-Me-4-$NHSO_2$Me-C_6H_2
1-79	2,6-di-Me-4-$NHSO_2$Et-C_6H_2
1-80	2,6-di-Me-4-$NHSO_2$nPr-C_6H_2
1-81	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-82	4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-83	2,6-di-Me-4-NHCOPh-C_6H_2
1-84	4-NHCO(4-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2

Com. No.	R^4
1-85	4-NHCO(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-86	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-87	2,6-di-Me-4-$NHSO_2$Ph-C_6H_2
1-88	4-$NHSO_2$(4-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-89	4-$NHSO_2$(3-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-90	4-$NHSO_2$(2-Cl-C_6H_4)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-91	4-$NHSO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-92	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-93	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-5-Me-C_6H_2)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-94	4-CH_2O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-95	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-96	4-CH_2O(2,4-di-Cl-5-Me-C_6H_2)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-97	4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-98	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-99	4-S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-100	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-101	4-CH_2S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-102	4-OH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-103	4-CO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-104	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-105	4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-106	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-107	4-$NHCO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

789

Com. No.	R^4
1-108	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-109	4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-110	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
1-111	2,3,4,6-tetra-F-C_6H
1-112	2,3,5,6-tetra-F-C_6H
1-113	2,3,4,6-tetra-Cl-C_6H
1-114	2,3,5,6-tetra-Cl-C_6H
1-115	2,3,4,6-tetra-Me-C_6H
1-116	2,3,5,6-tetra-Me-C_6H
1-117	2,3,4,6-tetra-Et-C_6H
1-118	2,3,5,6-tetra-Et-C_6H
1-119	2-Et-3,5,6-tri-Me-C_6H
1-120	3-Et-2,5,6-tri-Me-C_6H
1-121	2-nPr-3,5,6-tri-Me-C_6H
1-122	3-nPr-2,5,6-tri-Me-C_6H
1-123	3-nBu-2,5,6-tri-Me-C_6H
1-124	4-nBu-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-125	2,3-di-Et-5,6-di-Me-C_6H
1-126	2,5-di-Et-3,6-di-Me-C_6H
1-127	2-Br-3,5,6-tri-Me-C_6H
1-128	3-Br-2,5,6-tri-Me-C_6H
1-129	3-CO_2Me-2,5,6-tri-Me-C_6H
1-130	3-CO_2H-2,5,6-tri-Me-C_6H

Com. No.	R^4
1-131	4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-132	4-OnPr-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-133	4-OPh-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-134	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-135	4-(OCH_2-CC-Et)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-136	4-CH_2OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-137	4-CH_2OnPr-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-138	4-CH_2OPh-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-139	4-(CH_2OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-140	4-(CH_2OCH_2-CC-Et)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-141	4-CO_2Me-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-142	4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-143	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-144	4-S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-145	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-146	4-CH_2O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-147	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-148	4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-149	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-150	4-CH_2S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-151	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-152	4-CO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-153	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H

Com. No.	R^4
1-154	4-NHCO(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-155	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-156	4-$NHSO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-157	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-158	4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-159	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-160	4-$NHCO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-161	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-162	4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-163	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-164	2,3,4,5,6-pent-F-C_6
1-165	2,3,4,5,6-pent-Cl-C_6
1-166	2,3,4,5,6-pent-Me-C_6
1-167	2,3,4,5,6-pent-Et-C_6
1-168	4-OH-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-169	4-OnPr-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-170	4-OPh-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-171	4-OCH_2Ph-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-172	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-173	4-(OCH_2-CC-Et)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-174	4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-175	4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-176	4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6

792

Com. No.	R^4
1-177	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-178	4-S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-179	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-180	4-CH_2C(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-181	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-182	4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-183	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-184	4-CH_2S(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-185	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-186	4-CO_2(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-187	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-188	4-NHCO(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-189	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-190	4-$NHSO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-191	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-192	4-O(C=O)NH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-193	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-194	4-$NHCO_2$(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-195	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-196	4-NHCONH(2,4-di-F-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-197	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,3,5,6-tetra-Me-C_6
1-198	4-CO_2Me-2,3,6-tri-Me-C_6H
1-199	1-Naf

Com. No.	R^4
1-200	2-Naf
1-201	2-F-1-Naf
1-202	3-F-1-Naf
1-203	4-F-1-Naf
1-204	2-Cl-1-Naf
1-205	3-Cl-1-Naf
1-206	4-Cl-1-Naf
1-207	2-Br-1-Naf
1-208	3-Br-1-Naf
1-209	4-Br-1-Naf
1-210	2-Me-1-Naf
1-211	3-Me-1-Naf
1-212	4-Me-1-Naf
1-213	2-Et-1-Naf
1-214	3-Et-1-Naf
1-215	4-Et-1-Naf
1-216	2-nPr-1-Naf
1-217	3-nPr-1-Naf
1-218	4-nPr-1-Naf
1-219	2-iPr-1-Naf
1-220	3-iPr-1-Naf
1-221	4-iPr-1-Naf
1-222	2-nBu-1-Naf

Com. No.	R^4
1-223	3-nBu-1-Naf
1-224	4-nBu-1-Naf
1-225	2-CH_2F-1-Naf
1-226	3-CH_2F-1-Naf
1-227	4-CH_2F-1-Naf
1-228	2-CHF_2-1-Naf
1-229	3-CHF_2-1-Naf
1-230	4-CHF_2-1-Naf
1-231	2-CF_3-1-Naf
1-232	3-CF_3-1-Naf
1-233	4-CF_3-1-Naf
1-234	2-CH_2CH_2F-1-Naf
1-235	3-CH_2CH_2F-1-Naf
1-236	4-CH_2CH_2F-1-Naf
1-237	2-CH_2CHF_2-1-Naf
1-238	3-CH_2CHF_2-1-Naf
1-239	4-CH_2CHF_2-1-Naf
1-240	2-CH_2CF_3-1-Naf
1-241	3-CH_2CF_3-1-Naf
1-242	4-CH_2CF_3-1-Naf
1-243	2-CH_2Cl-Naf
1-244	3-CH_2Cl-1-Naf
1-245	4-CH_2Cl-1-Naf

Com. No.	R^4
1-246	2-$CHCl_2$-1-Naf
1-247	3-$CHCl_2$-1-Naf
1-248	4-$CHCl_2$-1-Naf
1-249	2-CCl_3-1-Naf
1-250	3-CCl_3-1-Naf
1-251	4-CCl_3-1-Naf
1-252	2-CH_2CH_2Cl-1-Naf
1-253	3-CH_2CH_2Cl-1-Naf
1-254	4-CH_2CH_2Cl-1-Naf
1-255	2-CH_2CHl_2-1-Naf
1-256	3-CH_2CHCl_2-1-Naf
1-257	4-CH_2CHCl_2-1-Naf
1-258	2-CH_2CCl_3-1-Naf
1-259	3-CH_2CCl_3-1-Naf
1-260	4-CH_2CCl_3-1-Naf
1-261	2-$(CH=CH_2)$-1-Naf
1-262	3-$(CH=CH_2)$-1-Naf
1-263	4-$(CH=CH_2)$-1-Naf
1-264	2-$[CH=C(CH_3)_2]$-1-Naf
1-265	3-$[CH=C(CH_3)_2]$-1-Naf
1-266	4-$[CH=C(CH_3)_2]$-1-Naf
1-267	2-OMe-1-Naf
1-268	3-OMe-1-Naf

Com. No.	R^4
1-269	4-OMe-1-Naf
1-270	2-OEt-1-Naf
1-271	3-OEt-1-Naf
1-272	4-OEt-1-Naf
1-273	2-OnPr-1-Naf
1-274	3-OnPr-1-Naf
1-275	4-OnPr-1-Naf
1-276	2-OiPr-1-Naf
1-277	3-OiPr-1-Naf
1-278	4-OiPr-1-Naf
1-279	2-OnBu-1-Naf
1-280	3-OnBu-1-Naf
1-281	4-OnBu-1-Naf
1-282	2-(OCH_2-CC-Me)-1-Naf
1-283	3-(OCH_2-CC-Me)-1-Naf
1-284	4-(OCH_2-CC-Me)-1-Naf
1-285	2-(OCH_2-CC-Et)-1-Naf
1-286	3-(OCH_2-CC-Et)-1-Naf
1-287	4-(OCH-CC-Et)-1-Naf
1-288	2-CH_2OMe-1-Naf
1-289	3-CH_2OMe-1-Naf
1-290	4-CH_2OMe-1-Naf
1-291	2-OH-1-Naf

Com. No.	R^4
1-292	3-OH-1-Naf
1-293	4-OH-1-Naf
1-294	2-CO_2H-1-Naf
1-295	3-CO_2H-1-Naf
1-296	4-CO_2H-1-Naf
1-297	2-(C=O)Me-1-Naf
1-298	3-(C=O)Me-1-Naf
1-299	4-(C=O)Me-1-Naf
1-300	2-(C=O)Et-1-Naf
1-301	3-(C=O)Et-1-Naf
1-302	4-(C=O)Et-1-Naf
1-303	2-(C=O)nPr-1-Naf
1-304	3-(C=O)nPr-1-Naf
1-305	4-(C=O)nPr-1-Naf
1-306	2-(C=O)cPr-1-Naf
1-307	3-(C=O)cPr-1-Naf
1-308	4-(C=O)cPr-1-Naf
1-309	2-0(C=O)Me-1-Naf
1-310	3-0(C=O)Me-1-Naf
1-311	4-0(C=O)Me-1-Naf
1-312	2-0(C=O)Et-1-Naf
1-313	3-0(C=O)Et-1-Naf
1-314	4-0(C=O)Et-1-Naf

Com. No.	R^4
1-315	2-O(C=O)nPr-1-Naf
1-316	3-O(C=O)nPr-1-Naf
1-317	4-O(C=O)nPr-1-Naf
1-318	2-CO_2Me-1-Naf
1-319	3-CO_2Me-1-Naf
1-320	4-CO_2Me-1-Naf
1-321	2-CO_2Et-1-Naf
1-322	3-CO_2Et-1-Naf
1-323	4-CO_2Et-1-Naf
1-324	2-CO_2nPr-1-Naf
1-325	3-CO_2nPr-1-Naf
1-326	4-CO_2nPr-1-Naf
1-327	2-NH_2-1-Naf
1-328	3-NH_2-1-Naf
1-329	4-NH_2-1-Naf
1-330	2-CONHMe-1-Naf
1-331	3-CONHMe-1-Naf
1-332	4-CONHMe-1-Naf
1-333	2-CONHEt-1-Naf
1-334	3-CONHEt-1-Naf
1-335	4-CONHEt-1-Naf
1-336	2-$CONMe_2$-1-Naf
1-337	3-$CONMe_2$-1-Naf

Com. No.	R^4
1-338	4-$CONMe_2$-1-Naf
1-339	2-$CONEt_2$-1-Naf
1-340	3-$CONEt_2$-1-Naf
1-341	4-$CONEt_2$-1-Naf
1-342	2-O(C=O)NHMe-1-Naf
1-343	3-O(C=O)NHMe-1-Naf
1-344	4-O(C=O)NHMe-1-Naf
1-345	2-O(C=O)NHEt-1-Naf
1-346	3-O(C=O)NHEt-1-Naf
1-347	4-O(C=O)NHEt-1-Naf
1-348	2-O(C=O)NMe_2-1-Naf
1-349	3-O(C=O)NMe_2-1-Naf
1-350	4-O(C=O)NMe_2-1-Naf
1-351	2-O(C=O)NEt_2-1-Naf
1-352	3-O(C=O)NEt_2-1-Naf
1-353	4-O(C=O))NEt_2-1-Naf
1-354	2-NHCOMe-1-Naf
1-355	3-NHCOMe-1-Naf
1-356	4-NHCOMe-1-Naf
1-357	2-NHCOEt-1-Naf
1-358	3-NHCOEt-1-Naf
1-359	4-NHCOEt-1-Naf
1-360	2-$NHSO_2Me$-1-Naf

800

Com. No.	R^4
1-361	3-$NHSO_2Me$-1-Naf
1-362	4-$NHSO_2Me$-1-Naf
1-363	2-$NHSO_2Et$-1-Naf
1-364	3-$NHSO_2Et$-1-Naf
1-365	4-$NHSO_2Et$-1-Naf
1-366	2-CN-1-Naf
1-367	3-CN-1-Naf
1-368	4-CN-1-Naf
1-369	2-NO_2-1-Naf
1-370	3-NO_2-1-Naf
1-371	4-NO_2-1-Naf
1-372	2-$CONH_2$-1-Naf
1-373	3-$CONH_2$-1-Naf
1-374	4-$CONH_2$-1-Naf
1-375	2-$CH_2CH_2CO_2H$-1-Naf
1-376	3-$CH_2CH_2CO_2H$-1-Naf
1-377	2-$CH_2CH_2CH_2CO_2H$-1-Naf
1-378	3-$CH_2CH_2CH_2CO_2H$-1-Naf
1-379	2-$CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naf
1-380	3-$CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naf
1-381	2-$CH_2CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naf
1-382	3-$CH_2CH_2CH_2CO_2Me$-1-Naf
1-383	2-$CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naf

Com. No.	R^4
1-384	3-$CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naf
1-385	2-$CH_2CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naf
1-386	3-$CH_2CH_2CH_2CO_2Et$-1-Naf
1-387	2-OCH_2CO_2Me-1-Naf
1-388	3-OCH_2CO_2Me-1-Naf
1-389	2-$OCH_2CH_2CO_2Me$-1-Naf
1-390	3-$OCH_2CH_2CO_2Me$-1-Naf
1-391	2-OCH_2CO_2Et-1-Naf
1-392	3-OCH_2CO_2Et-1-Naf
1-393	2-$OCH_2CH_2CO_2Et$-1-Naf
1-394	3-$OCH_2CH_2CO_2Et$-1-Naf
1-395	2-OCH_2CONMe_2-1-Naf
1-396	4-OCH_2CONMe_2-1-Naf
1-397	2-$OCH_2CH_2CONMe_2$-1-Naf
1-398	4-$OCH_2CH_2CONMe_2$-1-Naf
1-399	2-OCH_2CONEt_2-1-Naf
1-400	4-OCH_2CONEt_2-1-Naf
1-401	2-$OCH_2CH_2CONEt_2$-1-Naf
1-402	4-$OCH_2CH_2CONEt_2$-1-Naf
1-403	4-OPh-1-Naf
1-404	4-O(4-F-C_6H_4)-1-Naf
1-405	4-O(3-F-C_6H_4)-1-Naf
1-406	4-O(2-F-C_6H_4)-1-Naf

802

Com. No.	R^4
1-407	4-O(4-Cl-C_6H_4)-1-Naf
1-408	4-O(3-Cl-C_6H_4)-1-Naf
1-409	4-O(2-Cl-C_6H_4)-1-Naf
1-410	4-O(4-CF_3-C_6H_4)-1-Naf
1-411	4-O(3-CF_3-C_6H_4)-1-Naf
1-412	4-O(2-CF_3-C_6H_4)-1-Naf
1-413	4-O(2,4-di-F-C_6H_3)-1-Naf
1-414	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naf
1-415	4-O(3-Cl-4-F-C_6H_3)-1-Naf
1-416	4-O(3,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naf
1-417	4-SPh-1-Naf
1-418	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naf
1-419	4-OCH_2Ph-1-Naf
1-420	4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-1-Naf
1-421	4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-1-Naf
1-422	4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-1-Naf
1-423	4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-1-Naf
1-424	4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-1-Naf
1-425	4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-1-Naf
1-426	4-OCH_2(4-CF_3-C_6H_4)-1-Naf
1-427	4-OCH_2(3-CF_3-C_6H_4)-1-Naf
1-428	4-OCH_2(2-CF_3-C_6H_4)-1-Naf
1-429	4-OCH_2(2,4-di-F-C_6H_3)-1-Naf

Com. No.	R^4
1-430	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naf
1-431	4-OCH_2(3-Cl-4-F-C_6H_3)-1-Naf
1-432	4-OCH_2(3,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naf
1-433	4-$NHSO_2$Ph-1-Naf
1-434	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-1-Naf
1-435	2,3-di-Me-1-Naf
1-436	2,3-di-Et-1-Naf
1-437	2-Et-3-Me-1-Naf
1-438	3-Et-2-Me-1-Naf
1-439	4-OMe-2-Me-1-Naf
1-440	4-OEt-2-Me-1-Naf
1-441	2-Me-4-OnPr-1-Naf
1-442	2-Me-4-(OCH_2-CC-Me)-1-Naf
1-443	4-(OCH_2-CC-Et)-2-Me-1-Naf
1-444	4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-2-Me-1-Naf
1-445	4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-2-Me-1-Naf
1-446	4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-2-Me-1-Naf
1-447	4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2-Me-1-Naf
1-448	4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-2-Me-1-Naf
1-449	4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-2-Me-1-Naf
1-450	2,3,4-tri-Me-1-Naf
1-451	2,3-di-Me-4-OMe-1-Naf
1-452	2,3-di-Me-4-OEt-1-Naf

80A

Com. No.	R^4
1-453	2,3-di-Me-4-OnPr-1-Naf
1-454	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3-di-Me-1-Naf
1-455	2,3-di-Me-4-(OCH_2-CC-Et)-1-Naf
1-456	2,3-di-Me-4-OCH_2(4-F-C_6H_4)-1-Naf
1-457	2,3-di-Me-4-OCH_2(3-F-C_6H_4)-1-Naf
1-458	2,3-di-Me-4-OCH_2(2-F-C_6H_4)-1-Naf
1-459	4-OCH_2(4-Cl-C_6H_4)-2,3-di-Me-1-Naf
1-460	4-OCH_2(3-Cl-C_6H_4)-2,3-di-Me-1-Naf
1-461	4-OCH_2(2-Cl-C_6H_4)-2,3-di-Me-1-Naf
1-462	4-Py
1-463	3-Py
1-464	2-Py
1-465	Ph(A)
1-466	Ph(B)
1-467	Ph(C)
1-468	Ph(D)
1-469	5-F-1-Naf
1-470	6-F-1-Naf
1-471	7-F-1-Naf
1-472	8-F-1-Naf
1-473	5-Cl-1-Naf
1-474	6-Cl-1-Naf
1-475	7-Cl-1-Naf

Com. No.	R^4
1-476	8-Cl-1-Naf
1-477	5-Br-1-Naf
1-478	6-Br-1-Naf
1-479	7-Br-1-Naf
1-480	8-Br-1-Naf
1-481	5-Me-1-Naf
1-482	6-Me-1-Naf
1-483	7-Me-1-Naf
1-484	8-Me-1-Naf
1-485	5-Et-1-Naf
1-486	6-Et-1-Naf
1-487	7-Et-1-Naf
1-488	8-Et-1-Naf
1-489	4-O(4-Me-C_6H_4)-1-Naf
1-490	4-O(3-Me-C_6H_4)-1-Naf
1-491	4-O(2-Me-C_6H_4)-1-Naf
1-492	2,4-di-Me-1-Naf
1-493	2,4-di-Et-1-Naf
1-494	2-Et-4-Me-1-Naf
1-495	4-Et-2-Me-1-Naf
1-496	2,3-di-F-1-Naf
1-497	2,4-di-F-1-Naf
1-498	2,5-di-F-1-Naf

Com. No.	R^4
1-499	2,6-di-F-1-Naf
1-500	2,7-di-F-1-Naf
1-501	2,8-di-F-1-Naf
1-502	3,4-di-F-1-Naf
1-503	3,5-di-F-1-Naf
1-504	3,6-di-F-1-Naf
1-505	3,7-di-F-1-Naf
1-506	3,8-di-F-1-Naf
1-507	4,5-di-F-1-Naf
1-508	4,6-di-F-1-Naf
1-509	4,7-di-F-1-Naf
1-510	4,8-di-F-1-Naf
1-511	5,7-di-F-1-Naf
1-512	2,3-di-Cl-1-Naf
1-513	2,4-di-Cl-1-Naf
1-514	2,5-di-Cl-1-Naf
1-515	2,6-di-Cl-1-Naf
1-516	2,7-di-Cl-1-Naf
1-517	2,8-di-Cl-1-Naf
1-518	3,4-di-Cl-1-Naf
1-519	3,5-di-Cl-1-Naf
1-520	3,6-di-Cl-1-Naf
1-521	3,7-di-Cl-1-Naf

Com. No.	R^4
1-522	3,8-di-Cl-1-Naf
1-523	4,5-di-Cl-1-Naf
1-524	4,6-di-Cl-1-Naf
1-525	4,7-di-Cl-1-Naf
1-526	4,8-di-Cl-1-Naf
1-527	5,7-di-Cl-1-Naf
1-528	2,3-di-Br-1-Naf
1-529	2,4-di-Br-1-Naf
1-530	2,5-di-Br-1-Naf
1-531	2,6-di-Br-1-Naf
1-532	2,7-di-Br-1-Naf
1-533	2,8-di-Br-1-Naf
1-534	3,4-di-Br-1-Naf
1-535	3,5-di-Br-1-Naf
1-536	3,6-di-Br-1-Naf
1-537	3,7-di-Br-1-Naf
1-538	3,8-di-Br-1-Naf
1-539	4,5-di-Br-1-Naf
1-540	4,6-di-Br-1-Naf
1-541	4,7-di-Br-1-Naf
1-542	4,8-di-Br-1-Naf
1-543	5,7-di-Br-1-Naf
1-544	3-F-2-Me-1-Naf

Com. No.	R^4
1-545	4-F-2-Me-1-Naf
1-546	5-F-2-Me-1-Naf
1-547	6-F-2-Me-1-Naf
1-548	7-F-2-Me-1-Naf
1-549	8-F-2-Me-1-Naf
1-550	3-Cl-2-Me-1-Naf
1-551	4-Cl-2-Me-1-Naf
1-552	5-Cl-2-Me-1-Naf
1-553	6-Cl-2-Me-1-Naf
1-554	7-Cl-2-Me-1-Naf
1-555	8-Cl-2-Me-1-Naf
1-556	3-Br-2-Me-1-Naf
1-557	4-Br-2-Me-1-Naf
1-558	5-Br-2-Me-1-Naf
1-559	6-Br-2-Me-1-Naf
1-560	7-Br-2-Me-1-Naf
1-561	8-Br-2-Me-1-Naf
1-562	2-Et-3-F-1-Naf
1-563	2-Et-4-F-1-Naf
1-564	2-Et-5-F-1-Naf
1-565	2-Et-6-F-1-Naf
1-566	2-Et-7-F-1-Naf
1-567	2-Et-8-F-1-Naf

Com. No.	R^4
1-568	3-Cl-2-Et-1-Naf
1-569	4-Cl-2-Et-1-Naf
1-570	5-Cl-2-Et-1-Naf
1-571	6-Cl-2-Et-1-Naf
1-572	7-Cl-2-Et-1-Naf
1-573	8-Cl-2-Et-1-Naf
1-574	3-Br-2-Et-1-Naf
1-575	4-Br-2-Et-1-Naf
1-576	5-Br-2-Et-1-Naf
1-577	6-Br-2-Et-1-Naf
1-578	7-Br-2-Et-1-Naf
1-579	8-Br-2-Et-1-Naf
1-580	2-Et-4-F-3-Me-1-Naf
1-581	2-Et-5-F-3-Me-1-Naf
1-582	2-Et-6-F-3-Me-1-Naf
1-583	2-Et-7-F-3-Me-1-Naf
1-584	2-Et-8-F-3-Me-1-Naf
1-585	4-Cl-2-Et-3-Me-1-Naf
1-586	5-Cl-2-Et-3-Me-1-Naf
1-587	6-Cl-2-Et-3-Me-1-Naf
1-588	7-Cl-2-Et-3-Me-1-Naf
1-589	8-Cl-2-Et-3-Me-1-Naf
1-590	4-Br-2-Et-3-Me-1-Naf

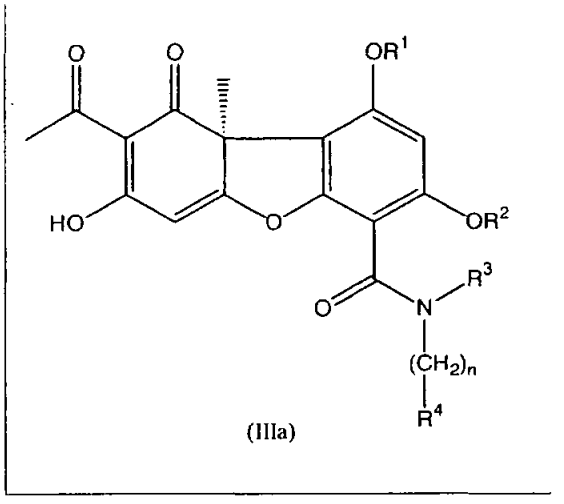
810

Com. No.	R^4
1-591	5-Br-2-Et-3-Me-1-Naf
1-592	6-Br-2-Et-3-Me-1-Naf
1-593	7-Br-2-Et-3-Me-1-Naf
1-594	8-Br-2-Et-3-Me-1-Naf
1-595	2,5-di-Me-1-Naf
1-596	2,6-di-Me-1-Naf
1-597	2,7-di-Me-1-Naf
1-598	2,8-di-Me-1-Naf
1-599	2-Et-5-Me-1-Naf
1-600	2-Et-6-Me-1-Naf
1-601	2-Et-7-Me-1-Naf
1-602	2-Et-8-Me-1-Naf
1-603	3,4-di-F-2-Me-1-Naf
1-604	3,5-di-F-2-Me-1-Naf
1-605	3,6-di-F-2-Me-1-Naf
1-606	3,7-di-F-2-Me-1-Naf
1-607	3,8-di-F-2-Me-1-Naf
1-608	4,5-di-F-2-Me-1-Naf
1-609	4,6-di-F-2-Me-1-Naf
1-610	4,7-di-F-2-Me-1-Naf
1-611	4,8-di-F-2-Me-1-Naf
1-612	5,6-di-F-2-Me-1-Naf
1-613	5,7-di-F-2-Me-1-Naf

Com. No.	R^4
1-614	5,8-di-F-2-Me-1-Naf
1-615	6,7-di-F-2-Me-1-Naf
1-616	6,8-di-F-2-Me-1-Naf
1-617	7,8-di-F-2-Me-1-Naf
1-618	3,4-di-F-2-Et-1-Naf
1-619	3,5-di-F-2-Et-1-Naf
1-620	3,6-di-F-2-Et-1-Naf
1-621	3,7-di-F-2-Et-1-Naf
1-622	3,8-di-F-2-Et-1-Naf
1-623	4,5-di-F-2-Et-1-Naf
1-624	4,6-di-F-2-Et-1-Naf
1-625	4,7-di-F-2-Et-1-Naf
1-626	4,8-di-F-2-Et-1-Naf
1-627	5,6-di-F-2-Et-1-Naf
1-628	5,7-di-F-2-Et-1-Naf
1-629	5,8-di-F-2-Et-1-Naf
1-630	6,7-di-F-2-Et-1-Naf
1-631	6,8-di-F-2-Et-1-Naf
1-632	7,8-d1-F-2-Et-1-Naf
1-633	2-Et-4-F-6-Me-1-Naf
1-634	2-Et-5-F-6-Me-1-Naf
1-635	2-Et-7-F-6-Me-1-Naf
1-636	2-Et-8-F-6-Me-1-Naf

Com. No.	R^4
1-637	2-Et-4-F-7-Me-1-Naf
1-638	2-Et-5-F-7-Me-1-Naf
1-639	2-Et-6-F-7-Me-1-Naf
1-640	2-Et-8-F-7-Me-1-Naf
1-641	2-Me-5,6,7-tri-F-1-Naf
1-642	2-Me-5,6,7-tri-Cl-1-Naf
1-643	2-Et-5,6,7-tri-F-1-Naf
1-644	2-Et-5,6,7-tri-Cl-1-Naf

Tabla 2



(IIIa)

Com. No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-1	H	H	H	1	C_6H_5
2-2	H	H	H	1	1-Naf
2-3	H	H	H	1	2-Me-1-Naf

Com. No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-4	H	H	H	1	2-Et-1-Naf
2-5	H	H	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-6	H	Me	Me	1	C_6H_5
2-7	H	Me	H	2	C_6H_5
2-8	H	Me	Me	2	C_6H_5
2-9	H	Me	Me	1	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-10	H	Me	H	2	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-11	H	Me	Me	2	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-12	H	Me	Me	1	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-13	H	Me	H	2	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-14	H	Me	Me	2	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-15	H	Me	Me	1	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-16	H	Me	H	2	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-d-Me-C_6H_2
2-17	H	Me	1	2	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-18	H	Me	Me	1	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-19	H	Me	H	2	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-20	H	Me	Me	2	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-21	H	Me	Me	1	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-22	H	Me	H	2	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-23	H	Me	Me	2	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-24	H	Me	Me	1	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-25	H	Me	H	2	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

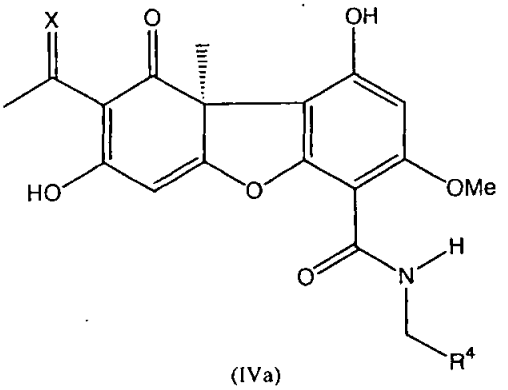
Com. No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-26	H	Me	Me	2	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-27	H	Me	Me	1	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-28	H	Me	H	2	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-29	H	Me	Me	2	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-30	H	Me	Me	1	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-31	H	Me	H	2	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-32	H	Me	Me	2	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-33	H	Me	Me	1	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-34	H	Me	H	2	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-35	H	Me	Me	2	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-36	H	Me	Me	1	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-37	H	Me	H	2	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-38	H	Me	Me	2	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-39	H	Me	Me	1	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-40	H	Me	H	2	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-41	H	Me	Me	2	4-NHCONH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
2-42	H	Me	Me	1	1-Naf
2-43	H	Me	H	2	1-Naf
2-44	H	Me	Me	2	1-Naf
2-45	H	Me	Me	1	2-F-1-Naf
2-46	H	Me	H	2	2-F-1-Naf
2-47	H	Me	Me	2	2-F-1-Naf
					2-Cl-1-Naf

Com. No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-48	H	Me	Me	1	2-Cl-1-Naf
2-49	H	Me	H	2	2-Cl-1-Naf
2-50	H	Me	Me	2	2-Me-1-Naf
2-51	H	Me	Me	1	2-Me-1-Naf
2-52	H	Me	H	2	2-Me-1-Naf
2-53	H	Me	Me	2	2-Et-1-Naf
2-54	H	Me	Me	1	2-Et-1-Naf
2-55	H	Me	H	2	2-Et-1-Naf
2-56	H	Me	Me	2	3-Me-1-Naf
2-57	H	Me	Me	1	3-Me-1-Naf
2-58	H	Me	H	2	3-Me-1-Naf
2-59	H	Me	Me	2	4-Me-1-Naf
2-60	H	Me	Me	1	4-Me-1-Naf
2-61	H	Me	H	2	4-Me-1-Naf
2-62	H	Me	Me	2	2-Et-3-Me-1-Naf
2-63	H	Me	Me	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-64	H	Me	H	2	2-Et-3-Me-1-Naf
2-65	H	Me	Me	2	C_6H_5
2-66	H	Et	Me	1	1-Naf
2-67	H	Et	H	1	2-Me-1-Naf
2-68	H	Et	H	1	2-Et-1-Naf
2-69	H	Et	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf

Com. No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-70	H	Et	H	1	C_6H_5
2-71	H	CHF_2	H	1	1-Naf
2-72	H	CHF_2	H	1	2-Me-1-Naf
2-73	H	CHF_2	H	1	2-Et-1-Naf
2-74	H	CHF_2	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-75	H	CHF_2	H	1	C_6H_5
2-76	Me	H	H	1	1-Naf
2-77	Me	H	H	1	2-Me-1-Naf
2-78	Me	H	H	1	2-Et-1-Naf
2-79	Me	H	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-80	Me	H	H	1	C_6H_5
2-81	Me	Me	H	1	1-Naf
2-82	Me	Me	H	1	2-Me-1-Naf
2-83	Me	Me	H	1	2-Et-1-Naf
2-84	Me	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-85	Me	Me	H	1	C_6H_5
2-86	Et	Me	H	1	1-Naf
2-87	Et	Me	H	1	2-Me-1-Naf
2-88	Et	Me	H	1	2-Et-1-Naf
2-89	Et	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-90	Et	Me	H	1	C_6H_5
2-91	Et	Et	H	1	1-Naf

Com. No.	R^1	R^2	R^3	n	R^4
2-92	Et	Et	H	1	2-Me-1-Naf
2-93	Et	Et	H	1	2-Et-1-Naf
2-94	Et	Et	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-95	Et	Et	H	1	C_6H_5
2-96	Pr	Me	H	1	1-Naf
2-97	Pr	Me	H	1	2-Me-1-Naf
2-98	Pr	Me	H	1	2-Et-1-Naf
2-99	Pr	Me	H	1	2-Et-3-Me-1-Naf
2-100	Pr	Me	H	1	

Tabla 3



(IVa)

Com. No.	X	R^4
3-1	MeO-N=	C_6H_5
3-2	MeO-N=	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2

Com. No.	X	R^4
3-3	MeO-N=	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-4	MeO-N=	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-5	MeO-N=	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-6	MeO-N=	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-7	MeO-N=	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-8	MeO-N=	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-9	MeO-N=	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-10	MeO-N=	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-11	MeO-N=	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-12	MeO-N=	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-13	MeO-N=	4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-14	MeO-N=	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-15	MeO-N=	1-Naf
3-16	MeO-N=	2-F-1-Naf
3-17	MeO-N=	2-Cl-1-Naf
3-18	MeO-N=	2-Me-1-Naf
3-19	MeO-N=	2-Et-1-Naf
3-20	MeO-N=	3-Me-1-Naf
3-21	MeO-N=	4-Me-1-Naf
3-22	MeO-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-23	EtO-N=	1-Naf
3-24	EtO-N=	2-Me-1-Naf

Com. No.	X	R^4
3-25	EtO-N=	2-Et-1-Naf
3-26	EtO-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-27	PrO-N=	1-Naf
3-28	PrO-N=	2-Me-1-Naf
3-29	PrO-N=	2-Et-1-Naf
3-30	PrO-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-31	$H_2C=CH-CF_2O-N=$	C_6H_5
3-32	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-33	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-34	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-35	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-36	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-37	$H_2C-CH-CH_2O-N=$	4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-38	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-39	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-$NHSO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-40	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-41	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-42	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-$NHCO_2$(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2
3-43	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-44	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H
3-45	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	1-Naf
3-46	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-F-1-Naf

Com. No.	X	R^4
3-47	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Cl-1-Naf
3-48	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Me-1-Naf
3-49	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	2-Et-1-Naf
3-50	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	3-Me-1-Naf
3-51	$H_2C=CH-CH_2O-N=$	4-Me-1-Naf
3-52	$H_2C-CH-CH_2O-N=$	2-Et-3-Me-1-Naf
3-53	$H-CC-CH_2O-N=$	C_6H_5
3-54	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-55	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-S(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-56	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-CH_2O(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-57	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-OCH_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-58	$H-CC-CH_2O-N$	$4-CH_2S(2,4-di-Cl-C_6H3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-59	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-CO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-60	$H-CC-CH_2O-N$	$4-NHCO(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-61	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHSO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-62	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-O(C=O)NH(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-63	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-64	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-NHCO_2(2,4-di-Cl-C_6H_3)-2,6-di-Me-C_6H_2$
3-65	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-OH-2,3,6-tri-Me-C_6H$
3-66	$H-CC-CH_2O-N=$	$4-(OCH_2-CC-Me)-2,3,6-tri-Me-C_6H$
3-67	$H-CC-CH_2O-N=$	1-Naf
3-68	$H-CC-GH_2O-N=$	2-F-1-Naf

Com. No.	X	R^4
3-69	H-CC-CH_2O-N=	2-Cl-1-Naf
3-70	H-CC-CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-71	H-CC-CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-72	H-CC-CH_2O-N=	3-Me-1-Naf
3-73	H-CC-CH_2O-N=	4-Me-1-Naf
3-74	H-CC-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-75	Me-CC-CH_2O-N=	1-Naf
3-76	Me-CC-CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-77	Me-CC-CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-78	Me-CC-C_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-79	cPr-CH_2O-N=	1-Naf
3-80	cPr-CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-81	cPr-CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-82	cPr-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-83	Ph-CH_2O-N=	1-Naf
3-84	Ph-CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-85	Ph-CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-86	Ph-CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-87	$HOCH_2CH_2O$-N=	1-Naf
3-88	$HOCH_2CH_2O$-N=	2-Me-1-Naf
3-89	$HOCH_2CH_2O$-N=	2-Et-1-Naf
3-90	$HOCH_2CH_2O$-N	2-Et-3-Me-1-Naf

Com. No.	X	R^4
3-91	HO(C=O)CH_2O-N=	1-Naf
3-92	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-93	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-94	HO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-95	Me(C=O)CH_2O-N=	1-Naf
3-96	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-97	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-98	Me(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-99	MeO(C=O)CH_2O-N=	1-Naf
3-100	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Me-1-Naf
3-101	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-1-Naf
3-102	MeO(C=O)CH_2O-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-103	Me-N=	1-Naf
3-104	Me-N=	2-Me-1-Naf
3-105	Me-N=	2-Et-1-Naf
3-106	Me-N=	2-Et-3-Me-1-Naf
3-107	$PhCH_2$-N=	1-Naf
3-108	$PhCH_2$-N=	2-Me-1-Naf
3-109	$PhCH_2$-N=	2-Et-1-Naf
3-110	$PhCH_2$-N=	2-Et-3-Me-1-Naf

En las Tablas 1 a 3, un compuesto preferible es un compuesto en número, 1-1, 1-5, 1-12, 1-23, 1-26, 1-30, 1-36,

323

1-40, 1-61, 1-64, 1-66, 1-68, 1-71, 1-73, 1-75, 1-76, 1-77, 1-80, 1-81, 1-87, 1-88, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-97, 1-98, 1-105, 1-106, 1-109, 1-111, 1-112, 1-115, 1-116, 1-118, 1-119, 1-121, 1-123, 1-131, 1-132, 1-134, 1-135, 1-138, 1-139, 1-142, 1-143, 1-147, 1-149, 1-156, 1-157, 1-159, 1-162, 1-163, 1-164, 1-166, 1-169, 1-172, 1-173, 1-174, 1-176, 1-177, 1-183, 1-190, 1-191, 1-192, 1-196, 1-197, 1-199, 1-201, 1-202, 1-203, 1-204, 1-205, 1-206, 1-207, 1-209, 1-210, 1-211, 1-212, 1-213, 1-214, 1-222, 1-223, 1-225, 1-228, 1-231, 1-240, 1-261, 1-268, 1-269, 1-270, 1-272, 1-275, 1-276, 1-281, 1-284, 1-287, 1-319, 1-335, 1-339, 1-347, 1-349, 1-353, 1-361, 1-365, 1-401, 1-403, 1-404, 1-406, 1-407, 1-408, 1-409, 1-410, 1-412, 1-413, 1-414, 1-419, 1-420, 1-421, 1-422, 1-423, 1-424, 1-425, 1-426, 1-428, 1-429, 1-430, 1-431, 1-432, 1-433, 1-434, 1-435, 1-436, 1-437, 1-438, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-443, 1-444, 1-445, 1-446, 1-447, 1-448, 1-449, 1-450, 1-453, 1-454, 1-455, 1-456, 1-457, 1-458, 1-459, 1-460, 1-461, 1-465, 1-469, 1-470, 1-471, 1-472, 1-474, 1-475, 1-476, 1-481, 1-482, 1-483, 1-484, 1-492, 1-493, 1-494, 1-496, 1-497, 1-498, 1-499, 1-500, 1-501, 1-544, 1-546, 1-548, 1-550, 1-551, 1-552, 1-553, 1-554, 1-555, 1-562, 1-563, 1-564, 1-565, 1-566, 1-567, 1-568, 1-569, 1-570, 1-571, 1-572, 1-573, 1-580, 1-581, 1-582, 1-583, 1-584, 1-595, 1-596, 1-597, 1-598, 1-599, 1-600, 1-601, 1-602, 2-68, 2-73, 2-89, 2-94, 2-98, 2-99, 3-2, 3-5, 3-14, 3-18, 3-24, 3-28, 3-39, 3-44, 3-48, 3-70, 3-76, 3-80, 3-84, 3-96, 3-100, 3-104 ó 3-108,

824

un compuesto más preferible es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuestos No. 1-64),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(mesitilmetil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuestos No. 1-66),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,4,6-trietilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-68),

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto número 1-76),

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi) bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-77),

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,6-dimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-81),

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil] amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-92),

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)

sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-93),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-116),

(9aS)-8-acetil-N-(2-etil-3,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-119),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-121),

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-134),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-135),

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-139),

(9aS)-8-acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-149),

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-

tetrametilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-172),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetrametil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-173),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-199),

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-203),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-cloro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-204),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-210),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-213),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-butil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-222),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-butil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo

[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-223),

(9aS)-8-acetil-N-{[(2-(difluorometil)-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-228),

(9aS)-8-acetil-N-[(4-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-281),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(but-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-284),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-287),

metil-4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil} amino)metil}-2-naftoato (compuesto No. 1-319),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-fenoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-403),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-407),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-408),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-clorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-409),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-414),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-419),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-420),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-421),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-423),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-424),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-{[4-trifluorometil)bencil]oxi}-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-426),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-

329

naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-429),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-cloro-4-fluorobencil) oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-431),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-({4-[(fenilsulfonil)amino]-1-naftil}metil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-433),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-435),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-437),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-442),

(9aS)-8-acetil-N-{[2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-443),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-444),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-446),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-448),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-450),

(9aS)-8-acetil-N-[(2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-453),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-454),

(9aS)-8-acetil-N-{[2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-455),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-492),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-494),

(9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 2-68),

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 2-73),

(9aS)-N-[4-but-2-iniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-14),

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-18),

(9aS)-[(1E)-N-etoxietanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-24),

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxietanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-28),

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-39),

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-48),

(9aS)-8-[(1E)-N-(ciclopropilmetoxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-80) o

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-N-metiletanoimidoil]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-104), y

un compuesto aún más preferible es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-76),

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi) bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-77),

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil] amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-92),

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil) sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-93),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]

furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-116),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-121),

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-134),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-135),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-199),

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-203),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-210),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-213),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-407),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-408),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-414),

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-419),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-420),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-421),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-424),

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-429),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-435),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-

835

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-437),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-450),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-492),

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 2-73),

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-18), o

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto No. 3-39).

En la Tabla 1, un compuesto preferido es un compuesto No. 1-492, 1-494, 1-545, 1-546, 1-547, 1-548, 1-549, 1-551, 1-553, 1-554, 1-557, 1-563, 1-566, 1-567, 1-572, 1-597, 1-613, 1-615, 1-628, 1-630, 1-631, 1-632, 1-637, 1-641 ó 1-643,

un compuesto aún más preferible es

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-492),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-494),

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-545),

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-548),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-563),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-566),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-567),

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-572),

(9aS)-8-acetil-N-[(2,7-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-

dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-597),

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-613),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-628),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-630),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-631),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-632),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-637),

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-641) o

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,6,7-trifluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-643), y

un compuesto aún más preferible es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-545),

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-548),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-563),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-566),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-567),

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-572),

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-613),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)

metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-628),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-630),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-631),

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-632) o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto No. 1-641)

El derivado de cercosporamida tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo tiene un excelente efecto hipoglicémico y se puede usar como una medicina para tratamiento y/o prevención de diabetes (en particular, diabetes tipo II).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

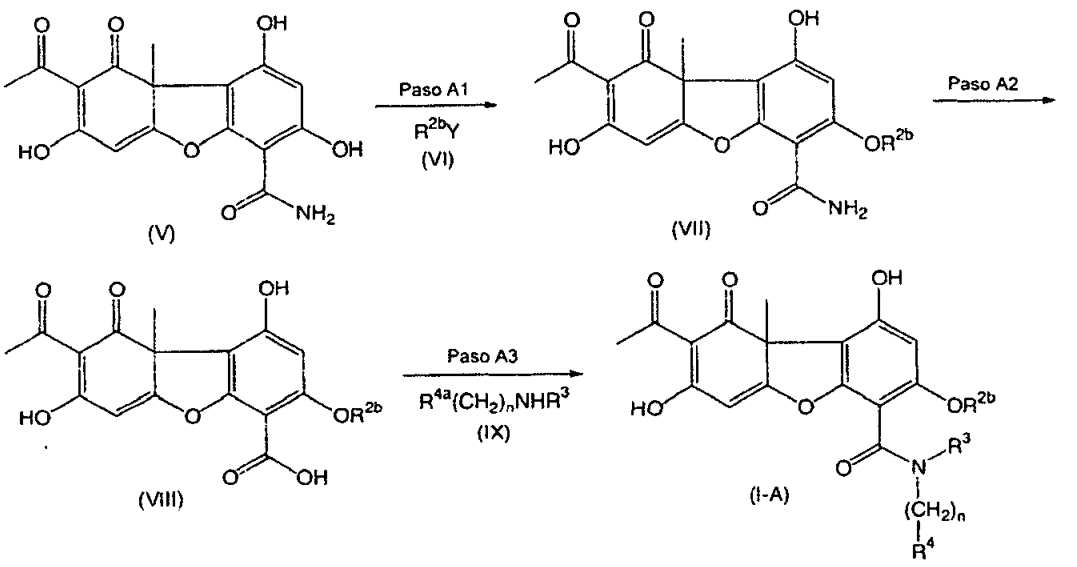
La Figura 1 muestra un cromatograma obtenido durante el análisis por HPLC de cercosporamida obtenida de un caldo fermentado de Lachnum fuscescens SANK 19096.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Un compuesto que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención se puede producir de acuerdo conl método descrito a continuación.

El método A es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-A).

Método A



En la presente invención, R^3, R^4 y n son como se definen anteriormente, R^{2b} representa un grupo C_1-C_6alquilo o un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, R^{4a} representa el mismo grupo como R^4 excepto que el grupo amino, el grupo hidroxilo y/o el grupo carboxilo contenido en R^4 como un sustituyente es un grupo amino, hidroxilo y/o carboxilo que puede estar

protegido, y Y representa un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilsulfoniloxi, un grupo C_1-C_6alcoxisulfoniloxi o un grupo C_1-C_{10}arilsulfoniloxi (de manera preferente, un átomo de halógeno, de manera más preferente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y de manera aún más preferente un átomo de bromo o un átomo de yodo).

El grupo protector del "grupo amino que se puede proteger", "grupo hidroxi que se puede proteger" y "grupo carboxilo que se puede proteger" como se define anteriormente para R^{4a} se refiere a un grupo protector que se puede escindir por un método químico tales como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis y representa un grupo protector usado en general en la química de síntesis orgánica (ver T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999, por ejemplo).

El "grupo protector" para el "grupo hidroxi que puede estar protegido" como se define anteriormente para R^{4a} no se limita de manera particular en tanto que sea un grupo protector para un grupo hidroxi usado en el campo de química de síntesis orgánica; el grupo protector es el mismo como el "grupo protector general para un éster de un grupo hidroxi", a manera de ejemplo.

El "grupo protector" para el "grupo carboxilo que se puede proteger" como se define anteriormente para R^{4a} no se

limita de manera particular en tanto que sea un grupo protector para un grupo carboxilo usado en el campo de química de síntesis orgánica; el grupo protector es un "grupo protector general para un éster de un grupo carboxilo", por ejemplo, y es de manera preferente el "grupo C_1-C_6alquilo" mencionado anteriormente; el "grupo C_2-C_6alquenilo" mencionado anteriormente; el "grupo C_2-C_6alquenilo" mencionado anteriormente; el "grupo C_1-C_6alquilo halogenado" mencionado anteriormente; un "grupo C_1-C_6alquilo" hidroxi tales como 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3,4-dihidroxibutilo, o 4-hidroxibutilo; un "grupo C_2-C_7alquilcarbonil-C_1-C_6alquilo" tales como acetilmetilo; el "grupo aralquilo" mencionado anteriormente; o el "grupo sililo" mencionado anteriormente, y de manera más preferente un grupo C_1-C_6alquilo o un grupo aralquilo.

