

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4132010号
(P4132010)

(45) 発行日 平成20年8月13日 (2008. 8. 13)

(24) 登録日 平成20年6月6日 (2008. 6. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 217/60	(2006. 01)	C O 7 C 217/60
C O 7 C 233/43	(2006. 01)	C O 7 C 233/43
C O 7 C 235/06	(2006. 01)	C O 7 C 235/06
C O 7 C 235/60	(2006. 01)	C O 7 C 235/60
C O 7 C 255/59	(2006. 01)	C O 7 C 255/59

請求項の数 4 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-559077 (P2000-559077)
 (86) (22) 出願日 平成11年7月5日 (1999. 7. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1999/003611
 (87) 国際公開番号 W02000/002846
 (87) 国際公開日 平成12年1月20日 (2000. 1. 20)
 審査請求日 平成18年6月13日 (2006. 6. 13)
 (31) 優先権主張番号 特願平10-228501
 (32) 優先日 平成10年7月8日 (1998. 7. 8)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000104560
 キッセイ薬品工業株式会社
 長野県松本市芳野19番48号
 (72) 発明者 田中 信之
 長野県南安曇郡豊科町大字高家3710-50
 (72) 発明者 玉井 哲郎
 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9
 (72) 発明者 向山 晴信
 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63
 (72) 発明者 平林 明仁
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1707-4
 ハイツ柏原A106

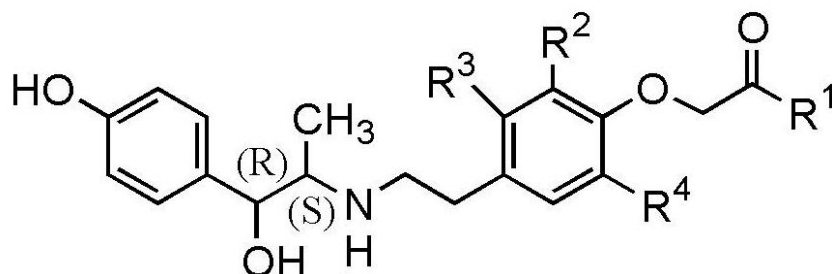
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェノキシ酢酸誘導体および当該誘導体を含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

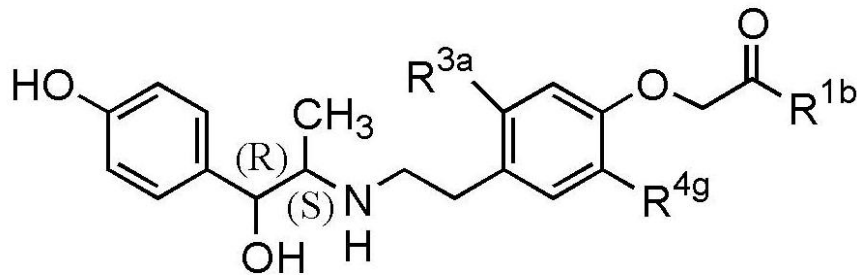


〔式中の R^1 は水酸基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^2 および R^3 はどちらか一方が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、他方が水素原子であり、 R^4 はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基または一般式 $-NHCO R^5$ (式中の R^5 は水素原子または低級アルキル基である) で表される基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を表し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を表す

〕で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】

一般式



10

(式中の R^{1b} は水酸基または低級アルコキシ基であり、 R^{3a} は水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子であり、 R^{4g} は低級アルキル基、ハロゲン原子または水酸基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を表し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を表す) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

2 - { 2 - ブロモ - 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸、2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸、2 - { 2, 5 - ジクロロ - 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸、2 - { 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } - 2, 5 - ジメチルフェノキシ } 酢酸、2 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸、2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル、2 - { 2, 5 - ジクロロ - 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチルから選択される請求項 2 記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

20

30

【請求項 4】

2 - { 4 - { 2 - { [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } - 2, 5 - ジメチルフェノキシ } 酢酸エチルである請求項 2 記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

技 術 分 野

本発明は、医薬品として有用である新規なフェノキシ酢酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩に関するものである。

40

背 景 技 術

交感神経の α - アドレナリン受容体には α_1 、 α_2 および α_3 として分類される 3 種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

例えば、 α_1 - アドレナリン受容体は主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 α_2 - アドレナリン受容