El "grupo protector" para el "grupo amino que se puede proteger" como se define anteriormente para R^{4a} no se limita de manera particular en tanto que sea un grupo protector para un grupo amino usado en el campo de química de síntesis orgánica; el grupo protector es el mismo; "grupo alquilcarbonilo"; "grupo arilcarbonilo"; "grupo alcoxicarbonilo"; "grupo alqueniloxicarbonilo"; "grupo aralquiloxicarbonilo"; "grupo sililo" ó "grupo aralquilo" como en el "grupo protector general para un éster de un grupo hidroxi" mencionado anteriormente o un "grupo metileno

sustituido que forma una base de Schiff" tales como N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno o (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, por ejemplo, y es de manera preferente un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo o un grupo alcoxicarbonilo, y de manera más preferente un grupo alcoxicarbonilo.

Paso A1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la Fórmula general (VII).

(i) El caso donde un compuesto que tiene la fórmula general (VI) es un sólido o líquido.

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar una micotoxina conocida, la cercosporamida (V) [Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol 56, p.909-910, por ejemplo] aislada del ambiente natural con un compuesto que tiene la fórmula general (VI) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente como un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de una base en una atmósfera de argón o nitrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un

cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, y triamidahexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol y dimetoxietano; sulfóxidos tales como sulfóxido de metilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; acetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitros tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, sulfóxido o nitrilo y de manera más preferente, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; y bases organometálicas tales como butillitio, isopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio. La base es de manera preferente un carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino o base organometálica, y de manera más preferente carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

La temperatura de reacción en este caso varía dependiendo del compuesto del material de inicio, el solvente inerte usado es similar, pero usualmente es 0°C a 100°C, y de manera preferente de 20°C a 80°C.

El tiempo de reacción en este caso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 1 hora a 96 horas, y de manera preferente de 2 horas a 72 horas.

<u>(ii) El caso donde un compuesto que tiene la fórmula general (VI) es un gas</u>

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar cercosporamida (V) con un compuesto que tiene la fórmula general (VI) que es un compuesto conocido o se obtiene

fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de una base en una atmósfera de argón o nitrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidona y triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol y metoxietano; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitros tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de

manera preferente un éter, nitrilo, cetona o hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente diclorometano o 1,2-dicloretano. El solvente mezclado con agua, (cuya relación de mezclado sea 1:100 a 100:1, de manera preferente 1:10 a 10:1) se puede usar como sea necesario.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio. La base es manera preferente un carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino e hidróxido de metal alcalino, de manera más preferente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de material de inicio, el solvente inerte usado es similar, pero usualmente es 0°C a 80°C, y de manera preferente 10°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de material de inicio, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción es similar, pero usualmente es 1 hora a 96 horas, y de manera preferente de 2 horas a 72 horas.

Paso A2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (VIII).

Este paso es un paso de hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (VII) con nitrito de sodio en un solvente inerte en la presencia de ácido sulfúrico y se lleva a cabo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, 1995, Vol. 60, p. 7739-7746, a manera de ejemplo.

El solvente de reacción usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos de solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un hidrocarburo, éter o nitrilo, y de manera más preferente dioxano o acetonitrilo. Un solvente mezclado con el agua (cuya relación de mezclado sea 1:100 a 100:1, y de manera preferente 1:2 a 2:1) se puede usar como sea necesario.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto en el material de inicio, el

solvente inerte usado es similar, pero usualmente es -5°C a 80°C, de manera preferente de 0°C a 40°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto del material de inicio, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción es similar, pero usualmente es 1 hora a 24 horas, y de manera preferente de 2 horas a 10 horas.

Paso A3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-A) y consiste de (i) a (ii).

(i) Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (VIII) con un compuesto que tiene la fórmula general (IX) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de un agente condensador y en la presencia o ausencia de una base.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona,

N-metilpirrolidona, y triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; compuestos nitros tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, éter o hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano.

Los ejemplos del agente de condensación usado en este paso incluyen anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P), diciclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), cloroformiato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), cianuro de dietilfosforilo (DEPC) y difenilfosforil-azida (DPPA). El agente condensador puede estar presente junto con 1-hidroxibenzotriazol como sea necesario y es de manera preferente EDCI.

Los ejemplos de la base usada en estos ejemplos

incluyen N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La base es de manera preferente trietilamina, diisopropilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado es similar, pero usualmente es -10°C a 100°C, de manera preferente 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es de 1 hora a 48 horas, y de manera preferente de 2 horas a 24 horas.

<u>(ii) Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto obtenido en (i) anterior con una base en un solvente inerte</u>

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un

cierto grado. Los ejemplos de solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; agua; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente tetrahidrofurano, dioxano, agua o un solvente mezclado de los mismos. Un solvente mezclado con agua tiene una relación de mezclado de 1:100 a 100:1, y de manera preferente 1:10 a 10:1.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y bicarbonato de litio; hidróxidos de metales alcalinos tales como etóxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, y metóxido de litio. La base de manera preferente un carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino y de manera más preferente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -10°C a 100°C y de manera

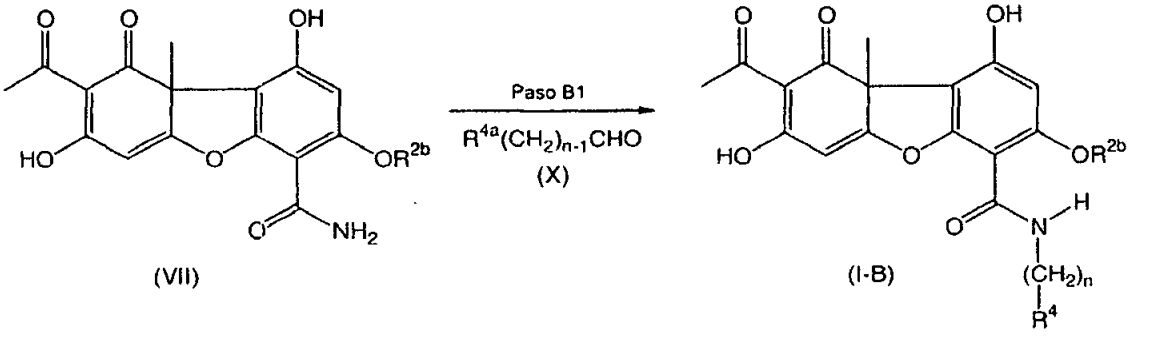
preferente a 0°C a 40°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 72 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

La reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a} se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior. La reacción de desprotección se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido (tales como el método descrito en Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1999, A Wiley-Interscience Publication).

El método B es un método para producir un compuesto que tiene la Fórmula general (I-B).

Método B



En la presente invención, R^4, R^{2b}, R^{4a} y n son como se definen anteriormente.

854

Paso B1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-B).

Este paso es un paso para hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (VII) obtenido en el Paso A1 anterior del Método A con un compuesto que tiene la fórmula general (X) con un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio o como un método similar a un método conocido y un hidrosilano en un solvente inerte en la presencia de un ácido, y se lleva a cabo de acuerdo con un método descrito en Tetrahedron Lett. 1999, Vol. 40, p.2295-2298, a manera de ejemplo.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permite que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; éteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como

355

benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un nitrilo, hidrocarburo halogenado o hidrocarburo aromático, y de manera más preferente acetonitrilo, diclorometano o tolueno.

Los ejemplos del ácido usado en este ejemplo incluyen ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoroacético; ácido de Lewis tales como cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; y resinas de intercambio iónico ácidas. El ácido es de manera preferente un ácido carboxílico, y de manera más preferente ácido trifluoroacético.

El hidrosilano usado en este paso es triclorosilano, trimetilsilano, trietilsilano, tributilsilano, etildimetilsilano, dietilmetilsilano o t-butildimetilsilano, y de manera preferente trietilsilano.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado o similar, pero usualmente es 0°C a 120°C y es de manera preferente a 10°C a 110°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 1 hora a

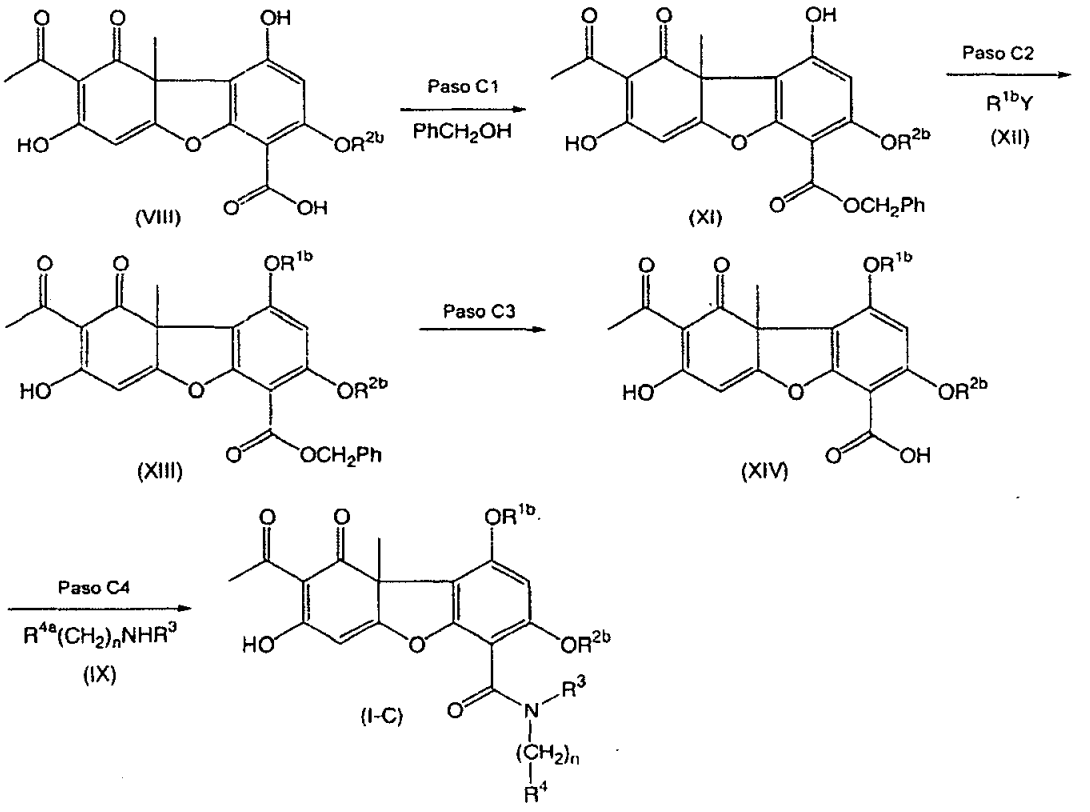
856

72 horas, y de manera preferente 4 horas a 48 horas.

La reacción de desprotección del grupo protector del grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a} se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior.

El método C es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-C).

Método C



En la presente invención, R^3, R^4, R^{2b}, R^{4a}, Y y n son como se definen anteriormente, y R^{1b} representa un grupo C_1-C_6alquilo.

857

Paso C1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XI).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (VIII) obtenido en el Paso A2 anterior del Método A con alcohol bencílico en un solvente inerte en la presencia de una base y un agente condensador.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamia, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, y triamidahexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; sulfóxidos tales como sulfóxido de metilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitros tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburos

halogenados tales como diclometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida o éter, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano.

Los ejemplos de la base usada en este ejemplo incluyen N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazobicilo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),

La base es de manera preferente trietilamina, diisopropiletilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

Los ejemplos del agente condensador usado en este ejemplo incluyen anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P), diciclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), cloroformiato de isobutilo (BCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), cianuro de dietilfosforilo (DEPC) y difenilfosforil-azida (DPPA). El agente condensador es de manera preferente DCCD o EDCI, de manera más preferente EDCI.

859

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -20°C y 100°C, y de manera preferente de -10°C a 40°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

Paso C2

Este paso es para producir un paso que tiene la fórmula general (XIII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XI) con un compuesto que tiene la fórmula general (XII) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente en un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar o un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de un solvente en una atmósfera de argón o nitrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroina; amidas tales como formamida, N,N-

dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, y triamidahexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; sulfóxidos tales como sulfóxido de metilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida o éter, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; y bases organimetálicas tales como butil-

861

litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio. La base es de manera preferente un hidruro de metal alcalino, de manera más preferente hidruro de sodio o hidruro de potasio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -20°C a 100°C, de manera preferente a -10°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es de 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

Paso C3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XIV).

Este paso se lleva a cabo al reducir el compuesto que tiene la fórmula general (XXIII) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico,

tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un éter, alcohol o éster, de manera más preferente tetrahidrofurano o acetato de etilo. Se puede usar como sea necesario un solvente mezclado con agua (cuya relación de mezclado es 1:100 a 100:1, y de manera preferente 1:10 a 10:1).

El catalizador de paladio usado en este paso es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es de manera preferente carbono activo con paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), acetilacetona-paladio (II), sulfuro de paladio (II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tris(dibenciliden)dipaladio (0),

tetraquis(acetonitrilo)paladio (II) tetrafluoroborato o un dímero de cloruro de arilo-paladio, y de manera más preferente carbón activo con paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de material de inicio, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 0°C a 80°C y de manera preferente de 10°C a 60°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es de 0.1 horas a 48 horas, de manera preferente 0.5 horas a 24 horas.

Paso C4

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-C) y consiste de (i) a (ii).

(i) Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en (i) del Paso A3 anterior del Método A al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XIV) con un compuesto que tiene la fórmula general (IX) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de un agente condensador.

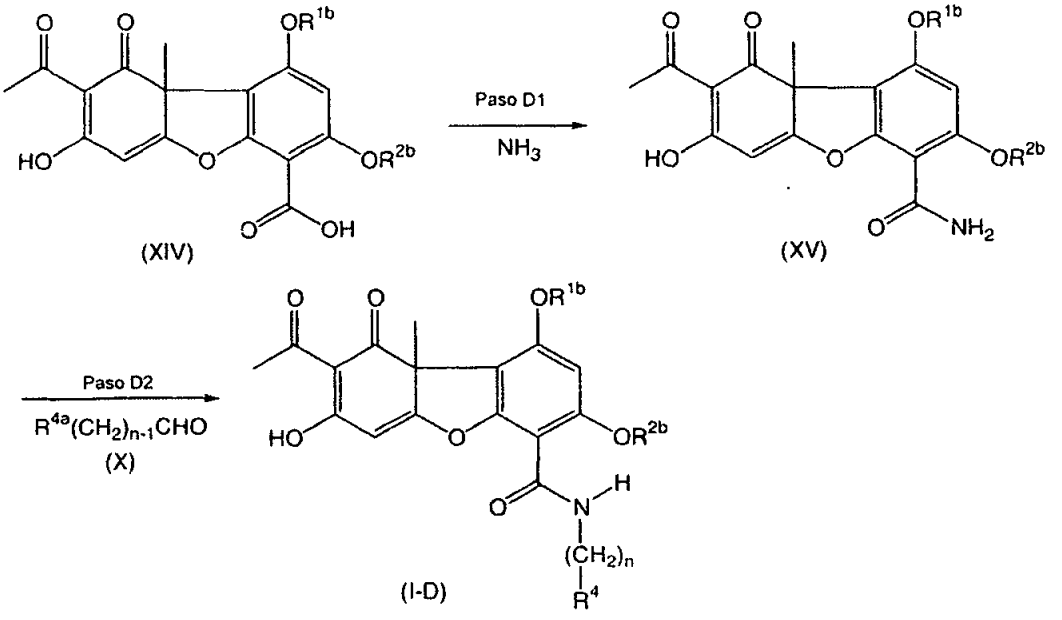
(ii) Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en (ii) del Paso A3 anterior del Método A al hacer

reaccionar el compuesto obtenido en (i) anterior en una base en un solvente inerte.

La reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a} se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior.

El método D es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-D).

Método D



En la presente invención, R^4, R^{1b}, R^{2b}, R^{4a} y n son como se define anteriormente.

Paso D1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XV).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XIV) obtenido en el Paso C3 anterior del Método C con amoniaco en un solvente inerte en la presencia de un agente condensador y en la presencia o ausencia de una base.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, y triamidahexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; nitrilos tales como acetonitrilo, e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; hidrocarburos halogenados tales como diclometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como

benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, éter o alcohol, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano ó i-propanol.

Los ejemplos del agente condensador en este paso incluyen anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P), diciclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), cloroformiato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), cianuro de dietilfosforilo (DEPC) y difenilfosforil-azida (DPPA). El agente condensador puede estar presente junto con 1-hidroxibenzotriazol como sea necesario y es de manera preferente DCCD o EDCI, y de manera más preferente EDCI.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La base es de manera preferente trietilamina, diisopropilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

El amoniaco usado en este paso es amoniaco acuoso,

gas de amoniaco o una solución de amoniaco en isopropanol, por ejemplo, de manera preferente una solución de amoniaco en isopropanol.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -20°C a 80°C, y de manera preferente 0°C a 60°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es de 0.2 horas a 12 horas, y de manera preferente 0.5 horas a 6 horas.

Paso D2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-D).

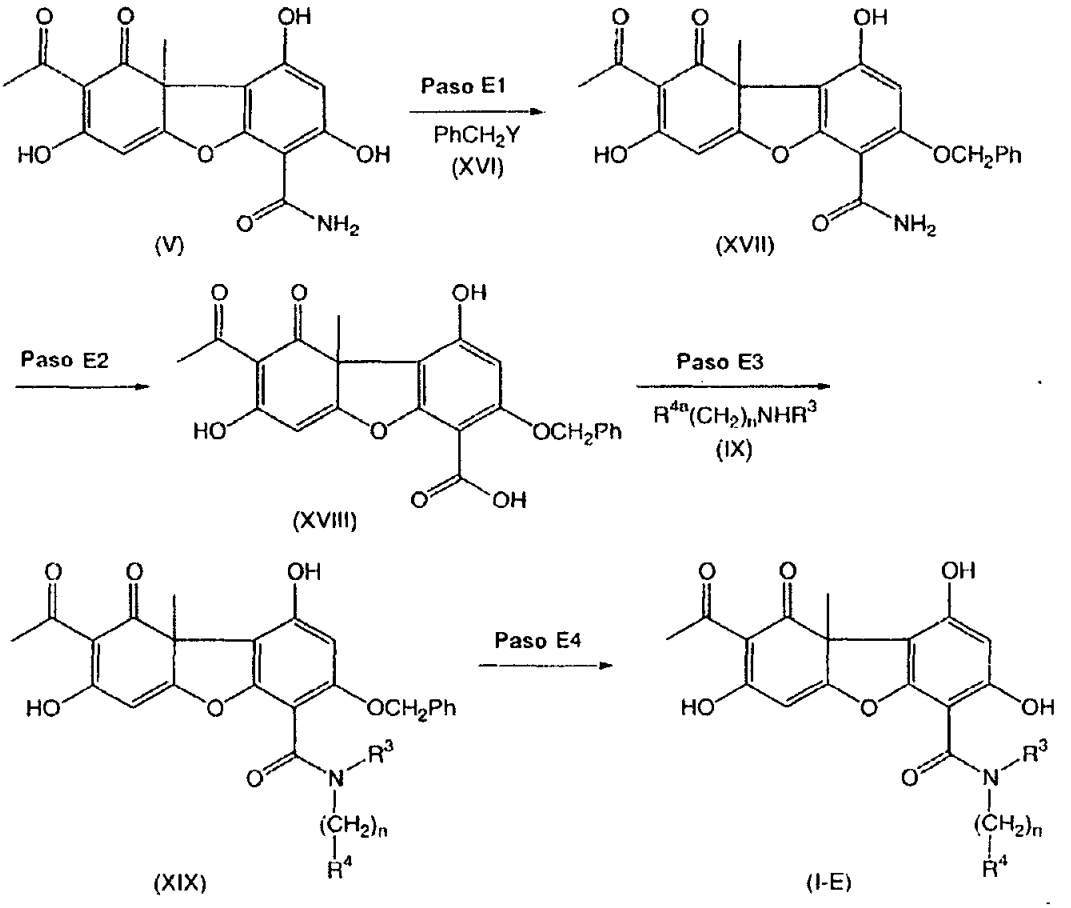
Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso B1 anterior del Método B al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XV) con un compuesto que tiene la fórmula general (X) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido e hidrosilano en un solvente inerte en la presencia de un ácido.

La reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a}

se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior.

El Método E es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-E).

Método E



En la presente invención, R^3, R^4, R^{4a}, Y, y n son como se definen anteriormente.

869

Paso E1

Este paso es un paso para producir un compuesto (XVII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar una micotoxina conocida, la cercosporamida (V) [Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol. 56, p. 909-910, por ejemplo] aislada del ambiente natural con un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar o un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de una base en una atmósfera de argón o nitrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoporona

870

y ciclohexanona; compuestos nitro tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, sulfóxido o nitrilo, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; y bases organometálicas tales como butil-litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio. La base es de manera preferente un carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino o base organometálica, y de manera más preferente carbonato de sodio, carbonato de

potasio o carbonato de cesio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de material de inicio, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 100°C, y de manera preferente 20°C a 80°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto del material de inicio, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 1 hora a 96 horas, y de manera preferente 2 horas a 72 horas.

Paso E2

Este paso es un paso para producir un compuesto (XVIII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el paso A2 anterior del Método A al hacer reaccionar el compuesto (XVII) con nitrito de sodio en un solvente inerte en la presencia de ácido sulfúrico.

Paso E3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XIX) y que consiste de (i) a (ii).

(i) Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en (i) del Paso A3 anterior del Método A al hacer reaccionar el compuesto (XVIII) con un compuesto que tiene la fórmula general (IX) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio

872

por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de un agente condensador y en la presencia o ausencia de una base.

(ii) Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en (ii) del Paso A3 anterior del Método A al hacer reaccionar el compuesto obtenido en (i) anterior con una base en un solvente inerte.

La reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a} se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior.

Paso E4

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-E).

Este paso se lleva a cabo al reducir el compuesto que tiene la fórmula general (XIX) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico,

873

tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propano, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un éter, alcohol o éster, y de manera más preferente etanol o acetato de etilo. Se puede usar como sea necesario un solvente mezclado con agua (cuya relación de mezclado es 1:100 a 100:1, y de manera preferente 1:10 a 10:1).

El catalizador de paladio usado en este paso es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es de manera preferente carbón activo con paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), acetilacetona-paladio (II), sulfuro de paladio (II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), tetrakis(acetonitrilo)paladio (II)-tetrafluoroborato o un dímero de cloruro de arilo-paladio, y de manera más preferente

874

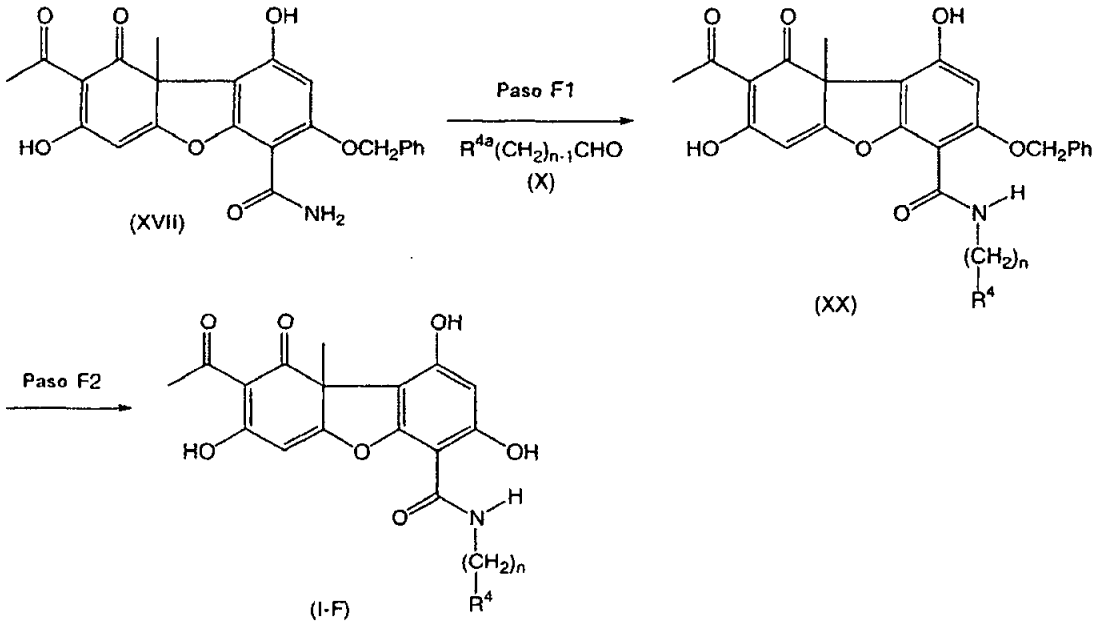
carbón activo con paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 10°C a 80°C, y de manera preferente 20°C a 70°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente 1 hora a 36 horas.

El Método F es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-F).

Método F



En la presente invención, R^4, R^{4a} y n son como se

875

define anteriormente.

Paso F1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XX).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso B1 anterior del Método B al hacer reaccionar el compuesto (XVII) obtenido en el Paso E1 del Método E con un compuesto que tiene la fórmula general (X) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido y un hidrosilano en un solvente inerte en la presencia de un ácido.

La reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a} se puede llevar a cabo a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior.

Paso F2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-F).

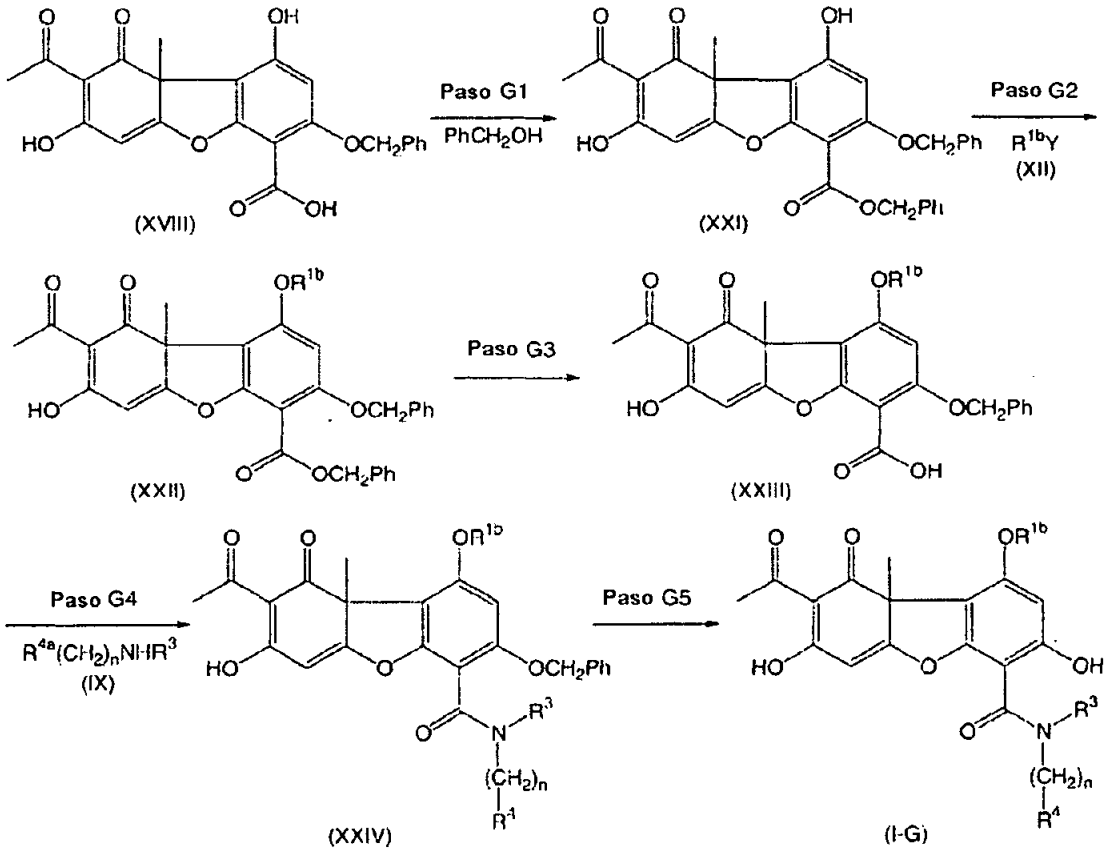
Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso E4 anterior del Método E al reducir el compuesto que tiene la fórmula general (XX) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de

876

hidrógeno.

El Método G es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-G).

Método G



En la presente invención, R^3, R^4, R^{1b}, R^{4a}, Y, y n son como se define anteriormente.

Paso G1

Este paso es un paso para producir un compuesto (XXI).

877

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso C1 anterior del Método C al hacer reaccionar el compuesto (XVIII) obtenido en el Paso E2 anterior del Método E con alcohol bencílico en un solvente inerte en la presencia de una base y un agente condensador.

Paso G2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso C2 anterior del Método C al hacer reaccionar el compuesto (XXI) con un compuesto que tiene la fórmula general (XII) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de una base en una atmósfera de argón o nitrógeno.

Paso G3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXIII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXII) con una base en un solvente inerte.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y

permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y agua. El solvente inerte es de manera preferente un alcohol, éter o agua, y de manera más preferente etanol, tetrahidrofurano o agua. Un solvente mezclado de etanol con agua o un solvente mezclado de tetrahidrofurano con agua (cuya relación de mezclado es 1:100 a 100:1) se puede usar como sea necesario.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio. La base es de manera preferente un hidróxido de metal alcalino, y de manera más preferente hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La base se puede usar como una solución acuosa (de 1 % a 50 %, y de manera preferente, por ejemplo,

8701

de 3 % a 20 %) como sea necesario.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 130°C, y de manera preferente 20°C a 100°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 12 horas, y de manera preferente 1 hora a 5 horas.

Paso G4

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XVIV) y consiste de (i) a (ii).

(i) Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en (i) del Paso A3 anterior del Método A al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXIII) con un compuesto que tiene la fórmula general (IX) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia de un agente condensador y en la presencia o ausencia de una base.

(ii) Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en (ii) del Paso A3 anterior del Método A al hacer reaccionar el compuesto obtenido en (i) anterior con una base en un solvente inerte.

La reacción de desprotección del grupo protector del grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a} se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto

deseado después de la terminación de la reacción anterior.

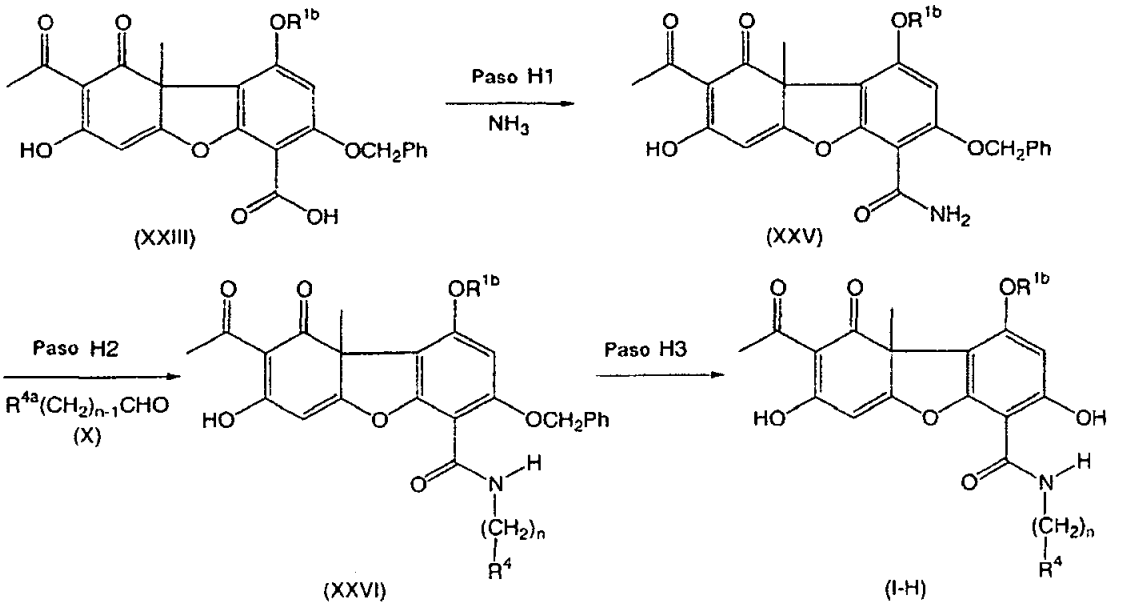
Paso G5

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-G).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso E4 anterior del Método E al reducir el compuesto que tiene la fórmula general (XXIV) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

El Método H es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-H).

Método H



En la presente invención, R^4, R^{1b}, R^{4a}, y n son como

se definen anteriormente.

Paso H1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXV).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso D1 anterior del Método D al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXIII) obtenido en el Paso G3 anterior del Método G con amoniaco en un solvente inerte en la presencia de un agente condensador y en la presencia o ausencia de una base.

Paso H2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXVI).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso B1 anterior del Método B al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXV) con un compuesto que tiene la fórmula general (X) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido y un hidrosilano en un solvente inerte en la presencia de un ácido.

La reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo en R^{4a}

se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un compuesto deseado después de la terminación de la reacción anterior.

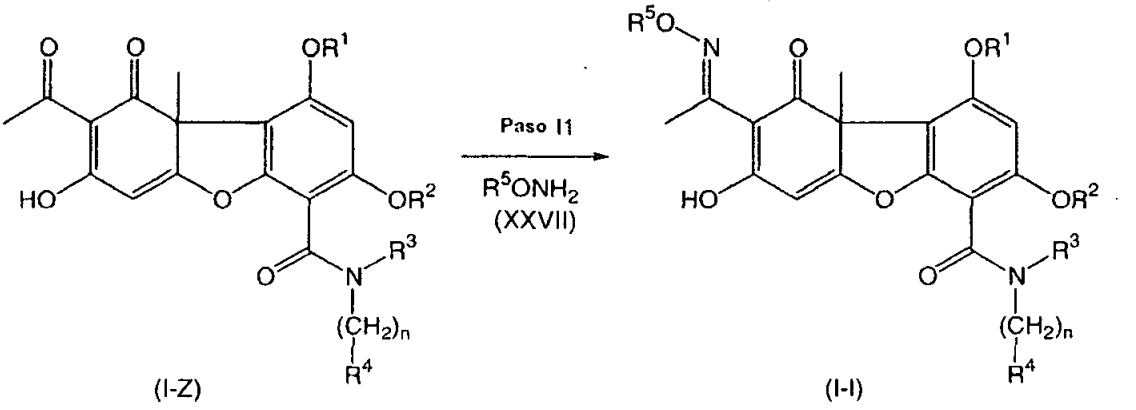
Paso H3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-H).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso E4 anterior del Método E al reducir el compuesto que tiene la fórmula general (XXVI) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de nitrógeno.

El Método I es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-I).

Método I



En la presente invención, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y n son

383

como se define anteriormente.

Paso I1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-I).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (I-Z) obtenido en los Métodos A, a H anteriores con un compuesto que tiene la fórmula general (XXVII) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un solvente inerte en la presencia o ausencia de una base.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un éter o alcohol,

y de manera más preferente tetrahidrofurano, metanol o etanol.

Cuando el compuesto que tiene la fórmula general (XXVII) usado para la reacción en este paso es una sal tales como un clorhidrato, la sal puede estar presente junto con una base a fin de neutralizar apropiadamente la sal. Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; y bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). La base es de manera preferente un bicarbonato de metal alcalino, y de manera más preferente bicarbonato de sodio.

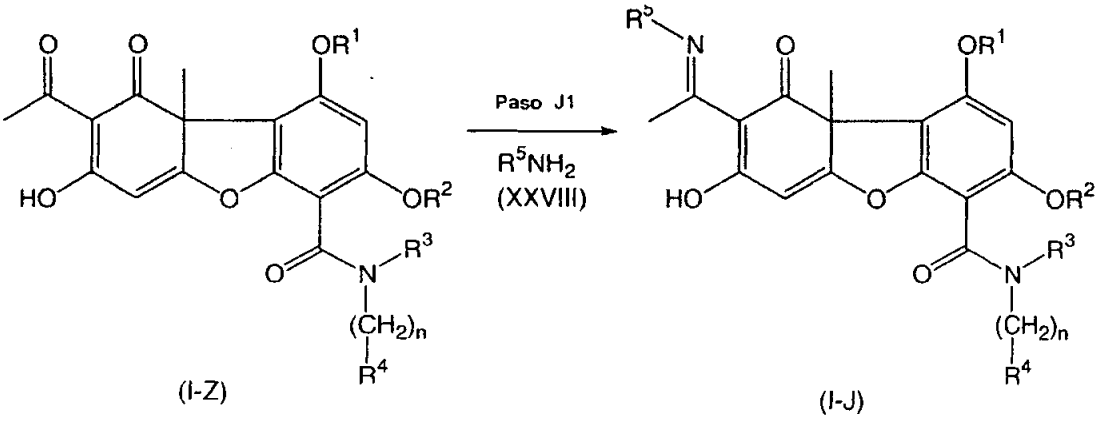
La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 80°C, y de manera preferente 20°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la

temperatura de reacción y similar, pero usualmente s 0.5 horas a 36 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

El Método J es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-J).

Método J



En la presente invención, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y n son como se define anteriormente.

Paso J1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I-J).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (I-Z) obtenido en los Métodos A, a H anteriores con un compuesto que tiene la fórmula general (XXVIII) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido, en un

889

solvente inerte en la presencia o ausencia de una base.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un éter, alcohol o hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente tetrahidrofurano, metanol, etanol o diclorometano.

Cuando el compuesto que tiene la fórmula general (XXVIII) usado para la reacción en este paso es una sal tales como un clorhidrato, la sal puede estar presente junto con una base a fin de neutralizar apropiadamente la sal. Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de

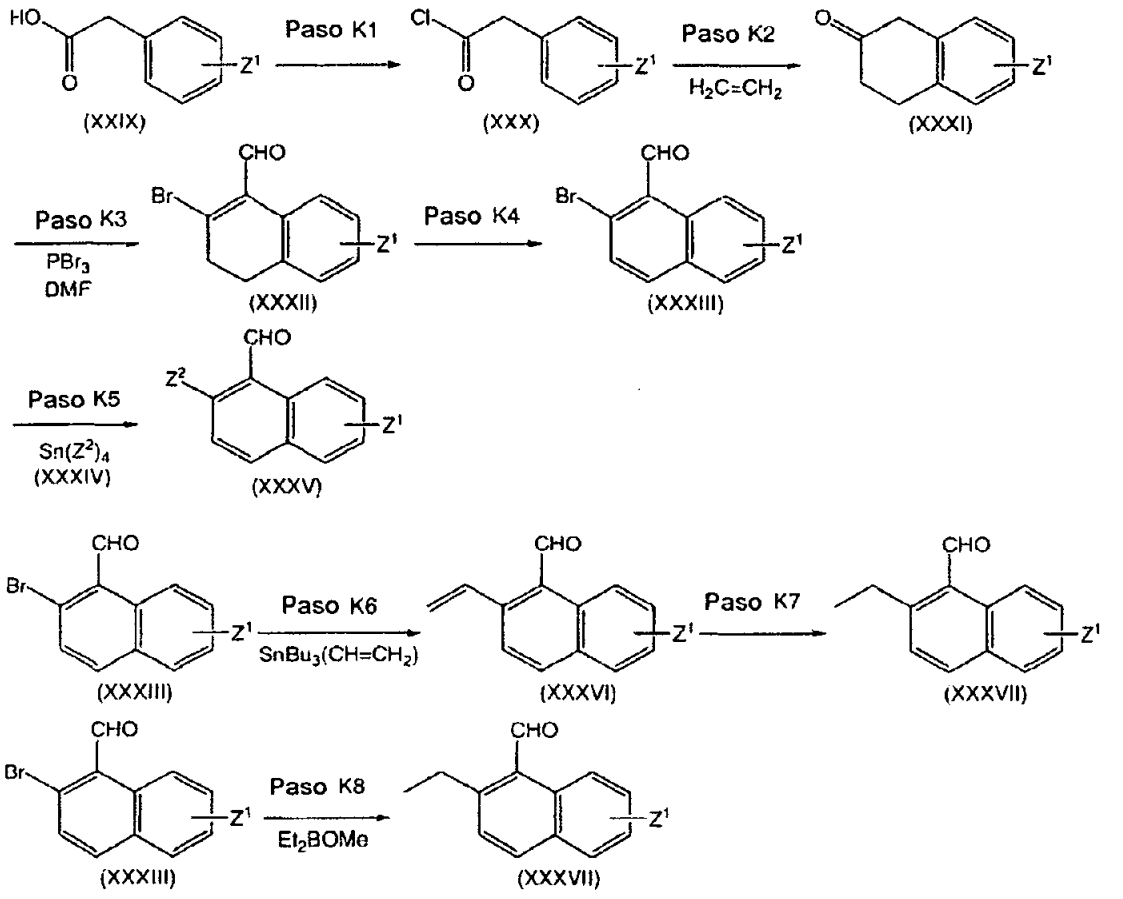
sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; y bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). La base es de manera preferente un bicarbonato de metal alcalino, y de manera más preferente bicarbonato de sodio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 80°C, y de manera preferente 10°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

El Método K es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXV) y un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVII) entre los compuestos que tienen la fórmula general (X) usados en el Paso B1 anterior del Método B, el Paso D2 anterior del Método D, el Paso F1 anterior del Método F y el Paso H2 anterior del Método H.

Método K



En la presente invención, Z^1 representa un átomo de halógeno o un grupo C_1-C_6alquilo, y Z^2 representa un grupo metilo o un grupo etilo.

Z^1 se une a las posiciones 5-, 6-, 7- y/u 8- del compuesto que tiene la fórmula general (XXXV) o el compuesto que tiene la fórmula general (XXXVII), y el número de Z^1 es uno a cuatro.

892

Paso K1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXX).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXIX) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido con un agente de cloración en un solvente inerte en la presencia o ausencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y diclorobenceno; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno. El solvente inerte es de manera preferente un hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente diclorometano.

Los ejemplos del agente de cloración usado en este paso incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico;

moléculas de halógeno, tales como cloro; reactivos de fósforos tales como tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y oxicloruro de fósforo; cloruros tales como cloruro de oxalilo; reactivos de ácidos sulfínicos tales como cloruro de tionilo; y reactivos de ácido sulfónico tales como cloruro de sulfonilo y cloruro de toluenosulfonilo. El agente de cloración es de manera preferente un reactivo de cloruro o ácido sulfínico, y de manera más preferente cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 130°C, y de manera preferente 10°C a 80°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.1 horas a 24 horas, y de manera preferente 0.5 horas a 5 horas.

Paso K2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXI).

Este paso es un paso para hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXX) con etileno en un solvente inerte en la presencia de un ácido de Lewis y se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en Journal of

894

Organic Chemistry, 1968, Vol. 33, p. 4288-4290, por ejemplo.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente diclorometano.

Los ejemplos del ácido de Lewis usado en este paso incluyen cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de titanio, trifluoruro de boro y tribromuro de boro. El ácido de Lewis es de manera preferente cloruro de aluminio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -75°C a 40°C, y de manera preferente de -20°C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5

895

horas a 24 horas, y de manera preferente 1 hora a 10 horas.

Paso K3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXII).

Este paso es un paso para hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXI) con tribromuro de fósforo y N,N-dimetilformamida en un solvente inerte y se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en Journal of Chemical Society Perkin Transaction 1, 1988, p. 2595-2601, por ejemplo.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente cloroformo.

896

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -10°C a 70°C, y de manera preferente de 0°C a 60°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 1 hora a 8 horas, y de manera preferente 2 horas a 6 horas.

Paso K4

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXII) con diclorodiciano-p-benzoquinona (DDQ) o un catalizador de paladio en un solvente inerte.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno,

897

cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un hidrocarburo aromático, y de manera más preferente tolueno cuando reacciona con DDQ, y de manera preferente es un hidrocarburo aromático, y de manera más preferente tolueno cuando reacciona con un catalizador de paladio.

El catalizador de paladio usado en este paso es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es de manera preferente carbón activo con paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II) o yoduro de paladio (II), y de manera más preferente carbón activo con paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 10°C a 160°C, y de manera preferente de 60°C a 120°C cuando reacciona con DDQ y de manera preferente 30°C a 120°C cuando reacciona con un catalizador de paladio.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 168 horas, y de manera preferente 6 horas a 96 horas cuando reacciona con DDQ y de manera preferente 1 hora a 120

898

horas cuando reacciona con un catalizador de paladio.

Paso K5

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXV).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII) con un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIV) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción que permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida.

El catalizador de paladio en este ejemplo es un

catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es de manera preferente tetrakis(trifenilfosfina)paladio, carbón activo con paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II), y de manera más preferente tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 20°C a 160°C, y de manera preferente de 40°C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 12 horas, y de manera preferente de 1 hora a 8 horas.

Paso K6

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVI).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII) con tri-n-butil-vinil-estaño en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio.

El solvente inerte usado en este paso no se limita

900

de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida.

El catalizador de paladio usado en este paso es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es de manera preferente tetrakis(trifenilfosfina)paladio, carbón activo con paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), y de manera más preferente tetrakis(trifenilfosfina)-paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 20°C a 160°C, y de manera preferente de 40°C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo

del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 24 horas, y de manera preferente de 1 hora a 12 horas.

Paso K7

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXVI) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil-celosolve; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-

902

isobutil-cetona, isoporona y ciclohexanona; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un alcohol o éster, y de manera más preferente etanol o acetato de etilo.

El catalizador de paladio usado en este paso es carbono activo con paladio o negro de paladio, y de manera más preferente carbono activo con paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 100°C, y de manera preferente 20°C a 60°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

Paso K8

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII) con dietilmetoxiborano en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio.

El solvente inerte usado en este paso no se

limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida.

El catalizador de paladio usado en este paso es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es

de manera preferente tetrakis(trifenilfosfina)paladio, carbón activo con paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), y de manera más preferente dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II).

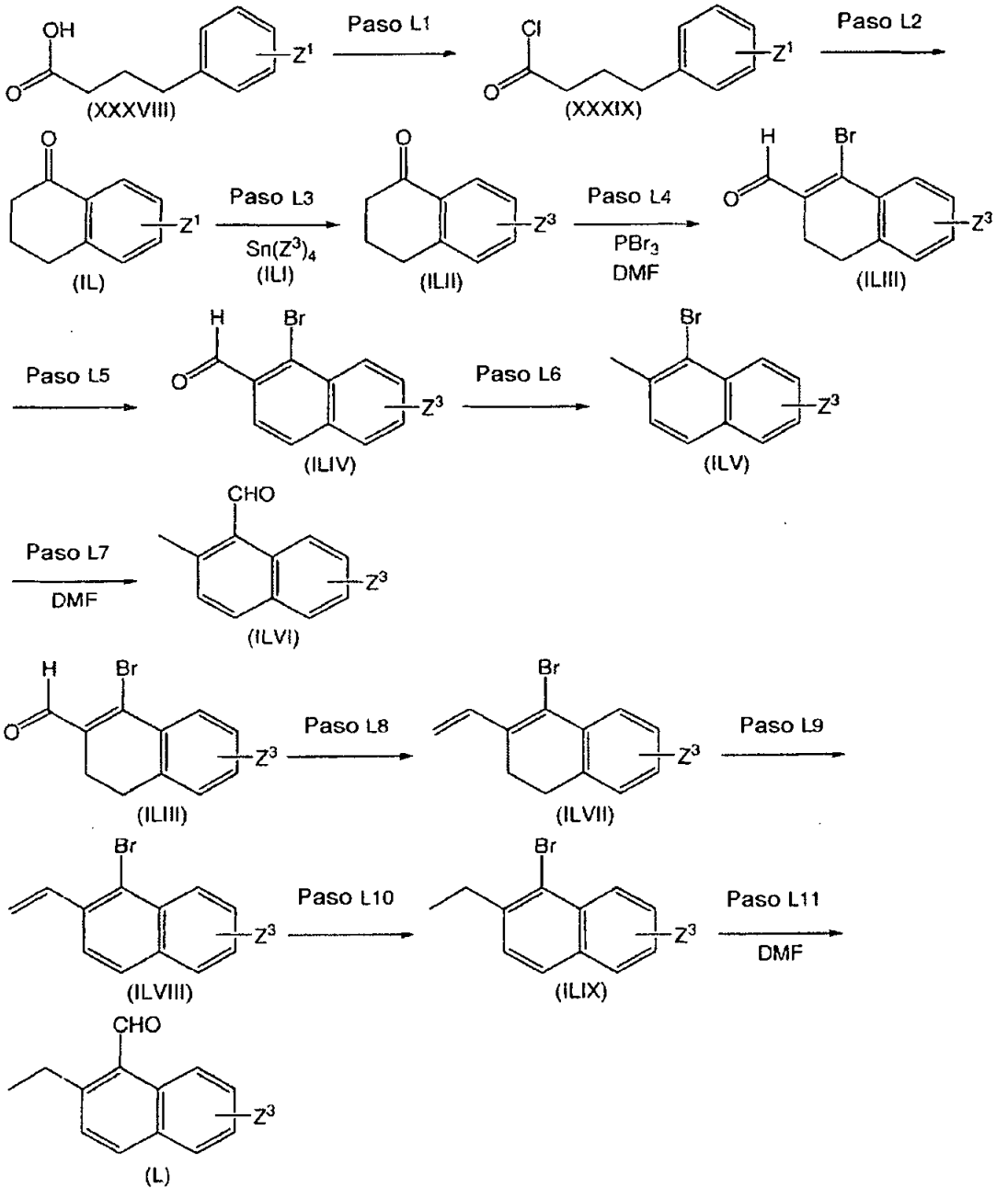
La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 20°C a 160°C, y de manera preferente de 40°C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente de 1 hora a 24 horas.

El Método L es un método para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILVI) y un compuesto que tiene la fórmula general (L) entre los compuestos que tienen la fórmula general (X) usados en el Paso B1 anterior del Método B, el Paso D2 anterior del Método D, el Paso F1 anterior del Método F y el Paso H2 anterior del Método H.

9DS

Método L



En la presente invención, Z^1 es como se define anteriormente, y Z^3 representa un grupo C_1-C_6alquilo cuando el Método L comprendel Paso L3, y representa Z^1 cuando L no

206

comprendel Paso L3 (cuando un compuesto que tiene la fórmula general (IL) es el mismo como un compuesto que tiene la fórmula general (ILII)).

Z^3 se une a las posiciones 5-, 6-, 7- y/u 8- del compuesto que tiene la fórmula general (ILVI) o el compuesto que tiene la fórmula general (L), y el número de Z^1 y Z^3 es de uno a cuatro.

Paso L1

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIX).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso K1 anterior del Método K al hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVIII) que es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método similar a un método conocido con un agente de cloración en un solvente inerte en la presencia o ausencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

Paso L2

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (IL).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XXXIX) en un solvente

inerte en la presencia de un ácido de Lewis.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente diclorometano.

Los ejemplos del ácido de Lewis usado en este paso incluyen cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de titanio, trifluoruro de boro y tribromuro de boro. El ácido de Lewis es de manera preferente cloruro de aluminio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es 0°C a 60°C, y de manera preferente de 10°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado,

la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente 1 hora a 24 horas.

Paso L3

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (IL) con un compuesto que tiene la fórmula general (ILI) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente una amida, y de manera más preferente N,N-dimetilformamida.

El catalizador de paladio usado en este paso es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, por ejemplo, y es de manera preferente tetrakis(trifenilfosfina)paladio, carbón activo con paladio,

acetato de paladio (II) trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio (II), bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II) o dicloco[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II), y de manera más preferente tetraquis (trifenilfosfina)paladio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 20°C a 160°C, y de manera preferente de 40°C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 48 horas, y de manera preferente de 1 hora a 24 horas.

Paso L4

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILIII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso K3 anterior del Método K al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILII) con tribromuro de fósforo y N,N-dimetilformamida en un solvente inerte.

Paso L5

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILIV).

910

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso K4 anterior del Método K al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILIII) con diclorodiciano-p-benzoquinona (DDQ) o un catalizador de paladio en un solvente inerte.

Paso L6

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILV).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILIV) con trietilsilano en un solvente inerte en la presencia de tri(pentafluorofenil)borano.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un

hidrocarburo halogenado, y de manera más preferente diclorometano.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de 0°C a 100°C, y de manera preferente de 20°C a 60°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 2 horas a 96 horas, y de manera preferente 6 horas a 72 horas.

Paso L7

Este paso es un paso para producir el compuesto que tiene la fórmula general (ILVI).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILV) con N,N-dimetilformamida en un solvente inerte en la presencia de un reactivo organometálico.

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y

éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y solventes mezclados de los mismos. El solvente inerte es de manera preferente un éter, y de manera más preferente tetrahidrofurano.

El reactivo organometálico usado en este paso es butil-litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, hexametildisilazida de litio o diisopropilamida de litio, por ejemplo, y es de manera preferente butil-litio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es de -100°C a 80°C, y de manera preferente de -78°C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es de 0.1 horas a 24 horas, y de manera preferente 0.5 horas a 8 horas.

Paso L8

Este paso es un paso para producir el compuesto que tiene la fórmula general (ILVII).

Este paso se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILIII) con bromuro de (metil)trifenilfosfonio en un solvente inerte en la presencia de una base.

213

El solvente inerte usado en este paso no se limita de manera particular en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de inicio se disuelva en el mismo a un cierto grado. Los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo y ligroína; y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol. El solvente inerte es de manera preferente un éter, y de manera más preferente tetrahidrofurano.

Los ejemplos de la base usada en este paso incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; trialquilsilóxidos de metales alcalinos tales como trimetilsilóxido de sodio, trimetilsilóxido de potasio y trimetilsilóxido de litio; y bases organometálicas tales como butil-litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil) mida de litio. La base es de manera preferente un hidruro de metal alcalino, y de manera más preferente hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado y similar, pero usualmente es -78°C a 80°C, y de

a14

manera preferente de -20°C a 60°C.

El tiempo de reacción en este paso varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente inerte usado, la temperatura de reacción y similar, pero usualmente es 0.5 horas a 12 horas, y de manera preferente 1 hora a 8 horas.

Paso L9

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILVIII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso K4 anterior del Método K al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILVII) con diclorodiciano-p-benzoquinona (DDQ) o un catalizador de paladio en un solvente inerte.

Paso L10

Este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (ILIX).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso K7 anterior del Método K al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILVIII) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

Paso L11

Este paso es un paso para producir el compuesto que tiene la fórmula general (L).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera como en el Paso L7 al hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (ILIX) con N,N-dimetilformamida en un solvente inerte en la presencia de un reactivo organometálico.

En cada uno de los pasos anteriores, después de la terminación de la reacción, cada compuesto objetivo se puede aislar de la mezcla de reacción y se purifica de acuerdo con un método convencional y usado para el siguiente paso, o el producto crudo después de la reacción se puede concentrar bajo presión reducida y usar para el siguiente paso. El compuesto objetivo usualmente se obtiene como sigue. La mezcla de reacción se neutraliza de forma apropiada y la materia insoluble se remueve por filtración, si está presente. Entonces, se adicionan agua y un solvente orgánico inmiscible con agua (tales como diclorometano, éter dietílico o acetato de etilo), y se separa la capa orgánica que contiene el compuesto objetivo. La capa orgánica se lava con agua o similar y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, bicarbonato de sodio anhidro o similar y se filtra. Entonces, se evapora el solvente. El compuesto objetivo resultante se puede separar y purificar si es necesario al combinar de manera apropiada métodos convencionales, por ejemplo, métodos convencionalmente usados para separación y purificación de compuestos orgánicos tales como recristalización y reprecipitación y fluyendo con un

eluyente apropiado por aplicación de cromatografía. El compuesto objetivo insoluble en un solvente se puede purificar por lavada del producto crudo sólido resultante con un solvente.

El compuesto de la materia prima que tiene la fórmula general (VI), (IX), (X), (XII), (XVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXXIV), (XXXVIII) o (ILI) es un compuesto conocido o se produce fácilmente de un compuesto conocido como un material de inicio por un método conocido o un método similar a un método conocido.

La sustancia conocida cercosporamida (V) se produce de acuerdo conl método descrito a continuación.

1. Hongos Productores de Cercosporamida

Se aisló la cepa SANK 19096 de Lachnum fuscescens de órganos que producen esporas formados en las hojas caídas recolectadas en Nagano Prefecture, Japón.

Se encontró cercosporamida en un cultivo de la cepa SANK 19096 de Lachnum fuscescens (más adelante en la presente referida también de forma simple como "cepa SANK 19096").

El hongo productor de cercosporamida no se limita de manera particular en tanto que sea un hongo de Lachnum que produzca cercosporamida, pero de manera preferente es la cepa SANK 19096 de Lachnum fuscescens.

917

La cepa SANK 19096 se describe a continuación.

Al describir las características micológicas, la indicación de coloración de colonia fue de acuerdo con "Kornerup, A. y Wanscher, J.H. (1978), Methuen hadbook of Colour, 3rd, ed., Eyre Methuen, Londres, RU, 1-252".

Se usaron los siguientes medios a fin de observar los caracteres micológicos de la cepa SANK 19096 bajo cultivo.

Se disuelve medio de agar de dextrosa de patata (referido más adelante en la presente como "medio PDA"): 39 g de medio de agar de dextrosa de patata Nissui (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) en 1000 ml de agua destilada seguido por esterilización durante 15 minutos a 121°C y placas de preparación.

Se disuelve medio modificado de Weitzman y Silva-Hutner (referido más adelante en la presente como "medio WSH"): 10 g de harina de avena Nisshoku, 1 g de sulfato de magnesio heptahidratado, 1 g de dihidrogenofosfato de potasio, 1 g de nitrato de sodio y 20 g de agar en 1000 ml de agua destilada seguido al esterilizar durante 15 minutos a 121°C y placas de preparación.

Se disolvió medio de agar de extracto de malta (referido más adelante en la presente como "medio MEA"): 20 g de extracto de malta, 1 g de polipepton (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 g de glucosa y 20 g de agar en 1000 ml de agua destilada seguido por esterilización durante 15 minutos a

121°C y placas de preparación.

Se disuelve medio de agar de harina de maíz (referido más adelante en la presente como "medio CMA"): 17 g de agar de harina de maíz Nissui (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd) en 1000 ml de agua destilada seguida por esterilización durante 15 minutos a 121°C y placas de preparación.

Las propiedades micológicas de un espécimen seco de los órganos que producen esporas usado para aislar la cepa SANK 19096 se describen como sigue. Apotecio es estipe corta; el disco es ligeramente cóncavo, 557 μm de diámetro y café pálido cuando se rehidrata con agua destilada. El disco está en forma de cúpula profunda con margen cóncavo, 499 μm de diámetro y café pálido cuando está seco. El excipulum ectal es de "textura prismática", hialina a subalina, compuesto de células de paredes gruesas y con salientes tipo pelo corto o pelos de la capa más exterior. El excipulum medular es de "textura intricata" e hialina. Los pelos son cilíndricos, rectos o ligeramente curvos, obtusos en el ápice, multi-separados, granulados por completo, cafés, de 4.5 a 6.0 μm de ancho y de 71 a 76 μm de longitud. La materia resinosa amorfa se une raramente a los extremos de los pelos. El estípite es cilíndrica, café pálida y de 115 μm de altura. El asci es inoperculado, cilíndrico-claviforme, de 8 esporas, de 30 a 43 μm de longitud y de 3.5 a 5 μm de ancho. La punta del asca se

tiñe azul por reactivo de Melzer. La parafisis es laceolada, aseptada u ocasionalmente 1 ó 2 septada, hialina, 50.9 a 68.7 µm de longitud, 2.7 a 4.1 µm en el punto más amplio y excede las ascas por 9.1 a 16.5 µm. Las ascosporas son fusiformes u oblongas-elipsoides, aseptada, hialina, de 5.5 a 8.5 de longitud y de 1.3 a 2.2 µm de ancho.

La cepa SANK 19096 demuestra las propiedades micológicas indicadas a continuación en los varios medios descritos anteriormente.

Las colonias en el medio PDA alcanzan un diámetro de 19 a 21 mm después del cultivo durante 21 días a 23°C. Las colonias son aterciopeladas a algodonosas, compuestas de una capa miceliar que sobresale hacia el centro y gris rojizo (11B2) a blanco. No se observan exudados, esclerótida y conidia. La parte posterior de las colonias es naranja grisáceo (5B4) en el centro y blanco a lo largo de los márgenes, que tiene arrugas radiantes. No se observa pigmento soluble. Las micelas son septadas, ramificadas, hialina y de 1.5 a 3.5 µm de diámetro.

Las colonias en el medio WSH alcanzan un diámetro de 29 a 31 mm después del cultivo durante 21 días a 23°C. Las colonias son velludas a aterciopeladas, compuestas de una capa miceliar delgada y blanca. No se observan exudados, esclerotias y conidias. La parte posterior de las colonias es

020

blanca. No se observan pigmentos solubles.

Las colonias en el medio CMA alcanzan un diámetro de 33 a 34 mm después del cultivo durante 21 días a 23°C. Las colonias consisten sólo de una capa miceliar extremadamente delgada y son incoloras. No se observan exudados, esclerotias y conidias. La parte posterior de las colonias es incolora. No se observan pigmentos solubles.

Las colonias en el medio MEA alcanzan un diámetro de 21 a 22 mm después del cultivo durante 21 días a 23°C. Las colonias son algodonosas en el centro, con concentrados miceliares hacia los márgenes y llegan a ser aterciopeladas y amarillo grisáceas (4C4) a blanco amarillento (4A1), en tanto que la porción concentrada de los micelios transportados por aire es blanca. Los márgenes se componen sólo de micelios basales y son naranja parduzco (5C3) a gris naranja (5C2). No se observan exudados, esclerotias y conidias. La parte posterior de las colonias es café amarillento (5D6) a naranja grisáceo (5B3) y blanco a lo largo de los márgenes. No se observan pigmentos solubles.

Las características morfológicas de los presentes hongos están de acuerdo bien con la descripción de la especie Lachnum en el documento por Spooner (Spooner, BM (1987) Bibliotheca Mycologica 116: 1-711). De esta manera, este hongo se identificó como Lachnum sp. y se nombró cepa SANK 19096 de Lachnum sp.

La cepa SANK 19096 está de acuerdo, con sólo pocas excepciones, con las descripciones de Dasyscyphus fuscescens (Pers.) Gray of the document by Dennis, RWG (Dennis, RWG (1949) Mycological Papers 32: 1-97) y Lachnum fuscescens (Pers.) P. Karst. In the document by Tanaka y Hosoya (Tanaka, I, y Hosoya, T (2001) Mycoscience 42: 597-609). Actualmente se trata Dasyscyphus fuscescens como un sinónimo de Lachnum fuscescens. Además, en un documento por Baral y Krieglsteiner (Baral, HO y Krieglsteiner, GJ (1985) Beihefte zur Zeitschrift für Mykologie 6: 1-160), un nuevo género de Brunnipila se establece para la especie Lachnum que tiene pelos café de la manera del Lachnum fuscescens, y se trata como un género diferente. En el documento de Baral y Krieglsteiner, Lachnum fuscescens se trata como un sinónimo de Brunnipila fuscescens (Pers.) Baral. Sin embargo, este planteamiento no está ampliamente aceptado, y en la publicación por Krik, et al. (Krik, PM et al. (2001) Ainsworth & Bisby's Dictionary of Fungi 9th Edition, CABI International, Wallingford, RU, 1-655), el género Brunnipila se trata como un sinónimo del género Lachnum. De esta manera, en la presente patente, la cepa SANK 19096 se identificó como Lachnum fuscescens de acuerdo con el documento por Tanaka y Hosoya, y se nombró Lachnum fuscescens SANK 19096.

La cepa SANK 19096 se depositó de forma internacional como Lachnum sp. SANK 19096 el 24 de mayo de

2005 en el International Patent Organism Depository of the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Publicación: Chuo #6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba City, Ibaraki Prefecture, Japón), y se le asignó el número de depósito FERM BP-10338.

Como se conoce comúnmente, los hongos son susceptibles a mutación ya sea de forma natural o por manipulación artificial (tales como al irradiar con luz ultravioleta, irradiar con radiación o tratar con productos químicos o fármacos), y esto aplica de manera similar a la cepa SANK 19096 de la presente invención. Todas las cepas mutantes de estas cepas SANK 19096 se incluyen en la presente invención.

Además, las cepas obtenidas por técnicas genéticas tales como recombinación, transducción o transformación también se incluyen en estas cepas mutantes. De manera específica, la cepa SANK 19096 productora de cercosporamida, las cepas mutantes de la misma y las cepas micóticas no distinguidas claramente de la misma se incluyen todas en las cepas SANK 19096.

2. Fermentación

Se pueden cultivar productores de cercosporamida usando medios que contienen una fuente de carbono, una fuente de nitrógeno y una sal inorgánica capaz de ser asimilada por

microorganismos de la manera en la que se usa ordinariamente para la producción fermentable por microorganismos.

Los ejemplos de fuentes de carbono incluyen glucosa, fructosa, maltosa, sacarosa, mannitol, glicerina, dextrina, avenas, arroz, cebada prensada, almidón de maíz, patata, harina de maíz, harina de soya, aceite de algodón, melasa, ácido cítrico y ácido tartárico, y estos se pueden usar solos o dos o más se pueden usar en combinación. El contenido de la fuente de carbono varía normalmente entre 1 y 10 % en peso de la cantidad del medio.

Los ejemplos de fuentes de nitrógeno que se pueden usar incluyen sustancias que contienen proteína o hidrolizados de los mismos y sales inorgánicas. Los ejemplos específicos de estas fuentes de nitrógeno incluyen harina de soya, salvado de trigo, harina de cacahuate, aceite de algodón, hidrolizados de caseína, farmamina, harina de pescado, licor de maíz, peptona, extracto de carne, levadura, extracto de levadura, extracto de malta, nitrato de sodio, nitrato de amonio y sulfato de amonio, y estos se pueden usar solos o dos o más se pueden usar en combinación. El contenido de la fuente de nitrógeno varía normalmente entre 0.1 y 10 % en peso de la cantidad del medio.

Los ejemplos de sales inorgánicas nutritivas que se pueden usar incluyen sales ordinarias y sales metálicas capaces de proporcionar iones. Los ejemplos específicos de

sales incluyen sales de sodio, amonio, calcio, fosfato, sulfato, cloruro y carbonato. Los ejemplos específicos de sales metálicas incluyen sales de potasio, calcio, cobalto, manganeso, hierro y magnesio.

Además, también se pueden adicionar, si es necesario, vitaminas tales como vitamina B1 o biotina, promotores de crecimiento de micelios tales como tiamina y similares.

Para cultivo líquido de productores de cercosporamida, se pueden usar como un agente anti-espuma aceite de silicón, aceite vegetal o agente tensioactivo y similares. Aunque el pH del medio cuando se cultiva la cepa SANK 19096 para el propósito de producción de cercosporamida varía de acuerdo con los componentes del medio, temperatura de crecimiento y similares, se puede adoptar un pH ordinariamente usado para la producción de productos de fermentación.

Aunque variable de acuerdo con los componentes del medio, pH y similares, la temperatura para la fermentación de la cepa SANK 19096 normalmente es 10 a 30°C, y un intervalo de temperatura de 20 a 26°C es favorable para el crecimiento. Una temperatura de fermentación de 23 a 26°C es preferible para la producción de cercosporamida.

No hay limitaciones particulares del método de fermentación para producir cercosporamida, y se puede usar cualquier método comúnmente usado para cultivar

microorganismos. Los ejemplos de métodos que se pueden usar incluyen cultivo sólido, cultivo con agitación, cultivo con agitación y cultivo con aireación-agitación.

Aunque lo siguiente indica un método de fermentación para cultivar la cepa SANK 19096 como un ejemplo de un método para producir cercosporamida, el método de fermentación no se limita a este método con la condición de que se use para producir cercosporamida.

La fermentación de la cepa SANK 19096 empieza normalmente con un cultivo de siembra comprendido de una o dos o más etapas seguido por agitación en un agitador giratorio durante 5 a 10 días (y de manera preferente 7 días) a 20 a 26°C (y de manera preferente 26°C) o hasta que crezca de forma suficiente el cultivo de siembra.

En el caso de cultivo sólido de la cepa SANK 19096, el caldo de cultivo de siembra mencionado anteriormente se puede inocular en un medio de fermentación final en un recipiente de cultivo de medio sólido tales como un matraz Erlenmeyer. La fermentación se lleva a cabo en la forma de un cultivo en reposo al permitir que el recipiente de cultivo sólido repose durante 10 a 20 días (y de manera preferente 14 días) a 20 a 26°C (y de manera preferente 26°C). La cercosporamida deseada se puede obtener del medio final de fermentación (material cultivado).

En el caso del cultivo líquido de la cepa SANK 19096

a una escala comparativamente pequeña, el caldo de cultivo de siembra se inocula en el matraz Erlenmeyer que contiene el medio final de fermentación seguido por agitación en un agitador giratorio a 20 a 26°C (y de manera preferente 26°C) durante varios días. La cercosporamida deseada se puede obtener del caldo fermentado resultante (cultivo).

Por otra parte, en el caso de cultivo líquido de la cepa SANK 19096 a una escala comparativamente grande, se prefiere usar un tanque de fermentación adecuado equipado con un agitador, un aparato de aireación, controlador de temperatura y similar. El uso de este aparato hace posible preparar el medio por adelantado en el tanque. Por ejemplo, el medio final de producción se calienta a 121°C para esterilización y luego se enfría. Entonces, el medio final de producción se inocula con el cultivo de siembra seguido por fermentación final en tanto que se airea y agita a 26°C. La cercosporamida deseada se puede obtener del caldo fermentado resultante (material cultivado). Este tipo de método de fermentación permite que la cercosporamida deseada se produzca en grandes cantidades.

En el caso de producir cercosporamida por fermentación de un productor de cercosporamida de la presente invención, la cantidad de cercosporamida producida en ese cultivo se puede monitorizar en intervalos de tiempo por cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) y similar que

se va a describir más adelante. En el caso de monitoreo por análisis de HPLC, el producto se extrae previamente del cultivo con un solvente hidrófilo tales como acetona seguido por evaporación del solvente hidrófilo y extracción con un solvente que no es miscible con agua tales como acetato de etilo. Entonces, después de la evaporación del solvente inmiscible en agua, el producto disuelto en un solvente adecuado se somete de manera preferente a análisis o prueba.

3. Extracción y Purificación de Cercosporamida

Se puede extraer cercosporamida de un medio sólido fermentado (material cultivado) o un medio líquido fermentado (material cultivado) de un productor de cercosporamida de acuerdo con un método indicado en la sección "2. Fermentación" anterior. No hay limitaciones particulares de los métodos usados para extraer y purificar cercosporamida con la condición que se pueda extraer y purificar la cercosporamida.

Por ejemplo, después de la terminación de la fermentación líquida de un productor de cercosporamida, se adiciona un solvente orgánico miscible en agua tales como acetona al caldo fermentado (material cultivado), el extracto se separa en una fracción soluble (sobrenadante de cultivo) y una fracción insoluble (micelio) por un procedimiento de filtración usando tierra diatomácea como una ayuda, o por un procedimiento de centrifugación, y cercosporamida presente en

el sobrenadante de cultivo resultante se puede extraer además y purificar al utilizar las propiedades fisicoquímicas de la cercosporamida. Además, como otro método, después de adicionar una ayuda de filtración tales como celita a un caldo fermentado (material cultivado) después de la terminación de la fermentación líquida de un productor de cercosporamida, el caldo fermentado se filtra, la fracción insoluble que contiene el micelio resultante se sumerge en una solución acuosa de un solvente miscible en agua tales como acetona, y la cercosporamida entonces se puede producir por extracción adicional y purificación del extracto miceliar al utilizar las propiedades fisicoquímicas del mismo.

Los ejemplos de métodos para la purificación de cercosporamida del sobrenadante de cultivo incluyen, pero no se limitan a, un método de extracción al adicionar una sustancia ácida tales como ácido clorhídrico al sobrenadante de cultivo para ajustar el pH a 3.0 seguido por la adición de acetato de etilo.

El extracto resultante se puede purificar por cromatografía en columna de adsorción usando un portador tales como gel de sílice o Florisil basado en gel de sílice-magnesio, cromatografía de capa deltada, cromatografía en columna de división usando el gel TSK ToyoPearl HW-40F (marca comercial registrada, Tosoh Corp.) o Sephadex LH-20 (marca comercial registrada, Amersham Biosciences K.K.) y similares,

0129

cromatografía en columna de fase inversa usando Cosmosil 140C18 (marca comercial registrada, Nacalai Tesque Inc.), o HPLC usando una columna de fase normal o fase inversa para aislar la cercosporamida deseada.

El comportamiento del compuesto en cada paso de purificación durante la purificación de la cercosporamida de la presente invención se puede monitorizar, por ejemplo, por HPLC bajo las condiciones indicadas a continuación.

(Condiciones de HPLC para Detectar Cercosporamida)

Columna de separación: YMC J'sphere ODS-H80 S-4, 4.6 x 150 mm (YMC Co., Ltd.)

Fase móvil: acetonitrilo: amortiguador de trietilamina-fosfato al 0.4 % (pH 3.2) (45:55)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/minuto

Detección: Absorción ultravioleta a 225 nm

Tiempo de retención: 9.3 minutos.

Cuando el derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo se usa como una medicina, la medicina se administra como está o después de la mezcla con un excipiente o diluyente apropiado farmacológicamente aceptable oralmente en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos, polvo o jarabe, o parenteralmente por inyección o en la forma de supositorio.

Estas formulaciones se preparan por un método conocido usando aditivos tales como un excipiente (por ejemplo, excipientes orgánicos que incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, mannitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α-almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como célula cristalina; goma arábiga; dextrano, y pululano; excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminosilicato de magnesio; fosfatos tales como fosfato ácido de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de calcio), un lubricante (por ejemplo, ácido esteárico y estearatos metálicos tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como goma de abeja y esperma de ballena; ácido bórico; ácido atípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL leucina; sal sódica de ácido graso; lauril-sulfatos tales como lauril-sulfato de sodio y lauril-sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido ácido silícico e hidrato de ácido silícico; y los anteriores derivados de almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos listados anteriormente como excipientes), un desintegrante (por

ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódico y carboximetilcelulosa sódica internamente reticulada; y almidón/celulosa químicamente modificada tales como carboximetil-almidón, carboximetil-almidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada), un estabilizador (parahidroxibenzoato tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutano, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), un producto de corrección (por ejemplo, edulcorantes, acidulantes y saborizantes usados en general), o un diluyente.

La dosis de la preparación varía de acuerdo con los síntomas, la edad y similares del paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un humano). Sin embargo, la preparación se administra de manera preferentemente oral a 0.0015 mg/kg de peso corporal (de manera preferente 0.008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior a 70 mg/kg de peso corporal (de manera preferente 7 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior o se administra de manera intravenosa a 0.00015 mg/kg de peso corporal (de manera preferente 0.0008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior a 8.5 mg/kg

932

de peso corporal (de manera preferente 5 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior a un adulto una vez a seis veces por día de acuerdo con los síntomas.

Ejemplos

La presente invención se describirá en mayor detalle más adelante con referencia a ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplo de prueba y ejemplos de preparación; sin embargo, no se limita a esto el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

(9aS)-8-Acetil-N-bencil-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-1)

(1a) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

La cercosporamida obtenida del Ejemplo 3 de Referencia (10.49 g, 31.7 mmol) se disolvió en dimetilformamida (50 mL). Se adicionaron yoduro de metilo (5.0 mL, 80 mmol) y carbonato de potasio (9.03 g, 65.3 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. El carbonato de potasio se separó por filtración de la solución de reacción y se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (200 mL), seguido por extracción con acetato

de etilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto objetivo (7.19 g, rendimiento: 66 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.73 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.10 (1H, brs), 10.79 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 346.0933 $(M+H)^+$.

(1b) (9aS)-8-Acetil-N-bencil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b.d]furan-4-carboxamida

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b.d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (1.11 g, 3.21 mmol) se suspendió en tolueno (50 mL). Se adicionaron benzaldehído (1.30 mL, 12.7 mmol) trietilsilano (2.00 mL, 12.6 mmol) y ácido trifluoroacético (1.00 mL, 13.0 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 60/1) para dar el compuesto objetico (1.04 g, rendimiento: 74

0134

%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.63 (1H, dd, J = 5.4, 15.1 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 5.4, 15.1 Hz), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.28-7.38 (6H, m), 10.70 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 436.1428 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

(9aS)-8-Acetil-N-bencil-1,3,7-trihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b.d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 2-1)

(2a) (9aS)-8-Acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b.d]furan-4-carboxamida

La cercosporamida obtenida en el Ejemplo 3 de Referencia (2.07 g, 6.25 mmol) se disolvió en dimetilformamida (30 mL). Se adicionaron bromuro de bencilo (1.90 mL, 16.0 mmol) y carbonato de potasio (2.40 g, 17.4 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante cinco horas. Se separó carbonato de potasio por filtración a partir de la solución de reacción y se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (100 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delución:

935

cloruro de metileno/metanol = 50/1 a 20/1 para dar el compuesto objetivo (805 mg, rendimiento: 31 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s) 2.65 (3H, s), 5.14 (2H, d, J-1.9 Hz), 5.61 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H, s), 7.10 (1H, brs), 7.40-7.46 (5H, m), 10.81 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 444.1049 $(M+H)^+$

(2b) (9aS)-8-Acetil-N-bencil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (2a) (1.46 g, 3.46 mmol), benzaldehído (1.40 mL, 13.7 mmol), trietilsilano (2.20 mL, 13.8 mmol), ácido trifluoroacético (1.00 mL, 12.6 mmol) y tolueno (50 mL) para dar el compuesto objetivo (1.05 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.06 (2H, d, J = 3.4 Hz), 6.04 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.13-7.38 (10H, m), 7.45 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.1540 $(M+Na)^+$

(2c) (9aS)-8-acetil-N-bencil-1,3,7-trihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

(9aS)-8-Acetil-N-bencil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (2b) (922 mg, 1.80 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de acetato de etilo (10 mL) y etanol (15 mL). Se adicionó un catalizador de paladio al 10 %-carbón (157 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una atmósfera a temperatura ambiente durante seis horas. El catalizador de paladio-carbono se separó por filtración de la solución de reacción, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: cloruro de metileno/metanol = 100/1) para dar el compuesto objetivo (499 mg, rendimiento: 66 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$), 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.63-4.72 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.31-7.41 (6H, m), 10.49 (1H, s), 13.20 (1H, s), 18-82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 422.1216 $(M+H)^+$

Ejemplo 3

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(2-metoxibencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-

dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 2-anisaldehido (1.26 mL, 10.4 mmol), trietilsilano (1.66 mL, 10.44 mmol) ácido trifluoroacético (0.800 mL, 10.4 mmol) y tolueno (27 mL) para dar el compuesto objetivo (0.752 g, rendimiento: 62 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.59-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.90-6.93 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, brs), 10.66 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1490 $(M+H)^+$

Ejemplo 4

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(3-metoxibencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-18)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 2-anisaldehído (1.27 mL, 10.4 mmol), trietilsilano (1.66 mL, 10.44 mmol) ácido trifluoroacético (0.800 mL, 10.4 mmol) y tolueno (27 mL) para dar el compuesto objetivo (0.868 g, rendimiento: 72 %) como un

238

sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.61-4.65 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.82 (1H, d, J =8.3 Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 10.69 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z 466.1490 $(M+H)^+$

Ejemplo 5

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(4-metoxibencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-17)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 4-anisaldehido (0.705 mL, 5.79 mmol), trietilsilano (0.922 mL, 5.79 mmol) ácido trifluoroacético (0.446 mL, 5.79 mmol) y tolueno (15 mL) para dar el compuesto objetivo (0.375 g, rendimiento: 56 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.56-4.60 (2H, m, 6.00 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.68 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 466.1507 $(M+H)^+$,

Ejemplo 6

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(2-fluorobencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-4)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.800 g, 2.32 mmol), 2-fluorobenzaldehido (0.976 mL, 9.27 mmol), trietilsilano (1.48 mL, 9.27 mmol) ácido trifluoroacético (0. 710 mL, 9.27 mmol) y tolueno (24 mL) para dar el compuesto objetivo (0.7.86 g, rendimiento: 75 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1-74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.63-4.72 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.04-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.09 Hz), 7.58 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H. s).

MS (ESI) m/z: 454.1304 $(M+H)^+$

Ejemplo 7

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(3-fluorobencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-3)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-

940

dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.550 g, 1.59 mmol), 3-fluorobenzaldehido (0.676 mL, 6.37 mmol), trietilsilano (1.01 mL, 6.37 mmol) ácido trifluoroacético (0.491 mL, 6.37 mmol) y tolueno (16.5 mL) para dar el compuesto objetivo (0.332 g, rendimiento: 46 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s), MS (ESI) m/z: 4.54.13.11 $(M+H)^+$

Ejemplo 8

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(4-fluorobencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-2)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.550 g, 1.59 mmol), 4-fluorobenzaldehido (0.683 mL, 6.37 mmol), trietilsilano (1.01 mL, 6.37 mmol) ácido trifluoroacético (0.491 mL, 6.37 mmol) y tolueno (16.5 mL) para dar el compuesto objetivo (0.333 g, rendimiento: 46 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H. s), 2.65 (3H, s),

3.88 (3H, s), 4.55-4.67 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.03 (2H, t, J-8.7 Hz), 7.32-7.35 (3H, m), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 4.54.1307 $(M+H)^+$

Ejemplo 9

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9a-metil-9-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-463)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.900 g, 2.61 mmol), 3-piridincarboxaldehido (0.980 mL, 10.4 mmol), trietilsilano (1.66 mL, 10.4 mmol) ácido trifluoroacético (0.800 mL, 10.4 mmol) y tolueno (27 mL) para dar el compuesto objetivo (0.221 g, rendimiento: 19 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.63-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H, s), 7.39 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.60 (1H, brs) 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8.68 (1H, s), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 4.37.1369 $(M+H)^+$

942

Ejemplo 10

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-199)

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (5.04 g, 14.6 mmol) se suspendió en acetonitrilo (200 mL). Se adicionaron 1-naftaldehido (4.00 mL, 29.5 mmol) trietilsilano (3.40 mL, 29.5 mmol), y ácido trifluoroacético (2.30 mL, 29.9 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante tres días. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 60/1) para dar el compuesto objetivo (5.46 g, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J =4.9, 14 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.29 (1H, brs), 7.43-7.59 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.66 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1551 $(M+H)^+$.

043

Ejemplo 11

(9aS)-8-Acetil-N-(2,6-difluorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-30)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (702 mg, 2.03 mmol), 2,6-difluorobenzaldehido (870 μL, 8.08 mmol), trietilsilano (1.30 mL, 8.16 mmol) ácido trifluoroacético (630 μL, 8.18 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (559 mg, rendimiento: 58 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.65 (1H, dd, J = 5.9, 14.6 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 5.9 14.6Hz(, 6.02 (1H, s), 6.32 (1H, s, 6.91 (2H, t, J = 6.Hz), 7.23 (1H, m), 7.66 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1198 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

(9aS)-8-Acetil-N-(2,3-difluorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-27)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (602 mg, 1.74 mmol), 2,3-difluorobenzaldehido (760 µL, 695 mmol), trietilsilano (1.10 mL, 6.91 mmol) ácido trifluoroacético (540 µL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (420 mg, rendimiento: 51 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s, 3.92 (3H, s), 4.64 (1H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 6.02 (1H, s), 7.02-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1205 $(M+H)^+$

Ejemplo 13

(9aS)-8-Acetil-N-(2,4-difluorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-28)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (607 mg, 1.76 mmol), 2,4-difluorobenzaldehido (770 µL, 7.04 mmol), trietilsilano (1.12 mL, 7.03 mmol) ácido

945

trifluoroacético (540 μL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (356 mg, rendimiento: 43 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.80-6.87 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.59 (1H, brs), 10.74 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 4.72.12.14 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

(9aS)-8-Acetil-N-(2,5-difluorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-29)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (606 mg, 1.76 mmol), 2,5-difluorobenzaldehido (760 μL, 7.01 mmol), trietilsilano (1.12 mL, 7.03 mmol) ácido trifluoroacético (540 μL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (487 mg, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s),

946

3.92 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.67 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.1207 $(M+H)^+$

Ejemplo 15

(9aS)-8-Acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-203)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.350 g, 0.101 mmol), 4-fluoro-1-naftalencarboxaldehido (0.706 mL, 4.05 mmol), trietilsilano (0.645 mL, 4.05 mmol) ácido trifluoroacético (0.312 µL, 4.05 mmol) y tolueno (10.5 mL) para dar el compuesto objetivo (0.304 g, rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.00-510 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.11-8.19 (2H, m), 10.69 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 504-1447 $/M+H)^+$.

947

Ejemplo 16

(9aS)-8-Acetil-N-(2-clorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-7)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (607 mg, 1.76 mmol), 2-clorobenzaldehido (790 μL, 7.02 mmol), trietilsilano (1.12 mL, 7.03 mmol) ácido trifluoroacético (540 μL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (440 mg, rendimiento: 53 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1-74 (3H, s), 2.65 (3H s), 3.91 (3H, s), 4.64-4.76 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 6.5, 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 6.5, 2.7 Hz), 7.79 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 470.1008 $(M+H)^+$

Ejemplo 17

(9aS)-8-Acetil-N-(2-bromobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-10)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

248

acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (606 mg, 1.75 mmol), 2-bromobenzaldehido (810 μL, 7.00 mmol), trietilsilano (1.12 mL, 7.03 mmol) ácido trifluoroacético (540 μL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (332 mg, rendimiento: 37 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.62-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.0505 $(M+H)^+$

Ejemplo 18

(9aS)-8-Acetil-N-(2-fluoro-5-nitrobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-55)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (610 mg, 1.77 mmol), 2-fluoro-5-nitrobenzaldehido (1.19

g, 7.03 mmol), trietilsilano (1.12 mL, 7.03 mmol) ácido trifluoroacético (540 μL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (170 mg, rendimiento: 19 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.68-4.82 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, t, brs), 8.18 (1H, m), 8.39 (1H, dd, = 6.4, 2.9 Hz), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 499.1148 $(M+H)^+$

Ejemplo 19

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(pentafluorobencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-164)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (608 mg, 1.76 mmol), pentafluorobenzaldehído (870 μL, 7.06 mmol), trietilsilano (1.12 mL, 7.03 mmol) ácido trifluoroacético (540 μL, 7.01 mmol) y tolueno (20 mL) para dar el compuesto objetivo (261 mg, rendimiento: 28 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J = 6.4, 14.7 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 6.4, 14.7 Hz), 6.03 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.83 (1H, brs), 10.80 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 526.0915 $(M+H)^+$

Ejemplo 20

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9a-9-oxo-N-(4-fenoxibencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-23)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.600 g, 1.74 mmol), 4-fenoxibenzaldehido (1.22 mL, 6.95 mmol), trietilsilano (1.11 mL, 6.95 mmol) ácido trifluoroacético (0.535 mL, 6.95 mmol) y tolueno (18.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.365 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz). δ 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58-4.64 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.80-7.10 (4H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 10.70 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.1653 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(2-metilbencil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-13)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 2-metilbenzaldehído (0.28 mL, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 mL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético (0.179 mL, 2.32 mmol) y tolueno (6.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.212 g, rendimiento: 82 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.11-7.22 (4H, m), 7.34 (1H, m), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI m/z: 450.1570 $(M+H)^+$

Ejemplo 22

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9-metil-N-(3-metilbencil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-12)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-

dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 3-metilbenzaldehido (0.273 mL, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 mL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético (0.179 mL, 2.32 mmol) y tolueno (6.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.217 g, rendimiento: 83 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.57-4.67 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.09-7.29 (5H, m), 10.68 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1560 $(M+H)^+$

Ejemplo 23

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(4-metilbencil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-11)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 4-metilbenzaldehido (0.273 mL, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 mL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético (0.179 mL, 2.32 mmol) y tolueno (6.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.193 g, rendimiento: 74 %) como un sólido amarillo.

953

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.25-7.28 (3H, m), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 450.1559 $(M+H)^+$

Ejemplo 24

(9aS)-8-Acetil-N-(4-clorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-5)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (253 mg, 0.733 mmol), 4-clorobenzaldehido (412 mg, 2.93 mmol), trietilsilano (470 μL, 2.95 mmol) ácido trifluoroacético (230 μL, 2.99 mmol) y tolueno (10 mL) para dar el compuesto objetivo (151 mg, rendimiento: 44 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.59 (1H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H, s), 7.32 (4H, s), 7.40 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 470.0996 $(M+H)^+$

Ejemplo 25

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(4-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-212)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (301 mg, 0.872 mmol), 4-metil-1-naftaldehido (469 mg, 2.76 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol) ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (330 mg, rendimiento: 66 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.21-7.60 (5H, s), 8.05-8.14 (2H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500.1703 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-[(4-metoxi-1-naftil)metil]-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-269)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (303 mg, 0.877 mmol), 4-metoxi-1-naftaldehido (503 mg, 2.70 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.64 mmol) ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (247 mg, rendimiento: 5 %) como un sólido amarillo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 5.2, 14.3 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 5.2 14.3 Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, brs), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.05 (1H, J = 8.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516.1651 $(M+H)^+$

Ejemplo 27

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-210)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (304 mg, 0.880 mmol), 2-metil-1-naftaldehido (448 mg, 2.63 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.64 mmol) ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y

956

tolueno (10 mL) para dar el compuesto objetivo (379 mg, rendimiento: 86 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.05 (1H, dd, J = 4.9, 14.2 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 4.9, 14.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.02 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB m/z: 516.1651 $(M+H)^+$

Ejemplo 28

(9aS)-8-Acetil-N-(2,6-diclorobencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-36)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (300 mg, 0.869 mmol), 4-clorobenzaldehido (468 mg, 2.67 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol) ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y tolueno (10 mL) para dar el compuesto objetivo (292 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.86 (1H, dd, J = 5.9, 13.9 Hz), 5.01 (1H, dd, J =

5.9, 13.9 Hz), 6.03 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z 504.0616 (M^+)

Ejemplo 29

(9aS)-8-Acetil-N-[(4-bromo-1-naftil)metil]-1.7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-209)

(29a) 4-Bromo-1-naftaldehido

Se disolvió 1-bromo-4-metilnaftaleno (1.06 g, 4.79 mmol) en una solución acuosa de ácido acético al 50 % (100 ml). Se adicionó nitrato de diamonio-cerio (7.61 g, 13.0 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante cuatro horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se adicionó agua (300 mL) seguido por extracción con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavo con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se cromatografío por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (173 mg, rendimiento: 15 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.69-7.78 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.38 (1H, s), MS (EI) m/z: 233.9679 (M^+).

(29b) (9aS)-8-Acetil-N-[(4-bromo-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (249 mg, 0.721 mmol), 4-bromo-1-naftaldehido producido en el Ejemplo (29a) (171 mg, 0.726 mmol), trietilsilano (350 μL, 2.20 mmol), ácido trifluoroacético (170 μL, 2.21 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (199 mg, rendimiento: 49 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 5.6, 14.7 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 5.6, 14.7 Hz), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.12 (1H, m), 8.32 (1H, m), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 564.0662 $(M+H)^+$.

959

Ejemplo 30

(9aS)-8-Acetil-N-(2,3-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-39)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 0.579 mmol), 2,3-dimetilbenzaldehido (0.303 mL, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 mL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético (0.179 μL, 2.32 mmol) y acetonitrilo (10.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.245 g, rendimiento: 91 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.63-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.10-7.26 (4H, m), 10.66 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1710 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

(9aS)-8-Acetil-N-(2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-42)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

960

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 0.579 mmol), 2,6-dimetilbenzaldehido (0.311 g, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 mL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético (0.179 mL, 2.32 mmol) y acetonitrilo (10.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.238 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.59-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 7.05-7.14 (3H, m), 10.64 (1H, s), 18.82 $(M+H)^+$

Ejemplo 32

(9aS)-8-Acetil-1,7-(mesitilmetil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-66)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 0.579 mmol), 2,4,6-trimetilbenzaldehido (0.342 ml, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 μL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético (0.179 mL, 2.32 mmol) y acetonitrilo (10.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.161 g, rendimiento: 58 %) como un sólido amarillo.

961

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.56-4.64 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.69 (1H, brs), 6.89 (3H, s), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 478.1862 $(M+H)^+$

Ejemplo 33

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-270)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (310 mg, 0.898 mmol), 2-etoxi-1-naftaldehido (560 mg, 2.80 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol) ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (260 mg, rendimiento: 55 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.49 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.25 (2H, 1, J = 6.8 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 5.4, 14.2 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 5.4, 14.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 530.1810 $(M+H)^+$

962

Ejemplo 34

(9aS)-8-Acetil-N-(2,3-dihidro-1,3-benzodioxin-5-ilmetil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-467)

(34a) 2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehido

Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetanol (1.01 g, 6.07 mmol) en cloruro de metileno (60 mL). Se adicionó dióxido de manganeso (3.81 g, 43.8 mmol) y luego la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se separó dióxido de manganeso por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:acetato de etilo/hexano = 1/4) para dar el compuesto objetivo (835 mg, rendimiento: 84 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 4.32-4.34 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.91 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz).

MS (EI) m/z: 164.0468 (M^+)

(34b) (9aS)-8-ACetil-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

963

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (314 mg, 0.909 mmol), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbaldehido producido en el Ejemplo (34a) (460 mg, 2.80 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol) ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (358 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27-4.34 (4H, m), 4.59 (1H, dd, J = 5.8, 14.9 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 5.8, 14.9 Hz), 6.01 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.94 (1H, m), 7.50 (1H, brs), 10.69 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 494.1458 $(M+H)^+$

Ejemplo 35

(9aS)-8-Acetil-N-(3-fluoro-2-metilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-50)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.200 g, 5.79 mmol), 3-fluoro-2-metilbenzaldehido (0.276 mL, 2.32 mmol), trietilsilano (0.369 mL, 2.32 mmol) ácido trifluoroacético

964

(0.179 μL, 2.32 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (0.259 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.58-4.69 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.13-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 468.1445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-116)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,5,6-tetrametilbenzaldehido (0.282 g, 1.174 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol) ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.301 g, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.25 (6H, s),

2.29 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.69 (1H, brs), 6.95 (2H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 492.2031 $(M+H)^+$

Ejemplo 37

(9aS)-8-Acetil-N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-70)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 8.69 mmol), 2,3-difluoro-4-metilbenzaldehido (0.543 mg, 3.48 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol) ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.378 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.57-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1367 $(M+H)^+$

Ejemplo 38

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,45,6-pentametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-166).

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), pentametilbenzaldehído (0.613 g, 3.48 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.353 g, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 10.59 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 506.2180 $(M+H)^+$

Ejemplo 39

(9aS)-8-acetil-N-[(4-ciano-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-368)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

967

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (303 mg, 0.877 mmol), 1-formil-4-cianonaftaleno [Journal of American Chemical Society, 1962, Vol. 84, p. 3541-3546] (288 mg, 1.59 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (143 mg, rendimiento: 32 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.11 (1H, dd, J = 5.6, 15.5 Hz), 5.19 (1H, dd, J = 5.6, 15.5 Hz), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.54 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.69-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.76 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 511.1505 $(M+H)^+$

Ejemplo 40

(9aS)-8-acetil-N-(2,4-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-40)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol),2,4-dimetilbenzaldehído (0.485 g, 3.48 mmol),

trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.385 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1724 $(M+H)^+$

Ejemplo 41

(9aS)-8-acetil-N-(3,5-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-44)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 3,5-dimetilbenzaldehído (0.468 mL, 3.48 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.364 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s),

6.32 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 7.24 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464.1696 $(M+H)^+$

Ejemplo 42

(9aS)-8-acetil-N-(2,5-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-41)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,5-dimetilbenzaldehído (0.492 mL, 3.48 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.378 g, rendimiento: 94 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.53-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.98-7.08 (3H, m), 7.14 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464.1711 $(M+H)^+$

970

Ejemplo 43

(9aS)-8-acetil-1,3,7-trihidroxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-2)

(43a) (9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

La cercosporamida obtenida en el Ejemplo 3 de Referencia (5.30 g, 16.0 mmol) se disolvió en dimetilformamida (60 mL). Se adicionaron bromuro de bencilo (5.70 mL, 48.0 mmol) y carbonato de potasio (6.65 g, 48.1 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante seis horas. Se separó carbonato de potasio por filtración de la solución de reacción y se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (100 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 50/1 a 20/1) para dar el compuesto objetivo (1.92 g, rendimiento: 28 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.14 (2H, d, J = 1.9 Hz), 5.61 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H, s), 7.10 (1H, brs), 7.40-7.46 (5H, m), 10.81 (1H, s), 18.83 (1H, s).

971

MS (ESI) m/z:444.1049 $(M+Na)^+$

(43b) (9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (43a) (1.92 g, 4.56 mmol), 1-naftaldehído (1.25 mL, 9.20 mmol), trietilsilano (1.45 mL, 9.10 mmol), ácido trifluoroacético (700 μL, 9.09 mmol) y acetonitrilo (60 mL para dar el compuesto objetivo (1.48 g, rendimiento: 58 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.92-5.06 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 2.4, 7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.3 Hz), 10.72 (1H, s), 18.84 (1H, s).

(43c) (9aS)-8-acetil-1,3,7-trihidroxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

(9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (43b) (998 mg, 1.78 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de etanol (30 mL)-acetato de etilo (6 mL). Se adicionó paladio 10 %-carbón (502 mg), y

0972

la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) a temperatura ambiente durante cinco horas y 30 minutos. Se separó el paladio-carbón por filtración de la solución de reacción, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 100/1 a 80/1) para dar el compuesto objetivo (318 mg, rendimiento: 38 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.63 (3H, s), 5.09 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.15 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.68 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.46 (1H, s), 13.21 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472.1392 $(M+H)^+$

Ejemplo 44

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-[(2-isopropoxi-1-naftil) metil]-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-276)

(44a) 2-isopropoxi-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (408 mg, 9.35 mmol) en dimetilformamida (30 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó 2-hidroxi-1-naftaldehído (1.00 g, 5.81 mmol), y la mezclas se agitó

0173

durante 30 minutos. Adicionalmente, se adicionó 2-yodopropano (1.20 mL, 12.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (100 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 15/1 a 12/1) para dar el compuesto objetivo (893 mg, rendimiento: 72 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.44 (6H, d, J = 5.9 Hz), 4.82 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 214 (M^+)

(44b) (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-[(2-isopropoxi-1-naftil)metil]-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (4.68 mg, 1.36 mmol), 2-isopropoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (44a) (860 mg, 4.01 mmol) trietilsilano (640 μL, 4.02 mmol), ácido

D74

trifluoroacético (310 μL, 4.02 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (557 mg, rendimiento: 75 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.40 (3H, d, J = 2.8 Hz), 1.42 (3H, d, J = 2.8 Hz), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.73 (1H, m), 5.08 (1H, dd, J = 4.8, 13.9 Hz), 5.15 (1H, dd, J = 4.8, 13.9 Hz), 6.00 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.20 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544.1967 $(M+H)^+$

Ejemplo 45

(9aS)-8-acetil-N-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-71)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,6-dimetil-4-fluorobenzaldehído (0.330 g, 2.17 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.282 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

075

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.54-4.64 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.76-6.78 (3H, m), 10.67 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 482.1611 $(M+H)^+$

Ejemplo 46

(9aS)-8-acetil-N-(3,4-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-43)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 3,4-dimetilbenzaldehído (0.461 mL, 3.48 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.367 g, rendimiento: 91 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.53-4.64 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.11 (2H, s), 7.15 (1H, s), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 464.1711 $(M+H)^+$

Ejemplo 47

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-61)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,4,6-trifluorobenzaldehído (0.557 mL, 3.48 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.361 g, rendimiento: 85 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.58-4.73 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.68 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1111 $(M+H)^+$

Ejemplo 48

(9aS)-8-acetil-N-[(2-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-279)

(48a) 2-butoxi-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (384 mg, 8.80 mmol) en

977

dimetilformamida (30 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó 2-hidroxi-1-naftaldehído (1.00 g, 5.81 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-yodobutano (1.32 mL, 11.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (100 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto objetivo (1.20 g, rendimiento: 91 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51-1.60 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228.1 (M^+)

(48b) (9aS)-8-acetil-N-[(2-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

978

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (407 mg, 1.18 mmol), 2-butoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (48a) (807 mg, 3.53 mmol), trietilsilano (560 µL, 3.52 mmol), ácido trifluoroacético (270 µL, 3.50 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (499 mg, rendimiento: 76 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.59 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.82-1.88 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 4.9, 13.7 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.9, 13.7 Hz), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.21 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.36 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.61 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 558.2123 $(M+H)^+$

Ejemplo 49

(9aS)-8-acetil-N-1,7-dihidroxi-N-[(2-hidroxi-1-naftil) metil]-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-291)

(49a) 1-formil-2-naftil-acetato

Se disolvió 2-hidroxi-1-naftaldehído (1.02 g, 5.92 mmol) en un solvente mezclado de anhídrido acético (2 mL)-

piridina (4 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto objetivo café claro (1.02 g, rendimiento: 81 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.44 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.71 (1H, s).

(49b) Acetato de 1-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il] carbonil}amino)metil]-2-naftilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (409 mg, 1.18 mmol), acetato de 1-formil-2-naftilo producido en el Ejemplo (49a) (761 mg, 3.55 mmol), trietilsilano (560 μL, 3.52 mmol), ácido trifluoroacético (270 μL, 3.50 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (574 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (3H, s),

280

2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 6.03 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.52 (1H, m), 7.60 1H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

(49c) (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-[(2-hidroxi-1-naftil) metil]-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

El acetato de 1-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il] carbonil}amino)metil]-2-naftilo producido en el Ejemplo (49b) (510 mg, 0.938 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de cloruro de metileno (10 mL)-metanol (10 mL). Se adicionó carbonato de potasio (663 mg, 4.80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (100 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 70/1 a 60/1) para dar el compuesto objetivo (306 mg, rendimiento: 65 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.64 (3H, s),

981

3.86 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J = 6.4, 15.1 Hz), 4.97 (1H,dd, J = 6.4, 15.1 Hz), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34 (1H, brs), 10.06 (1H, s), 10.84 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502.1503 $(M+H)^+$

Ejemplo 50

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N-(4-metoxi-2,3-dimetilbencil)-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-73)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300, 0.869 mmol), 4-metoxi-2,3-dimetilbenzaldehído (0.429 g, 2.61 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.172 g, rendimiento: 40 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.54-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (1H, brs), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

982

MS (FAB) m/z: 494.1812 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N,9a-dimetil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-42)

(51a) Ácido (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1b) (7.20 g, 20.9 mmol) se disolvió en un acetonitrilo (150 mL) y se adicionó ácido sulfúrico 6 N (100 mL). Se adicionó nitrito de sodio (14.4 g, 209 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Entonces, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para dar el compuesto objetivo (6.38 g, rendimiento: 88 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.38 (1H, s), 11.02 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 369.0582 $(M+H)^+$

(51b) Ácido (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-N,9a-dimetil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] fúran-4-carboxílico

El ácido (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico producido en el Ejemplo (51a) (384 mg, 1.11 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL), seguido por la adición de N-metil-N-(1-naftilmetil)amina (475 mg, 2.77 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (426 mg, 2.22 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (300 mg, 2.22 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (30 mL), y la mezcla se agitó durante 19 horas. Entonces, se adicionó ácido clorhídrico 1 N (40 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 50/1) para dar el compuesto objetivo (358 mg, rendimiento: 65 %) como un sólido amarillo.

MS (FAB) m/z: 500.1709 $(M+H)^+$

Ejemplo 52

(9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-68)

(52a) (9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1a) usando cercosporamida obtenida en el Ejemplo 3 de referencia (1.00 g, 3.02 mmol), yoduro de etilo (0.965 mL, 12.1 mmol), carbonato de potasio (1.67 g, 12.1 mmol) y N,N-dimetilformamida (8 mL) para dar el compuesto objetivo (0.684 g, rendimiento: 63 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.51 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.76 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 5.73 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.27 (1H, brs), 10.78 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$.

(52b) (9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

985

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-3-etoxi-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (52a) (0.300 g, 0.835 mmol), 2-metil-1-naftaldehído (0.284 g, 1.67 mmol), trietilsilano (0.532 mL, 3.34 mmol), ácido trifluoroacético (0.257 mL, 3.34 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.261 g, rendimiento: 61 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 0.73 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76-3.84 (2H, m), 5.00-5.15 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.29 (1H, brs), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514-1864 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-211)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (440 mg, 1.27 mmol), 3-metil-1-naftaldehído conocido [Tetrahedron, 1985, Vol. 41,

p. 5205-5208] (324 mg, 1.90 mmol) trietilsilano (620 μL, 3.84 mmol), ácido trifluoroacético (295 μL, 3.83 mmol) y acetonitrilo (20 mL) para dar el compuesto objetivo (345 mg, rendimiento: 45 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.13-4.97 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.79 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500.1706 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-435)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (16.4 g, 47.5 mmol), 2,3-dimetil-1-naftaldehído conocido [Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1972, p. 892-894] (10.0 g, 54.3 mmol) trietilsilano (23.0 mL, 142 mmol), ácido trifluoroacético (11 mL, 143 mmol) y acetonitrilo (500 mL) para dar el compuesto objetivo (23.2 g, rendimiento: 95 %)

10/87

como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.19-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.23 (1H, m), 7.04 (1H, brs), 7.62-7.41 (2H, m), 7.64 (1H, brs), 7.77 (1H, brs, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, brs, J = 8.7 Hz), 10.64 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1906 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo[(2-vinil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-261)

(55a) 1-bromo-2-vinilnaftaleno

Se suspendió hidruro de sodio (970 mg, 22.2 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente bromuro de metiltrifenilfosfonio (7.66 g, 21.4 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-bromo-2-naftaldehído (2.01 g, 8.55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (200 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con hexano (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

988

columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (1.18 g, rendimiento: 59 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 5.49 (1H, dd, J = 1.0, 10.7 Hz), 5.84 (1H, dd, J = 1.0, 17.1 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.7, 17.1 Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz).

(55b) 2-vinil-1-naftaldehído.

Se disolvió 1-bromo-2-vinilnaftaleno producido en el Ejemplo (55a) (1.17 g, 5.02 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a -78°C. Se adicionó lentamente gota a gota n-butil-litio (2.44 mol/L de solución en hexano, 2.50 mL, 6.10 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se adicionó lentamente dimetilformamida (780 μL, 10.0 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 3/1 a 10/1) para

989

dar el compuesto objetivo (475 mg, rendimiento: 52 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 5.69 (1H, dd, J = 1.0, 11.2 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 1.0, 17.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 11.2, 17.1 Hz), 7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.86 (1H, s).

MS (EI) m/z: 182.0734 (M^+)

(55c) (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(2-vinil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (239 mg, 0.692 mmol), 2-vinil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (55b) (242 mg, 1.33 mmol), trietilsilano (220 μL, 1.38 mmol), ácido trifluoroacético (105 μL, 1.36 mmol) y acetonitrilo (6 mL) para dar el compuesto objetivo (120 mg, rendimiento: 34 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.65 (3H, s), 5.13-6.69 (6H, m), 6.94-8.20 (8H, m), 10.70 (1H, s), 18.85 (1H, s).

890

MS (FAB) m/z: 510.1543 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-213)

(56a) 2-etil-1-naftaldehído

Se disolvió 2-vinil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (55b) (228 mg, 1.25 mmol) en acetato de etilo (12 mL). Se adicionó paladio al 10 % en carbón (58 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante una hora. Se separó el paladio-carbón por filtración, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 30/1 a 10/1) para dar el compuesto objetivo (222 mg, rendimiento: 96 %) como un aceite incoloro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.17 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.01 (1H, d, J = 9.3 Hz), 10.93 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184.0879 (M^+)

(56b) (9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (273 mg, 0.791 mmol), 2-etil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (56a) (280 mg, 1.52 mmol), trietilsilano (240 µL, 1.51 mmol), ácido trifluoroacético (120 µL, 1.56 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (323 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.61 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.03 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 514.1848 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(2-propil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-216)

(57a) 1-bromo-2-prop-en-1-ilnaftaleno

Se suspendió hidruro de sodio (569 mg, 13.0 mmol) en

0192

tetrahidrofurano (50 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente bromuro de etiltrifenilfosfonio (4.73 g, 12.7 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-bromo-2-naftaldehído (1.20 g, 5.10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (100 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con hexano (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (1.19 g, rendimiento: 94 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.81 y 2.00 (3H, ddx2, J = 1.6, 6.8 Hz), 5.97 y 6.34 (1H, mx2), 6.70 y 7.07 (1H, mx2), 7.41-7.62 (3H, m), 7.71-7.83 (2H, m), 8.34 (1H, m).

MS (EI) m/z: 246.0054 (M^+)

(57b) 2-prop-1-en-1-il-1-naftaldehído

El 1-bromo-2-prop-1-en-1-ilnaftaleno producido en el Ejemplo (57a) (1.18 g, 4.77 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a -78°C. Se adicionó lentamente gota a

993

gota n-butil-litio (2.44 mol/L de solución en hexano, 2.35 mL, 5.73 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se adicionó lentamente dimetilformamida (750 µL, 9.64 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto objetivo (825 mg, rendimiento: 88 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.67 y 2.02 (3H, ddx2, J = 1.6, 6.8 Hz), 6.15 (1H, m), 6.91 y 7.10 (1H, mx2), 7.33-7.68 (3H, m), 7.82-8.03 (2H, m), 9.00 y 9.24 (1H, dx2, J = 8.6 Hz), 10.63 y 10.77 (1H, sx2).

MS (EI) m/z: 196.0885 (M^+)

(57c) 2-propil-1-naftaldehído

El 2-prop-1-en-1-il-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (57b) (812 mg, 4.14 mmol) se disolvió en acetato de etilo (30 mL). Se adicionó paladio al 10 % en carbón (144 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante dos horas. Se separó paladio-carbón por

294

filtración y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto objetivo (773 mg, rendimiento: 94 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.91 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198.1046 (M^+)

(57d) (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(2-propil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (304 mg, 0.880 mmol), 2-propil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (57c) (523 mg, 2.64 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (415 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.67-1.74 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.89-2.93 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s),7.01 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 528.2048 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58

(9aS)-8-acetil-N-[(2-butil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-222)

(58a) 1-bromo-2-but-1-en-1-ilnaftaleno

Se suspendió hidruro de sodio (383 mg, 8.78 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente bromuro de propiltrifenilfosfonio (3.30 g, 8.57 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-bromo-2-naftaldehído (1.07 g, 4.55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó a reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (100 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con hexano (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se

secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (1.19 g, rendimiento: 100 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.05 y 1.17 (3H, tx2, J = 7.3 Hz), 2.19-2.38 (2H, m), 5.83 y 6.36 (1H, mx2), 6.64 y 7.05 (1H, mx2), 7.38-7.63 (3H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 8.34 (1H, m).

MS (EI) m/z: 260.0197 (M^+)

(58b) 2-but-1-en-1-il-1-naftaldehído

El 1-bromo-2-but-1-en-1-ilnaftaleno producido en el Ejemplo (58a) (1.19 g, 4.55 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a -78°C. Se adicionó lentamente gota a gota n-butil-litio (2.59 mol/L de solución en hexano, 2.10 mL, 5.44 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se adicionó lentamente dimetilformamida (710 μL, 9.13 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de

997

gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (774 mg, rendimiento: 81 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 0.98 y 1.17 (3H, tx2, J = 7.3 Hz), 2.01-2.38 (2H, m), 6.03 y 6.21 (1H, mx2), 6.85 y 7.08 (1H, mx2), 7.32-7.67 (3H, m), 7.82-8.02 (2H, m), 9.01 y 9.24 (1H, dx2, J = 8.3 Hz), 10.66 y 10.78 (1H, sx2).

MS (EI) m/z: 210.1040 (M^+)

(58c) 2-butil-1-naftaldehído

El 2-but-1-en-1-il-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (58b) (764 mg, 3.63 mmol) se disolvió en acetato de etilo (30 mL). Se adicionó paladio al 10 % en carbón (163 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante dos horas. Se separó el paladio-carbón por filtración, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 30/1 a 20/1) para dar el compuesto objetivo (521 mg, rendimiento: 68 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 3.12 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.91 (1H, s).

998

MS (EI) m/z: 212.1194 (M^+)

(58d) (9aS)-8-acetil-N-[(2-butil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (303 mg, 0.877 mmol), 2-butil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (58c) (509 mg, 2.40 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (391 mg, rendimiento: 82 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.90-2.94 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 542.2185 $(M+H)^+$.

229

Ejemplo 59

(9aS)-8-acetil-1,3,7-trihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-3)

(59a) (9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (43a) (1.01 g, 2.39 mmol), 2-metil-1-naftaldehído (1.22 g, 7.17 mmol), trietilsilano (1.15 mL, 7.22 mmol), ácido trifluoroacético (550 µL, 7.14 mmol) y acetonitrilo (20 mL) para dar el compuesto objetivo (719 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.85-5.05 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.05 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.16-7.24 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, m), 10.70 (1H, s), 18.84 (1H, s).
MS (FAB) *m/z:* 576.2021 $(M+H)^+$

(59b) (9aS)-8-Acetil-1,3,7-trihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

(9aS)-8-Acetil-3-(benciloxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo

1000

[b,d]furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (59a) (710 mg, 1.23 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de etanol (10 mL)-acetato de etilo (10 mL). Se adicionó paladio al 10 % en carbón (246 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) a temperatura ambiente durante cinco horas y 30 minutos. Se separó el paladio-carbón por filtración de la solución de reacción, y entonces el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solvente delución:acetonitrilo/agua = 70/1 a 95/5) para dar el compuesto objetivo (357 mg, rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.65 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.65 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J = 4.9, 14.7Hz), 5.19 (1H, dd, J = 5.4, 14.7Hz), 5.52 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.15 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 10.41 (1H, s), 13.23 (1H, s), 18.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486.1559 $(M+H)^+$

Ejemplo 60

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-metoxi-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-268)

(60a) 3-Metoxi-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (115 mg, 2.64 mmol) en

1001

N,N-dimetilformamida (20 mL), y 3-hidroxi-1-naftaldehído conocido [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p. 5821-5830] (250 mg, 1.45 mmol) se adicionó a 0°C. Después de la agitación durante 30 minutos, se adicionó yodometano (230 µL, 3.69 mmoL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguido con extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (122 mg, rendimiento: 45 %) como un sólido amarillo claro

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 4.86 (3H, s), 7.38 (1H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.79 (1H, m), 9.90 (1H, m), 10.35 (1H, s).

(60b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-metoxi-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (1a) (200 mg, 0.579 mmol),

1002

3-metoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (60a) (122 mg, 0.655 mmol), trietilsilano (280 μL, 1.73 mmol), ácido trifluoroacético (135 μL, 1.75 mmol) y acetonitrilo (9 mL) para dar el compuesto objetivo (114 mg, rendimiento: 38 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.12-4.97 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.07 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.27 (1H, m), 7.49-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, brd, J = 7.1Hz), 7.98 (1H, brd, J = 7.9Hz), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516.1653 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-hidroxi-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-292)

(61a) Acetato de 4-formil-2-naftilo

El 3-hidroxi-1-naftaldehído conocido [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p. 5821-5830] (233 mg, 1.35 mmol) se disolvió en piridina (10 mL) y anhídrido acético (5 mL), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

1003

(61b) acetato de 4-[({[(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (1a) (390 mg, 1.13 mmol), acetato de 4-formil-2-naftilo producido en el Ejemplo (61a) (290 mg, 1.35 mmol), trietilsilano (730 μL, 4.52 mmol), ácido trifluoroacético (350 μL, 4.52 mmol) y acetonitrilo (17 mL) para dar el compuesto objetivo (488 mg, rendimiento: 79 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.17-5.00 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.36-7.26 (2H, m), 7.59-7.43 (3H, m), 7.82 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544.1614 $(M+H)^+$

(61c) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-hidroxi-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

El acetato de 4-[({[(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il] carbonil}amino)metil]-2-naftil producido en el Ejemplo (61b)

1004

(255 mg, 0.469 mmol) se disolvió en un solvente mezclado en metanol (3 mL)-cloruro de metileno (3 mL). Se adicionó carbonato de potasio (325 mg, 2.35 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N (10 mL) seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:cloruro de metileno/metanol = 50/1 a 20/1) para dar el compuesto objetivo (169 mg, rendimiento: 72 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.06-5.02 (2H, brd, J = 5.2Hz), 5.93 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.09 (1H, brs), 7.26-7.19 (2H, m), 7.46-7.33 (2H, m), 7.67 (1H, brd, J = 7.9Hz), 7.95 (1H, brd, J = 8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502.1525 $(M+H)^+$

Ejemplo 62

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-etil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-214)

(62a) Trifluorometanosulfonato de 4-formil-1-naftilo.

Se suspendió hidruro de sodio (1.38 g, 31.6 mmol) en

1005

tetrahidrofurano (100 mL), y 3-hidroxi-1-naftaldehído conocido [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p. 5821-5830] (3.50 g, 20.3 mmol) se adicionó a 0°C. Después de la agitación durante 30 minutos, se adicionó N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (7.30 g, 20.4 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/éter dietílico = 5/1) para dar el compuesto objetivo (6.50 g, rendimiento: ~100 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.69 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.87 (1H, brd, J = 2.7Hz), 7.95 (1H, brd, J = 8.2Hz), 8.00 (1H, brd, J = 2.7Hz), 9.17 (1H, d, J = 8.6Hz), 10.42 (1H, s).

(62b) 3-Etil-1-naftaldehído

Se disolvió el trifluorometanosulfonato de 4-formil-1-naftilo producido en el Ejemplo (62a) (400 mg, 1.31 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml). Se adicionaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (36 mg, 0.039 mmol) trifenilarsina (48 mg, 0.16 mmol) y cloruro de litio (170 mg, 4.01 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

100G

durante 10 minutos. Se adicionó tetraetilestaño (910 μL, 4.60 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 60°C durante 23 horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de manganeso anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/éter dietílico = 10/1) para dar el compuesto objetivo (130 mg, rendimiento: 54 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.4Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.88-7.83 (3H, m), 9.17 (1H, d, J = 8.6Hz), 10.39 (1H, s).

(62c) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-etil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (280 mg, 0.811 mmol), 3-etil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (62b) (190 mg, 1.03 mmol), trietilsilano (400 μL, 2.48 mmol), ácido

1007

trifluoroacético (190 μL, 2.47 mmol) y acetonitrilo (12 mL) para dar el compuesto objetivo (105 mg, rendimiento: 25 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.30 (3H, m), 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (3H, m), 3.70 (3H, s), 5.16-4.92 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.24 (1H, s), 8.13-7.07 (7H, m), 10.62 (1H, s), 18.74 (IR, s).

MS (FAB) m/z: 514.1846 $(M+H)^+$

Ejemplo 63

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-butil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-223)

(63a) 3-Etil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (62b) usando trifluorometanosulfonato de 4-formil-1-naftilo producido en el Ejemplo (62a) (450 mg, 1.48 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (40 mg, 0.044 mmol), trifenilarsina (55 mg, 0.18 mmol), cloruro de litio (190 mg, 4.48 mmol), tetrabutilestaño (2.0 mL, 6.09 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) para dar el compuesto objetivo (204 mg, rendimiento: 65 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.01-0.93 (3H, m), 1.46-1.29 (2H, m), 1.77-1.64 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.54 (1H,

1008

m), 7.61 (1H, m), 7.85-7.80 (3H, m), 9.17 (1H, d, J = 8.2Hz), 10.36 (1H, s).

(63b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(3-butil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (250 mg, 0.724 mmol), 3-butil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (63a) (200 mg, 0.942 mmol), trietilsilano (350 μL, 2.17 mmol), ácido trifluoroacético (170 μL, 2.21 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (165 mg, rendimiento: 42 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.95 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.39 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.70 (3H, s), 5.11-4.98 (2H, 1H), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.51-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 542.21536 $(M+H)^+$.

1009

Ejemplo 64

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,4,6-trietilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-68)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 mg, 0.869 mmol), 2,4,6-trietilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 2004, Vol. 69, p. 5568-5577](0.276 g, 1.45 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.262 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.24 (9H, t, J = 7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.5Hz), 2.64 (3H, s), 2.73 (4H, q, J = 7.5Hz), 3.87 (3H, s), 4.62-4.63 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 6.95 (2H, s), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1881 $(M+H)^+$

Ejemplo 65

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(5,6,7,8-tetrahidronafttalen-1-ilmetil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-465)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

1000

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbaldehído [Tetrahedron, 1997, Vol. 53, p.15969-15982] (0.278 g, 1.74 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.400 g, rendimiento: 94 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 1.76-1.82 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.55-4.68 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 7.24 (1H, s), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490.1881 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66

(9aS)-8-Acetil-N-{[2-(difluorometil)-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-228)

(66a) 1-Bromo-2-(difluorometil)naftaleno

Se disolvió 1-bromo-2-naftaldehído (1.55 g, 6.58 mmol) en cloruro de metileno (35 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (1.00 mL, 7.57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento se adicionó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL) a

la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano) para dar el compuesto objetivo (1.21 g, rendimiento: 72 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.24 (1H, t, J = 55.2Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.3Hz).

MS (EI) m/z: 256 (M^+)

(66b) 2-Difluorometil-1-naftaldehído

Se disolvió 1-bromo-2-(difluorometil)naftaleno producido en el Ejemplo (66a) (1.21 g, 4.55 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a -78°C. Se adicionó lentamente gota a gota n-Butilitio (2.59 mol/L de solución en hexano, 2.20 mL, 5.70 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se adicionó lentamente dimetilformamida (730 μL, 9.39 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se levó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio

1012

anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para dar el compuesto objetivo (714 mg, rendimiento: 74 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 7.43 (1H, t, J = 55.0Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.72 (1H, d, J = 8.6Hz), 11.08 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206.0525 (M^+)

(66c) (9aS)-8-Acetil-N-{[2-(difluorometil)-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (392 mg, 1.14 mmol), 2-difluorometil-1-naftaldehído producida en el Ejemplo (66b) (705 mg, 3.42 mmol), trietilsilano (545 μL, 3.42 mmol), ácido trifluoroacético (265 μL, 3.44 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (499 mg, rendimiento: 82 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.66

1013

(3H, s), 5.14 (1H, dd, J = 5.2, 14.7Hz), 5.24 (1H, dd, J = 5.2, 14.7Hz), 6.03 (1H, s), 6.23 (1H,s), 7.30 (1H, t, J = 55.3Hz), 7.52 (1H, brs), 7.59-7.71 (3H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = S.3Hz), 10.70 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 536.1526 $(M+H)^+$

Ejemplo 67

4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftoato de metilo (compuesto de ejemplo No. 1-319)

(67a) 4-formil-2-naftoato de metilo

Se disolvió trifluorometanosulfonato de 4-formil-1-naftilo producido en el Ejemplo (62a) (460 mg, 1.51 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL). Se adicionaron acetato de paladio (10 mg, 0.045 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno (51 mg, 0.092 mmol), trietilamina (430 µL, 3.09 mmol) y metanol (1.3 mL, 32.1 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 60°C durante 2.5 horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico, (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar

1014

el compuesto objetivo (308 mg, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 4.04 (3H, s), 7.68 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.05 (1H, brd, J = 7.8Hz), 8.59 (3H, brs), 8.84 (1H, brs), 9.31 (1H, d, J = 8.6Hz), 10.43 (1H, s).

(67b) 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino) metil]-2-naftoato de metilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (400 mg, 1.16 mmol), 4-formil-2-naftoato de metilo producido en el Ejemplo (67a) (308 mg, 1.44 mmol), trietilsilano (565 μL, 3.50 mmol), ácido trifluoroacético (270 μL, 3.50 mmol) y acetonitrilo (20 mL) para dar el compuesto objetivo (452 mg, rendimiento: 72 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.20-5.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.33 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.12 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.55 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 566.14429 $(M+Na)^+$.

1015

Ejemplo 68

Ácido 4-[({[(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino) metil]-2-naftoico (compuesto de ejemplo No. 1-295)

Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (24 mL) a 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il] carbonil}amino)metil]-2-naftoato de metilo producido en el Ejemplo (67b) (333 mg, 0.613 mmol), y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N (50 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solvente delución:agua/metanol = 1/1 a 1/3) para dar el compuesto objetivo (188 mg, rendimiento: 58 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.22-5.10 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.72-7.41 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.22-8.08 (2H, m), 8.60 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530.14626 $(M+H)^+$

Ejemplo 69

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-450)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (250 mg, 0.724 mmol), 2,3,4-trimetil-1-naftaldehído conocido [Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1972, p. 892-894] (180 mg, 0.908 mmol), trietilsilano (350 µL, 2.17 mmol), ácido trifluoroacético (170 µL, 2.21 mmol) y acetonitrilo (11 mL) para dar el compuesto objetivo (254 mg, rendimiento: 66 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.18-5.02 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.01 (1H, brs), 7.49 (2H, m), 8.10 (2H, brs), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.20281 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

(9aS)-S-Acetil-N-(2,3-dihidro-1H-indan-4-ilmetil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-466)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), indan-4-carbaldehído conocido [Tetrahedron, 1997, Vol. 53, p. 15969-15982] (0.192 mL, 1.31 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.278 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.92-2.97 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.57-4.66 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.13-7.20 (4H, m), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 476.1713 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetraetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-118)

(71a) 2,3,5,6-Tetraetilbenzaldehído

Se disolvió 1,2,4,5-tetraetilbenceno conocido [Journal of the American Chemical Society, 1992, Vol. 114, p. 255-261] (0.510 g, 2.68 mmol) en cloruro de metileno (25 mL). Se adicionaron cloruro de aluminio (0.393 g, 2.95 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.267 mL, 2.95 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de la agitación a -78°C durante cinco minutos, se adicionó (40 mL) seguido por

1018

extracción con cloruro de metileno (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 98/2 a 96/4) para dar el compuesto objetivo (0.230 g, rendimiento: 39 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.19 (6H, t, J = 7.5Hz), 1.23 (6H, t, J = 7.5Hz), 2.66 (4H, q, J = 7.5Hz), 2.86 (4H, q, J = 7.5Hz), 7.17 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 218 $(M+)^+$

(71b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetraetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,5,6-tetraetilbenzaldehído producida en el Ejemplo (71a) (0.230 mL, 1.05 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.138 g, rendimiento: 29 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.18 (6H, t, J = 7.5Hz), 1.24

109

(6H, t, J = 7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.65 (4H, q, J = 7.5Hz), 2.65 (3H, s), 2.72 (4H, q, J = 7.5Hz), 3.76 (3H, s), 4.63-4.65 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 548.2647 $(M+H)^+$

Ejemplo 72

3-{4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino) metil]-2-naftil}propanoato de metilo (compuesto de ejemplo No. 1-380)

(72a) (2E)-3-(4-formil-2-naftil)acrilato de metilo

Se disolvió trifluorometanosulfonato de 4-formil-1-naftilo producido en el Ejemplo (62a) (746 mg, 2.45 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL). Se adicionaron acrilato de metilo (442 µL, 4.91 mmol), acetato de paladio (17 mg, 0.076 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (82 mg, 0.148 mmol) y trietilamina (1.1 mL, 7.89 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 22 horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto objetivo (305 mg, rendimiento: 52 %).

1020

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.85 (3H, s), 6.62 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.60 (1H, m), 7.69 (1 H, m), 7.85 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.13-8.09 (2H, m), 9.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 240 (M^+).

(72b) (2E)-3-{4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftil}acrilato de metilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (400 mg, 1.16 mmol), (2E)-3-(4-formil-2-naftil)acrilato de metilo producido en el Ejemplo (72a) (307 mg, 1.28 mmol), trietilsilano (560 μL, 3.47 mmol), ácido trifluoroacético (270 μL, 3.50 mmol) y acetonitrilo (20 mL) para dar un producto purificado crudo del compuesto objetivo como un sólido amarillo. El producto se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.18-5.04 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.64-7.51 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.94-7.88 (2H, m), 8.04

1021

(1H, d, J = 8.3Hz), 10.75 (1H, s), 18.81 (1H, s).

(72c) 3-{4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftil}propanoato de metilo

El producto purificado crudo de (2E)-3-{4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftil}acrilato de metilo producido en el Ejemplo (72b) (~1.16 mmol) se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y etanol (10 mL). Se adicionó paladio-carbón (50 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La materia insoluble se removió por filtración, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solvente delución:acetonitrilo/agua = 3/1) para dar el compuesto objetivo (474 mg, rendimiento: 72 % en dos pasos) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.11-4.99 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.52-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, brs), 7.81 (1H, m), 8.04 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 572.19466 $(M+H)^+$.

1022

Ejemplo 73

Ácido 3-{4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftil}propanoico (compuesto de ejemplo No. 1-376)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 68 usando 3-{4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftil}propanoato de metilo producido en el Ejemplo 72 (230 mg, 0.402 mmol) y solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (24 mL) para dar el compuesto objetivo (232 mg, rendimiento: ~100 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.10-4.98 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.53-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, brd, J = 6.8Hz), 8.03 (1H, brd, J = 6.8Hz), 10.65 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 558.17790 $(M+H)^+$.

Ejemplo 74

(9aS)-8-Acetil-N-(2-etil-3,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-119)

(74a) 2-Bromo-3,5,6-trimetilbenzaldehído

Se disolvió 1-bromo-2,4,5-trimetilbenceno (25.0 g,

0.125 mol) en cloruro de metileno (500 mL). Se adicionaron cloruro de aluminio (20.1 g, 0.151 mol) y éter metílico de diclorometilo (13.7 mL, 0.151 mol) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de la agitación a -78°C durante cinco minutos, se adicionó (500 mL) seguido por extracción con cloruro de metileno (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 25/1) para dar el compuesto objetivo (10.3 g, rendimiento: 36 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.38 (6H, s), 7.18 (1H, s), 10.47 (1H, s).

MS (EI) m/z: 226 (M^+)

(74b) 2,3,5-Trimetil-6-vinilbenzaldehído

Se disolvió 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (74a) (6.20 g, 27.3 mmol) en tolueno (180 mL). Se adicionaron tetrakistrifenilfosfino-paladio (3.15 g, 2.73 mmol) y viniltributilestaño (8.37 mL, 28.7 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por

1024

cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 30/1 a 20/1) para dar el compuesto objetivo (3.47 g, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.13 (1H, d, J = 17.6Hz), 5.69 (1H, d, J = 11.2Hz), 6.92 (1H, dd, J = 11.2, 17.6Hz), 7.16 (1H, s).

MS (EI) m/z: 174 (M^+)

(74c) 2-Etil-3,5,6-trimetilbenzaldehído

Se disolvió 2,3,5-Trimetil-6-vinilbenzaldehído producido en el Ejemplo (74b) (3.47 g, 19.9 mmol) en ácido acético (70 mL). Se adicionó paladio al 10 % en carbón (4.24 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 10 horas. Se separó paladio-carbón por filtración, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 30/1 a 20/1) para dar el compuesto objetivo (2.19 g, rendimiento: 62 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, q, J = 7.5Hz), 7.13 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 174 (M+)

1025

(74d) (9aS)-8-Acetil-N-(2-etil-3,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2-etil-3,5,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (74c) (0.180 g, 1.02 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.176 g, rendimiento:40 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.75 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.76 (3H, s), 4.60-4.69 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 6.95 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 506.2150 $(M+H)^+$

Ejemplo 75

3-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino}metil)-2,4,5-trimetilbenzoato de metilo (compuesto de ejemplo No. 1-129)

(75a) 3-Bromo-2,5,6-trimetilbenzaldehído

Se disolvieron 1-bromo-2,4,5-trimetilbenceno (25.0

1026

g, 0.125 mol) en cloruro de metileno (500 mL). Se adicionaron cloruro de aluminio (20.1 g, 0.151 mol) y éter metílico de diclorometilo (13.7 mL, 0.151 mol) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de la agitación a -78°C durante cinco minutos, se adicionó agua (500 mL) seguido por extracción con cloruro de metileno (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 25/1) para dar el compuesto objetivo (14.4 g, rendimiento: 51 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.51 (1H, s), 10.53 (1H, s).

MS (EI) m/z: 226 (M+)

(75b) 3-formil-2,4,5-trimetilbenzoato de metilo

Se disolvió 3-bromo-2,5,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (75a) (0.400 g, 1.76 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se adicionaron acetato de paladio (0.012 g, 0.0528 mmol), 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno (0.059 g, 0.106 mmol), trietilamina (0.491 mL, 3.52 mmol) y metanol (1.43 mL, 35.2 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (1 atmósfera) a 50°C durante seis horas. Después del enfriamiento de la solución de reacción, se

1027

adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (20 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto objetivo (0.255 g, rendimiento: 70 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.73 (1H, s), 10.65 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(75c) 3-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino} metil)-2,4,5-trimetilbenzoato de metilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 3-formil-2,4,5-trimetilbenzoato de metilo producido en el Ejemplo (75b) (0.250 g, 1.21 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.314 g, rendimiento: 51 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.36

1028

(3H, s), 2.57 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.64-4.74 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 7.55 (1H, s), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.1930 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

Ácido 3-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino} metil)-2,4,5-trimetilbenzoico (compuesto de ejemplo No. 1-130)

El 3-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil] amino}metil)-2,4,5-trimetilbenzoato de metilo producido en el Ejemplo (75c) (0.183 g, 0.342 mmol) se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C, y se adicionó lentamente gota a gota una solución de ácido clorhídrico 1 N (20 mL). El producto precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto objetivo (0.173 g, rendimiento: 97 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (DMSO-d_6, 400MHz): δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 4.8Hz), 6.10 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.45 (1H, s), 8.27 (1H, brs), 10.23 (1H, s), 12.66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.1735 $(M+H)^+$

1029

Ejemplo 77

Dimetilcarbamato de 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftilo (compuesto de ejemplo No. 1-349)

(77a) Dimetilcarbamato 4-formil-2-naftilo

Se disolvió el 3-hidroxi-1-naftaldehído conocido [Tetrahedron, 1999, Vol. 55, p.5821-5830] (300 mg, 1.74 mmol) en piridina (3 mL). Se adiciono cloruro de dimetilcarbamoilo (750 μL, 8.15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se adicionó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto objetivo (378 mg, rendimiento: 89 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.06 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.85-7.80 (3H, m), 9.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 10.34 (1H, s).

MS (EI) m/z: 243 (M^+).

1030

(77b) Dimetilcarbamato 4-[({[(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il] carbonil}amino)metil]-2-naftil

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (350 mg, 1.01 mmol), dimetilcarbamato de 4-formil-2-naftilo producido en el Ejemplo (77a) (378 mg, 1.55 mmol), trietilsilano (490 μL, 3.03 mmol), ácido trifluoroacético (235 μL, 3.05 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (402 mg, rendimiento: 69 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.15-4.98 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.41-7.29 (3H, m), 7.51 (2H, brs), 7.82 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 573.18452 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-{[3-(metoximetil)-1-naftil]metil}-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-289)

(78a) 4-(1,3-dioxan-2-il)-2-naftoato de metilo

Se disolvió 4-formil-2-naftoato de metilo producido

1031

en el Ejemplo (67a) (450 mg, 2.10 mmol) en tolueno (20 mL), y se adicionaron 1,3-propanodiol (760 μL, 10.5 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (40 mg, 0.21 mmol). Se unió un separador de agua de Dean-Stark, y la mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas. Se adicionó bicarbonato de sodio con agua (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

(78b) [4-(1,3-Dioxan-2-il)-2-naftil]metanol

El producto purificado crudo 4-(1,3-dioxan-2-il)-2-naftoato de metilo producido en el Ejemplo (78a) (~2.10 mmol) se disolvió en éter dietílico (30 mL). Se adicionó hidruro de aluminio de litio (200 mg, 5.27 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionaron secuencialmente agua (200 μL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (800 μL) a la solución de reacción a 0°C, y la sal producida se removió por Celita. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

1032

(78c) 2-[3-(Metoximetil)-1-naftil]-1,3-dioxano

Se suspendió hidruro de sodio (125 mg, 2.86 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL), y el producto crudo purificado de [4-(1,3-dioxan-2-il)-2-naftil]metanol producido en el Ejemplo (78b) (~2.10 mmol) se adicionó a 0°C. Después de la agitación durante 30 minutos, se adicionó yodometano (400 µL, 6.43 mmoL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

(78d) 3-(Metoximetil)-1-naftaldehído

El producto purificado crudo de 2-[3-(metoximetil)-1-naftil]-1,3-dioxano producida en el Ejemplo (78c) (~2.10 mmol) se disolvió en ácido acético (10 mL) y agua (2 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante dos horas. Se adicionó agua (10 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

1033

(solvente delución:hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto objetivo (372 mg, rendimiento: 89 % en cuatro pasos).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 3.48 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.89 (1H, brd, J = 7.8Hz), 7.97 (1H, brd, J = 1.6Hz), 8.02 (1H, brs), 9.19 (1H, d, J = 9.0Hz), 10.38 (1H, s).

MS (EI) m/z: 200 (M^+).

(78e) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-{[3-(metoximetil)-1-naftil]metil}-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (350 mg, 1.01 mmol), 3-(metoximetil)-1-naftaldehído producida en el Ejemplo (78d) (370 mg, 1.85 mmol), trietilsilano (490 μL, 3.03 mmol), ácido trifluoroacético (235 μL, 3.05 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (390 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.24-4.97 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.64-7.44 (3H, m), 7.96-7.68 (2H, m),

8.08 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530.17861 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4propoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-275)

(79a) 4-Propoxi-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (193 mg, 4.42 mmol) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (20 mL)-N,N-dimetilformamida (5 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (502 mg, 2.92 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-yodopropano (560 µL, 5.73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se adicionó solución acuosa de cloruro de amonio (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/etil acetato = 10/1) para dar el compuesto objetivo (441 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.96-

1035

2.05 (2H, m), 4.22 (2H, t, J = 6.5Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.6Hz), 9.31 (1H, d, J = 8.6Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 214 (M^+)

(79b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-propoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (301 mg, 0.872 mmol), 4-propoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (79a) (435 mg, 2.03 mmol), trietilsilano (420 µl, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (280 mg, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.74 (3H, s), 1.93-1.99 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.4Hz), 4.95 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 5.01 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H,s), 6.75 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.17 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.37 (1H, d, J =

1036

8.3Hz), 10.63 (1H, s), 18.80 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 544.19961 $(M+H)^+$

Ejemplo 80

(9aS)-8-Acetil-N-[3-(ciclopropilcarbonil)-1-naftil]metil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-307)

(80a) Ácido 4-formil-2-naftoico

Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (24 mL) a 4-formil-2-naftoato de metilo producido en el Ejemplo (67a) (746 mg, 2.45 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N (50 mL) seguido por extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

(80b) 4-Formil-N-metoxi-N-metil-2-naftamida

El producto purificado crudo de ácido 4-formil-2-naftoico producido en el Ejemplo (80a) (~4.05 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 mL), seguido por la adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (790 mg, 8.10 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.60 g, 8.35 mmol), monohidrato de 1-

1037

hidroxibenzotriazol (1.1 g, 8.14 mmol) y trietilamina (1.2 mL, 8.61 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto purificado crudo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

(80c) 4-(1,3-Dioxan-2-il)-N-metoxi-N-metil-2-naftamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (78a) usando el producto curdo purificado de 4-formil-N-metoxi-N-metil-2-naftamida producida en el Ejemplo (80b) (~4.05 mmol), 1,3-propanodiol (1.5 mL, 20.8 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (80 mg, 0.42 mmol) y tolueno (50 mL). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto objetivo (1.13 g, rendimiento: 92 % en tres pasos) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.54 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.36 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.16-4.08 (2H, m), 4.38-4.3 (2H, m) 6.02 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.28

1038

(1H, d, J= 86 Hz).

MS (EI) m/z: 301 (M+).

(80d) Ciclopropil [4-(1,3-dioxan-2-il)-2-naftil]metanona

La 4-(1,3-dioxan-2-il)-N-metoxi-N-metil-2-naftamida producida en el Ejemplo (80c) (460 mg, 1.53 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), y se adicionó a 0°C bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0.5 M en tetrahidrofurano, 6.4 mL, 3.20 mmol). Después de la agitación durante dos horas, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto objetivo (414 mg, rendimiento: 96 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.12-1.06 (2H, m), 1.32-1.27 (2H, m), 1.55 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.17-4.08 (2H, m), 4.40-4.34 (2H, m), 6.06 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.33-8.28 (2H, m), 8.52 (1H, s).

(80e) 3-(ciclopropilcarbonil)-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento

1039

de acuerdo con el Ejemplo (78d) usando ciclopropil[4-(1,3-dioxan-2-il)-2-naftil]metanona producido en el Ejemplo (80d) (414 mg, 1.47 mmol), ácido acético (10 mL) y agua (2 mL) para dar el compuesto objetivo (268 mg, rendimiento: 81 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.19-1.14 (2H, m), 1.38-1.33 (2H, m), 2.84 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.00 (1H, brd, J = 8.2 Hz), 8.49 (1H, m), 8.70 (1H, s), 9.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.36 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+).

(80f) (9aS)-8-acetil-N-[3-(ciclopropilcarbonil)-1-naftil]metil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (350 mg, 1.01 mmol), 3-(ciclopropilcarbonil)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (80e) (268 mg, 1.20 mmol), trietilsilano (490 μL, 3.03 mmol), ácido trifluoroacético (235 μL, 3.05 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (454 mg, rendimiento: 81 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.14-1.08 (2H, m), 1.33-1.27 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.85 (1H, m), 3.80 (3H,

1040

s), 5.22-5.08 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.37 (1H, brs), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554.17997 $(M+H)^+$

Ejemplo 81

(9aS)-8-acetil-N-[(4-etoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-272)

(81a) 4-Etoxi-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (194 mg, 4.45 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (517 mg, 3.00 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-yodoetano (480 µL, 6.00 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 7/1) para dar el compuesto

1041

objetivo (521 mg, rendimiento: 87 %) como un sólido verde claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.60 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.20 (1H, s).

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

(81b) (9aS)-8-acetil-N-[(4-etoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (302 mg, 0.875 mmol), 4-etoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (81a) (518 mg, 2.59 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (283 mg, rendimiento: 61 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.56 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.22 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.95 (1H, dd, J = 4.9, 14.2 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 4.9, 14.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz),

1042

7.16 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 530.17999 $(M+H)^+$

Ejemplo 82

(9aS)-8-acetil-N-[(4-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-281)

(82a) 4-butoxi-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (194 mg, 4.45 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (509 mg, 2.96 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-yodobutano (1.01 mL, 8.89 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 12/1 a 10/1) para dar el compuesto objetivo (588 mg, rendimiento: 87 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59-1.66 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 4.26 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.20 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 (M^+).

(82b) (9aS)-8-acetil-N-[(4-butoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (304 mg, 0.880 mmol), 4-butoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (82a) (585 mg, 2.56 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (264 mg, rendimiento: 54 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.59-1.65 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.89-1.95 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.95 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.42 (1H,

1044

d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 558.21510 $(M+H)^+$

Ejemplo 83

(9aS)-8-[(1E)-N-benciletanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-108)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (310 mg, 0.62 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL). Se adicionó bencilamina (0.10 mL, 0.93 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se separó con cloruro de metileno (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1, V/V) y cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo: agua = 2:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (343 mg, rendimiento: 94 %) como un sólido incoloro.

1045

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.69 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.81 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.27-7.54 (9H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.44 (1H, s), 13.84 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 580 $(M+M)^+$.

Ejemplo 84

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-N-metiletanoimidoil]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-104)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (233 mg, 0.47 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (4 mL). Se adicionó metilamina (solución 2M en tetrahidrofurano) (0.47 mL, 0.94 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se separó con cloruro de metileno (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1, V/V) y cromatografía en columna de gel de sílice de fase

1046

inversa (acetonitrilo: agua = 2:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (183 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.68 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.15 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.61 (3H, s), 5.02-5.14 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.50 (1H, brs), 13.41 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 513 $(M+M)^+$.

Ejemplo 85

(9aS)-8-acetil-N-({3-[(dimetilamino)carbonil]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-331)

El ácido [({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2-naftoico producido en el Ejemplo 68 (255 mg, 0.482 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL), seguido por la adición de clorhidrato de dimetilamina (100 mg, 1.48 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (185 mg, 0.965 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0.962 mmol) y trietilamina (135 μL, 0.969 mmol). Después de la agitación a temperatura

1047

ambiente durante 16 horas, se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15 mL) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Entonces, se adicionó ácido clorhídrico 1 N (10 mL) a la solución de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 30/1 para dar el compuesto objetivo (179 mg, rendimiento: 69 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.17-5.05 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.95-7.91 (2H, m), 8.11 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, s), 10.67 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 557.19015 $(M+M)^+$.

1048

Ejemplo 86

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-trihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-73)

(86a) (9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se suspendió cercosporamida obtenida en el Ejemplo 3 de Referencia (2.55 g, 7.70 mmol) en un solvente mezclado de una solución acuosa de hidróxido de potasio 15M (2.1 mL)-cloruro de metileno (8.2 mL). Se adicionó bromuro de tetrabutilamonio (911 mg, 2.83 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 minutos. Después de ebullir calmadamente con cloridifluorometano durante 45 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante siete horas. Se adicionó ácido clorhídrico 2 N (40 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solvente delusión: acetonitrilo/agua = 4/6 a 7/3) para dar el compuesto objetivo (592 mg, rendimiento: 20 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.80 (3H, s), 2.67 (3H, s), 5.86 (1H, brs), 6.04 (1H, s), 6.38 (1H, brs), 6.58 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 73.0 Hz), 10.89 (1H, s), 18.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 382.07263 $(M+H)^+$

1049

(86b) (9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (86a) (326 mg, 0.855 mmol), 2-metil-1-naftaldehído (296 mg, 1.74 mmol), trietilsilano (410 μL, 2.57 mmol), ácido trifluoroacético (200 μL, 2.60 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (193 mg, rendimiento: 42 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.11 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.87 (1H, s), 6.19 (1H, brs), 6.41 (1H, t, J = 73.0 Hz), 6.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 536.14961 $(M+H)^+$

Ejemplo 87

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-18)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-

1050

[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (221 mg, 0.44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano: metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron clorhidrato de O-metilhidroxilamina (55 mg, 0.66 mmol) y bicarbonato de sodio (56 mg, 0.66 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1, V/V) y cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo: agua = 2:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (210 mg, 90 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.02-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.21 (1H, s), 15.86 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 529 $(M+M)^+$.

Ejemplo 88

(9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-83)

(88a) Ácido (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (10.2 g, 29.5 mmol) se suspendió en acetonitrilo (120 ml) y ácido sulfúrico 6 N (100 mL). Se adicionó nitrito de sodio (10.2 g, 147 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (300 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el sólido café resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto objetivo del título (9.41 g, 92 %) como un sólido café claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.10 (1H, s), 6.41 (1H, s), 11.14 (1H, s), 18.86 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 347 $(M+M)^+$.

1052

(88b) (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo

El ácido (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico producido en el Ejemplo (88a) (10.0 g, 28.9 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (150 mL). Se adicionaron alcohol bencílico (4.5 mL; 43.3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6.09 g, 31.8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3.88 g, 31.8 mmol) a 0°C, y luego la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se separó con ácido clorhídrico 0.5 N (150 mL) bajo enfriamiento con hielo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0.5 N (150 mL) y agua (150 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (9.18 g, 73 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.24-7.46 (5H, m), 10.57 (1H, s), 18.78 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 437 $(M+H)^+$

1053

(88c) (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo

El (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo producido en el Ejemplo (88b) (1.47 g, 3.37 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL). Se adicionó hidruro de sodio (202 mg, 8.42 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces, se adicionó yoduro de metilo (0.52 mL, 8.42 mmol), y la mezcla se agitó durante tres horas. Se adicionó ácido clorhídrico 0.2 N (40 mL) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: acetato de etilo = 10:1 a 5:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (1.49 g, 98 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.79 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.30-7.44 (5H, m), 18.08 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 451 $(M+H)^+$

1054

(88d) Ácido (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico

El (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo producido en el Ejemplo (88c) (895 mg, 1.99 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 mL). Se adicionó Pd al 10 %/C (180 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de Celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Los cristales crudos se lavaron con éter dietílico para dar el compuesto objetivo del título (509 mg, 71 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.34 (1H, s), 18.06 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 361 $(M+M)^+$.

(88e) (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

El ácido (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico producido en el Ejemplo (88d) (194 mg, 0.54 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente 1-hidroxibenzotriazol (87 mg, 0.65 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

105

(124 mg, 0.65 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces, se adicionó una solución 2M de amoniaco en isopropanol (0.8 mL), y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1 a 50:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (175 mg, 90 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.79 (1H, brs), 5.91 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.89 (1H, brs), 18.08 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(88f) (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-7-hidroxi-1,3-dimetoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (88e) (175 mg, 0.49 mmol), 2-metil-1-naftaldehído (249 mg, 1.46 mmol), trietilsilano (0.24 mL, 1.46 mmol), ácido trifluoroacético (0.11 mL, 1.46

1056

mmol) y acetonitrilo (7 mL) para dar el compuesto objetivo (130 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.78 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.68 (3H, s) 3.93 (3H, s), 5.02-5.12 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.70 (1H, brs), 7.35-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 18.08 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514 $(M+H)^+$

Ejemplo 89

(9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-88)

(89a)(9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo

El (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo producido en el Ejemplo (88b) (502 mg, 1.45 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionó hidruro de sodio (52 mg, 2.18 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces, se adicionó yoduro de etilo (0.17 mL, 2.18 mmol), y la mezcla se agitó durante tres horas. Se adicionó ácido clorhídrico 0.2 N (15 mL) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo,

1057

seguido por extracción con acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (564 mg, 84 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.50 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.81 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.12-4.32 (2H, m), 5.37 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 18.03 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 465 $(M+H)^+$

(89b) Ácido (9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico

El (9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo producido en el Ejemplo (89a) (564 mg, 1.21 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se adicionó Pd al 10 %/C (110 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de Celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 40:1 a 10:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título

(449 mg, 99 %) como un sólido café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.53 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.82 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.18-4.33 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.32 (1H, s), 17.97 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 375 $(M+M)^+$.

(89c) (9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se disolvió el ácido (9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxílico producido en el Ejemplo (89b) (162 mg, 0.43 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0.52 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (100 mg, 0.52 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces, se adicionó una solución 2M de amoniaco en isopropanol (0.65 mL), y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1 a 50:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (160 mg, 99 %) como un sólido

amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.50 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.81 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.13-4.32 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.33 (1H, brs), 6.96 (1H, brs), 17.98 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 374 $(M+H)^+$

(89d) (9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1-etoxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (89c) (160 mg, 0.43 mmol), 2-metil-1-naftaldehído (219 mg, 1.29 mmol), trietilsilano (0.21 mL, 1.29 mmol), ácido trifluoroacético (0.10 mL, 1.29 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (121 mg, rendimiento: 54 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.79 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.08-4.25 (2H, m), 5.02-5.14 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.76 (1H, brs), 7.34-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H,d, J = 8.3 Hz), 18.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528 $(M+H)^+$

1060

Ejemplo 90

(9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 2-98

(90a) (9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo

El (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo producido en el Ejemplo (88b) (509 mg, 1.47 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionó hidruro de sodio (71 mg, 2.94 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces, se adicionó yoduro de propilo (0.29 mL, 2.94 mmol), y la mezcla se agitó durante tres horas. Se adicionó ácido clorhídrico 0.2 N (15 mL) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (575 mg, 82 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.81 (3H, s), 1.87-1.93 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.16 (1H, m), 5.37 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.25 (1H,

1061

s), 7.33-7.48 (5H, m), 18.00 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 479 $(M+H)^+$

(90b) Ácido (9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxílico

El (9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxilato de bencilo producido en el Ejemplo (90a) (493 mg, 1.03 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se adicionó Pd al 10 %/C (100 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de Celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 40:1 a 10:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (392 mg, 98 %) como un sólido café.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.82 (3H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.49 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.31 (1H, s), 17.94 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 389 $(M+M)^+$.

(90c) (9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

El ácido (9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-

1062

carboxílico producido en el Ejemplo (90b) (392 mg, 1.01 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1.21 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (246 mg, 1.21 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces, se adicionó una solución 2M de amoniaco en isopropanol (1.6 mL), y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 80:1 a 50:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (267 mg, 68 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.82 (3H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.16 (1H, m), 5.79 (1H, brs), 5.90 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.90 (1H, brs), 17.95 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 388 $(M+H)^+$

(90d)(9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1063

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1-propiloxi-7-hidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (90c) (267 mg, 0.69 mmol), 2-metil-1-naftaldehído (352 mg, 2.07 mmol), trietilsilano (0.33 mL, 2.07 mmol), ácido trifluoroacético (0.16 mL, 2.07 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (179 mg, rendimiento: 48 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.79 (3H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.96 (1H, m), 4.11 (1H, m), 5.08 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.78 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 18.00 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 542 $(M+H)^+$

Ejemplo 91

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(but-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-284)

(91a) 4-(but-2-in-1-iloxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (201 mg, 4.61 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (520 mg, 3.02 mmol), y la mezcla se

agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromo-2-butino (680 μL, 7.53 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 25/1 a 15/1 para dar el compuesto objetivo (570 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.89 (3H, t, J = 2.4 Hz), 4.96 (2H, q, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+)

(91b)(9aS)-8-acetil-N-{[4-(but-2-in-1-iloxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (305 mg, 0.883 mmol),

1065

4-(but-2-in-1-iloxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (91a) (565 mg, 2.52 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (331 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.86 (2H, s), 4.97 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, brs), 7.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.63 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 554.17913 $(M+H)^+$

Ejemplo 92

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-287)

(92a) 4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (200 mg, 4.58 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (524 mg, 3.04 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromo-2-

pentino (770 μL, 7.53 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1 a 15/1 para dar el compuesto objetivo (630 mg, rendimiento: 87 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.22-2.29 (2H, m), 4.98 (2H, t, J = 2.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+)

(92b) (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftil]metil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (310 mg, 0.898 mmol),

1067

4-(pent-2-in-1-iloxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (92a) (621 mg, 2.61 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (328 mg, rendimiento: 64 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.3), 1.75 (3H, s), 2.25 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.88 (2H, s), 4.97 (1H, dd, J = 4.9, 14.2 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 4.9, 14.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 568.19472 $(M+H)^+$

Ejemplo 93

(9aS)-8-[(1E)-N-etoxietanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-24)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (239 mg, 0.48 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano: metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-

1068

etilhidroxilamina (70 mg, 0.72 mmol) y bicarbonato de sodio (60 mg, 0.72 mmol) y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (227 mg, 87 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.1), 1.71 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, dd, J = 7.1, 13.9 Hz), 5.02-5.14 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.28 (1H, s), 15.95 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 543 $(M+M)^+$.

Ejemplo 94

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-121)

(94a) 2,3,5-trimetil-6-[(1E)-1-propenil]benzaldehído

Se disolvió 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (74a) (8.00 g, 35.2 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (192 mL) y agua (48 mL). Se adicionaron tetrakistrifenilfosfina-paladio (2.03 g, 1.76 mmol), ácido trans-propenilborónico (3.33 g, 38.7 mmol) y carbonato de potasio (29.2 g, 2.11 mol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo en una atmósfera de nitrógeno

1069

durante ocho horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se adicionó agua (200 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 30/1) para dar el compuesto objetivo (5.35 g, rendimiento: 81 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 5.54 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.13 (1H, s), 10.15 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+).

(94b) 2,3,5-trimetil-6-propilbenzaldehído

Se disolvió 2,3,5-trimetil-6-[(1E)-1-propenil] benzaldehído producido en el Ejemplo (94a) (5.35 g, 28.4 mmol) en acetato de etilo (80 mL). Se adicionó paladio al 10 % en carbón (3.02 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante cinco horas. Se separó el paladio-carbón por filtración, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 30/1 a 25/1) para dar el compuesto objetivo (3.01 g, rendimiento: 56 %) como un sólido blanco.

1070

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.01 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50-1.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, s), 10.61 (1H, s).

MS (EI) m/z: 190 (M^+).

(94c)(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,5-trimetil-6-propilbenzaldehído producido en el Ejemplo (94b) (0.200 g, 1.05 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.160 g, rendimiento: 35 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48-1.57 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64-2.67 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.73 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.61-4.69 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, brs), 6.96 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 520.2150 $(M+H)^+$

Ejemplo 95

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-64)

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,6-trimetilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1941, Vol. 6, p. 489-500] (0.180 g, 1.21 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.188 g, rendimiento: 45 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.61 (1H, s), 1.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 478.1859 $(M+H)^+$

Ejemplo 96

(9aS)-8-acetil-N-(3-butil-2,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-123)

(96a) (3-bromo-2,5,6-trimetilfenil)metanol

Se disolvió 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzaldehído

1072

producido en el Ejemplo (74a) (1.00 g, 4.40 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). Se adicionó a 0°C una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (6.54 mL, 6.60 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después del término de la reacción, se adicionó una solución acuosa saturada de tartrato de (+)-potasio-sodio (60 mL), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente con agitación. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una hora, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10 a 65/35) para dar el compuesto objetivo (0.930 g, rendimiento: 92 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz: δ ppm: 224 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.79 (2H, s,) 7.35 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 (M^+)

(96b) (3-Butil-2,5,6-trimetilfenil)metanol

El (3-bromo-2,5,6-trimetilfenil)metanol producido en el Ejemplo (96a) (0.930 g, 4.06 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y luego la solución se enfrió a -78°C. Se adicionó una solución de n-butillitio en hexano (4.70

1073

mL, 12.2 mmol), y la mezcla se calentó a 0°C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 0°C durante una hora, se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10 a 65/35) para dar el compuesto objetivo (0.277 g, rendimiento: 33 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36-1.43 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.57 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.77 (2H, s), 6.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

(96c) 3-Butil-2,5,6-trimetilbenzaldehído

Se disolvió (3-butil-2,5,6-trimetilfenil)metanol producido en el Ejemplo (96b) (0.277 g, 1.34 mmol) en cloroformo (30 mL). Entonces, se adicionó dióxido de manganeso (1.17 g, 13.4 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se separó el dióxido de manganeso por filtración.

1074

Posteriormente, el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para dar el compuesto objetivo (0.148 g, rendimiento: 54 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35-1.43 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, s), 10.65 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+)

(96d) (9aS)-8-Acetil-N-(3-butil-2,5,6-trimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.250 g, 0.869 mmol), 3-butil-2,5,5-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (96c) (0.145 g, 0.72 mmol), trietilsilano (0.461 mL, 2.90 mmol) ácido trifluoroacético (0.223 mL, 2.90 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.138 g, rendimiento: 36 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (CDCl, 400 MHz): δ ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.26 (3H, s),

1075

2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.8 Hz), 2.64 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.61 -4.71 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.2477 $(M+H)^+$

Ejemplo 97

(9aS)-8-Acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-76)

(97a) Acetato de 4-formil-3,5-dimetilfenilo

Se disolvió 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído (0.387 g, 2.58 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) y piridina (5 mL). Entonces, se adicionó anhídrido acético (0.292 mL, 3.09 mmol), la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después del término de la reacción, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 95/5 a 80/20) para dar el compuesto objetivo (0.495 g, rendimiento: 100 %) como un sólido blanco.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, 2), 6.85 (1H, s), 10.56 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 1.93 $(M+H)^+$

(97b) Acetato de (9aS)-4-({[(8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-il) carbonil]amino}metil)-3,5-dimetilfenilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.800 g, 232 mmol), acetato de 4-formil-3,5-dimetilfenilo producido en el Ejemplo (97a) (0.490 g, 2.55 mmol), trietilsilano (1.48 mL, 9.27 mmol), ácido trifluoroacético (0.714 mL, 9.27 mmol) y acetonitrilo (30.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.994 g, rendimiento: 83 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.65 (3H, s, 3.81 (3H s), 4.55-4.66 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.80 (2H, s), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 522 $(M+H)^+$

(97c)(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida

El acetato de (9aS)-4-({[(8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il) carbonil]amino}metil)-3,5-dimetilfenilo producido en el Ejemplo (97b) (0.990 g, 190 mmol) se disolvió en una solución

1076.

acuosa de hidróxido de sodio 1 N (25 mL) y tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y se adicionó lentamente gota a gota una solución diluida de ácido clorhídrico (50 mL). EL producto precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto objetivo (0.910 g, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.51-4.60 (2H, m), 4.96 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.56 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 10.63 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 480 $(M+H)^+$

(97d) (9aS)-8-Acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (97c) (0.150 g, 0.313 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 mL). Se adicionaron carbonato de potasio (0.173 g, 1.25 mmol) y 1-bromo-2-butino (0.056 mL, 0.626 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 12 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (10 mL), seguido

1077

por extracción con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 40/1) para dar el compuesto objetivo (0.060 g, rendimiento: 36 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.87 (3Hm s), 2.40 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.52-4.62 (2H, m), 4.62-4.63 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.67 (3H, brs), 10.64 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.1966 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

(9aS)-8-[(1E)-N-(Alliloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-48).

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-2-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (202 mg, 0.40 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-allilhidroxilamina (53 mg, 0.49 mmol) y bicarbonato de sodio (41 mg, 0.49 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas.

1078

La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (200 mg, 89 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 6.4Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.41-5.47 (2H, m), 5.86 (1H, s), 5.99 (1H, m), 6.16 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.21 (1H, s), 15.84 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 555 $(M+H)^+$

Ejemplo 99

(9aS)-8-[(1E)-N-(Ciclopropilmetoxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-80).

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (200 mg, 0.40 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1.5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (59 mg, 0.48 mmol) y bicarbonato de sodio (40 mg, 0.48 mmol) y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la

1079

misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (207 mg, 91 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 0.36 (2H, m), 0.69 (2H, m), 1.19 (1H, m), 1.71 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.1 Hz), 5.01-5.13 (2H, m), 5.85 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.30 (1H, s), 15.98 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 569 $(M+H)^+$

Ejemplo 100

(9aS)-1,7-Dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil) metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-propoxietanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-28)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (200 mg, 0.40 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-propilhidroxilamina (54 mg, 0.48 mmol) y bicarbonato de sodio (49 mg, 0.48 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (201 mg, 90 %) como un sólido amarillo.

1080

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.71 (3H, s), 1.77 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.03-5.14 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, M), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.28 (1H, s), 16.01 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 557 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentinil)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-77)

(101a)2-Bromo-1,3-dimetil-5-(2-pentiniloxi)benceno

Se disolvió 4-bromo-3,5-dimetilfenol (2.00 g, 9.95 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.358 g, 14.9 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromo-2-pentino (1.52 mL, 14.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó a la solución de reacción una solución diluida de ácido clorhídrico (50 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavo con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 97/3 a 90/10) para dar el compuesto objetivo (2.65 g, rendimiento: 99 %) como un líquido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.20-2.26 (2H, m), 2.38 (6H, s), 4.60 (2H, s), 6.69 (2H, s).

MS (EI) m/z: 266 (M^+)

(101b) 2,6-Dimetil-4-(2-pentiniloxi)benzaldehído

Se disolvió el 3-bromo-1,3-dimetil-5-(2-pentiniloxi)benceno producido en el Ejemplo (101a) (2.65 g, 9.92 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y luego la solución se enfrió a -78°C. Se adicionó una solución de sec-butil-litio en hexano (10.2 mL, 9.92 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Posteriormente, se adicionó gota N,N-dimetilformamida (1.54 mL, 19.8 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Entonces, se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano/acetato de etilo = 95/5 a 85/15) para dar el compuesto objetivo (0.240 g, rendimiento: 11 %) como

1082

cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.61 (6H, s), 4.70 (2H, s), 6.66 (2H, s), 10.49 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(101c)(9aS)-8-Acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi) bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol) 2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)benzaldehído producido en el Ejemplo (101b) (0.240 g, 1.11 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.184 g, rendimiento: 17 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.74 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.51-4.61 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.66 (3H, brs), 6.95 (1H, s), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.2155 $(M+H)^+$

1083

Ejemplo 102

(9aS)-8-Acetil-N-(4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-134)

(102a) 4-(2-Butiniloxi)-2,3,6-trimetilbenzaldehído

Se disolvió el 4-hidroxi-2,3,6-trimetilbenzaldehído [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27 p. 1839-1842] (0.600 g, 3.65 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.132 g, 5.48 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó adicionalmente 1-bromo-2-butino (0.495 mL, 5.48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano/acetato de etilo = 95/5 a 80/20) para dar el compuesto del título (0.696 g, rendimiento: 88 %) como un cristales blancos).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.87 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.64 (1H, s), 10.50 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(102b) (9aS)-8-Acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (102a) (0.348 g, 1.61 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.059 g, rendimiento: 7 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 175 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.54-4.65 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.65 (1H, brs), 6.68 (1H, s), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 5.46.2139 $(M+H)^+$

Ejemplo 103

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9-9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-135)

(103a) 4-(2-Pentiniloxi)-2,3,6-trimetilbenzaldehído

Se disolvió 4-hidroxi-2,3,6-trimetilbenzaldehído

[Journal of Organic Chemistry, 1962. Vol. 27, p. 1839-1842] (0.500 g, 3.05 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.110 g, 4.57 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromo-2-pentino (0.467 mL, 4.57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura durante tres horas. Después del termino de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano/acetato de etilo = 95/5 a 80/20) para dar el compuesto objetivo (0.678 g, rendimiento: 97 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.17 (3H, s), 2.21-2.27 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.68 (1H, s), 10.54 (1H, s).

MS (EI) M/z: 230 (M^+)

(103b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxibencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

1086

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,3,6-trimetil-4-(2-pentiniloxi)benzaldehído producido en el Ejemplo (103a) (0.339 g, 1.47 mmol), trietilsilano (0.554 mL, 3.48 mmol), ácido trifluoroacético (0.268 mL, 3.48 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.068 g, rendimiento: 14 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.75 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22-2.26 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.56-4.65 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.2149 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-419)

(104a) 4-(Benciloxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (99.7 mg, 2.28 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (257 mg, 1.49 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además (bromometil)benceno (350 μL, 2.94 mmol), y la mezcla se agitó

1087

a temperatura ambiente durante dos horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto objetivo (378 mg, rendimiento: 97 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 5.34 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35-7.44 (3H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 7.69 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.18 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 2.63 $(M+H)^+$

(104b) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción del post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (229 mg, 0.663 mmol), 4-(benciloxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (104a) (368 mg, 1.40 mmol),

trietilsilano (320 μL, 2.01 mmol), ácido trifluoroacético (150 μL, 1.95 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (201 mg, rendimiento: 51 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 4.8, 14.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 4.8, 14.7 Hz), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, brs), 7.34-7.61 (8H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.38 (1H, s).

MS (ESI+)m/z: 592.20063 $(M+H)^+$

Ejemplo 105

(9aS)-8-[(1E)-N-(Benciloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-84)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (230 mg, 0.46 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (110 mg, 0.69 mmol) y bicarbonato de sodio (58 mg, 0.69 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el

1088

Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (237 mg, 85 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.68 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.01-5.14 (2H, m), 5.85 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.23 (1H, s), 15.72 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 605 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-fluorobencil]oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-420)

(106a) 4-[(4-Fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (103 mg, 2.37 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (255 mg, 1.48 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (280 μL, 2.25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por

1089

cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexanos/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar el compuesto objetivo (372 mg, rendimiento: 90 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 5.32 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280 (M^+)

(106b)(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) 231 mg 0.668 mmol), 4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (106a) (0.368 mg, 1.31 mmol), trietilsilano (320 μL, 2.01 mmol), ácido trifluoroacético (155 μL, 2.01 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (278 g, rendimiento: 68 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s),

1090

6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.59 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18793 $(M+H)^+$

Ejemplo 107

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-426)

(107a) 4-{[4-(Trifluorometil)bencil]oxi}-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (104 mg, 2.38 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (257 mg, 1.49 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (533 mg, 2.23 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexanos/acetato de etilo = 20/1 a 5/1)

1091

para dar el compuesto objetivo (451 mg, rendimiento: 92 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 5.42 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59-7.75 (6H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI): m/z 330 (M^+)

(107b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodinbenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (234 mg, 0.677 mmol) 4-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (107a) (445 mg, 1.35 mmol) trietilsilano (320 μL, 2.01 mmol), ácido trifluoroacético (155 μL, 2.01 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (292 mg, rendimiento : 65 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 5.32 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54-7.69 (6H, m), 8.08 (1H, 8.3 Hz), 8.41 (1H, d, J =

1092

8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 660.18228 $(M+H)^+$

Ejemplo 108

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-423)

(108a) 4-[(4-Clorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (102 mg, 2.34 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (267 mg, 1.55 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil-4-clorobenceno (485 mg, 2.36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 ml) a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delución: hexanos/acetato de etilo = 10/1 a 4/1) para dar el compuesto objetivo (428 mg, rendimiento: 93 %) como un sólido incoloro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 5.32 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.59 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.92

1093

(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296 (M^+)

(108b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (231 mg, 0.669 mmol), 4-[(4-clorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (108a) (423 mg, 1.43 mmol), trietilsilano (320 μL, 2.0 mmol), ácido trifluoroacético (155 μL, 2.01 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (275 mg, rendimiento 66 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.38-7.47 (5H, m), 7.53 (1H, m), 7.60 (1H, m) 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.15677 $(M+H)^+$.

1094

Ejemplo 109

4-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino}metil)-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo (compuesto de ejemplo No. 1-141)

(109a) 2,3,6-Trimetil-4-[(trifluorometil)sulfonil]benzaldehído

El 4-hidroxi-2,3,6-trimetilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27 p. 1839-1842] (2.45 g, 14.9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.645 g, 26.9 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además N-fenilbis (trifluorometanosulfonimida) (5.32 g, 14.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (150 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano/acetato de etilo = 100/0 a 95/5) para dar el compuesto de objetivo (4.25 g, rendimiento: 96 %) como un cristales blancos).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$. 500 MHz): δ ppm: 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s),

1095

2.56 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.01 (1H, s), 10.59 (1H, s).

MS (EI) m/z: 2.96 (M^+)

(109b) 4-Formil-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo

El 2,3,6-trimetil-4-[(trifluorometil)sulfonil] benxaldehído producido en el Ejemplo (109a) (4.20 g, 1.42 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (80 mL). Se adicionaron acetato de paladio (0.095 g, 0.425 mmol), 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno (0.472 g, 0.852 mmol), trietilamina (3.96 mL, 28.4 mmol) y metanol (11.5 mL, 0.284 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (1 atmósfera) a 50°C durante 1.5 horas. Después del enfriamiento de la solución de reacción, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (120 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (120 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano = 100/0 a 94/6) para dar el compuesto objetivo (2.46 g, rendimiento: 84 % como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.38 (1H, s), 10.60 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

10096

(109c) 4-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino} metil)-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.230 g, 0.666 mmol) 4-formil-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo producido en el Ejemplo (109b) (0.137 g, 0.666 mmol), trietilsilano (0.424 mL, 2.66 mmol), ácido trifluoroacético (0.205 mL, 2.66 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.212 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1} ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.60-4.72 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.81 (1H, brs), 7.43 (1H, s), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.1928 $(M+H)^+$

Ejemplo 110

(9aS)-8-Acetil-N-{2,6-dimetil-4-[(fenilsulfonil)amino] bencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9-adihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-87)

(110a) 2,6-Dimetil-4-[(fenilsulfonil)amino]benzaldehído

Se disolvió el 4-amino-2,6-dimetilbenzaldehído

1097

conocido [Australian Journal of Chemistry, 1977, Vol. 30, p 927-930] (0.180 g, 1.21 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) y piridina (0.5 mL), y cloruro de bencenosulfonilo (0.170 g, 1.33 mmol) se adicionó a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno luego se agitó durante 10 horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (10 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (12 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexano/acetato de etilo = 70/30 a 60/40) para dar el compuesto objetivo (0.184 g, rendimiento: 53 %) como un polvo amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.53 (6H, s), 6.77 (2H, s), 7.47 (2H, dd, J = 7.4, 8.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.43 (1H, s).

MS (EI) m/z): 289 (M^+)

(110b)(9aS)-8-Acetil-N-{2,6-dimetil-4-[(fenilsulfonil) amino]bencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-

1008

carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.220 g, 0.637 mmol), 2,6-dimetil-4-[(fenilsulfonil)amino] benzaldehído producida en el Ejemplo (110a) (0.184 g, 0.637 mmol), trietilsilano (0.406 mL, 2.55 mmol), ácido trifluoroacético (0.196 mL, 2.55 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.112 g, rendimiento: 28 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.32 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47-4.58 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.67-6.78 (4H, m), 7.44 (2H, dd, J = 7.4, 8.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.63 (1H, s), 18.76 (H, s).

MS (ESI) m/z: 619.1760 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

(9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}2,6-dimetilbencil)-1,7dihidroxi-3-metoxi-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-91)

Se disolvió el 4-amino-2,6-dimetilbenzaldehído conocido [Australian Journal of Chemistry, 1977, Vol. 30, p. 927-930] (0.300 g, 2.01 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) y piridina (0.5 mL) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0.543 g, 2.21 mmol) se adicionó a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y luego se

1099

agitó durante una hora. Después del término de la reacción, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (10 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (12 mL). La capa orgánica se lavo con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: hexanos/acetato de etilo = 90/10 a 80/20) para dar el compuesto objetivo (0.247 g, rendimiento: 34 %) como un polvo amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.52 (6H, s), 6.78 (2H, s), 7.15 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 357 (M^+)

(111b) (9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.238 g, 0.689 mmol), 4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbenzaldehído producida en el Ejemplo (111a) (0.247 g, 0.689 mmol), trietilsilano (0.439 mL, 2.76 mmol), ácido trifluoroacético (0.213 mL, 2.76 mmol) y acetonitrilo (15.0

1100

mL) para dar el compuesto objetivo (0.152 g, rendimiento: 32 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.44-4.56 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.78 (2H, s), 6.94 (1H, brs), 7.33 (1H, dd, J = 2.0 H.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 687-1011 $(M+H)^+$

Ejemplo 112

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(4-fenoxi-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-403)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (1a) (306 mg, 0.886 mmol), 4-fenoxi-1-naftaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1995, Vol. 60, p. 6592-6594] (514 mg, 2.07 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (387 mg, rendimiento; 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz,), 5.08 (1H, dd,

1101

J = 5.2, 14.7 Hz, 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.67 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 578.17931 $(M+H)^+$

Ejemplo 113

(9aS)-1,7-Dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil) metil]-9-oxo-8-[(8-[(1E)-N-(prop-2-iniloxi)etanoimidiol]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-70)

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (242 mg, 0.48 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-propargilhidroxilamina (78 mg, 0.73 mmol) y bicarbonato de sodio (61 mg, 0.73 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (236 mg, 88 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$,400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.61 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.668 (2H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz),

1102

11.10 (1H, s), 15.41 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 553 $(M + H)^+$.

Ejemplo 114

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-({4-[(fenilsulfonil)amino]-1-naftil}metil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-433)

Se llevaron a cabo las reacciones de post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (252 mg, 0.730 mmol), N-(4-formil-1-naftil)bencenosulfonamida [Journal of Organic Chemistry USSR, 1967, p. 1461-1462] (241 mg, 0.774 mmol), trietilsilano (350 µL, 2.20 mmol), ácido trifluoroacético (170 µL, 2.21 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (315 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$,500 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J = 5.2, 15.2 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 5.2, 15.2 Hz), 5.90 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.30-7.54 (8H, m), 7.76 (2H, d, J = 7.3 z), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.68 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 641.16307 $(M + H)^+$

1103

Ejemplo 115

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-{[4-[(feniltio)amino]-1-naftil]metil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-417)

Se llevaron a cabo las reacciones de post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (299 mg, 0.886 mmol), N-(4-feniltio-1-naftildehídro conocido [Journal of Organic Chemistry, 1995, Vol. 60, p. 6592-6594] (459 mg, 1.74 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.64 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (374 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.4, 15.2 Hz), 5.13 (1H, dd, J = 5.4, 15.2 Hz), 6.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.16-7.25 (5H, m), 7.36 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 594.16004 $(M + H)^+$

1104

Ejemplo 116

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-437)

(116a) 2-Etil-3-metil-1-naftaldehído

Se disolvió N,N,N'-trimetiletilendiamina (3.3 mL, 25.4 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL), y se adicionó gota a gota a -20°C y butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 9.3 mL, 25.2 mmol). Después de la agitación durante 15 minutos, se disolvió 2,3-dimetil-1-naftaldehídro (4.22 g, 22.9 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después del enfriamiento a -78°C, se adicionó gota a gota butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 13.0 mL, 35.2 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a -40°C durante 80 minutos. Se adicionó además yodometano (10.0 mL, 161 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N (200 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (2.70 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo claro.

1105

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.53 (3H, s), 3.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.73 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 (M^+)

(116b) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo las reacciones de post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (150 mg, 0.434 mmol), 2-etil-3-metil-1-naftaldehídro producido en el Ejemplo (116a) (100 mg, 0.505 mmol), trietilsilano (210 µL, 1.30 mmol), ácido trifluoroacético (100 µL, 1.30 mmol) y acetonitrilo (7 mL) para dar el compuesto objetivo (155 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.26 ((3H, t, J = 7.1 Hz), 1.74 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.59 (3H, s), 5.05 (1H, dd, J = 14.3, 4.57 Hz), 5.12 (1H, d, J = 14.3, 4.7 Hz), 5.99 (1H, s), 6.20 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.49-7.38 (2H, m), 7.62 (1H, brs), 7.74 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, brd, J = 8.7 Hz), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 528.20151 $(M + H)^+$

1106

Ejemplo 117

Ácido [({(1E)-1-[(9bS)-3,9-dihidroxi-7-metoxi-9b-metil-6-({[(2-metil-1-naftil)metil]amino}carbonil)-1-oxo-1,9b-dihidrodibenzo[b,d]furan-2-il]etilideno}amino)oxi]acético (compuesto de ejemplo No. 3-92)

La (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (235 mg,0.47 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de carboximetoxilamina 1/2 (77 mg, 0.71 mmol) y bicarbonato de sodio (30 mg, 0.35 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (262 mg, 97 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41-7.58 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.23 (1H, s).

1107

Ejemplo 118

(9aS)-1,7-Dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil) metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-(2-oxopropoxi)etanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-96)

(118a) N-[(3,5-dioxahex-1-enil)-2-metoxi]-ftalimida

Se disolvió N-hidroxiftalimida (654 mg, 4.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente trietilamina (0.67 mL, 4.81 mmol), 2-(clorometil)-3,5-dioxahex-1-eno (0.60 mL, 4.81 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (296 mg, 0.80 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. La solución a reacción se separó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (891 mg, 84 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 3.47 (3H, s), 4.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.62 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.74-7.76 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 264 $(M + H)^+$

1108

(117b) (9aS)-1,7-Dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-1-metil-5-metilen-3,6,8-trioxa-2-azanon-1-en-1-il]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

La N-[(3,5-dioxahex-1-enil)-2-metoxi]-ftalimida sintetizada en el Ejemplo (118a) (597 mg, 2.27 mmol) se disolvió en etanol (8 mL). Se adicionó a temperatura ambiente butilamina (0.21 mL, 2.15 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante tres horas. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el compuesto aceitoso resultante (300 mg) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 6 mL). La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (297 mg, 0.59 mmol) se adicionó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (15 mL) y ácido clorhídrico 0.5 N (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 80:1, V/V) y cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo:agua =

1109

2:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (272 mg, 74 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.43 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.56 (1H, s), 5.04 (2H, s), 5.02-5.15 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.23 (1H, s), 15.73 (1H, s).

MS (FAF) m/z: 615 $(M + H)^+$

(118c) (9aS)-1,7-Dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-8-[(1E)-N-(2-oxopropoxi)etanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

La (9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-8-[(1E)-1-metil-5-metilen-3,6,8-trioxa-2-azanon-1-en-1-il]-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida sintetizada en el Ejemplo (118b) (272 mg, 0.44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL). Se adicionó ácido sulfúrico 0.2 N (3 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se separó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en

1110

columna en gel de sílice (cloruro de mutileno:metanol = 80:1, V/V) y cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo:agua = 8:5 a 2:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (134 mg, 53 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.652 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.01-5.13 (3H, m), 5.90 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz),7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.00 (1H, s), 14.72 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 571 $(M + H)^+$

Ejemplo 119

(9As)-8-Acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (Compuesto del Ejemplo No. 1-139)

(119a) 4-(1,3-Dioxan-2-il)-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo

El 4-formil-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo producido en el Ejemplo (109b) (1.40 g, 6.79 mmol) se disolvió en tolueno (50 mL). Se adicionaron 1,3-propoanodiol (0.981 mL, 13.6 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.117 g, 0.679 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo usando un separador de agua de Dean-Stark en una

1112

atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se adicionó a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó para dar el producto crudo a objetivo (1.79 g) como un aceite incoloro.

(119b) [4-(1,3-Dioxan-2-il)-2,3,5-trimetilfenil]metanol

El 4-(1,3-dioxan-2-il)-2,3,5-trimetilbenzoato de metilo producido en el Ejemplo (119a) (1.79 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), y se adicionó lentamente a 0°C hidruro de aluminio y litio (0.309 g, 8.15 mmol). Después de la agitación en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 minutos, se adicionaron agua (0.3 mL) y la solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (0.3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó nuevamente agua (0.9 mL), y luego la mezcla se filtró a través de Celita. Después del lavado con acetato de etilo (50 mL), el solvente se evaporó del filtrado resultante bajo presión reducida y el residuo se secó para dar el producto crudo objetivo (1.60 g) como un aceite incoloro.

1112

(119c) 4-(Hidroximetil)-2,3,6-trimetilbenzaldehído

El [4-(1,3-dioxan-2-il)-2,3,5-trimetilfenil] metanol producido en el Ejemplo (119b) (1.60 g) se disolvió en una solución acuosa de ácido acético al 80 % (50 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante una hora. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 50/50) para dar el compuesto objetivo (1.15 g, rendimiento: 95 %, tres pasos), como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.15 (1H, s), 10.63 (1H, s).

MS (EI) m/z: 10.63 (M^+).

(119d) 4-[(2-Butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbenzaldehído

El 4-(hidroximetil)-2,3,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (119c) (0.200 g, 1.12 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.40 g, 1.68 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó

1113

además 1-bromo-2-butino (0.152 mL, 5.48 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante dos horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.189 g, rendimiento: 73 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.89 (3H, t, J = 2.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 2.4 Hz), 4.56 (2H, s), 7.09 (1H, s), 10.59 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(119c) (9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.280 g, 0.811 mmol), 4-[(2-butiniloxi)metil]-2,3,6-trimetilbenzaldehídro producida en el Ejemplo (119d) (0.189 g, 0.821 mmol),

114

trietilsilano (0.516 mL, 3.24 mmol), ácido trifluoroacético (0.250 mL, 3.24 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto (0.200 g, rendimiento: 44 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.89 (3H, t, J = 2.4 Hz), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 2.4 Hz), 4.55 (2H, s), 4.60-4.69 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 7.06 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 560.2272 $(M + H)^+$

Ejemplo 120

(9aS)-8-Acetil-N-[4-(benzoilamino)-2,3-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-83)

(120a) 4-(Benzoilamino)-2,3-dimetilbenzaldehído

La N-(3,65-dimetilfenil)benzamida conocida [Journal of Heterocyclic Chemistry, 202, Vol. 39, p. 965-973] (0.929 g, 4.13 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL), y se adicionaron en una atmósfera de nitrógeno a -40°C cloruro de titanio (0.996 mL, 9.09 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.441 mL, 4.54 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adicionó agua (50 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de

sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.303 g, rendimiento: 30 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.64 (6H, s), 7.42 (2H, s), 7.49 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.84 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J = 7.0 Hz), 10.51 (1H, s).

MS (EI) m/z: 253 (M^+)

(120b)(9aS)-8-Acetil-N-[4-(benzoilamino)-2,3-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-(benzoilamino)-2,3-dimetilbenzaldehídro producido en el Ejemplo (120a) (0.300 g, 1.18 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.470 g, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.76 (1H, brs), 7.36 (2H, s), 7.45-7.49 (2H, m),

1116

7.52-7.56 (2H, m), 7.82-7.86 (3H, m), 10.62 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 583.2099 $(M + H)^+$

Ejemplo 121

(9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,6-dimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-81)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (97c) (0.250 g, 0.521 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionaron carbonato de potasio (0.288 g, 2.08 mmol) y cloruro de 2,4-diclorobencilo (0.217 mL, 1.56 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 12 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (10 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 40/1) para dar el compuesto objetivo (0.205 g, rendimiento: 62 %) como un sólido

1117

amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.51-4.62 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.67 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 638 $(M + H)^+$

Ejemplo 122

4-({[({9aS}-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino}metil)-2,3,5-trimetilbenzoato de 2,4-diclorofenilo (compuesto de ejemplo No. 1-153).

(122a) Ácido 4-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino}metil)-2,3,5-trimetilbenzoico

El 4-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino}metil)-2,3,5-trimetilbenzoato producido en el Ejemplo (109c) (1.60 g, 2.99 mmol) se disolvió en solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (35 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y se adicionó lentamente gota a gota a una solución diluida de ácido clorhídrico (70 mL). El producto precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto

1118

objetivo (1.56 g, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.64-4.75 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.87 (1H, brs), 7.64 (1H, s), 10.69 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.1761 $(M + H)^+$

(122b) 4-({[({9aS}-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il)carbonil]amino} metil)-2,3,5-trimetilbenzoato de 2,4-diclorofenilo

El ácido 4-({[({9aS}-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il) carbonil]amino}metil)-2,3,5-trimetilbenzoico producido en el Ejemplo (122a) (0.400 g, 0.767 mol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se adicionaron clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.294 g, 1.53 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.019 g, 0.153 mmol) y 2,4-diclorofenol (0.313 g, 1.92 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó lentamente gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1 N (20 mL) el producto precipitado se filtró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 40/1) para dar el compuesto objetivo

1119

(0.150 mg, rendimiento: 30 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.67-7.77 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.91 (1H, brs), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, s), 7.82 (1H, s), 10.70 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 666.1284 $(M + H)^+$

Ejemplo 123

[({(1E)-1-[(9bS)-3,9-dihidroxi-7-metoxi-9b-metil-6-({[(2-metil-1-naftil)metil]amino}carbonil)-1-oxo-1,9b-dihidrodibenzo[b,d]furan-2-il]etiliden}amino)oxi]acetato de metilo (compuesto de ejemplo No. 3-100)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (259 mg, 0.52 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de metil -(aminooxi)acetato de metilo (110 mg, 0.78 mmol) y bicarbonato de sodio (48 mg, 0.57 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (234 mg, 91 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.01-

1120

5.13 (2H, m), 5.91 (1H, s), 6.17 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.01 (1H, s), 14.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 587 $(M + H)^+$

Ejemplo 124

(9aS)-1,7-Dihidroxi-8-[(1E)-N-(2-hidroxietoxi)etanoimidoil]-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-88)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (218 mg, 0.44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionó O-(2-hidroxietil)-hidroxilamina (50 mg, 0.65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (200 mg, 82 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.965 (2H, m), 4.23 (2H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.16 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.3

Hz), 11.16 (1H, s), 15.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 559 $(M + H)^+$

Ejemplo 125

(9aS)-N-[4-(But-2-iniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-14)

La (9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (102b) (208 mg, 0.38 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-metilhidroxilamina (48 mg, 0.57 mmol) y bicarbonato de sodio (48 mg, 0.57 mmol) y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (167 mg, 76 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.54-4.63 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.62 (1H, m), 6.657 (1H, s), 11.16 (1H, s), 15.81 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 575 $(M + H)^+$

1122

Ejemplo 126

(9aS)-8-[(IE)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-[4-(but-2-iniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-44)

La (9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidroxibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (102b) (210 mg, 0.38 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-alilhidroxilamina (63 mg, 0.58 mmol), y bicarbonato de sodio (49 mg, 0.58 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (159 mg, 69 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.63 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.54-4.63 (6H, m), 5.41-5.48 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.00 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.68 (1H, s), 11.20 (1H, s), 15.84 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 601 $(M + H)^+$

1123

Ejemplo 127

(9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2,4-diclorobenzoil)amino]-2,6-dimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-86)

(127a) 4-[(2,4-Diclorobenzoil)amino]-2,6-dimetilbenzaldehído

Se disolvió 2,4-dicloro-N-(3,5-dimetilfenil) benzamida (1.66 g, 5.64 mmol) en cloruro de metileno (60 mL). Se adicionaron cloruro de titanio (1.36 mL, 12.4 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.561 mL, 6.20 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, la solución de reacción se enfrió y se adicionó agua (100 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión:hexano/acetato de etilo = 90/10 a 70/30) para dar el compuesto objetivo (0.380 g, rendimiento: 21 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.65 (6H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, brs), 10.55 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 321 $(M + H)^+$

1124

(127b)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-[(2,4-diclorobezoil)amino]2,6-dimetilbenzaldehído producida en el Ejemplo (127a) (0.380 g, 1.18 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.280 g, rendimiento: 37 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.44 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.56-4.66 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 7.34 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, brs), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 651.1312 $(M + H)^+$

Ejemplo 128

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(fenoximetil)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-138)

(128a) 2,3,6-Trimetil-4-(fenoximetil)benzaldehído

Se disolvieron en tetrahidrofurano (10 mL) 4-(hidroximetil)-2,3,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (119c) (0.250 g, 1.40 mmol), fenol (0.123 g, 1.40

1125

mmol) y trifenilfosfina (0.367 g, 1.40 mmol). Se adicionó lentamente gota a gota a 0°C azodicarboxilato de dietilo (0.243 mL, 1.54 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. Después del término de la reacción, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 95/5) para dar el compuesto objetivo (0.320 g, rendimiento: 90 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.54 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 10.61 (1H, s).

MS (EI) m/z: 254 (M^+)

(128b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(fenoximetil)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 2,3,6-trimetil-4-(fenoximetil)benzaldehídro producido en el Ejemplo (128a) (0.320 g, 1.26 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.404

1126

g, rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.95-7.00 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.28-7.32 (2H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 584.2282 $(M + H)^+$

Ejemplo 129

(9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-147)

(129a) 4-[(2-2,4-Diclorofenoxi)metil]-2,3,6-trimetil-benzaldehído

El 4-(hidroximetil)-2,3,6-trimetilbenzaldehído producido en el Ejemplo (119c) (0.250 g, 1.40 mmol), 2,4-diclorofenol (0.229 g, 1.40 mmol) y trifenilfosfina (0.367 g, 1.40 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 mL). Se adicionó lentamente gota a gota a 0°C azodicarboxilato de dietilo (0.243 mL, 1.54 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. Después del término de la reacción, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice

1127

(solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 95/5) para dar el compuesto objetivo (0.448 g, rendimiento: 99 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.28 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.64 (1H, s).

MS (EI) m/z: 322 (M^+)

(129b) (9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]-2,3,6-trimetilbenzaldehído producida en el Ejemplo (129a) (0.440 g, 1.36 mmol), trietilsilano (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.519 g, rendimiento: 69 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.75

1128

(1H, brs), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 652.1527 $(M + H)^+$

Ejemplo 130

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-454)

(130a) 4-Hidroxi-2,3-dimetil-1-naftaldehído

Se disolvió, 2,3-dimetil-1-naftol (493 mg, 2.86 mmol) en diclorometano (20 mL). Se adicionaron a -78°C dicloro(metoxi)metano (285 µL, 3.15 mmol) y tricloruro de aluminio (420 mg, 3.15 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a -40°C durante dos horas. Se adicionó agua (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gotas líquidas (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto objetivo (346 mg, rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.73 (3H, s),

1129

5.85 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.14 (1H, brs), 8.2 Hz), 9.01 (1H, brd, J = 8.8 Hz), 10.90 (1H, s).

(130b) 4-(2-Butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2,3-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (130a) (170 mg, 0.849 mmol), hidruro de sodio (50 mg, 1.15 mmol), 1-bromo-2-butino (150 µL, 1.71 mmol) y N,N-dimetilformamia (10 mL) para dar el compuesto objetivo (120 mg, rendimiento: 56 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.88 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.63 (2H, m), 7.60-7.49 (2H, m), (1H, brd, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, brd, J = 8.2 Hz), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+)

(130c) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (200 mg, 0.579 mmol), 4-(2-butiniloxi)-2,3-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (130b) (122 mg, 0.476 mmol) trietilsilano (280 µL,

1130

1.73 mmol), ácido trifluoroacético (135 µL, 175 mmol) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (167 mg), rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.04 (1H, dd, J = 14.7, 4.4 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 14.7, 4.7 Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 8.09 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.21308 $(M + H)^+$

Ejemplo 131

(9aS)-8-Acetil-N-{[2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-455)

(131a) 2,3-Dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) y 4-hidroxi-2,3-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (130a) (170 mg, 0.849 mmol), hidruro de sodio (50 mg, 1.15 mmol), 1-bromo-2-pentino (175 µL, 1.71 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL) para dar el compuesto objetivo (120 mg, rendimiento: 53 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.12 (3H, dt, J = 7.4, 1.2 Hz),

2.24 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.66 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz)10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 266 (M^+)

(131b) (9aS)-8-Acetil-N-{[2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carobxamida producida en el Ejemplo (1a) (200 mg, 0.579 mmol), 2,3-dimetil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (131a) (120 mg, 0.451 mmol), trieitilsilano (280 µL, 1.73 mmol), ácido trifluuoroacético (135 µL, 1.75) y acetonitrilo (8 mL) para dar el compuesto objetivo (173 mg, rendimiento: 65 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.04 (1H, dd, J = 14.7, 4.4 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 14.7, 4.4 Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 8.08 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 8.19 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 10.64 (1H, s), 18.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 596.22925 $(M + H)^+$

1132

Ejemplo 132

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No . 1-131)

(132a) Acetato de 4-[({[(9aS)8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-2,3,5-trimetilfenilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (7.50 g, 21.7 mmol), acetato de 4-formil-2,3,5-trimetilfenilo (6.72 g, 32.6 mmol), trietilsilano (7.02 mL, 43.4 mmol), ácido trifluoroacético (3.35 mL, 43.4 mmol) y acetonitrilo (200 mL) para dar el compuesto objetivo (11.3 g, rendimiento: 97 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.76 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.71 (1H, m), 6.75 (1H, s), 10.65 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 536 $(M + H)^+$

(132b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

El acetato de 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-

1133

metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il] carbonil}amino)metil]-2,3,5-trimetilfenilo producido en el Ejemplo (132a) (11.3 g, 21.0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL). Se adicionó a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se separó con ácido clorhídrico 1 N (100 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 80:1, V/V) y cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo:agua = 2:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (9.47 g, 90 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.53-4.62 (2H, m), 5.49 (1H, brs), 5.88 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.68 (1H, m), 10.58 (1H, s), 18.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 494 $(M + H)^+$

Ejemplo 133

(9aS)-8-Acetil-N-(2,6-dimetil-4-propoxibencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-75)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo

1134

[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (97c) (0.300 g, 0.626 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 mL). Se adicionaron carbonato de potasio (0.345 g, 2.50 mmol) y yoduro de n-propilo (0.244 mL, 2.50 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 12 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (20 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 40/1) para dar el compuesto objetivo (0.117 g, rendimiento: 36 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.75 (3H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.51-4.61 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.62 (2H, s), 6.67 (1H, brs), 10.63 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 522.2089 $(M + H)^+$

Ejemplo 134

(9aS)-8-Acetil-n-[(2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-453)

(134a) 2,3-Dimetil-4-propoxi-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1135

acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2,3-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (130a) (203 mg, 1.01 mmol), hidruro de sodio (60 mg, 1.38 mmol), 1-yodopropano (200 µL, 2.05 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) para dar el compuesto objetivo (245 mg, rendimiento ~100 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.97 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.90 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.57-7.45 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 243 $(M + H)^+$

(134b) (9aS)-8-Acetil-N-[(2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (230 mg, 0.666 mmol), 2,3-dimetil-4-propoxi-1-naftaldehídro producida en el Ejemplo (134a) (245 mg, 1.01 mmol), trietilsilano (325 µL, 2.01 mmol), ácido trifluoroacético (155 µL, 2.01 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (203 mg, rendimiento: 53 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.74

1136

(3H, s), 1.97 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.7 gz), 5.04 (1H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.54-7.44 (2H, m), 8.08 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 8.13 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 10.64 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 572.22639 $(M + H)^+$

Ejemplo 135

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2,3-dimetil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-456)

(135a) 4-[(4-Fluorobencil)oxi]-2,3-dimetil-1-nataldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2,3-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (130a) (203 mg, 1.01 mmol), hidruro de sodio (60 mg, 1.38 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (255 µL, 2.05 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) para dar el compuesto objetivo (380 mg, rendimiento: ~100 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.39 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.95 (2H, brs), 7.14-7.08 (2H, m), 7.59-7.46 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.93 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 309 $(M + H)^+$

1137

(135b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2,3-dimetil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (230 mg, 0.666 mmol), 4-[(4-fluorobencil)oxi]-2,3-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (135a) (310 mg, 1.01 mmol), trietilsilano (325 µL, 2.01 mmol), ácido trifluoroacético (155 µL, 2.01 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (183 mg, rendimiento: 43 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.06 (1H, dd, J = 14.3, 4.4 Hz), 5.13 (1H, dd, J = 14.3, 4.4 Hz), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.12 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 638.21626 $(M + H)^+$

Ejemplo 136

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-442)

(136a) 4-Hidroxi-2-metil-1-naftaldehído

Se disolvió en diclorometano (100 mL) el 3-metil-1-

1138

naftol (1.57 g, 9.92 mmol). Se adicionaron a -78°C dicloro(metoxi)metano (900 μL, 9.95 mmol) y tetracloruro de titanio (1.10 mL, 10.0 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a -40°C durante dos horas. Se adicionó agua (100 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (50 mL) y éter dietílico (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delusión:hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto objetivo (885 mg, rendimiento: 48 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.78 (3H, s), 5.82 (1H, brs), 6.66 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.78 (1H, s).

(136b) 4-(2-Butiniloxi)-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (136a) (177 mg, 0.951 mmol), hidruro de sodio (60 mg, 1.38 mmol), 1-bromo-2-butino (170 μL, 1.94 mmol) y N,N-dimnetilformamida (10 mL) para dar el compuesto objetivo (177 mg, rendimiento: 78 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.89 (3H, t, J = 2.3 Hz), 2.83 (3H, s), 4.90 (2H, q, J = 2.3 Hz), 6.73 (1H, brs), 7.46 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.26 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+)

(136c) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftil] metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9As)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (1a) (200 mg, 0.637 mmol), 4-(2-butiniloxi)-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (136b) (177 mg, 0.473 mmol), trietilsilano (310 μL, 1.92 mmol), ácido trifluoroacético (150 μL, 195 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (190 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 1.89 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.674 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.85 (2H, m), 4.97 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.45 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s), 18.81 (1H, s).

1140

MS (ESI) m/z: 568.19767 $(M + H)^+$

Ejemplo 137

(9aS)-8-Acetil-N-{[2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-44)

(137a) 2-Metil-4-(2-peniniloxi)-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (136a) (177 mg, 0.951 mmol), hidruro de sodio (60 m, 1.38 mmol), 1-bromo-2-butino (200 μL, 1.96 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL) para dar el compuesto objetivo (186 mg, rendimiento: 78 % como un sólido blanco.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.16 (3H, dt, J = 7.4 Hz), 2.26 (2H, m), 2.83 (3H, s), 4.92 (2H, m), 6.75 (1H, brs), 7.46 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.79 (1H, s).

MS (EI (m/z: 252 (M^+).

(137b) (9aS)-8-Acetil-N-{[2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1141

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 2-metil-4-(2-pentiniloxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (137a) (186 mg, 0.737 mmol), trietilsilano (310 μL, 1.92 mmol), ácido trifluoroacético (150 μL, 1.95 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (230 mg, rendimiento: 62 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.87 (2H, m), 4.97 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.3 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582.21182 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-metil-4-propoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-441)

(138a) 2-Metil-4-propoxi-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1142

acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (136a) (177 mg, 0.951 mmol), hidruro de sodio (60 mg, 138 mmol), 1-yodopropano (190 µL, 1.95 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL) para dar el compuesto (232 mg, rendimiento: ~ 100 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.02-1.94 (2H, m), 2.81 (3H, s), 4.16 (2H, t, J-6.3Hz), 6.60 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.77 (1H, s).

MS (EI) m/z: 228 $(M)^+$

(138b) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-metil-4-propoxi-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-accetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9a,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 2-metil-4-propoxi-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (138a) (232 mg, 1.02 mmol), trietilsilano (310 µL, 1.92 mmol), ácido trifluoroacético (150 µL, 1.95 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (227 mg, rendimiento: 64 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.74 (3H, s), 1.94 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J = 14.3, 4.3 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 1.43, 4.8 Hz), 5.99 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.93 (1H, brs), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.01 (1H, brd, J = 8.7 Hz), 8.30 (1H, brd, J = 8.7 Hz), 10.59 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 558.20983 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-444)

(139a) 4-[(4-Fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (136a) (177 mg, 0.951 mmol), hidruro de sodio (60 mg, 1.38 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (240 μL, 1.93 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL) para dar el compuesto objetivo (183 mg, rendimiento: 65 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.82 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.71 (1H, s), 7.14-7.09 (2H, m), 7.50-7.45 (3H, m), 7.63 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.80

144

(1H, s).

MS (EI) m/z: 294 (M^+).

(139b) (9aS)-8-ACetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (220 mg, 0.637 mmol), 4-[(4-fluorobencil)oxi]-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (139a) (183 mg, 0.622 mmol), trietilsilano (310 μL, 1.92 mmol), ácido trifluoracético (150 μL, 1.95 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (223 mg, rendimiento: 56.5 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.92-5.06 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, brs) 7.10 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 5.2 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.60 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 624.20038 $(M+H)^+$.

1145

Ejemplo 140

(9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-93)

(140a) 2,4-Dicloro-N-(3,5-dimetilfenil)-5-metilbencenosulfonamida

Se disolvió 3,5-dimetilanilina (0.37 mL, 3.00 mmol) en cloruro de metileno (20 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente piridina (0.27 mL, 3.30 mmol) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo (818 mg, 3.15 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se separó con ácido clorhídrico 0.5 N (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (431 mg, 42 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ ppm: 2.22 (6H, s), 2.33 (3H, s), 6.71 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, brs), 7.47 (1H, s), 7.84 (1H, s)

146

(140b) 2,4-Dicloro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-5-metilbencenosulfonamida

La 2,4-dicloro-N-(3,5-dimetilfenil)-5-bencensulfonamida producida en el Ejemplo (140a) (431 mg, 1.25 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (8 mL). Se adicionaron a -78°C cloruro de titanio (IV) (0.27 mL, 2.50 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.14 mL, 1.50 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se calentó a 0°C y se separó con cloruro de metileno (15 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 1:1, V/V) para dar el compuesto objetivo del título (197 mg, 42 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.52 (6H, s), 6.80 (2H, s), 7.30 (1H, brs), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 10.41 (1H, s)

(140c) (9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-

1177

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (122 mg, 0.35 mmol), 2,4-dicloro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-5-metilbencenosulfonamida producida en el Ejemplo (140b) (197 mg, 0.53 mmol), trietilsilano (0.11 mL, 0.71 mmol), ácido trifluoroacético (54 μL, 0.71 mmol) y acetonitrilo (5 mL) para dar el compuesto objetivo (165 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.78 (1H, m), 6.83 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.90 (1H, s), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 701 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141

(9aS)-8-Acetil-N-{2,6-dimetil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1.78)

(141a) N-(3,5-Dimetilfenil)metanosulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (149a) usando 3,5-dimetilanilina (0.81 mL, 6.60 mmol), cloruro de metileno (16 mL), trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.61 mL,

1148

7.92 mmol) para dar el compuesto objetivo (1.30 g, rendimiento: 99 %) como un sólido incoloro.

(141b) N-(4-Formil-3,5-dimetilfenil)metanosulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140b) usando N-(3,5-dimetilfenil)metanosulfonamida producida en el Ejemplo (141a) (130 g, 652 mmol), cloruro de metileno (20 mL), cloruro de titanio (IV) (1.43 mL, 13.0 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.71 mL, 7.82 mmol) para dar el compuesto objetivo (587 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.62 (6H, s), 3.11 (3H, s), 6.66 (1H, brs), 6.89 (2H, s), 10.52 (1H, s).

(141c) (9aS)-8-Acetil-N-{2,6-dimetil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (300 mg, 0.87 mmol), N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)metanosulfonamida producida en el Ejemplo (141b) (395 mg, 1.74 mmol), trietilsilano (0.28 mL, 1.74 mmol), ácido trifluoroacético (0.13 mL, 174 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (371 mg,

1149

rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.93 (2H, s), 10.66 (1H, s), 18.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 557 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

(9aS)-8-ACetil-N-{2,6-dimetil-4-[(propilsulfonil)amino]bencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-80)

(142a) N-(3,5-Dimetilfenil)propano-1-sulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140a) usando 3,5-dimetilanilina (0.81 mL, 6.60 mmol), cloruro de metileno (16 mL), trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol) y cloruro de propilsulfonilo (0.89 mL, 7.92 mmol) para dar el compuesto objetivo (1.48 g, rendimiento: 99 %) como un sólido incoloro.

(142b) N-(4-Formil-3,5-dimetilfenil)propano-1-sulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140b) usando N-(3,5-dimetilfenil)propano-1-sulfonamida producida en el Ejemplo (142a) (1.48 g, 6.51 mmol), cloruro de metileno (20 mL),

1180

cloruro de titanio (IV) (1.43 mL, 13.0 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.71 mL, 7.81 mmol) para dar el compuesto objetivo (952 mg, rendimiento: 57 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.88 (2H, m), 2.61 (6H, s), 3.17 (2H, m), 6.74 (1H, brs), 6.88 (2H, s), 10.51 (1H, s).

(142c) (9aS)-8-Acetil-N-{2,6-dimetil-4-[(propilsulfonil)amino]bencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (300 mg, 0.87 mmol), N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)propano-1-sulfonamida producida en el Ejemplo (142 b) (444 mg, 1.74 mmol), trietilsilano (0.28 mL, 1.74 mmol), ácido trifluoroacético (0.13 mL, 1.74 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (410 mg, rendimiento: 81 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 1.87 (2H, m) 2.42 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.09 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.54-4.65 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.83 (1H, m), 6.91 (2H, s), 10.67 (1H, s), 18.81 (1H, s)

1161

MS (ESI) m/z: 585 (M+H)+

Ejemplo 143

(9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,6-trimetilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-149)

La (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilbencil}-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (132b) (0.500 g, 1.01 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 mL). Se adicionaron carbonato de potasio (0.560 g, 4.05 mmol) y cloruro de 2,4-diclorobencilo (0.563 mL, 4.05 mmol), y la mezcla se agitó en una mezcla de nitrógeno a 60°C durante 12 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (10 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución: cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 40/1) para dar el compuesto objetivo (0.466 g, rendimiento: 71 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.24 (3H, s),

1152

2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.57-4.67 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.69 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 652.1512 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

(9aS)-8-Acetil-N-[{4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-421).

(144a) 4-[(3-Flurobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se disolvió hidruro de sodio (112 mg, 2.57 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (254 mg, 1.48 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (270 µL, 2.21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por esta reacción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se

1153

purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar el compuesto objetivo (359 mg, rendimiento: 87 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 5.35 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 280.0891 (M^+).

(144b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (309 mg, 0.895 mmol), 4-[3-fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (144a) (351 mg, 1.25 mmol), trietilsilano (430 μL, 2.70 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL,. 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto (394 mg, rendimiento: 72 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 4.8, 14.3Hz), 5.02 (1H, dd, J

115A

= 4.8, 14.3Hz), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.04 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.24-7.43 (4H, m), 7.53-7.52 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18836 $(M+H)^+$

Ejemplo 145

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-446)

(145a) 4-[(2-Fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (109 mg, 2.50 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-Hidroxi-1-naftaldehído (260 mg, 1.51 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (270 µL, 2.24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente

delución:hexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar el compuesto objetivo (413 mg, rendimiento: 98 %) como un sólido amarillo

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 5.43 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z 280.0899 (M^+)

(14b) (9aS)-8-Acetil-N-[{4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (308 mg, 0.892 mmol), 4-[(2-fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (145a) (408 mg, 145 mmol), trietilsilano (430 μL, 2.70 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (404 mg, rendimiento: 74 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 400 MHz): ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H), 4.69 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 5.33 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.88 (1H,

d, J = 7.5 Hz), 7.11-7.22 (3H, m), 7.32-7.65 (5H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 610.18902 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

(9aS)-8-ACetil-N-({4-[2,4-difluorobencil]oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-429)

(146a) 4-[(2,4-Difluorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (103 mg, 2.36 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidróxido-1-naftaldehído (255 mg, 1.48 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil)-1,4-difluorobenceno (285 µL, 2.22 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar el

1157

compuesto objetivo (398 mg, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 5.35 (2H, s), 6.88-6.97 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.20 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 299.08939 $(M+H)^+$

(146b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (311 mg, 0.901 mmol), 4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (146a) (394 mg, 1.32 mmol), trietilsilano (430 μL, 2.70 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (402 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.27 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.85-9.96 (3H, m), 7.20 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J = 7.9Hz),

1158

7.51-7.61 (3H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.3Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 628.18073 $(M+H)^+$

Ejemplo 147

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-424)

(147a) 4-[(3-Clorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (102 mg, 2.34 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (259 mg, 1.50 mol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromometil)-3-clorobenceno (295 µL 2.25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar el compuesto objetivo (380 mg, rendimiento: 85 %) como un sólido

1159

amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 5.31 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33-7.40 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.19 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 297.06949 $(M+H)^+$

(147b) (9aS)-8-Acetil-N-({3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (310 mg, 0.898 mmol), 4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (147a) (375 mg, 1.26 mmol), trietilsilano (430 μL, 2.70 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (394 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.24 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.32-7.43 (4H, m), 7.53-7.63 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.41 (1H, d, J =

1160

7.5 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 626.15685 $(M+H)^+$

Ejemplo 148

(9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-91)

(148a) N-(3,5-Dimetilfenil)-2,4-difluorobencensulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140a) usando 3,5-dimetilanilina (0.81 mL, 6.60 mmol), cloruro de metileno (16 mL), trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol) y cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (1.06 mL, 7.92 mmol) para dar el compuesto objetivo (1.94 g, rendimiento: 99 %) como un sólido incoloro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.22 (6H, s), 6.66 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.85 (1H, m)

(148b) 2,4-Difluoro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140b) usando N-(3,5-dimetilfenil)-2,4-difluorobencenosulfonamida producida en el Ejemplo (148a) (194 g, 6.52 mmol), cloruro de metileno (30 mL), cloruro de titanio (IV) (1.43 mL, 13.0 mmol) y éter metílico de diclorometilo

1161

(0.71 mL, 7.83 mmol) para dar el compuesto objetivo (945 mg, rendimiento: 45 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.53 (6H, s), 6.80 (2H, s), 6.91-7.03 (3H, m), 7.91 (1H, m), 10.45 (1H, s).

(148c) (9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi8-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (250 mg, 0.72 mmol), 2,4-difluoro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida producida en el Ejemplo (148b) (471 mg, 1.45 mmol), trietilsilano (0.23 mL, 1.45 mmol), ácido trifluoroacético (0.11 mL, 1.45 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (435 mg, rendimiento: 92 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.72 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47-4.58 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.82 (2H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.22 (1H, brs), 7.88 (1H, m), 10.64 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 655 $(M+H)^+$

1162

Ejemplo 149

(9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2-clorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-9a-metil-9a-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-90)

(149a) 2-Cloro-N-(3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140a) usando 3,5-dimetilanilina (0.81 mL, 6.60 mmol), cloruro de metileno (16 mL, trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol), 4-dimetilaminopiridina (81 mg, 0.66 mmol) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo (0.99 mL, 7.26 mmol) para dar el compuesto objetivo (1.93 g, rendimiento: 99 %) como un sólido incoloro.

(149b) 2-Cloro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140b) usando 2-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida producida en el Ejemplo (149a) (1.93 g, 6.52 mmol), cloruro de metileno (30 mL), cloruro de titanio (IV) (1.43 mL, 13.0 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.71 mL, 7.83 mmol) para dar el compuesto objetivo (1.53 g, rendimiento: 72 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.51 (6H, s), 6.79 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 8.12 (1H, m),

1163

10.40 (1H, s)

(149c) (9aS)-8-ACetil-N-(4-{[(2-clorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producido en el Ejemplo (1a) (250 mg, 0.72 mmol), 2-cloro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida producida en el Ejemplo (149b) (469 mg, 1.45 mmol), trietilsilano (0.23 mL, 1.45 mmol), ácido trifluoroacético (0.11 mL, 1.45 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (339 mg, rendimiento: 72 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.82 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.16-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.80 (1H, s)

MS (ESI m/z: 653 $(M+H)^+$

1164

Ejemplo 150

(9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(4-clorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidro-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-88)

(150a) 4-Cloro-N-(3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140a) usando 3,5-dimetilanmilina (0.81 mL, 6.60 mmol), cloruro de metileno (16 mL) trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol), 4-dimetilaminopiridina (81 mg, 0.66 mmol) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (1.67 mL, 7.92 mmol) para dar el compuesto objetivo (1.43 g, rendimiento: 73 %) como un sólido incoloro.

(150b) 4-Cloro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)bencen-sulfonamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (140b) usando 4-cloro-N-(3,4-dimetilfenil)bencensulfonamida producida en el Ejemplo (150a) (1.43 g, 4.83 mmol), cloruro de metileno (20 mL), cloruro de titanio (IV) (1.06 mL, 9.67 mmol) y éter metílico de diclorometilo (0.52 mL, 5.80 mmol) para dar el compuesto objetivo (617 mg, rendimiento: 39 %) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.55 (6H, s), 6.79 (2H, s), 6.84 (1H, brs), 7.45-7.48 (2H, m), 7.78 -7.82 (2H, m), 10.47

1165

(1H, s).

(150c) (9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(4-clorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo,9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (1b) usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxi-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (250 mg, 0.72 mmol) 4-cloro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)bencensulfonamida producida en el Ejemplo (150b) (469 mg, 1.45 mmol), trietilsilano (0.23 mL, 1.45 mmol), ácido trifluoroacético (0.11 mL, 1.45 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (332 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO, 400 MHz): δ ppm: 1.67 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.56 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.22-4.32 (2H, m), 6.08 (1H, brs), 6.31 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, m), 10.25 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 653 $(M+H)^{+}$.

1166

Ejemplo 151

Dietilcarbamato 4-[({[(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-1-naftilo (compuesto de ejemplo No. 1-353)

(151a) Dietilcarbamato de 4-formil-1-naftilo

Se disolvió 4-hidroxi-1-naftaldehído (200 mg, 1.16 mmol) en piridina (5 mL). Se adicionó cloruro de dietilcarbamoilo (600 μL, 5.21 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante una hora. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto objetivo (291 mg, rendimiento: 92 %= como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.05 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 9.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.30 (1H, s).

MS (EI) m/z: 271 (M^+).

1167

(151b) Dietilcarbamato de 4-[({[(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-il]carbonil}amino)metil]-1-naftilo

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (370 mg, 1.07 mmol), 4-formil-1-naftil-dietilcarbamato producido en el Ejemplo (151a) (291 mg, 1.07 mmol), trietilsilano (520 μL, 3.22 mmol), ácido trifluoroacético (250 μL, 3.25 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (386 mg, rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.26 (3H, m), 1.39 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.45 (2H, a, J = 6.7 Hz), 3.63 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 5.12-4.98 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.28-7.23 (2H, m), 7.60-7.49 (3H, m), 7.98 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 8.11 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 10.66 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 601.21498 $(M+H)^+$.

1168

Ejemplo 152

(9aS)-8-Acetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]2,3,5,6-tetrametilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-183)

(152a) 4-[(2,4-Diclorobencil)oxi]-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído

El 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol 27, p. 1839-1842] (0.250 g, 1.40 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionó a 0°C hidruro de sodio (0.067 g, 2.81 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además cloruro de 2,4-diclorobencilo (0.390 mL, 2.81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (25 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.473 g, rendimiento: 98 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.22 (6H, s), 2.44 (6J, s),

1169

4.48 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 337 $(M+H)^+$.

(152b) (9aS)-8-ACetil-N-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,5,6-tetrametilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.450 g, 1.30 mmol), 4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído producido en el Ejemplo (152a) (0.465 g, 1.38 mmol), trietilsilano (0.830 mL, 5.21 mmol), ácido trifluoroacético (0.401 mL, 5.21 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (0.558 g, rendimiento: 64 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.33 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.63-4.70 (2H, m), 4.78 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.74 (1H, brs), 7.35 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.64 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 666.1693 $(M+H)^+$

1170

Ejemplo 153

(9aS)-8-Acetil-N-[4-(benciloxi)-2,3,5,6-tetramietilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 171)

(153a) 4-Benciloxi)-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído

El 4-hidroxi-2,3,4,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p. 1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.081 g, 3.37 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además bromuro de bencilo (0.400 mL, 3.37 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (25 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexanos/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.428 g, rendimiento: 95 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.25 (6H, s), 2.44 (6H, s),

1171

4.74 (2H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.3 Hz), 10.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 269 $(M+H)^+$.

(153b) (9aS)-8-Acetil-N-[4-(benciloxi)-2,3,5,6-tetrametilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 4-(benciloxi)-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído producida en el Ejemplo (153a) (0.425 g, 1.58 mmol), trietilsilano (0.923 mL, 5.79 mmol), ácido trifluoroacético (0.446 mL, 5.79 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (0.695 g, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 4.71 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.70 (1H, brs), 7.34-7.42 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.1 Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 598.2483 $(M+H)^+$.

1172

Ejemplo 154

(9aS)-8-ACetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,5,6-tetrametil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-173)

(154a) 2,3,5,6-Tetrametil-4-(2-pentiniloxi)benzaldehído

El 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol 27, p. 1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionó a 0°C hidruro de sodio (0.081 g, 3.37 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromo-2-pentino (0.345 mL, 3.37 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después del término de la reacción, se adicionó a la solución de reacción una solución diluida de ácido clorhídrico (25 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.385 g, rendimiento: 94 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (6H, s), 4.41 (2H, t, J = 2.2 Hz), 10.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 245 $(M+H)^+$

1123

(154b)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 2,3,5,6-tetrametil-4-(2-pentiniloxi)benzaldehído producido en el Ejemplo (154a) (0.380 g, 1.56 mmol) trietilsilano (0.923 mL, 5.79 mmol), ácido trifluoroacético (0.446 mL, 5.79 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (0.549 g, rendimiento: 66 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 1.16 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 (3H, s), 2.23-2.30 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.35 (2H, t, J = 2.2 Hz), 4.58-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 574.2441 $(M+H)^+$

Ejemplo 155

(9aS)-8-Acetil-N-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-2,3,5,6-tetrametilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-174)

(155a) 4-[(4-Fluorobencil)oxi]-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído

El 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido

117A

[Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol 27, p. 1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.081 g, 3.37 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además bromuro de 4-fluorobencilo (0.420 mL, 3.37 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (25 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.450 g, rendimiento: 93 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.23 (6H, s), 2.44 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 5.4 Hzm J = 8.6 Hz), 10.62 (1H, s).

MS (EI) m/z: 286 (M^+)

(155b) (9aS)-8-Acetil-N.{4-[(fluorobencil]-2,3,5,6-tetrametilbencil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1175

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0-500 g, 1.45 mmol), 4-[(4-fluorobencil)oxi]-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído producido en el Ejemplo (155a) (0.450 g, 1.57 mmol), trietilsilano (0.923 mL, 5.79 mmol), ácido trifluoroacético (0.446 mL, 5.79 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (0.616 g, rendimiento: 69 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 5.4 Hz, J = 8.6 Hz), 10.61 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 616.2377 $(M+H)^+$

Ejemplo 156

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametil-4-propoxibencil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d[furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-169)

(156a) 2,3,5,6-Tetrametil-4-propoxibenzaldehído

El 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol 27, p. 1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (6

1176

mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.081 g, 3.37 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además yoduro de N-propilo (0.329 mL, 3.37 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después del término de la reacción, se adicionó una solución de reacción una solución diluida de ácido clorhídrico (25 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.370 g, rendimiento: 100 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.43 (6H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.7 Hz), 10.60 (1H, s).

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

(156b) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametil-4-propoxibencil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.500 g, 1.45 mmol),

1177

2,3,5,6-tetrametil-4-propoxibenzaldehído producido en el Ejemplo (156a) (0.370 g, 1.68 mmol), trietilsilano (0.923 mL, 5.79 mmol), ácido trifluoroacético (0.446 mL, 5.79 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.606 g, rendimiento: 76 %) como un sólido amarillo

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.75 (3H, s), 1.79-1.88 (2H, m), 2.21 (6H, s) 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.77 (3H, s), 4.58-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.2427 $(M+H)^+$

Ejemplo 157

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de Ejemplo No. 1-168)

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.400 g, 1.16 mmol), 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol 27 p. 1839-1842] (0.206 g, 1.16 mmol) y acetonitrilo (0.738 mL, 4.63 mmol), ácido trifluoroacético (0.357 mL, 4.63 mmol) y acetonitrilo (15 mL)

1178

para dar el compuesto objetivo (0.100 g, rendimiento: 17 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.59-4.67 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.67 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 18.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 508.2003 $(M+H)^+$

Ejemplo 158

(9aS)-1,7-Dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilbencil)-9-oxo-8-[(1E)-N-(prop-2-iniloxi)etanoimidoil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-65)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (132b) (252 mg, 0.51 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-propargilhidroxilamina (82 mg, 0.77 mol) y bicarbonato de sodio (64 mg, 0.77 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (136 mg, 49 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.16 (3H, s),

1179

2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.53-4.63 (2H, m), 4.67 (2H, d, J = 2.4 Hz), 5.78 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.70 (1H, m), 11.06 (1H, s), 15.36 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 547 $(M+H)^+$

Ejemplo 159

(9aS)-8-[(IE)-N-(Buta-2-iniloxi)etanoimidoil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3.76)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo 27 (250 mg, 0.50 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano:metanol (2:1, 5 mL). Se adicionaron a temperatura ambiente clorhidrato de O-(2-butinil)-hidroxilamina (91 mg, 0.75 mmol) y bicarbonato de sodio (63 mg, 0.75 mmol), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se trató de la misma manera como en el Ejemplo 87 para dar el compuesto objetivo del título (235 mg, 83 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm: 1.71 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.62 (2H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.16 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz). 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J =

1180

8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.16 (1H, s), 15.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 567 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,6-trimetil-4-propoxibencil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-132)

La (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilbencil)-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (132b) (0.400 g, 0.811 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionaron carbonato de potasio (0.448 g, 3.24 mmol), y yoduro de n-propilo (0.316 mL, 3.24 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 12 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó ácido clorhídrico 0.1 N (10 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 80/1 a 40/1) para dar el compuesto objetivo (0.228 g, rendimiento: 43 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.75 (3H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.54-4.64 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.63 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.2287 $(M+H)^+$

Ejemplo 161

(9aS)-8-Acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-tetrametilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-172)

(161a) 4-(2-Butiniloxi)-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído

Se disolvió 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído conocido [Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, p. 1839-1842] (0.300 g, 1.68 mmol), en N,N-dimetilformamida (6 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.081 g, 3.37 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se adicionó además 1-bromo-2-butino (0.304 mL, 3.37 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (25 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida,

1182

y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (0.345 g, rendimiento: 89 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.89 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.42 (6H, s), 4.37 (2H, s), 10.60 (1H, s).

MS (EI) m/z: 230 (M^+)

(161b) (9aS)-8-Acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-tetrametilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.500 g, 1.45 mmol), 4-(2-butiniloxi)-2,3,5,6-tetrametilbenzaldehído producido en el Ejemplo (161a) (0.345 g, 1.50 mmol), trietilsilano (0.923 mL, 5.79 mmol), ácido trifluoroacético (0.446 mL, 5.79 mmol) y acetonitrilo (20.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.541 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.57-4.68 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

1183

MS (ESI) m/z: 560.2322 $(M+H)^+$

Ejemplo 162

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 3-39)

La (9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil) sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (111b) (0.300 g, 0.436 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (3 mL). Se adicionaron bicarbonato de sodio (0.044 g, 0.524 mmol) y clorhidrato de O-alilhidroxilamina (0.057 g, 0.524 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después del término de la reacción, se adicionó ácido clorhídrico diluido (10 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (12 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: cloruro de metileno/metanol = 50/1) para dar el compuesto objetivo (0.308 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.70 (3H, s), 2.33 (6H, s),

2.55 (3H, brs), 3.74 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.86 (1H, s), 6.00 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.79 (2H, s), 6.91 (1H, brs), 7.33 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 11.29 (1H, s), 15.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 742.1381 $(M+M)^+$

Ejemplo 163

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-448)

(163a) 4-[(3-Clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (60a) usando 4-hidroxi-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (136a) (200 mg, 1.07 mmol), hidruro de sodio (65 mg, 1.63 mmol), bromuro de 3-clorobencilo (285 μL, 2.17 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) para dar el compuesto objetivo (283 mg, rendimiento: 85 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.81 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.39-7.33 (3H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.79 (1H, s).

1185

MS (EI) m/z: 310 (M^+)

(163b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftil}metil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (310 mg, 0.898 mmol), 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (163a) (283 mg, 0.911 mmol), trietilsilano (435 µL, 2.69 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (13 mL) para dar el compuesto objetivo (360 mg, rendimiento: 63 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.98 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 5.22 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 7.48 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 640.17522 $(M+H)^+$

1186

Ejemplo 164

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-414)

(164a) 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (78.3 mg), 1.79 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Entonces, se adicionó 2,4-diclorofenol (286 mg, 1.75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó además 4-fluoro-1-naftaldehído (207 mg, 1.19 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para dar el compuesto objetivo (165 mg, rendimiento: 42 %) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 6.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.3), 7.78 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.26 (1H, s).

1187

MS (EI) m/z: 316.0064 (M^+).

(164b) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (164 mg, 0.475 mmol), 4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (164a) (159 mg, 0.502 mmol), trietilsilano (230 µL, 1.44 mmol), ácido trifluoroacético (110 µL, 1.43 mmol) y acetonitrilo (5 mL) para dar el compuesto objetivo (192 mg, rendimiento: 62 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 4.9, 14.7 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.57-7.65 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 646.10728 $(M+H)^+$

1188

Ejemplo 165

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-409)

(165a) 4-(2-Clorofenoxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (165 mg, 3.78 mmol) en sulfóxido de dimetilo (12 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Entonces, se adicionó 2-clorofenol (478 mg, 3.72 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó además 4-fluoro-1-naftaldehído (400 mg, 2.30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 25/1 a 10/1) para dar el compuesto objetivo (179 mg, rendimiento: 27 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 6.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.21 (1H, s).

1189

MS (EI) m/z: 282.0451 (M^+)

(165b) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(2-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (206 mg, 0.597 mmol), 4-(2-clorofenoxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (165a) (169 mg, 0.598 mmol), trietilsilano (435 μL, 2.73 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (228 mg, rendimiento: 62 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.06 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.6, 7.9 Hz), 7.11 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 612.14348 $(M+H)^+$

1010

Ejemplo 166

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-408)

(166a) 4-(3-Clorofenoxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (156 mg, 3.58 mmol) en sulfóxido de dimetilo (12 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Entonces, se adicionó 3-clorofenol (484 mg, 3.76 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó además 4-fluoro-1-naftaldehído (403 mg, 2.31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 50/1 a 12/1) para dar el compuesto objetivo (466 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.23 (1H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.24 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0449 (M^+)

(166b) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (311 mg, 0.901 mmol), 4-(3-clorofenoxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (166a) (458 mg, 1.62 mmol), trietilsilano (435 μL, 2.73 mmol), ácido trifluoroacético (210 μL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (442 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 5.6, 14.7 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 5.6, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 612.14378 $(M+H)^+$

Ejemplo 167

(9aS)-8-Acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-408)

(167a) 4-(4-Clorofenoxi)-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (166 mg, 3.80 mmol) en sulfóxido de dimetilo (12 mL) en una atmósfera de nitrógeno.

1192

Entonces, se adicionó 4-clorofenol (485 mg, 3.77 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó además 4-fluoro-1-naftaldehído (402 mg, 2.31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 50/1 a 15/1) para dar el compuesto objetivo (381 mg, rendimiento: 58 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 6.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 282.0449 (M^+)

(167b) (9aS)-8-Acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-

1193

4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (312 mg, 0.904 mmol), 4-(4-clorofenoxi)-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (167a) (371 mg, 1.31 mmol), trietilsilano (435 µL, 2.73 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (438 mg, rendimiento: 79 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94-6.98 (2H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.66 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 612.14636 $(M+H)^+$

Ejemplo 168

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(2-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-425)

(168a) 4-[(2-Clorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (97.0 mg, 2.22 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (251 mg, 1.46 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 1-(bromometil)-2-

194

clorobenceno (280 μL, 2.15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1 a 7/1) para dar el compuesto objetivo (403 mg, rendimiento: 93 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.22 (1H, s).

MS (EI) m/z: 296.0604 (M^+).

(168b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(2-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (314 mg, 0.909 mmol), 4-[(2-clorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el

1195

Ejemplo (168) (396 mg, 1.33 mmol), trietilsilano (435 µL, 2.73 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (380 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 5.2, 14.3 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 5.2, 14.3 Hz), 5.35 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, brs), 7.26-7.33 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.51-7.67 (3H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 626.16218 $(M+H)^+$

Ejemplo 169

(9aS)-8-Acetil-N-({4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-431)

(169a) 4-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (97.0 mg, 2.22 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno, la suspensión se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 4-hidroxi-1-naftaldehído (252 mg, 1.46 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se adicionó además 4-(bromometil)-2-cloro-1-fluorobenceno (480 mg, 2.15 mmol), y la

1196

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 20/1 a 3/1) para dar el compuesto objetivo (371 mg, rendimiento: 81 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 5.29 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.23 (1H, s).

MS (EI) m/z: 314.0511 (M^+)

(169b) (9aS)-8-Acetil-N-({4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (312 mg, 0.904 mmol), 4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (169a) (366 mg, 1.16 mmol),

1197

trietilsilano (435 µL, 2.73 mmol), ácido trifluoroacético (210 µL, 2.73 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (307 mg, rendimiento: 53 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 5.2, 14.7 Hz), 5.18 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.63 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 644.15188 $(M+H)^+$

Ejemplo 170

(9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}bencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-26)

(170a) 4-{[(2,4-Diclorofenil)sulfonil]amino}benzoato de metilo

Se disolvió 4-aminobenzoato de metilo (1.00 g, 6.62 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) y piridina (1 mL), y se adicionó a 0°C cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (1.00 g, 6.62 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y luego se agitó durante una hora. Después del término de la reacción, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio (40 mL), seguido por extracción

1198

con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 50/50) para dar el compuesto objetivo (2.14 g, rendimiento: 90 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 3.85 (3H, s), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 360 $(M+H)^+$

(170b) 2,4-Dicloro-N-[4-(hidroximetil)fenil] bencenosulfonamida

Se disolvió 4-{[2,4-diclorofenil]sulfonil}amino} benzoato de metilo producido en el Ejemplo (170a) (2.14 g, 5.94 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) y se adicionó lentamente a 0°C hidruro de aluminio hidruro (0.676 g, 17.8 mmol). Después de la agitación en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 minutos, se adicionaron una solución diluida de ácido clorhídrico (40 mL) y acetato de etilo (30 mL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio

1199

anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó para dar el producto crudo objetivo (1.97 g) como un aceite amarillo.

(170c) 4-{[2,4-Diclorofenil]sulfonil}amino}benzaldehído

Se disolvió 2,4-dicloro-N-[4-(hidroximetil)fenil] bencenosulfonamida en cloroformo (60 mL). Entonces, se adicionó dióxido de manganeso (7.75 g, 89.1 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se separó el dióxido de manganeso por filtración y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 60/40) para dar el compuesto objetivo (1.31 g, rendimiento: 67 %, dos pasos) como un sólido café amarillento.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.88 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 330 $(M+H)^+$

(170d) (9aS)-8-Acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil] amino}bencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento

1200

de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.136 g, 0.397 mmol), 4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil] amino}benzaldehído producido en el Ejemplo (170c) (0.137 g, 0.397 mmol), trietilsilano (0.253 mL, 1.59 mmol), ácido trifluoroacético (0.122 mL, 1.59 mmol) y acetonitrilo (15.0 mL) para dar el compuesto objetivo (0.187 g, rendimiento: 72 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.48-4.60 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.35 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.71 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 659.0679 $(M+H)^+$

Ejemplo 171

(9aS)-8-Acetil-N-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-492)

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (290 mg, 0.840

1201

mmol), 2,4-dimetil-1-naftaldehído conocido [Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1972, p. 892-894] (155 mg, 0.841 mmol), trietilsilano (410 μL, 2.54 mmol) ácido trifluoroacético (195 μL, 2.53 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (312 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74, 3H, s), 2.49 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.56 (1H, m), 8.01 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 8.12 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 10.62 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18862 $(M+H)^+$

Ejemplo 172

(9aS)-8-Acetil-N-[(6-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-547)

(172a) 2-Bromo-6-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (1.45 mL, 15.3 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (1.45 mL, 18.6 mmol) en cloroformo (30 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó a 0°C una

1202

solución de 6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona conocida [Journal of Medicinal Chemistry, 1995, Vol. 38, p. 2202-2216] (637 mg, 3.88 mmol) en cloroformo (10 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo purificado resultante como un aceite amarillo claro se usó directamente para la siguiente reacción.

(172b) 2-Bromo-6-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió 2-bromo-6-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído producido en el Ejemplo (172a) (990 mg, 3.88 mmol) en tolueno (30 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2.20 g, 9.69 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión:

1203

hexano/tolueno = 10/1) para dar el compuesto objetivo (333 mg, rendimiento: 34 %, dos pasos) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.38-7.46 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.13 (1H, dd, J = 5.5, 9.4 Hz), 10.71 (1H, s).

(172c) 2-Metil-6-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió 2-bromo-6-fluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (172b) (330 mg, 1.30 mmol) en tolueno (13 mL). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (45 mg, 0.039 mmol) y tetrametilestaño (540 μL, 3.40 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante seis horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (232 mg, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.80 (3H, s), 7.34-7.44 (3H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.05 (1H, dd, J = 5.9, 9.3 Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z 188 (M^+)

1204

(172d) (9aS)-8-Acetil-N-[(6-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (420 mg, 1.22 mmol), 2-metil-6-fluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (172c) (230 mg, 1.22 mmol), trietilsilano (590 μL, 3.65 mmol), ácido trifluoroacético (280 μL, 3.63 mmol) y acetonitrilo (18 mL) para dar el compuesto objetivo (495 mg rendimiento: 79 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.98-5.13 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, brd, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 540.14208 $(M+Na)^+$

Ejemplo 173

(9aS)-8-Acetil-N-[(6-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-553)

(173a) 2-Bromo-6-cloro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento

1205

de acuerdo con el Ejemplo (172a) usando 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona conocida [Journal of Organic Chemistry, 1968, Vol. 33, p. 4288-4290] (1.0 g, 5.54 mmol), N,N-dimetilformamida (1.30 mL, 16.7 mmol), bromuro de fósforo (1.35 mL, 14.2 mmol) y cloroformo (30 mL) para dar producto purificado crudo como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.86 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.24 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.26 (1H, s).

(173b) 2-Bromo-6-cloro-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (172b) usando 2-bromo-6-cloro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído producido en el Ejemplo (173a) (1.11 g, 4.09 mmol), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2.20 g, 9.69 mmol) y tolueno (40 mL) para dar el compuesto objetivo (410 mg, rendimiento: 37 %, dos pasos) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.57 (1H, brd, J = 9.0 Hz), 7.68-7.81 (3H, m), 9.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.69 (1H, s).

(173c) 2-Metil-6-cloro-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (172c) usando 2-bromo-6-cloro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (173b) (405 mg, 1.50

1206

mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (52 mg, 0.045 mmol), tetrametilestaño (625 μL, 4.51 mmol) y tolueno (15 mL) para dar el compuesto objetivo (285 mg, rendimiento: 93 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.80 (3H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.0, 9.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.96 (1H, d, J = 9.3 Hz), 10.89 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+)

(173d) (9aS)-8-Acetil-N-[(6-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (470 mg, 1.36 mmol), 2-metil-6-cloro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (173c) (283 mg, 1.38 mmol), trietilsilano (660 μL, 4.09 mmol), ácido trifluoroacético (315 μL, 4.09 mmol) y acetonitrilo (20 mL) para dar el compuesto objetivo (445 mg, rendimiento: 61 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J = 4.7, 14.3 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 4.7, 14.3 Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s),

1207

7.02 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.1, 9.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.13247 $(M+H)^+$

Ejemplo 174

(9aS)-8-Acetil-N-[(2,6-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-596)

(174a) 2-Bromo-2,6-dimetilnaftaleno

Se disolvió 2,6-dimetilnaftaleno (1.0 g, 6.40 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 mL). Se adicionó N-bromosuccinimida (1.14 g, 6.41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. Después del término de la reacción, se adicionó agua (50 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con hexano (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (1.29 g, rendimiento: 86 %) como un sólido blanco.

(174b) 2,6-Dimetil-1-naftaldehído

Se disolvió 1-bromo-2,6-dimetilnaftaleno producido en el Ejemplo (174a) (1.29 g, 5.49 mmol) en tetrahidrofurano

1208

(50 mL). Se adicionó gota a gota butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 3.50 mL, 9.49 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó directamente durante 30 minutos. Se adicionó además gota a gota N,N-dimetilformamida (2.00 mL, 25.8 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante dos horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), seguida por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto objetivo (352 mg, rendimiento: 35 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.50 (3H, s), 2.80 (3H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z 184 (M^+)

(174c) (9aS)-8-Acetil-N-[(2,6-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

1209

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (370 mg, 1.07 mmol), 2,6-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (174b) (200 mg, 1.09 mmol), trietilsilano (520 µL, 3.22 mmol), ácido trifluoroacético (250 µL, 3.25 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (421 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.73 (3H, s), 2.50 (1H, s), 2.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J = 4.7, 14.3 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 4.7, 14.3 Hz), 5.99 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, brd, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.60 (1H, s), 18.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18470 $(M+H)^+$

Ejemplo 175

(9aS)-8-Acetil-N-[(2,7-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-597)

(175a) 1-Bromo-2,7-dimetilnaftaleno

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174a) usando 2,7-dimetilnaftaleno (1.0 g, 6.40 mmol), N-bromosuccinimida (1.14 g, 6.41 mmol) y N,N-dimetilformamida (70 mL) para dar el compuesto objetivo (1.39 g, rendimiento: 91 %) como un sólido blanco.

1210

(175b) 2,7-Dimetil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174b) usando 1-bromo-2,7-dimetilnaftaleno producido en el Ejemplo (175a) (1.29 g, 5.49 mmol), butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 3.50 mL, 9.49 mmol), N,N-dimetilformamida (2.00 mL, 25.8 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL) para dar el compuesto objetivo (810 mg, rendimiento: 76 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.56 (3H, s), 2.81 (3H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.78 (1H, s), 10.95 (1H, s).

MS (EI) m/z: 184 (M^+,

(175c) (9aS)-8-Acetil-N-[(2,7-dimetil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (370 mg, 1.07 mmol), 2,7-dimetil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (175b) (200 mg, 1.09 mmol), trietilsilano (520 μL, 3.22 mmol), ácido trifluoroacético (250 μL, 3.25 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (411 mg,

1211

rendimiento: 75 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.98-5.09 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, brs), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 514.18730 $(M+H)^+$

Ejemplo 176

(9aS)-8-Acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-613)

(176a) 5,7-Difluoro-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (172c) usando 2-bromo-5,7-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (185c) (270 mg, 0.996 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35 mg, 0.030 mmol), tetrametilestaño (420 μL, 3.03 mmol) y tolueno (10 mL) para dar el compuesto objetivo (184 mg, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.85 (3H, s), 7.00 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 12.2 Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 206 (M^+)

1212

(176b) (9aS)-8-Acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (300 mg, 0.869 mmol), 5,7-difluoro-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (176a) (184 mg, 0.892 mmol), trietilsilano (420 μL, 2.60 mmol), ácido trifluoroacético (200 μL, 2.60 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (297 mg, rendimiento: 64 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 6.02 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536.15379 $(M+H)^+$

Ejemplo 177

(9aS)-8-Acetil-N-[(4-bromo-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-557)

(177a) 1-Bromo-3-metilnaftaleno

La 4-bromo-2-metil-1-naftilamina conocida [Journal of Medicinal Chemistry, 1972, Vol. 15, p. 569-570] (2.20 g,

1213

9.32 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (80 mL). Se adicionaron a 0°C ácido clorhídrico 1 N (29 mL, 29.0 mmol) y nitrito de sodio (1.30 g, 18.8 mmol), y la mezcla se agitó directamente durante una hora. Entonces, se disolvió cianoborohidruro de sodio (6.00 g, 95.5 mmol) en agua (10 mL), y la solución acuosa se adicionó a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó agua (50 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con hexano (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (740 mg, rendimiento: 36 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.44 (3H, s), 7.35-7.43 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69-7.75 (2H, m).

(177b) 4-Bromo-2-metil-1-naftaldehído

Se disolvió 1-bromo-3-metilnaftaleno producido en el Ejemplo (177a) (740 mg, 3.35 mmol) en cloruro de metileno (20 mL). Se adicionaron a -78°C dicloro(metoxi)metano (335 μL, 3.70 mmol) y tetracloruro de titanio (410 μL, 3.74 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a -50°C durante tres horas.

1214

Después del término de la reacción, se adicionó agua (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (426 mg, rendimiento: 51 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.78 (3H, s), 7.57-7.67 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 248 (M^+)

(177c) (9aS)-8-Acetil-N-[(4-bromo-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (205 mg, 0.593 mmol), 4-bromo-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (177b) (150 mg, 0.602 mmol), trietilsilano (290 μL, 1.80 mmol), ácido trifluoroacético (140

1215

μL, 1.82 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (299 mg, rendimiento: 87 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.61 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J = 4.4, 14.7 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 4.4, 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 10.64 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 578.08066 $(M+H)^+$

Ejemplo 178

(9aS)-8-Acetil-N-[(4-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-551)

(178a) 4-Cloro-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (177a) usando 1-cloro-3-metilnaftaleno conocido [Tetrahedron Letters, 1990, Vol. 31, p. 6883-6886] (460 mg, 2.60 mmol), dicloro(metoxi)metano (290 μL, 3.21 mmol) tetracloruro de titanio (350 μL, 3.19 mmol) y cloruro de metileno (30 mL) para dar el compuesto objetivo (385 mg, rendimiento: 72 % como un sólido café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.79 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.97

1216

(1H, d, J = 8.6 Hz), 10.88 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+)

(178b) (9aS)-8-Acetil-N-[(4-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (250 mg, 0.724 mmol), 4-cloro-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (178a) (150 mg, 0.733 mmol), trietilsilano (350 μL, 2.17 mmol), ácido trifluoroacético (170 μL, 2.21 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (298 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.01 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 6.00 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.48 (1H, brs), 7.55-7.63 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12937 $(M+H)^+$

1217

Ejemplo 179

(9aS)-8-Acetil-N-[(5-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-552)

(179a) 4-(2-Clorofenil)butanal

Se disolvió 1-cloro-2-yodobenceno (3.14 mL, 25.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). Se adicionaron 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (7.15 g, 25.7 mmol), bicarbonato de sodio (5.40 g, 64.3 mmol) y acetato de paladio (175 mg, 0.779 mmol), y la mezcla se agitó a 55°C durante 18 horas. Después del término de la reacción, se adicionó agua (50 mL) a la solución de reacción, seguida por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (3.82 g, rendimiento: 81 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.99 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 9.79 (1H, s).

1218

(179b) Ácido 4-(2-clorofenil)butanoico

Se disolvió 4-(2-clorofenil)butanal producido en el Ejemplo (179a) en ter-butanol (40 mL) y agua (10 mL). Se adicionaron a 0°C 2-metil-2-buteno (10.0 mL, 94.4 mmol), dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (3.66 g, 23.5 mmol) y clorito de sodio (8.40 g, 74.3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó ácido clorhídrico 2 N (30 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

(179c) 5-Cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

El producto crudo purificado de ácido 4-(2-clorofenil)butanoico producido en el Ejemplo (179b) se disolvió en cloruro de tionilo (50 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (100 mL). Se adicionó cloruro de aluminio (2.60 g, 19.5 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después del término de la reacción, se adicionó agua (100 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de

1219

metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (2.39 g, rendimiento: 90 %, dos pasos) como un sólido café.

(179d) 1-Bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (3.80 mL, 40.0 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (3.60 mL, 46.3 mmol) en cloroformo (120 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó a 0°C una solución de 5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (179c) (2.39 g, 13.2 mmol) en cloroformo (10 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante cinco horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL), gota a gota, seguida por extracción con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo resultante purificado como un aceite amarillo claro se usó directamente para la siguiente reacción.

1220

(179e) 1-Bromo-5-cloro-2-carbaldehído

El producto crudo purificado de 1-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído producido en el Ejemplo (179b) se disolvió en tolueno (250 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (7.50 g, 33.0 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante cuatro días. La solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 70/30) para dar el compuesto objetivo (546 mg, rendimiento: 15 %, dos pasos) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.58 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.64 (1H, s).

(179f) 1-Bromo-5-cloro-2-metilnaftaleno

Se suspendió 1-bromo-5-cloro-2-naftaldehído producido en el Ejemplo (179e) (546 mg, 2.01 mmol) en dietilenglicol (20 mL). Se adicionaron hidróxido de potasio (340 mg, 6.06 mmol) 6 monohidrato de hidracina (280 µL, 5.14 mmol), y la mezcla se agitó a 180°C durante 1.5 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó agua (20 mL), seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el

1221

solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (340 mg, rendimiento: 66 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.63 (3H, s), 7.42-7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(179g) 5-Cloro-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174b) usando 1-bromo-5-cloro-2-metilnaftaleno producido en el Ejemplo (179f) (340 mg, 1.33 mmol), butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 800 μL, 2.17 mmol), N,N-dimetilformamida (420 μL, 5.40 mmol) y tetrahidrofurano (20 mL) para dar el compuesto objetivo (126 mg, rendimiento: 46 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.4, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.92 (1H, s).

MS (EI) m/z: 204 (M^+)

(179h) (9aS)-8-Acetil-N-[(5-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1222

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (210 mg, 0.608 mmol), 5-cloro-2-metil-1-naftaledehído producido en el Ejemplo (179 g) (125 mg, 0.610 mmol), trietilsilano (295 µL, 1.83 mmol), ácido trifluoroacético (140 µL, 1.82 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (259 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.04 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12980 $(M + H)^+$

Ejemplo 180

(9aS)-8-Acetil-N-{(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-545)

(180 a) 4-Fluoro-2-metil-1-naftaldehído

Se disolvió N,N,N'-trimetiletilendiamina (21 mL, 162 mmol) en tetrahidrofurano (800 mL), y se adicionó gota a gota a -30°C y butil-litio (solución 2.67 M en hexano, 60.0 mL, 160 mmol) después de la agitación durante 30 minutos, se

1223

adicionó 4-fluoro-1-naftaldehído (23.5 g, 135 mmol) a -30°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después del enfriamiento a -78°C, se adicionó butil-litio (solución 2.67 M en hexano, 151 mL, 403 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 0°C durante seis horas. Se adicionó además yodometano (67.0 mL, 1.08 mmol) a 0°C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N (500 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1). Entonces, el producto crudo purificado resultante se recristalizó a partir de hexano para dar el compuesto objetivo (5.70 g, rendimiento: 23 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.82 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 7.4 Hz), 9.04 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+)

(180b) (9aS)-8-Acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1224

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (12.6 g, 36.5 mmol), 4-fluoro-2-metil-1-naftaldehídro producido en el Ejemplo (180a) (5.70 g, 30.3 mmol), trietilsilano (15.0 mL, 92.9 mmol), ácido trifluoroacético (7.0 mL, 90.8 mmol) y acetonitrilo (300 mL) para dar el compuesto objetivo (14.4 g, rendimiento: 92 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.08-8.13 (2H, m), 10.66 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.16034 $(M + H)^+$

Ejemplo 181

(9aS)-8-Acetil-N-[(7-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-554).

(181a) 4-(4-Clorofenil)butanal

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179a) usando 1-cloro-4-yodobenceno (6.13 g, 25.7 mmol), 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (7.15 g, 25.76 mmol), bicarbonato de sodio (5.40 g, 64.3 mmol), acetato de paladio (175 mg,

1225

0.779 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 mL) para dar el compuesto objetivo (3.40 g, rendimiento: 72 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.94 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(181b) Ácido 4-(4-clorofenil)butanoico

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179b) usando 4-(4-clorofenil)butanal producido en el Ejemplo (181a), 2-metil-2-buteno (10.0 mL, 94.4 mmol), dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (3.66 g, 23.5 mmol), cloruro de sodio (8.40 g, 74.3 mmol), ter-butanol (40 mL) y agua (10 mL) para dar un producto purificado crudo del compuesto del título. El producto se usó directamente para la siguiente reacción.

(181c) 7-Cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179c) usando el producto crudo purificado de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico producido en el Ejemplo (181b), cloruro de tionilo (60 mL), cloruro de aluminio (4.00 g, 30.0 mmol) y cloruro de metileno (100 mL) para dar el compuesto objetivo (3.21 g, rendimiento: 78 %, dos pasos) como un sólido café.

1226

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(181d) 1-Bromo-7-cloro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179d) usando 7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (181c) (2.39 g, 13.2 mmol), N,N-dimetilformamida (3.60 mL, 46.3 mmol), bromuro de fósforo (3.80 mL, 40.0 mmol) y cloroformo (120 mL) para dar un producto crudo purificado como un aceite café.

(181e) 1-Bromo-7-cloro-2-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179e) usando el producto crudo purificado 1-bromo-7-cloro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído producido en el Ejemplo (181d), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (6.10 g, 26.9 mmol) y 1,2-dicloroetano (250 mL) para dar el compuesto objetivo (1.46 g, rendimiento: 30 %, dos pasos) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.63 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.65 (1H, s).

(181f) 1-Bromo-7-cloro-2-metilnaftaleno

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1227

acuerdo con el Ejemplo (179f) usando 1-bromo-7-cloro-2-naftaldehído producido en el Ejemplo (181e) (1.33 g, 4.90 mmol), hidróxido de potasio (830 mg, 14.8 mmol), monohidrato de hidracina (670 µL, 12.3 mmol) y dietilenglicol (60 mL) para dar el compuesto objetivo (950 mg, rendimiento: 76 %) como un sólido blanco.

(181g) 7-Cloro-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174b) usando 1-bromo-7-cloro-metilnaftaleno producido en el Ejemplo (181f) (950 mg, 3.71 mmol), butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 2.00 mL, 5.42 mmol), N,N-dimetilformamida (1.40 mL, 18.6 mmol) y tetahidrofurano (50 mL) para dar el compuesto objetivo (330 mg, rendimiento: 43 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 ha), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.88 (1H, s).

MS (EI) m/z: 240 (M^+)

(181h) (9aS)-8-Acetil-N-[(7-cloro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1298

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (450 mg, 1.30 mmol), 7-cloro-2-metil-1-naftiladehído producido en el Ejemplo (181g) (330 mg, 1.61 mmol), trietilsilano (630 µL, 3.90 mmol), ácido trifluoroacético (300 µL, 3.89 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (540 mg, rendimiento: 78 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.98-5.13 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, brd, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, m), 10.65 (1H, s), 18.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534.12981 $(M + H)^+$

Ejemplo 182

(9aS)-8-Acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-548)

(182a) 4-(4-Fluorofenil)butanal

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179a) usando 1-fluoro-4-yodobenceno (2.97 g, 25.7 mmol), 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (7.15 g, 25.7 mmol), bicarbonato de sodio (5.40 g, 64.3 mmol), acetato de paladio (175 mg,

1229

0.779 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 mL) para dar el compuesto objetivo (3.19 g, rendimiento: 75 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.94 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(182b) Ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179b) usando 4-(4-fluorofenil)butanal producido en el Ejemplo (182a), 2-metil-2-buteno (10.0 mL, 94.4 mmol), dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (3.66 g, 23.5 mmol), clorito de sodio (8.40 g, 74.3 mmol), ter-butanol (40 mL) y agua (10 mL) para dar un producto crudo purificado del compuesto del título. El producto se usó directamente para la siguiente reacción.

(182c) 7-Fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179c) usando el producto crudo purificado de ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico producido en el Ejemplo (182b), cloruro de tionilo (80 mL), cloruro de aluminio (5.50 g, 41.2 mmol) y cloruro de metileno (150 ml) para dar el compuesto objetivo (3.83 g, rendimiento: 74 %, dos pasos) como un sólido café.

1230

(182d) 1-Bromo-7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2-carbaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179d) usando 7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (182c) (3.83 g, 23.3 mmol), N,N-dimetilformamida (5.60 mL, 72.0 mmol), bromuro de fósforo (5.60 mL, 59.0 mmol) y cloroformo (200 mL) para dar un producto crudo purificado como un sólido café.

(182e) 1-Bromo-7-fluoro-2-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179e) usando el producto crudo purificado 1-bromo-7-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído producido en el Ejemplo (182d), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (11.1 g, 48.9 mmol) y 1,2-dicloroetano (250 mL) para dar el compuesto objetivo (1.51 g, rendimiento: 26 %, dos pasos) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.47 (1H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 2.4, 10.6 Hz), 10.66 (1H, s).

(182f) 1-Bromo-7-fluoro-2-metilnaftaleno

El 1-bromo-7-fluoro-2-naftaldehído producido en el Ejemplo (182e) (665 mg, 2.63 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). Se adicionaron tris(pentafluorofenil) borano (1.50 g, 2.93 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (15 mL, 7.90 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

1231

durante 15 horas. La solución de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión:hexano) para dar el compuesto objetivo (205 mg, rendimiento: 33 %) como un aceite incoloro.

(182g) 7-Fluoro-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174b) usando 1-bromo-7-fluoro-2-metilnaftaleno producido en el Ejemplo (182f) (316 mg, 1.32 mmol) butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 700 µL, 1.90 mmol), N,N-dimetilformamida (410 µL, 5.29 mmol) y tetrahidrofurano (20 mL) para dar el compuesto objetivo (147 mg, rendimiento: 59 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.83 (3H, s), 7.26 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 5.9, 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.79 (1H, dd, J = 2.4, 12.2 Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+)

(182h) (9aS)-8-Acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

1232

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (265 mg, 0.767 mmol), 7-fluoro-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (182 g) (147 mg, 0.781 mmol), trietilsilano (370 µL, 2.29 mmol), ácido trifluoroacético (180 µL, 2.34 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para dar el compuesto objetivo (242 mg, rendimiento: 61 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.97 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 6.001 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 5.9, 9.1 Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.15792 $(M + H)^+$

Ejemplo 183

(9aS)-8-Acetil-N-[(5-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-546).

(183a) 4-(2-Fluorofenil)butanal

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179a) usando 1-fluoro-2-yodobenceno (3.00 g, 25.7 mmol), 3-buten-1-ol (3.30 mL, 38.3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (7.15 g, 25.7 mmol), bicarbonato de sodio (5.40 g, 64.3 mmol), acetato de paladio (175 mg,

1233

0.779 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 mL) para dar el compuesto objetivo (3.54 g, rendimiento: 83 %) como un aceite café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.96 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.99-7.10 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 9.77 (1H, s).

(183b) Ácido 4-(2-fluorofenil)butanoico

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179b) usando 4-(2-fluorofenil)butanal producido en el Ejemplo (183a), 2-metil-2-buteno (10.0 mL, 94.4 mmol), dihidrato de dihidroghenofosfato de sodio (3.66 g, 23.5 mmol), clorito de sodio (8.40 g, 74.3 mmol) ter-butanol (40 mL) y agua (10 mL) para dar un producto crudo purificado del compuesto del título. El producto se usó directamente para la siguiente reacción.

(183c) 5-Fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179c) usando el producto crudo purificado de ácido 4-(2-fluorofenil)butanoico producido en el Ejemplo (183b), cloruro de tionilo (80 mL), cloruro de aluminio (4.76 g, 35.7 mmol) y cloruro de metileno (150 mL) para dar el compuesto objetivo (3.12 g, rendimiento: 69 %, dos pasos) como un aceite amarillo claro.

1234

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.16 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.4 Hz).

(183d) 1-Bromo-5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2-carbaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179d) usando 5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-(2H)-ona producida en el Ejemplo (183c) (3.12 g, 19.0 mmol), N,N-dimetilformamida (4.50 mL, 57.9 mmol), bromuro de fósforo (4.50 mL, 47.4 mmol) y cloroformo (200 mL) para dar un producto crudo purificado como un sólido café.

(183e) 1-Bromo-5-fluoro-2-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179e) usando el producto crudo purificado 1-bromo-5-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído producido en el Ejemplo (183d), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (9.06 g, 39.9 mmol) y 1,2-dicloroetano (250 mL) para dar el compuesto del título (925 mg, rendimiento: 19 %, dos pasos) como un aceite blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 10.6 Hz), 7.61 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 829 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.64 (1H, s).

(183f) 1-Bromo-5-fluoro-2-metilnaftaleno

El 1-bromo-5-fluoro-2-naftaldehído producido en el Ejemplo (183e) (925 mg, 3.66 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 mL). Se adicionaron tris(pentafluorofenil) borano (2.06 g, 4.02 mmol) y trietilsilano (5.90 mL, 36.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (428 mg, rendimiento: 49 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.63 (3H, s), 7.13 (1H, dd, J = 8.6, 10.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(183g) 5-Fluoro-2-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174b) usando 1-bromo-5-fluoro-2-metilnaftaleno producido en el compuesto (183f) (428 mg, 1.79 mmol), butil-litio (solución 2.71 M en hexano, 1.00 mL, 2.71 mmol), N,N-dimetilformamida (700 μL, 9.04 mmol) y tetrahidrofurano (20 mL) para dar el compuesto objetivo[(181 mg, rendimiento: 54 %) como un sólido blanco.

1236

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.79 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.8 10.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.90 (1H, s).

MS (EI) m/z: 188 (M^+)

(183h) (9aS)-8-Acetil-N-[(5-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (330 mg, 0.956 mmol), 5-fluoro-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (183g) (181 mg, 0.962 mmol), trietilsilano (465 μL, 2.88 mmol), ácido trifluoroacético (220 μL, 2.86 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (400 mg, rendimiento: 81 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 4.8, 14.3 Hz), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.67 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 518.15972 $(M + H)^+$

1237

Ejemplo 184

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-566).

(184a) 7-Fluoro-3,4-dihidronaftalen-2-(1H)-ona

Se disolvió ácido (3-fluorofenil)acético (15.0 g, 97.3 mmol) en cloruro de metileno (200 mL). Se adicionó lentamente gota a gota N,N-dimetilformamida (200 µL) y cloruro de oxalilo (9.34 mL, 107 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (200 mL) nuevamente, y se adicionó cloruro de aluminio (19.5 g, 146 mmol) a 0°C. Después del agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se burbujeó lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (150 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión:hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el

1238

compuesto objetivo (16.0 g, rendimiento: 100 %, dos pasos) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.55 (2H, s), 6.89-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 5.5, 8.2 Hz).

(184b) 2-Bromo-7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (23.1 mL, 243 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (22.7 mL, 292 mmol) en cloroformo (200 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó lentamente a 0°C una solución de 7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona producida en el Ejemplo (184a) (16.0 g, 97.3 mmol) en cloroformo (100 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto

1239

objetivo (19.5 g, rendimiento: 78 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.93 (1H, ddd, J = 2.4, 8.2, 10.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 5.9, 8.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4, 10.6 Hz), 10.29 (1H, s).

MS (EI) m/z: 254 (M^+)

(184c) 2-Bromo-7-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió 2-bromo-7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-carbaldehídro producido en el Ejemplo (184b) (19.5 g, 76.4 mmol) en tolueno (300 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (26.0 g, 115 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 70/30) para dar el compuesto objetivo (12.0 g, rendimiento: 62 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 7.37 (1H, ddd, J = 2.4, 8.8, 10.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 5.9, 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.91 (1H, dd, J = 2.4, 11.7 Hz), 10.75 (1H, s).

MS (EI) m/z: 252 (M^+).

1240

(184d) 2-Etil-7-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió 2-bromo-7-fluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (184c) (12.0 g, 76.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL). Se adicionaron tetrakis (trifenilfosfina)paladio (2.74 g, 2.37 mmol) y trietilestaño (11,.3 mL, 56.9 mmol), y la mezcla se agitó a 120°C durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente agua (100 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (120 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: 100/1 a 50/1) para dar el compuesto objetivo (6.0 g, rendimiento: 63 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.8 Hz), 3.18 (2H, q, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 2.5, 8.8, 10.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 5.9, 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.84 (1H, dd, J = 2.5, 11.7 Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 202 (M^+)

(184e) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7 dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-

1241

carboxamida producida en Ejemplo (1a) (10.0 g, 29.0 mmol), 2-etil-7-fluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (184d) (6.0 g, 29.7 mmol), trietilsilano (13.8 mL, 86.9 mmol), ácido trifluoroacético (6.69 mL, 86.9 mmol) y acetonitrilo (200 mL) para dar el compuesto objetivo (11.2 g, reivindicación 73 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 4.96-5.05 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.95 (1H, brs), 7.21-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 2.4, 11.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 5.9, 9.1 Hz), 10.60 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.1783 $(M + H)^+$

Ejemplo 185

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-628)

(185a) 5,7-Difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

Se disolvió ácido (3,5-difluorofenil)acético (11.8 g, 68.6 mmol) en cloruro de metileno (150 mL). Se adicionó lentamente gota a gota N,N-dimetilformamida (150 μL) y cloruro de oxalilo (6.58 mL, 75.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión

1242

reducida y se secó. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (150 mL) nuevamente, y se adicionó a 0°C cloruro de aluminio (13.7 g, 103 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se burbujeó lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (100 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el compuesto objetivo (11.9 g, rendimiento: 95 %, dos pasos) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.55 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.58 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.73 (1H, ddd, J = 2.4, 9.3, 9.3 Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+)

(185b) 2-Bromo-5,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (2.45 mL, 25.8 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (2.41 mL, 31.0 mmol) en cloroformo (40 mL) a

1243

0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó lentamente 0°C una solución de 5,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona producida en el Ejemplo (185a) (1.88 g, 10.3 mmol) en cloroformo (15 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión:hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (1.79 g, rendimiento: 63 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.77 (1H, ddd, J = 2.4, 8.8, 9.3 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 2.4, 10.3 Hz), 10.29 (1H, s).

MS (EI) m/z: 272 (M^+)

(185c) 2-Bromo-5,7-difluoro-1-naftaldehído

Se disolvió en tolueno (120 mL) 2-bromo-5,7-difluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído producido en el

124A

Ejemplo (185b) (6.0 g, 22.0 mmol). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (9.98 g, 43.9 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 70/30) para dar el compuesto objetivo (2.77 g, rendimiento: 47 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.08 (1H, ddd, J = 2.4, 8.2, 9.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, 8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4, 11.7 Hz), 10.71 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+)

(185d) 2-Etil-5,7-difluoro-1-naftaldehído

Se disolvieron 2-bromo-5,7-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (185c) (2.10 g, 7.75 mmol) en tolueno (30 mL). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.895 g, 0.775 mmol) y trietilestaño (3.83 mL, 19.4 mmol), y la mezcla se agitó a 150°C durante seis horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó agua (30 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo

1245

resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 100/1 a 50/1) para dar el compuesto objetivo (1.33 g, rendimiento: 78 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.17 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 2.0, 10.2 10.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 2.0, 12.1 Hz), 10.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 221 $(M + H)^+$

(185e) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9As)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (2.10 g, 6.08 mmol), 2-etil-5,7-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (185d) (1.33 g, 6.04 mmol), trietilsilano (3.87 mL, 24.3 mmol), ácido trifluoroacético (1.87 mL, 24.3 mmol) y acetonitrilo (100 mL) para dar el compuesto objetivo (2.00 g, rendimiento: 60 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.97 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.95-5.05 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.96-7.01 (1H,

1246

m), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.4, 10.3 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.66 (1H, s), 18.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.17158 $(M + H)^+$

Ejemplo 186

(9aS)-8-Acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]fuan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-572)

(186a) 2-Bromo-7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (15.2 mL, 161 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (15.0 mL, 193 mmol) en cloroformo (150 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó a 0°C una solución de 7-cloro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona [Jornal of Organic Chemistry, 1968, Vol. 33, p. 4288-4290] (11.6 g, 64.2 mmol) en cloroformo (70 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) seguido por extracción con cloruro de metileno (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo

1247

resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (13.0 g, rendimiento: 75 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.87 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.0, 7.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.30 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+).

(186b) 2-Bromo-7-cloro-1-naftaldehído

El 2-bromo-7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1-carbaldehído producido en el Ejemplo (186a) (13.0 g, 47.9 mmol) se disolvió en tolueno (250 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (16.3 g, 71.8 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 70/30) para dar el compuesto objetivo (9.0 g, rendimiento: 70 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.53 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.1 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.73 (1H, s).

MS (EI) m/z: 268 (M^+)

1248

(186c) 7-Cloro-2-etil-1-naftaldehído

El 2-bromo-7-cloro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (186b) (9.0 g, 33.4 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL). Se adicionaron tetrakis (trifenilfosfina)paladio (3.86 g, 3.34 mmol) y tetraetilestaño (6.61 mL, 33.4 mmol), y la mezcla se agitó a 120°C durante tres horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente agua (120 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (120 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 30/1) para dar el compuesto objetivo (3.83 g, rendimiento: 52 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.16 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.01 Hz), 10.84 (1H, s).

MS (EI) m/z: 218 (M^+)

(186d) (9aS)-8-Acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de

1249

acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (5.84 g, 16.9 mmol), 7-cloro-2-etil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (186c) (3.70 g, 16.9 mmol), trietilsilano (10.8 mL, 67.7 mmol), ácido trifluoroacético (5.22 mL, 67.7 mmol) y acetonitrilo (100 mL) para dar el compuesto objetivo (6.0 g, rendimiento: 65 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.97-5.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548.14637 $(M + H)^+$

Ejemplo 187

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-563)

(187a) 2-Bromo-4-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió N,N,N'-trimetiletilendiamina (2.9 mL, 22.3 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL), y se adicionó gota a gota a -30°C butil-litio (solución 2.67 M en hexano, 8.40 mL,

1250

22.4 mmol). Después de la agitación durante 30 minutos, se adicionó 4-fluoro-1-naftaldehído (3.00 g, 17.2 mmol) a -30°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después del enfriamiento a -78°C, se adicionó gota a gota butil-litio (solución 2.67 M en hexano, 16.0 mL, 42.7 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 0°C durante tres horas. Se adicionó además 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (8.30 mL, 69.0 mol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N (200 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1). Entonces, el producto purificado crudo resultante se recristalizó a partir de hexano para dar el compuesto objetivo (2.35 g, rendimiento: 57 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.44 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.71 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 (M^+)

(187b) 2-Etil-4-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió 2-bromo-4-fluoro-1-naftaldehído

1251

producido en el Ejemplo (187a) (38.0 g, 150 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 mL). Se adicionaron un complejo de bicloruro de (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio-cloruro de metileno (3.70 g, 4.53 mmol), dietilmetoxiborano (30.0 mL, 228 mmol) y carbonato de potasio (52.0 g, 376 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2.5 horas. Después del término de la reacción, se adicionó ácido clorhídrico 2N (300 mL), seguido por extracción con éter dietílico (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (27.4 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.8 Hz), 3.16 (2H, q, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.84 (1H, s).

MS (EI) m/z: 202 (M^+)

(187c) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

1252

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (7.00 g, 20.3 mmol), 2-etil-4-fluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (187b) (3.74 g, 18.5 mmol), trietilsilano (9.00 mL, 55.7 mmol), ácido trifluoroacético (4.30 mL, 55.8 mmol) y acetonitrilo (200 mL) para dar el compuesto objetivo (7.72 g, rendimiento: 79 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.61 (3H, s), 5.00 (1H, dd, J = 4.8, 14.7 Hz), 5.06 (1H, dd, J = 4.8 Hz), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.53 (1H, m), 8.59 (1H, m), 8.07-8.12 (2H, m), 10.63 (1H, s), 18.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.17768 $(M+H)^+$

Ejemplo 188)

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto del ejemplo No. 1-630)

(188a) 6,7-Difluoro-3,4-dihidronaftalen-2-(1H)-ona

Se disolvió ácido (3,4-difluorofenil)acético (15.5 g, 90.0 mmol) en cloruro de metileno (200 mL). Se adicionaron lentamente gota a gota a temperatura ambiente N,N-dimetilformamida (200 μL) y cloruro de oxalilo (8.64 mL, 99.1 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del

1253

término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (200 mL) nuevamente, y se adicionó a 0°C cloruro de aluminio (18.0 g, 135 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se burbujeo lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 2.0 horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (150 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el compuesto objetivo (16.1 g, rendimiento: 97 %, dos pasos) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm: 2.55 (2H, t = J = 6.8 Hz), 3.02 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.3, 9.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 9.8 Hz).

MS (EI) m/z: 182 (M^+)

(188b) 2-Bromo-6,7-difluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de

1254

fósforo (20.8 mL, 219 mmol) a una solución de N,N-dimetiformamida (20.4 mL, 262 mmol) en cloroformo (200 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó lentamente a 0°C una solución de 6,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona producida en el Ejemplo (188a) (16.1 g, 87.4 mmol) en cloroformo (100 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purifico por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexanos/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (18.0 g, rendimiento: 75 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.85 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.3 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.0, 10.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.6, 12.5 Hz), 10.27 (1H, s)

MS (EI) m/z: 272 (M^+)

(188c) 2-Bromo-6,7-difluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-2,6,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-1-

1255

carbaldehído producido en el Ejemplo (188b) (18.0 g, 65.9 mmol) se disolvió en tolueno (300 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (22.4 g, 98.9 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano:tolueno = 90/10 a 70/30) para dar el compuesto objetivo (7.88 g, rendimiento: 44 %) como un cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.58 (1H, dd, J = 8.2, 10.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.2, 10.2 Hz), 10.72 (1H, s).

MS (EI) m/z: 270 (M^+)

(188d) 2-Etil-6,7-difluoro-1-naftaldehído

Se disolvió en tolueno (150 mL) 2-bromo-6,7-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (188c) (7.88 g, 29.1 mmol). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina) paladio (3.36 g, 2.91 mmol) y trietilestaño (11.5 mL, 58.1 mmol), y la mezcla se agitó a 135°C durante 12 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y entonces se adicionó lentamente agua (150 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (120 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio

1256

anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano:acetato de etilo = 100/1 a 30/1) para dar el compuesto objetivo (3.53 g, rendimiento: 55 %) como un sólido blanco amarillento.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.11 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.2, 10.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 8.2, 13.7 Hz), 10.75 (1H, s).

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

(188e) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 2-etil-6,7-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (188d) (253 g, 11.5 mmol), trietilsilano (5.54 mL, 34.8 mmol), ácido trifluoroacético (2.68 mL, 34.8 mmol) y acetonitrilo (80 mL) para dar el compuesto objetivo (4.89 g, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.67 (3H, s),

1257

4.94-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.93 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 10.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.1, 12.5 Hz), 10.64 (1H, s), 18.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16675 $(M+H)^+$

Ejemplo 189

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-637)

(189a) 2-(3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-propenil)-1,3-dioxolano

Se suspendió el bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)trifenilfosfonio (19.0 g, 42.9 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). Se adicionó ter-butóxido de potasio (4.80 g, 42.8 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se adicionó 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5.23 g, 33.0 mmol), y entonces la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Después del termino de la reacción, se adicionó agua (200 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo =

1258

10/1) para dar la mezcla E/Z del compuesto objetivo (7.70 g, rendimiento: 85 %).

(189b) 2-(3-(4-Bromo-2-fluorofenil)propil)-1,3-dioxolano

La mezcla E/Z de 2-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)2-propenil)-1,3-dioxolano producido en el Ejemplo (198a) (7.70 g, 28.2 mmol) se disolvió en acetato de etilo (150 mL). Se adicionó un catalizador de paladio al 10 % en carbón (800 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celita y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto objetivo (7.76 g, rendimiento: 100 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.67-1.76 (4H, m), 2.64 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.87 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.14-7.19 (2H, m).

(189c) Ácido 4-(4-Bromo-2-fluorofenil)butanoico

Se suspendió 2-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)propil)-1,3-dioxolano producido en el Ejemplo (189b) (7.76 g, 28.2 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) y agua (80 mL). Se adicionó Oxone^{MR} (52.0 g, 84.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se filtró, seguido por

1259

extracción con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se seco sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

(189d) 7-Bromo-5-fluoro-3,4-dihidrodinaftalen-1(2H)-ona

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179c) usando el producto crudo purificado de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenil)butanoico producido en el Ejemplo (189c), cloruro de tionilo (150 mL), cloruro de aluminio (4.90 g, 36.7 mmol) y cloruro de metileno (150 mL) para dar el compuesto objetivo (3.82 g, rendimiento: 56 %, tres pasos) como un sólido café claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.15 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.6, 8.2 Hz), 7.98 (1H, brs).

(189e) 7-Etil-5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se disolvió en tolueno (100 mL) 7-bromo-5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (189d) (3.82 g, 15.7 mmol). Se adicionaron tetrakis (trifenilfosfina)paladio (550 mg, 0.476 mmol) y trietilestaño (6.20 mL, 31.3 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante cuatro horas. Después del termino de la

1260

reacción, la solución se filtró a través de Celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 2/1) para dar el compuesto objetivo (2.65 g, rendimiento: 88 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.23 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.13 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 2.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.6, 9.8 Hz), 7.66 (1H, brs).

(189f) 1-Bromo-7-etil-5-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179d) usando 7-etil-5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (189e) (2.65 g, 13.8 mmol), N,N-dimetilformamida (4.00 mL, 51.4 mmol) bromuro de fósforo (4.00 mL, 42.1 mmol) y cloroformo (200 mL), seguido por purificación adicional por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/aceato de etilo = 20/1) para dar el compuesto objetivo (2.50 g, rendimiento: 64 %) como un sólido café.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, t, J = 8.6Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.81 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.6, 9.8 Hz), 7.52 (1H, brs), 10.22 (1H, s).

1261

(189g) 1-Bromo-7-etil-5-fluoro-2-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179e) usando 1-bromo-7-etil-5-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído producido en el Ejemplo (189f) (2.50 g, 8.83 mmol), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (4.0 g, 17.6 mmol) y 1,2-dicloroetano (100 mL) para dar una mezcla del compuesto objetivo y un producto de 7-vinilo.

(189h) 1-Bromo-7-etil-5-fluoro-2-metilnaftaleno

La mezcla de 1-bromo-7-etil-5-fluoro-2-naftaldehído producido en el Ejemplo (189 g) se disolvió en etanol (80 mL). Se adicionaron ácido clorhídrico concentrado (15 mL) y un catalizador de paladio al 10 % en carbón (1.0 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celita, seguido por extracción con éter dietílico (100 mL). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano) para dar el compuesto objetivo (201 mg, rendimiento: 12 %, dos pasos) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (3H, s), 2.76 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.6, 11.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H,

1262

s), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(189i) 2-Etil-4-fluoro-7-metil-1-naftaldehído

Se disolvió dicloro(metoxi)metano (130 μL, 1.44 mmol) en cloruro de metileno (20 mL). Se adicionó tetracloruro de estaño (410 μL, 1.45 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante una hora. Se adicionó 1-Bromo-7-etil-5-fluoro-2-metilnaftaleno producido en el Ejemplo (189h) (200 mg, 1.06 mmol), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después del término de la reacción, se adicionó agua (20 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto objetivo (185 mg, rendimiento: 80 %) como un aceite amarillo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.56 (3H, s), 3.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.6, 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.88 (1H, brs), 10.78 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+)

(189j) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a.dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (300 mg, 0.869 mmol), 2-etil-4-fluoro-7-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (189i) (185 mg, 0.855 mmol), trietilsilano (420 µL, 2.60 mmol), ácido trifluoroacético (200 µL, 2.60 mmol) y acetonitrilo (15 mL) para dar el compuesto objetivo (377 mg, rendimiento. 80 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.62 (3H, s), 4.98-5.03 (2H, m), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.95 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.36 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.3 Hz); 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.19298 $(M+H)^+$

Ejemplo 190

(9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-641).

(190a) 5,6,7-Trifluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

Se disolvió ácido (3,4,5-trifluorofenil)acético

1264

(15.4 g, 81.0 mmol) en cloruro de metileno (200 mL). Se adicionó lentamente gota a gota a temperatura ambiente N,N-dimetilformamida (200 μL) y cloruro de oxalilo (7.77 mL, 89.1 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (200 mL) nuevamente, y se adicionó a 0°C cloruro de aluminio (16.0 g, 122 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se burbujeo lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después del término de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (150 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: acetato de etilo = 70/30) para dar el compuesto objetivo (14.7 g, rendimiento: 91 %, dos pasos) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.55 (2H, t, J = 6.6 Hz); 3.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, s), 6.74-6.83 (1H, m).

MS (EI) m/z: 200 (M^+)

1265

(190b) 2-Bromo-5,6,7-trifluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (4.51 mL, 47.5 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (4.3 mL, 57.0 mmol) en cloroformo (50 mL) a 0°C, y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adiciono lentamente a 0°C una solución de 5,6,7-trifluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona producida en el Ejemplo (190a) (3.80 g, 19.0 mmol) en cloroformo (25 mL) la mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: acetato de etilo = 80/20) para dar el compuesto objetivo (3.05 g, rendimiento: 55 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.92 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.78-7.88 (1H, m), 10.27 (1H, s).

MS (EI) m/z: 290 (M^+)

1266

(190c) 2-Bromo-5,6,7-trifluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-5,6,7-trifluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído producido en el Ejemplo (190b) (13.2 g, 45.4 mmol) se disolvió en tolueno (200 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (15.5 g, 68.3 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna por gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 60/40) para dar el compuesto objetivo (6.95 g, rendimiento: 53 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.88 (1H, ddd, J = 2.4, 7.2, 13.1 Hz), 10.69 (1H, s).

MS (EI) m/z: 2.88 (M^+)

(190d) 5,6,7-Trifluoro-2-metil-1-naftaldehído

El 2-bromo-5,6,7-trifluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (190c) (3.50 g, 12.1 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (50 mL). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.40 g, 1.21 mmol) y tetrametilestaño (5.03 mL, 36.3 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó

1267

lentamente agua (60 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 100/1 a 25/1) para dar el compuesto objetivo (2.48 g, rendimiento: 92 %) como cristales blancos amarillentos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm: 2.86 (3H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 2,4, 7.2, 13.3 Hz), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 224 (M^+)

(190e) (9aS)-8-Acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 5.6,7-trifluoro-2-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (190d) (2.48 g, 11.1 mmol), trietilsilano (5.54 mL, 34.8 mmol), ácido trifluroacético (2.68 mL, 34.8 mmol) y acetonitrilo (120 mL para dar el compuesto objetivo (4.29 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo.

1268

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.95-5.04 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.12 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.73 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554.14176 $(M+H)^+$

Ejemplo 191

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-5,6,6-trifluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-643)

(191a) 2-Etil-5,6,7-trifluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-5,6,7-trifluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (190c) (3.50 g, 12.1 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.40 g, 1.21 mmol) y tetraetilestaño (7.18 mL, 36.3 mmol), y la mezcla se agitó a 120°C durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente a agua (60 mL) seguido por extracción con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexanos/acetato de etilo = 100/1 a 30/1)

1269

para dar el compuesto objetivo (2.88 g, rendimiento: 100 %) como cristales blancos amarillentos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.18 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.83 (1H, ddd, J = 2.4, 7.4, 13.3 Hz), 10.78 (1H, s).

MS (EI) m/z: 238 (M^+)

(191b) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-5,6,7-trifluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidorxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidroxibenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (4.00 g, 11.6 mmol), 2-etil-5,6,7-trifluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (191a) (2.94 g, 12.3 mmol) trietilsilano (5.54 mL, 34.8 mmol), ácido trifluoroacético (2.68 mL, 34.8 mmol) y acetonitrilo (120 mL) para dar el compuesto objetivo (4.51 g, rendimiento: 69 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz); 1.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.68 (3H, s), 4.95-5.04 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.68 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 668.16202 $(M+H)^+$

1270

Ejemplo 192

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-567)

(192a) 8-Fluoro-3,4-dihidronaftalen-2-(1H)-ona

Se disolvió el ácido (2-fluorofenil)acético (21.0 g, 136 mmol) en cloruro de metileno (250 mL). Se adicionó lentamente gota a gota a temperatura ambiente N,N-dimetilformamida (250 μL) y cloruro de oxalilo (13.1 mL, 150 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (250 mL) nuevamente, y se adicionó a 0°C cloruro de aluminio (27.2 g, 204 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se burbujeo lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después del termino de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (200 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 65/35) para dar el compuesto

1271

objetivo (15.0 g, rendimiento: 67 %, dos pasos) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz): δ ppm: 2.60 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.58 (2H, s), 6.95 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.8, 13.7 Hz).

(192b) 2-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (25.4 mL, 268 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (24.9 mL, 320 mmol) en cloroformo (200 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó lentamente a 0°C una solución de 8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona producida en el Ejemplo (192a) (17.5 g, 107 mmol) en cloroformo (100 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 50/1 a 20/1) para dar el compuesto

1272

objetivo (15.6 g, rendimiento: 57 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.86-2.94 (4H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.22 (1H, ddd, J = 5.2, 7.6, 7.6 Hz), 10.17 (1H, d, J = 4.4 Hz).

MS (EI) m/z: 254 (M^+)

(192c) 2-Bromo-8-fluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-carbaldehído producido en el Ejemplo (192b) (15.6 g, 61.2 mmol) se disolvió en tolueno (300 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (20.8 g, 91.7 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 50/50) para dar el compuesto objetivo (4.84 g, rendimiento. 31 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.49 (1H, ddd, J = 5.1, 7.8, 7.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 10.62 (1H, d, J = 9.0 Hz).

MS (EI) m/z: 252 (M^+)

(192d) 2-Etil-8-fluoro-1-naftaldehído

Se disolvió 2-bromo-8-fluoro-1-naftaldehído

1273

producido en el Ejemplo (192c) (0.340 g, 1.34 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se adicionaron tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0.155 g, 0.134 mmol) y tetraetilestaño (0.398 mL, 2.01 mmol), y la mezcla se agitó a 120°C durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adiciono lentamente agua (8 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavo con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporo bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 100/1 a 50/1) para dar el compuesto objetivo (0.206 g, rendimiento: 76 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.26 (1H, ddd, J = 1.2, 8.2, 12.9 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 5.1, 8.2, 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.2, 8.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.0, 8.6 Hz), 10.89 (1H, d, J = 11.7 Hz).

MS (EI) m/z: 202 (M^+)

(192e) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo [b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-

127

3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (4.00 g. 11.6 mmol), 2-etil-8-fluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (192d) (2.38 g, 11.8 mmol) trietilsilano (7.38 mL, 46.3 mmol), ácido trifluoroacético (3.57 mL, 46.3 mmol) y acetonitrilo (70 mL) para dar el compuesto objetivo (2.62 g, rendimiento: 42 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.31 (3H, (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.11-3.29 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.04-5-19 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 7.5, 15.1 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 1.6, 7.5, 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.2, 8.5 Hz), 7.88 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 18.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.17693 $(M+H)^+$

Ejemplo 193

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d] furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-632)

(193a) 7,8-Difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

Se disolvió el ácido (2,3-difluorofenil)acético (15.1 g, 87.7 mmol) en cloruro de metileno (200 mL). Se adicionó lentamente gota a gota a temperatura ambiente N,N-dimetilformamida (200 μL) y cloruro de oxalilo (8.42 mL, 96.5 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del

1275

termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se seco. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (200 mL) nuevamente, y se adicionó a 0°C cloruro de aluminio (17.5 g, 132 mmol. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se burbujeo lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después del termino a la reacción, se adicionó a una solución diluida de ácido clorhídrico (150 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (200 mL). La tapa orgánica se lavo con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel des sílice (solvente delusión: hexanos/acetato de etilo = 70/30 para dar el compuesto objetivo (11.5 g, rendimiento: 71 %, dos pasos) como cristales amarillos

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ ppm: 2.58 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.58 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 4.7, 8.6 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 7.4, 8.6, 9.8 Hz).

SM (EI)m/z: 182 (M^+)

(193b) 2-Bromo-7,8-difluro-3,4-dihdrinaftalen-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (14.8 mL, 156 mmol) a una solución de N,N-

1276

dimetilformamida (14.6 mL, 187 mmol) en cloroformo (200 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó lentamente a 0°C una solución de 7,8-difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona producida en el Ejemplo (193a) (11.5 g, 62.4 mmol) en cloroformo (100 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (150 mL). La capa orgánica se lavo con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto objetivo (9.5 g, rendimiento: 56 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 2.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.93 (2H, dt, J = 1.6, 7.0Hz), 6.91 (1H, ddd, J = 1.6, 4.7, 8.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.8, 8.6, 9.8 Hz), 10.20 (1H, d, J = 3.9 Hz).

MS (EI) m/z: 272 (M^+)

(193c) 2-Bromo-7,8-difluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-7,8-difluoro-3,4-dihidronaftalen-1-

1277

carbaldehído producido en el Ejemplo (193b) (9.5 g, 34.8 mmol) se disolvió en tolueno (200 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (11.8 g, 52.2 mmol), y la mezcla se agito con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno = 90/10 a 50/50) para dar el compuesto objetivo (3.37 g, rendimiento: 36 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 7.45 (1H, ddd, J = 7.3, 8.6, 9.3 Hz), 7.65-7.68 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 10.65 (1H, d, J = 7.8 Hz).

MS (EI) m/z: 270 (M^+)

(193d) 2-Etil-7,8-difluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-7,8-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (193c) (0.383 g, 141 mmol) se disolvió en tolueno (5 mL). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.163 g, 0.141 mmol) y tetraetilestaño (0.698 mL, 3.53 mmol), y la mezcla se agitó a 150°C durante 12 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente agua (5 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavo con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el

1278

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo =100/1 a 50/1) para dar el compuesto objetivo (0.232 g, rendimiento: 75 %) como un cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.39 (3H, J = 7.6 Hz), 2.91 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 7.4, 9.0, 9.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, ddd, J = 1.6, 5.1, 9.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 10.87 (1H, d, J = 11.0 Hz).

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

(193e) (9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil) metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrobenzo[b,d] furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (2.26 g, 6.54 mmol), 2-etil-7,8-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (193d) (1.44 g, 6.54 mmol), trietilsilano (4.17 mL, 26.2 mmol), ácido trifluoroacético (2.01 mL, 26.2 mmol) y acetonitrilo (30 mL) para dar el compuesto objetivo (2.20 g, rendimiento: 61 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.14-3.34 (2H, m), 3.77 (s), 5.02-5.18

1279

(2H, m), (2H, m) 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.30 (1H, ddd, 7.48 (1H, dd, J = 7.5, 8.7, 9.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 1.6, 5.2, 8.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.98 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.75 (1H, s), MS (ESI) m/z: 550.16736 $(M+H)^+$

(193f) 7,8-Difluoro-2-vinil-1-naftaldehído

Se disolvió en tolueno (50 mL) 2-bromo-7,8-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (193c) (3.37 g, 12.4 mmol). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina) paladio (1.43 g, 1.24 mmol) y tetravinilestaño (3.99 mL, 13.7 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante tres horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente agua (50 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó simplemente por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano:acetato de etilo = 100/1 a 50/1) para dar el producto crudo objetivo (2.57 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo.

(193d) 2-Eti-7,8-difluoro-1-naftaldehído

El producto crudo de 7,8-difluoro-2-vinil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (193f) (2.57 g, 11.8

1280

mmol) se disolvió en etananol (35 mL). Se adiciono paladio al 10 % en carbón (3.76 g), y la mezcla se agito en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante cuatro horas. Se separó paladio-carbón por filtración, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión:hexano/acetato de etilo =100/0 a 90/10) para dar el compuesto objetivo (1.44 g, rendimiento: 56 %) como un sólido amarillo

Ejemplo 194

(9aS)-8-Acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-631)

(194a) 6,8-Difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

Se disolvió el ácido (2,4-difluorofenil)acético (2.00 g, 11.6 mmol) en cloruro de metileno (25 mL). Se adicionó lentamente gota a gota a temperatura ambiente N,N-dimetilformamida (30 μL) y cloruro de oxalilo (1.11 mL, 12.8 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se seco. El producto crudo resultante se disolvió en cloruro de metileno (30 mL) nuevamente, y se adicionó a 0°C cloruro de aluminio (2.32 g, 17.4 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15

1281

minutos, la mezcla se burbujeo lentamente con gas de metileno y se agitó directamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después del termino de la reacción, se adicionó una solución diluida de ácido clorhídrico (30 mL) a la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el compuesto objetivo (1.37 g, rendimiento: 65 %, dos pasos) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.59 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52 (2H, s), 6.72 (1H, dt, J = 2,4, 8.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz).

MS (EI) m/z: 1.82 (M^+)

(194b) 2-Bromo-6,8-difluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído

Se adicionó lentamente gota a gota bromuro de fósforo (1.79 mL, 18.8 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (1.75 mL, 22.6 mmol) en cloroformo (20 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en una mezcla de nitrógeno a 0°C durante dos horas. Posteriormente, se adicionó lentamente a 0°C una solución de 6,8-difluoro-3,4-dihidronaftalen-2-(1H)-

1282

ona producida en el Ejemplo (194a) (1.37 g, 7.52 mmol) en cloroformo (10 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/acetato de etilo = 80/20) para dar el compuesto objetivo (1.19 g, rendimiento: 58 %) como cristales amarillos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ ppm: 2.84-2.94 (4H, m), 6.71 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.74 (1H, dt, J = 2.4, 8.8 Hz), 10.6 (1H, d, J = 3.4 Hz).

MS (EI) m/z: 272 (M^+)

(194c) 2-Bromo-6,8-difluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-6,8-difluoro-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído producido en el Ejemplo (194b) (0.900 mg, 3.30 mmol) se disolvió en tolueno (50 mL). Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1.50 g, 6.59 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 72 horas. Después del termino de la reacción, la solución de reacción se evaporó

1283

bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delusión: hexano/tolueno =90/10 a 50/50) para dar el compuesto objetivo (0.142 g, rendimiento: 12 %) como cristales blancos.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 7.13 (1H, ddd, J = 2.4, 8.6, 12.1 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.2, 9.0 Hz), 10.61 (1H, d, J = 9.0 Hz).

MS (EI) m/z: 270 (M^+)

(194d) 2-Etil-6,8-difluoro-1-naftaldehído

El 2-bromo-6,8-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (194c) (0.142 g, 0.524 mmol) se disolvió en tolueno (2.5 mL). Se adicionaron tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0.060 g, 0.0524 mmol) y tetraetilestaño (0.259 mL, 1.31 mmol), y la mezcla se agitó a 150°C durante tres horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se adicionó lentamente agua (3 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (2 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 100/1 a 50/1) para dar el compuesto objetivo (0.050 g, rendimiento: 43 %) como un jarabe amarillo.

1284

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ); δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.87 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 2.4, 8.6, 12.5 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 0.8, 2.4, 8.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H,dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 10.84 (1H, d, J = 12.1 Hz).

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

(194e) (9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (0.100 g, 0.290 mmol), 2-etil-6,8-difluoro-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (194d) (0.050 g, 0.227 mmol), trietilsilano (0.185 mL, 1.16 mmol), ácido trifluoracético (0.089 mL, 1.16 mmol) y acetonitrilo (2 mL) para dar el compuesto objetivo (0.028 g, rendimiento: 23 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.09-3.28 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.00-5.16 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.05 (1H, ddd, J = 2.4, 8.3, 14.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.82 (1H, brs), 10.65 (1H, s), 18.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550.16871 $(M+H)^+$.

Ejemplo 195

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida (compuesto de ejemplo No. 1-638)

(195a) 5-fluoro-7-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

La 7-bromo-5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (189d) (5.20 g, 21.4 mmol) se disolvió en tolueno (100 mL). Se adicionaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7.50 mg, 0.649 mmol) y tetrametilestaño (6.00 mL, 43.3 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante seis horas. Después del término de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/tolueno = 2/1) para dar el compuesto objetivo (3.81 g, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo claro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHZ); δ ppm: 2.13 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.06 (1H, brd, J = 9.8 Hz), 7.66 (1H, s).

1286

(195b) 1-bromo-5-fluoro-7-metil-3,4-dihidronaftalen-2-carbaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179d) usando 5-fluoro-7-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona producida en el Ejemplo (195a) (4.15 g, 21.4 mmol), N,N-dimetilformamida (6.10 mL, 78.4 mmol) bromuro de fósforo (6.10 mL, 64.2 mmol) y cloroformo (200 mL), seguido por purificación adicional por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto objetivo (3.93 g, rendimiento: 68 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 2.40 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, brd, J = 9.4 Hz), 7.53 (1H, brs), 10.25 (1H, s).

(195c) 4-bromo-8-fluoro-6-metil-3-vinil-1,2-dihidronaftaleno

Se suspendió hidruro de sodio (55 %, 880 mg, 20.2 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL). Se adicionó bromuro de metiltrifenilfosfonio (7.90 g, 22.1 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó directamente durante 30 minutos. Se adicionó 1-bromo-5-fluoro-7-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído producido en el Ejemplo (195b) (3.93 g, 14.6 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a la solución de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después del término de la reacción, se adicionó agua (100 mL)

1287

a la solución de reacción, seguido por extracción con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente delución:hexano) para dar el compuesto objetivo (3.60 g, rendimiento: 92 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.38 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.52 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.0, 17.2 Hz), 7.32 (1H, s).

(195d) 1-bromo-5-fluoro-7-metil-2-vinilnaftaleno

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (179e) usando 4-bromo-8-fluoro-6-metil-3-vinil-1,2-dihidronaftaleno producido en el Ejemplo (195c) (3.60 g, 13.6 mmol), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (6.20 g, 27.3 mmol) y 1,2-dicloroetano (150 mL) para dar el compuesto objetivo (1.70 g, rendimiento: 48 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 2.54 (3H, s), 5.49 (1H, dd, J = 0.8, 11.0 Hz), 5.83 (1H, dd, J = 0.8, 17.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.6, 10.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 11.0, 17.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz).

1288

(195e) 5-bromo-2-etil-5-fluoro-7-metilnaftaleno

El 1-bromo-5-fluoro-7-metil-2-vinilnaftaleno producido en el Ejemplo (159d) (1.70 g, 6.41 mmol) se disolvió en acetato de etilo (80 mL). Se adicionó catalizador de paladio al 10 % en carbón (200 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se filtró a través de Celita y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto crudo purificado del compuesto objetivo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 1.29 (3H, d, J = 7.4 Hz), 2.53 (3H, s), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.98 (1H, brd, J = 9.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(195f) 2-etil-5-fluoro-7-metil-1-naftaldehído

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo (174b) usando el producto crudo purificado de 1-bromo-2-etil-5-fluoro-7-metilnaftaleno producido en el Ejemplo (195e), butil-litio (solución 2.67 M en hexano, 3.40 mL, 9.08 mmol), N,N-dimetilformamida (2.50 mL, 32.1 mmol) y tetrahidrofurano (70 mL) para dar el compuesto objetivo (450 mg, rendimiento: 32 %, dos pasos) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 1.36 (2H, (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.53 (3H, s), 3.14 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 10.6

1289

Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (EI) m/z: 216 (M^+).

(195g) (9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5-fluoro-7-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

Se llevaron a cabo la reacción y post-tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 10 usando (9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida producida en el Ejemplo (1a) (790 mg, 2.29 mmol), 2-etil-5-fluoro-7-metil-1-naftaldehído producido en el Ejemplo (195f) (450 mg, 2.08 mmol), trietilsilano (1.00 mL, 6.19 mmol), ácido trifluoroacético (480 μL, 6.23 mmol) y acetonitrilo (25 mL) para dar el compuesto objetivo (803 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHZ): δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.62 (3H, s), 5.02-5.06 (2H, m), 6.02 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.00 (1H, m), 7.37 (1H, brd, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.65 (1H, s), 18.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546.19650 $(M-H)^+$.

La sustancia conocida cercosporamida se produjo de acuerdo con los siguientes ejemplos de referencia.

1290

Ejemplo 1 de referencia

Fermentación de Lachnum fuscescens SANK 19096 con Matraz.

Una sección de micelios que mide aproximadamente 5 mm en cada lado se cortó de un crecimiento sesgado de la cepa SANK 19096 y se suspendió en aproximadamente 2 ml de solución salina fisiológica y se homogenizó con un recipiente de vidrio. La cantidad completa entonces se inoculó de forma aséptica en un matriz Erlenmeyer volumétrico de 100 ml que contiene 30 ml del medio mostrado en la Tabla 1 (referido como "Medio A"). Entonces se llevó a cabo el pre-cultivo durante 5 días a 23°C y 210 revoluciones por minuto (abreviadas como "rpm") en un agitador giratorio.

Después de que el pre-cultivo resultante se inoculó a 5 % (volumen/volumen) (abreviado como "v/v") en un matraz Erlenmeyer volumétrico de 500 ml que contiene 80 ml del Medio A, se llevó a cabo la fermentación durante 7 días a 26°C y 210 rpm en un agitador giratorio. Entonces se llevó a cabo el análisis por HPLC bajo las condiciones que se van a describir más adelante. En este momento, se observó en el cultivo un pico que posee un tiempo igual de retención de cercosporamida (Figura 1). El pico a 9.315 minutos en la Figura 1 indica cercosporamida.

Tabla 4

Medio A: Composición del Medio

Sacarosa	20 g
Patata natural	100 g
Polipepton	10 g
Dihidrogenfosfato de potasio	5 g
Heptahidrato de sulfato de magnesio	2.5 g
Agente anti-espuma CB-442 (NOF Corp.)	100 mg
Agua de grifo	1000 ml

El medio se esterilizó a 121°C durante 20 minutos sin ajustar el pH.

Se llevó a cabo el análisis por HPLC bajo las condiciones indicadas más adelante.

Columna de separación: YMC J'sphere ODS-H80 S-4, 4.6ϕ x 150 mm (YMC Co., Ltd.)

Fase móvil: amortiguador de acetonitrilo: 0.4 % de trietilamina-fosfato (pH 3.2) (45:55)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/minuto

Detección: Absorción de luz ultravioleta a 225 nm

Tiempo de retención: 9.3 minutos

Ejemplo 2 de referencia

Fermentación a Gran Escala de Lachnum fuscescens SANK 19096

Una sección de micelios de un crecimiento acelerado

1292

de la cepa SANK 19096 se suspendió en aproximadamente 2 ml de solución salina fisiológica y se homogenizó con un recipiente de vidrio. La cantidad completa se inoculó en un matriz Erlenmeyer volumétrico de 100 ml que contiene 30 ml del medio mostrado en la Tabla 5 (referido como "Medio B") seguido por cultivo durante 7 días a 23°C y 210 rpm en un agitador giratorio. Después del término del cultivo, se adicionó un volumen igual de glicerol al 20 % y se mezcló en el caldo de cultivo. Esta mezcla entonces se almacenó a -80°C y se usó como un caldo de cultivo de siembra para uso adicional.

Se inocularon 2 ml del caldo de cultivo de siembra en un matraz Erlenmeyer volumétrico de 100 ml que contiene 30 ml del Medio B. El pre-cultivo inicial (primer pre-cultivo) se llevó a cabo durante 5 días a 23°C y 210 rpm en un agitador giratorio.

El caldo de cultivo obtenido en el primer pre-cultivo (primer caldo de pre-cultivo) se inoculó a 5 % (v/v) en un matraz Erlenmeyer volumétrico de 2 L que contiene 500 ml del Medio B seguido por llevar a cabo el segundo proceso de pre-cultivo (segundo pre-cultivo) durante 4 días a 23°C y 210 rpm en un agitador giratorio.

El caldo de cultivo obtenido en el segundo pre-cultivo (segundo caldo de pre-cultivo) se inoculó a 5 % (v/v) en un fermentador volumétrico de 60 L que contiene 30 L del Medio B. Se llevó a cabo un tercer proceso de pre-cultivo

1293

(tercer pre-cultivo) durante 2 días a una velocidad de aireación de 30 L por minuto y una temperatura de cultivo de 23°C en tanto que se ajusta la velocidad de agitación para mantener la concentración de oxígeno disuelto dentro del intervalo de 3 a 5 ppm.

El caldo de cultivo obtenido en el tercer pre-cultivo (caldo de tercer pre-cultivo) se inoculó a 5 % (v/v) en un fermentador volumétrico de 600 L que contiene 300 L del Medio B. Se llevó a cabo un cuarto proceso de pre-cultivo (cuarto pre-cultivo) durante 2 días a una velocidad de aireación de 300 L por minuto y una temperatura de cultivo de 23°C en tanto que se ajusta la velocidad de agitación para mantener la concentración de oxígeno disuelto dentro del intervalo de 3 a 5 ppm.

El caldo de cultivo obtenido en el cuarto pre-cultivo (cuarto caldo de pre-cultivo) se inoculó a 5 % (v/v) en un fermentador volumétrico de 6,000 L que contiene 4,000 L del Medio B. Se llevó a cabo la fermentación durante 8 días a una temperatura de cultivo de 26°C y una velocidad de aireación de 2,000 L por minuto en tanto que se ajusta la velocidad de agitación para mantener la concentración de oxígeno disuelto a 5 ppm. Se adicionaron 200 L de cada una de la solución de sacarosa al 20 % en los días 4 y 5 de la fermentación. Se adicionaron además 300 L de cada una de la solución de sacarosa al 20 % en los días 6 y 7 de la

fermentación. La producción de cercosporamida se confirmó por HPLC bajo las condiciones indicadas a continuación.

Tabla 5

Medio B: Composición del Medio

Glucosa	40 g
Gránulos de patata	20 g
Polipepton	10 g
Dihidrogenfosfato de potasio	5 g
Heptahidrato de sulfato de magnesio	2.5 g
Agente anti-espuma CB-442 (NOF Corp.)	100 mg
Agua de grifo	1000 ml

El medio se esterilizó a 121°C durante 20 minutos sin ajustar el pH.

El análisis por HPLC se llevó a cabo bajo las condiciones indicadas a continuación.

Columna de separación: Cadenza CD-C18, 4.6ϕ x 75 mm (Imtakt Corp.)

Fase móvil: acetonitrilo: ácido trifluoroacético al 0.02 % (40:60); eluido con composición de solvente de cambio durante 8 minutos (90:10)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/minuto

Detección: Absorción de luz ultravioleta a 225 nm

Tiempo de retención: 5.4 minutos

1295

Ejemplo 3 de referencia

Purificación de Cercosporamida de Caldo Fermentado de Lachnum fuscescens SANK 19096

La sustancia deseada en la forma de cercosporamida se confirmó por HPLC bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 2 de Referencia.

4,800 L de un caldo fermentado de Lachnum fuscescens SANK 19096 obtenido en la Ejemplo 2 de referencia se filtró usando Celita 545 (Celite Corp.), como una ayuda de filtración. Se adicionaron 2,500 L de agua de grifo a 781 kg de la torta micelial resultante que incluye la Celita y la torta como suspendida uniformemente en el mismo. El material entonces se extrajo por la adición de 2,500 L de acetona a la suspensión. Se aplicaron 4,973 L del extracto filtrado resultante a una columna Diaion HP-20 de 80 L (Mitsubishi Chemical Corp.), puesta en equilibrio con aproximadamente 500 L de una solución acuosa de acetona al 50 %. La columna Diaion HP-20 se lavó con solución acuosa de acetona al 50 %. El líquido que pasó la solución a través de la columna y la solución de lavado se combinaron para obtener 5,500 L de solución.

Se adicionó ácido sulfúrico al 75 % (v/v) a la solución resultante para ajustar el pH a 3.0 seguido por extracción por adición de 3,000 L de acetato de etilo. Se lavaron 4,218 L de la solución extraída con acetato de etilo con 1,000 L de salmuera al 25 %. El acetato de etilo se removió de 3,841 L de extracto lavado por concentración in

1296

vacuo. Después de concentrar a 81 L in vacuo, el acetato de etilo se evaporó adicionalmente usando un evaporador giratorio volumétrico de 20 L para obtener un concentrado.

Aproximadamente 10 L del concentrado resultante se dejó reposar a 4°C para cristalizar la cercosporamida. Se secaron 4,700 g del cristal húmedo resultante in vacuo para obtener 4,140 g de cristales secos de cercosporamida.

Ejemplo 1 de prueba: Efecto de disminución de glucosa sanguínea

Se compraron ratones KK machos de seis semanas de edad de CLEA Japan, Inc. Y luego se alimentaron hasta las 15 a 20 semanas de edad y se afectaron con diabetes. Los ratones se alimentaron individualmente durante el periodo de adaptación y el periodo de prueba, y se ingirió de forma libre agua y alimento (RF2, Funabashi Farm).

Al inicio del experimento, después de la medición del peso corporal, se recolectó sangre de la vena de la cola de los ratones en un tubo de vidrio revestido con heparina y se centrifugó, y entonces se separó el plasma. El nivel de glucosa en el plasma se midió por Glucoloader GXT (A&T Corp.), y los individuos que tienen un nivel de glucosa sanguínea de aproximadamente 350 mg/dl o más, se seleccionaron. Se usaron grupos que tienen cada uno de 3 a 4 ratones para el experimento, y los ratones se agruparon para tomar el peso promedio corporal y nivel

1297

promedio de glucosa sanguínea similar. Cada compuestos se administro a un grupo de administración de compuesto al alimentar una mezcla con alimento que contiene 0.03 % del compuesto. Un grupo separado en el cual los ratones se administraron sólo con alimento fue un grupo de control.

El periodo de experimento (periodo de administración de fármaco) fue de tres días. El día de agrupamiento fue el 0ésimo día. En el 3er día, se midió el peso corporal y se recolectó sangre de la vena de la cola para medir el nivel de glucosa sanguínea.

El efecto de disminución de glucosa sanguínea se determinó por la siguiente fórmula.

Eficacia de disminución de glucosa sanguínea = [(Nivel de glucosa sanguínea en grupo de control - Nivel de glucosa sanguínea en grupo de administración de compuesto)/Nivel de glucosa sanguínea en grupo de control] x 100

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplos	Eficacia de disminución de glucosa sanguínea (5)
27	42
36	36
54	34
56	24
69	47

1298

86	31
87	45
94	44
97	53
101	47
102	63
103	62
104	53
106	51
111	31
116	32
140	18
144	41
146	49
147	62
162	43
164	43
166	47
167	30
171	47
176	40
177	43
178	37
180	60

1299

181	46
182	50
183	38
184	37
185	27
186	53
187	44
188	57
189	47
190	58
192	42
193	50
195	36

Como es claro de la Tabla 6, el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto de disminución de glucosa sanguínea. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención se asume que es útil como un agente terapéutico para diabetes (en particular, un agente terapéutico para diabetes tipo II).

Ejemplo 1 de preparación: Cápsulas

Compuesto de Ejemplo 27 ó 185	50
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg

1300

Estearato de magnesio	2 mg
	250 mg

El polvo formulado anteriormente se mezcla y se deja pasar a través de un tamiz de malla 60. Entonces, el polvo se pone en cápsulas de gelatina No. 3 de 250 mg para preparar cápsulas.

Ejemplo 2 de preparación: Tabletas

Compuesto de Ejemplo 27 ó 185	50
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	200

El polvo formulado anteriormente se mezcla, se granula en húmedo usando pasta de almidón de maíz, se seca y entonces se tabletea usando una máquina de tableteado para preparar tabletas que contienen cada una, un peso de 200 mg. Las tabletas pueden ser revestidas con azúcar como sea necesario.

Aplicabilidad industrial

El derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, una sal

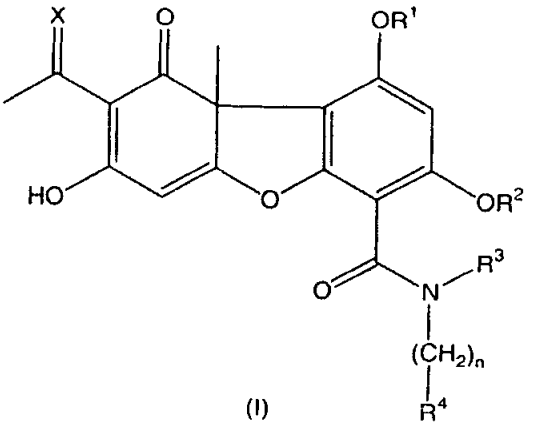
130

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo tiene un excelente efecto hipoglicémico y es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico para diabetes (en particular, diabetes tipo II).

1302

REIVINDICACIONES

1. Derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I):



(I)

caracterizado porque

X representa un átomo de oxígeno, un grupo representado por la fórmula $=N-O-R^5$ o un grupo representado por la fórmula $=N-R^5$,

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6alquilo,

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6alquilo o un grupo C_1-C_6alquilo halogenado,

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6alquilo,

R^4 representa un grupo C_6-C_{10}arilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo a de Sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno a cinco

1303

grupos independientemente seleccionados del Grupo b de Sustituyentes o un grupo fenilo fusionado con C_3-C_6cicloalcano que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del Grupo b de Sustituyentes,

R^5 representa un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_2-C_6alquenilo, un grupo C_2-C_6alquinilo o un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo seleccionado del Grupo c de Sustituyentes.

n representa 1, 2 ó 3,

el Grupo a de Sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_2-C_6alquenilo, un grupo C_2-C_6alquinilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_1-C_6alcoxi halogenado, un grupo C_2-C_6alqueniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo (C_1-C_6alcoxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo (C_2-C_6alqueniloxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo (C_2-C_6alquiniloxi)-(C_1-C_6alquilo), un grupo C_1-C_6alquiltio, un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo C_2-C_7alquilcarbonilo, un grupo C_4-C_7cicloalquilcarbonilo, un grupo C_2-C_7alquilcarboniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo amino, un grupo mono-C_1-C_6alquilamino, un grupo di-(C_1-C_6alquil)amino, un grupo mono-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo, un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo, un grupo mono-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi, un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi, un grupo mono-C_2-

1304

C_7alquilcarbonilamino, un grupo mono-C_1-C_6alquilsulfonilamino, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo feniltio que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo feniloximetilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo feniltiometilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo feniloxicarbonilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo fenilcarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo fenilaminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo feniloxicarbonilamino que puede estar sustituido con uno a

1305

cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo fenilaminocarbonilamino que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo d de Sustituyentes, un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo carboxilo, un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo C_1-C_6alcoxi sustituido con un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, y un grupo C_1-C_6alcoxi sustituido con un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo.

el Grupo b de Sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo hidroxi y un grupo carboxilo.

el Grupo c de Sustituyentes representa el grupo que consiste de un grupo C_3-C_6cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo C_2-C_6alquilcarbonilo y un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, y

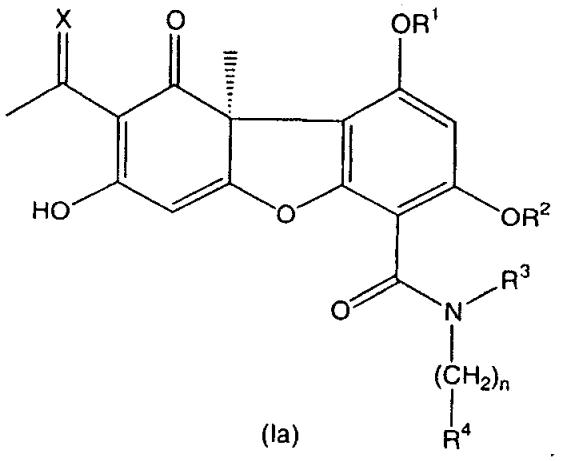
el Grupo d de Sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado y un grupo C_1-C_6alcoxi],

una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo.

2. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la

1306

fórmula general (I) es una fórmula general (Ia):



(Ia)

3. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X es un átomo de oxígeno o un grupo que representa la fórmula $= N-O-R^5$.

4. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^5 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 2-propenilo o un grupo ciclopropilmetilo.

5. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X es un átomo de oxígeno.

6. Derivado de cercosporamida, una sal

1307

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^1 es un átomo de hidrógeno

7. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo difluorometilo.

8. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R^2 es un grupo metilo.

9. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R^3 es un átomo de hidrógeno.

10. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo a de Sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del Grupo a de Sustituyentes.

11. Derivado de cercosporamida, una sal

1308

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo fenilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo e de Sustituyentes o un grupo 1-naftilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados del Grupo e de Sustituyentes, y

el Grupo e de Sustituyentes representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo C_1-C_6alquilo; un grupo C_1-C_6alquilo halogenado; un grupo C_2-C_6alquenilo; un grupo C_1-C_6alcoxi; un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo (C_1-C_6alcoxi)-(C_1-C_6alquilo); un grupo (C_2-C_6alquiniloxi)-(C_1-C_6alquilo); un grupo hidroxi; un grupo carboxilo, un grupo C_4-C_7cicloalquilcarbonilo; un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo di-(C_1-C_6alquil)aminocarbonilo; di-(C_1-C_6alquil)aminocarboniloxi, un grupo mono-C_1-C_6alquilsulfonilamino, un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo feniloxi, un grupo feniltio, un grupo feniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo fenilcarbonilamino o un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo; un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo carboxilo; y un grupo C_1-C_6alquilo sustituido con un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo;

1309

12. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos C_1-C_3alquilo y sustituido además en las posiciones 3, 4 y/o 5 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_3alquilo, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_6alquiniloximetilo, un grupo fenilmetiloxi sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo y un grupo fenilsulfonilamino sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de cloro y un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2, 3 ó 4 con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, un grupo C_2-C_7alcoxicarbonilo, un grupo feniloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo, un grupo fenilmetiloxi que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo y un grupo fenilsulfonilamino que puede estar sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor,

1310

un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y 3 o en las posiciones 2 y 4 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_2-C_6alquiniloxi, y un grupo fenilmetiloxi sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de flúor y un átomo de cloro; o un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2, 3 y 4 con tres grupos independientemente seleccionados de un grupo C_1-C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, y un grupo C_2-C_6alquiniloxi.

13. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 5 y 6 con grupos metilo y sustituido adicionalmente en las posiciones 2 y 3 con grupos C_1-C_3alquilo; un grupo fenilo que puede estar sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos metilo, está adicionalmente sustituido en la posición 4 con un grupo seleccionado de un grupo 2-butiniloxi, un grupo 2-pentiniloxi, un grupo (2,4-diclorofenil)sulfonilamino y un grupo (2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonilamino, y puede estar sustituido aún además en la posición 3 con un grupo metilo; un grupo 1-naftilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 ó 3 con un grupo seleccionado de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 4 con un grupo seleccionado de un átomo de flúor, un grupo 4-

1311

clorofeniloxi, un grupo 3-clorofeniloxi, un grupo 2,4-diclorofeniloxi, un grupo fenilmetiloxi, un grupo 4-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-fluorofenilmetiloxi, un grupo 3-clorofenilmetiloxi y un grupo 2,4-difluorofenilmetiloxi; un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y 4 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; o un grupo 1-naftilo que está sustituido en las posiciones 2 y 3 con dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y puede estar sustituido además en la posición 4 con un grupo metilo;

14. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo.

15. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo e bromo, un grupo metilo y un grupo etilo.

16. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de

1312

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

17. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 con un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

18. Derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo.

19. Derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque

R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en las posiciones 2 y/o 3 con uno o dos grupos independientemente seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

20. Derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo 1-naftilo sustituido en la posición 2 con un grupo metilo y un grupo etilo y sustituido en las posiciones 4, 5, 6, 7 y/u 8 con uno a tres grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

21. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque n es 1.

22. Derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-

134

9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9adihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-

1315

dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-

1316

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

1317

o

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

23. Derivado de cercosporamida, o sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-8-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[O-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-

1318

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[e5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

24. Derivado de cercosporamida, o sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-

1319

dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9adihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6tetrametilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9ª-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

1320

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-

1321

naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-

1322

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1E)-N-metoxietanoimidoil]-9a-metil-N[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

o

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

25. Derivado de cercosporamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

1363

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2metil-1-naftil)metil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

26. Derivado de cercosporamida de conformidad con la

1324

reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,6-dimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[2,6-dimetil-4-(2-pentiniloxi)bencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-(4-{[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9adihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5,6-tetrametilbencil}-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-(2,3,5-trimetil-6-propilbencil)-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[4-(2-butiniloxi)-2,3,6-trimetilbencil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

325

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[2,3,6-trimetil-4-(2pentiniloxi)bencil]-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-(1-naftilmetil)-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(4-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(3-clorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(2,4-diclorofenoxi)-1-naftil]metil}-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-{[4-(benciloxi)-1-naftil]metil}-

1326

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(3-clorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-({4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-naftil}metil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-3-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,3,4-trimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-N-[(2,4-dimetil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-

13C

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-3-(difluorometoxi)-1,7-dihidroxi-9a-metil-N-[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-8-[(1 E)-N -metoxietanoimidoil]-9a-metil-N[(2-metil-1-naftil)metil]-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida

or

(9aS)-8-[(1E)-N-(aliloxi)etanoimidoil]-N-(4-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-2,6-dimetilbencil)-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9ametil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

27. Derivado de cercosporamida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

(9aS)-8-acetil-N-[(4-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-fluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-4-tluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7-fluoro-1-naftil)metil]-

1328

1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-8-fluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(7-cloro-2-etil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(5,7-difluoro-2-metil-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-5,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,7-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-6,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida,

(9aS)-8-acetil-N-[(2-etil-7,8-difluoro-1-naftil)metil]-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-9,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida o

(9aS)-8-acetil-1,7-dihidroxi-3-metoxi-9a-metil-9-oxo-N-[(5,6,7-trifluoro-2-metil-1-naftil)metil]-9,9a-

1329

dihidrodibenzo[b,d]furan-4-carboxamida.

28. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un ingrediente activo.

29. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, para disminuir la glucosa sanguínea, caracterizada porque comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un ingrediente activo.

30. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, para el tratamiento y/o prevención de diabetes, caracterizada porque comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un ingrediente activo.

31. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, caracterizada porque comprendel derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un ingrediente activo.

32. Uso del derivado de cercosporamida, una sal

1330

farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para la elaboración de una composición farmacéutica.

33. Uso de conformidad con la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica es una composición para disminuir la glucosa sanguínea.

34. Uso de conformidad con la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes.

35. Uso de conformidad con la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II.

36. Método para disminuir la glucosa sanguínea, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 a un animal de sangre caliente.

37. Método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 a un animal de sangre caliente.

38. Método de conformidad con la reivindicación 37,

caracterizado porque la enfermedad es diabetes.

39. Método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque la enfermedad es diabetes tipo II.

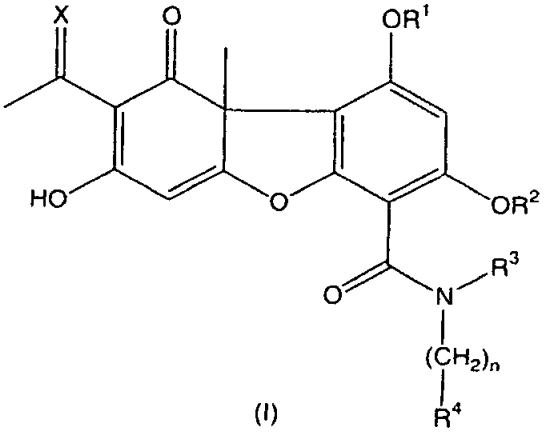
40. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, caracterizado porque el animal de sangre caliente es un humano.

1352

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de cercosporamida, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo que tiene un excelente efecto hipoglicémico y es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico para diabetes.

Un derivado de cercosporamida que tiene la fórmula general (I):



(I)

[en donde X representa un átomo de oxígeno, o similar, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6alquilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6alquilo o un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6alquilo, R^4 representa un grupo C_6-C_{10}arilo que puede estar sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados del Grupo a de Sustituyentes, o similar, n representa 1, 2 o 3, y el Grupo a de Sustituyentes representa un átomo de halógeno, un grupo C_1-

1333

C_6alquilo, un grupo C_1-C_6alquilo halogenado, un grupo C_2-C_6alquenilo, un grupo C_2-C_6alquinilo, un grupo C_1-C_6alcoxi, un grupo C_1-C_6alcoxi halogenado, un grupo C_2-C_6alqueniloxi, un grupo C_2-C_6alquueniloxi y similares], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster del mismo.

1334

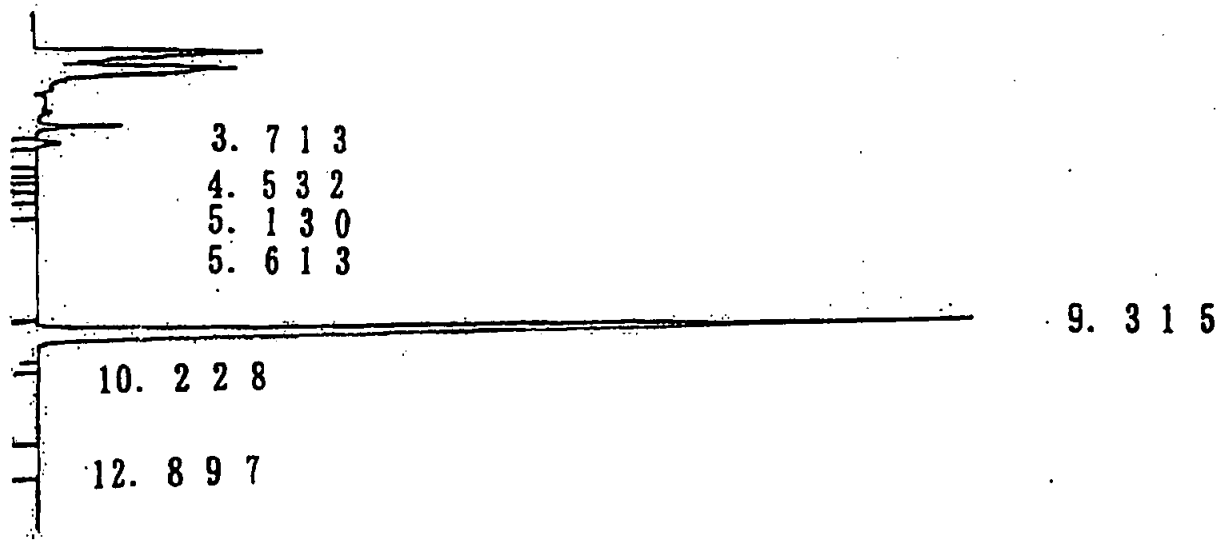


FIGURA 1

SANKYOFP0623

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	

0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS 0333
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	SANKYOFP0623
I	発明の名称	新規セルコスポラミド誘導体
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	三共株式会社
II-4en	Name:	SANKYO COMPANY, LIMITED
II-5ja	あて名	1038426 日本国 東京都中央区日本橋本町３丁目５番１号
II-5en	Address:	5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038426 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
II-11	出願人登録番号	000001856
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4ja	氏名(姓名)	古川　詔大
III-1-4en	Name (LAST, First):	FURUKAWA, Akihiro
III-1-5ja	あて名	
III-1-5en	Address:	
III-1-6	国籍(国名)	
III-1-7	住所(国名)	

1336

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意 電子データが原本となります）

III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4ja	氏名(姓名)	大隈　潤
III-2-4en	Name (LAST, First):	OHSUMI, Jun
III-2-5ja	あて名	
III-2-5en	Address:	
III-2-6	国籍(国名)	
III-2-7	住所(国名)	
III-3	その他の出願人又は発明者	
III-3-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-3-4ja	氏名(姓名)	有田　健
III-3-4en	Name (LAST, First):	ARITA, Tsuyoshi
III-3-5ja	あて名	
III-3-5en	Address:	
III-3-6	国籍(国名)	
III-3-7	住所(国名)	
III-4	その他の出願人又は発明者	
III-4-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-4-4ja	氏名(姓名)	福崎　剛広
III-4-4en	Name (LAST, First):	FUKUZAKI, Takehiro
III-4-5ja	あて名	
III-4-5en	Address:	
III-4-6	国籍(国名)	
III-4-7	住所(国名)	
III-5	その他の出願人又は発明者	
III-5-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-5-4ja	氏名(姓名)	荒木　一司
III-5-4en	Name (LAST, First):	ARAKI, Kazushi
III-5-5ja	あて名	
III-5-5en	Address:	
III-5-6	国籍(国名)	
III-5-7	住所(国名)	
III-6	その他の出願人又は発明者	
III-6-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-6-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-6-4ja	氏名(姓名)	森　誠
III-6-4en	Name (LAST, First):	MORI, Makoto
III-6-5ja	あて名	
III-6-5en	Address:	
III-6-6	国籍(国名)	
III-6-7	住所(国名)	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意 電子データが原本となります）

III-7	その他の出願人又は発明者	
III-7-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-7-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-7-4ja	氏名(姓名)	百瀬 孝幸
III-7-4en	Name (LAST, First):	MOMOSE, Takayuki
III-7-5ja	あて名	
III-7-5en	Address:	
III-7-6	国籍(国名)	
III-7-7	住所(国名)	
III-8	その他の出願人又は発明者	
III-8-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-8-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-8-4ja	氏名(姓名)	本田 雄
III-8-4en	Name (LAST, First):	NONDA, Takeshi
III-8-5ja	あて名	HONDA
III-8-5en	Address:	
III-8-6	国籍(国名)	
III-8-7	住所(国名)	
III-9	その他の出願人又は発明者	
III-9-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-9-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-9-4ja	氏名(姓名)	黒羽 正範
III-9-4en	Name (LAST, First):	KUROHA, Masanori
III-9-5ja	あて名	
III-9-5en	Address:	
III-9-6	国籍(国名)	
III-9-7	住所(国名)	
III-10	その他の出願人又は発明者	
III-10-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
III-10-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-10-4ja	名称	奥山 亮
III-10-4en	Name:	OKUYAMA, Ryo
III-10-5ja	あて名	
III-10-5en	Address:	
III-10-6	国籍(国名)	
III-10-7	住所(国名)	
III-11	その他の出願人又は発明者	
III-11-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-11-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-11-4ja	氏名(姓名)	佐藤 進
III-11-4en	Name (LAST, First):	SATOH, Susumu
III-11-5ja	あて名	
III-11-5en	Address:	
III-11-6	国籍(国名)	
III-11-7	住所(国名)	

1337

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)	
IV-1-1ja	氏名(姓名)	矢口　敏昭	
IV-1-1en	Name (LAST, First):	YAGUCHI, Toshiaki	
IV-1-2ja	あて名	1408710 日本国 東京都品川区広町１丁目２番５８号　三共株式会社内	
IV-1-2en	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 1408710 Japan	
IV-1-3	電話番号	03-5436-8553	
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-5436-8583	
IV-1-6	代理人登録番号	100115750	
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with the same address as first named agent)	
IV-2-1ja	氏名	金原　玲子(100119622)；越後　友希(100125025)	
IV-2-1en	Name(s)	KINPARA, Reiko(100119622); ECHIGO, Tomoki(100125025)	
V	国の指定		
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。		
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	出願日	2005年 08月 09日 (09.08.2005)	
VI-1-2	出願番号	2005-230558	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-2-1	出願日	2005年 12月 28日 (28.12.2005)	
VI-2-2	出願番号	2005-379060	
VI-2-3	国名	日本国 JP	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	–	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	–	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	–	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	–	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	–	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	6	✓
IX-2	明細書	401	✓
IX-3	請求の範囲	21	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	1	✓
IX-7	合計	430	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	－	✓
IX-15	寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面	－	✓
IX-17	PCT-SAFE 電子出願	－	－
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100115750/	
X-1-1	氏名(姓名)	矢口　敏昭	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		
X-2	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100119622/	
X-2-1	氏名(姓名)	金原　玲子	
X-2-2	署名者の氏名		
X-2-3	権限		
X-3	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100125025/	
X-3-1	氏名(姓名)	越後　友希	
X-3-2	署名者の氏名		
X-3-3	権限		

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

1338

SANKYOFP0623

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	

SANKYOFP0623

PCT

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)
[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0-1 0-1-1	様式 PCT/RO/134 (SAFE) この寄託された微生物又はその他の生物材料に関する表示(PCT規則13の2)は、右記によって作成された。	JPO-PAS 0333
0-2	国際出願番号	
0-3	出願人又は代理人の書類記号	SANKYOFP0623

1 1-1	下記の表示は発明の詳細な説明中に記載された微生物又は生物材料に関連している。 段落番号	0386
1-3	寄託の表示	
1-3-1	寄託機関の名称	IPOD (独)産業技術総合研究所 特許生物寄託センター (IPOD)
1-3-2	寄託機関のあて名	日本国 〒305-8566 茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6
1-3-3	寄託の日付	2005年 05月 24日 (24.05.2005)
1-3-4	受託番号	IPOD FERM-BP-10338
1-5	この表示を行うための指定国	すべての指定国

受理官庁記入欄

0-4	この用紙は国際出願とともに受理した(はい/いいえ)	
0-4-1	権限のある職員	

国際事務局記入欄

0-5	この用紙が国際事務局に受理された日	
0-5-1	権限のある職員	

1339

特許協力条約

発信人　日本国特許庁（国際調査機関）

代理人
矢口　敏昭
様

あて名
〒140-8710
日本国東京都品川区広町１丁目２番５８号　三共株式会社内

ＰＣＴ
国際調査機関の見解書
（法施行規則第40条の2）
〔ＰＣＴ規則43の2.1〕

発送日 (日.月.年)	２６．０９．２００６
出願人又は代理人の書類記号　SANKYOFP0623	今後の手続きについては、下記２を参照すること。

国際出願番号	国際出願日	優先日
ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１５６２１	(日.月.年)　０８．０８．２００６	(日.月.年)　０９．０８．２００５

国際特許分類（ＩＰＣ）Int.Cl.　補充欄参照

出願人（氏名又は名称）
三共株式会社

１．この見解書は次の内容を含む。

- ☑ 第Ⅰ欄　見解の基礎
- ☐ 第Ⅱ欄　優先権
- ☑ 第Ⅲ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☐ 第Ⅳ欄　発明の単一性の欠如
- ☑ 第Ⅴ欄　ＰＣＴ規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第Ⅵ欄　ある種の引用文献
- ☐ 第Ⅶ欄　国際出願の不備
- ☐ 第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

２．今後の手続き
国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がＰＣＴ規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２２０を送付した日から３月又は優先日から２２月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２２０を参照すること。

３．さらなる詳細は、様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２２０の備考を参照すること。

見解書を作成した日
２０．０９．２００６

名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｐ	３２３０
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	井上　明子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２		

1340

国際調査機関の見解書

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１５６２１

第Ｉ欄　見解の基礎

１．言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。

☑ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である ＿＿＿＿＿＿ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文（ＰＣＴ規則12.3(a)及び23.1(b)）

２．この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

ａ．タイプ　☐ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

ｂ．フォーマット　☐ 紙形式

☐ 電子形式

ｃ．提出時期　☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

３．☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

４．補足意見：

1341

国際調査機関の見解書

国際出願番号　PCT／JP2006／315621

第Ⅲ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☑ 請求の範囲 ３６－４０

理由：

☑ この国際出願又は請求の範囲 ３６－４０ は国際調査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲３６－４０の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 ＿＿＿＿ の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 ＿＿＿＿ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☑ 請求の範囲 ３６－４０ について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。
出願人は所定の期間内に、

- ☐ 実施細則の附属書Ｃに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ 実施細則の附属書Ｃに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ ＰＣＴ規則13の3.1(a)又は(b)に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Ｃの２に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Ｃの２に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

1342

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT／JP2006／315621

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性（N）	請求の範囲	1－35	有
	請求の範囲		無
進歩性（IS）	請求の範囲	1－35	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性（IA）	請求の範囲	1－35	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1）Phytochemistry, 1992, Vol.31, No.9, p.2999-3001
文献2）Tetrahedron, 1992, Vol.48, No.23, p.4757-4766
文献3）Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.3, p.909-910
文献4）Eukaryotic Cell, 2004, Vol.3, No.4, p.932-943
文献5）US 4983587 A
文献6）Molecular and Cellular Biology, 1994, Vol.14, No.2, p.1017-1025

［1］請求の範囲1－35に係る発明は、国際調査報告で引用された上記の何れの文献にも開示されておらず、新規性及び進歩性を有する。

文献1－6には、セコスポラミドが抗真菌作用や徐草作用を有する旨記載されている。

しかしながら、セコスポラミドのカルバモイル基の窒素原子上に置換基を有する化合物、及び係る化合物が糖尿病治療に有用であることは、上記の何れの文献にも開示されていない。しかも、その点は、当業者といえども、上記の何れの文献からも容易に想到し得ないものである。

1343

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT／JP2006／315621

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第　　欄の続き

C07D307/91(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/357(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D407/12(2006.01)i

134A

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2006/315621

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Suginami-ku, Tokyo
1408710
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)* 03 November 2006 (03.11.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SANKYOFP0623	International application No. PCT/JP2006/315621

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SANKYO COMPANY, LIMITED (for all designated States except US)
FURUKAWA, Akihiro et al (for US)

International filing date: 08 August 2006 (08.08.2006)

Priority date(s) claimed: 09 August 2005 (09.08.2005)
28 December 2005 (28.12.2005)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 24 August 2006 (24.08.2006)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
A: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. **In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:**

- time limits for entry into the national phase - **see updated important information (as of April 2002)**
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

06.11.15

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Odaka Hitomi Facsimile No. +41 22 338 90 90 Telephone No. +41 22 338 94 17

135

1/C1GN6ZHL0

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2006/315621

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Suginami-ku, Tokyo
1408710
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)* 07 November 2006 (07.11.2006)	
Applicant's or agent's file reference SANKYOFP0623	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2006/315621	International filing date *(day/month/year)* 08 August 2006 (08.08.2006)
International publication date *(day/month/year)* Not yet published	Priority date *(day/month/year)* 09 August 2005 (09.08.2005)
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed to** Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 August 2005 (09.08.2005)	2005-230558	JP	31 August 2006 (31.08.2006)
28 December 2005 (28.12.2005)	2005-379060	JP	31 August 2006 (31.08.2006)

知財部
06.11.24

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Yoshiko Kuwahara Facsimile No. +41 22 338 90 90 Telephone No. +41 22 338 91 76

1346

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o DAICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-8630
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
21 June 2007 (21.06.2007)

Applicant's or agent's file reference
SANKYOFP0623

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2006/315621

International filing date *(day/month/year)*
08 August 2006 (08.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HONDA, Takashi		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HONDA, Takeshi		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Authorized officer
Petreska Gorica
e-mail pt07.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 07

1347

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o DAICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-8630
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)* 21 June 2007 (21.06.2007)	
Applicant's or agent's file reference SANKYOFP0623	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP2006/315621	International filing date *(day/month/year)* 08 August 2006 (08.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
OHSUMI, Jun 大隅潤	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
OHSUMI, Jun 大隅潤	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Kunz Akiko e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07

1348

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-8630
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
04 October 2007 (04.10.2007)

Applicant's or agent's file reference
SANKYOFP0623

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2006/315621

International filing date *(day/month/year)*
08 August 2006 (08.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1, Nihonbashi-Honcho Chuo-ku, Tokyo 1308426 Japan	JP	JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan	JP	JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Authorized officer
Sason Elisabeth
e-mail pt07.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 07

1349

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-8630
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)* 19 November 2007 (19.11.2007)	
Applicant's or agent's file reference SANKYOFP0623	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP2006/315621	International filing date *(day/month/year)* 08 August 2006 (08.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
OHSUMI, Jun 大隈 潤		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
OHSUMI, Jun 大隅 潤		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
change of name in Japanese text only

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Fujino Kaori e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07

1350

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-8630
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)* 03 December 2007 (03.12.2007)	
Applicant's or agent's file reference SANKYOFP0623	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP2006/315621	International filing date *(day/month/year)* 08 August 2006 (08.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
OKUYAMA, Ryo (Applicant for US)		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
OKUYAMA, Ryo (Applicant for US and Inventor for all designated States)		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Nakamura Yukari e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07

1351

1352

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No 08 012760 00000 0000

Fecha 2008 02 08 15 40 13 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 1351

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 [ ]

Claudia M Neira Cortes
Firma Responsable

Fecha_____

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

1353

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 12760
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/315621
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3948

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAR. 2008
adpa11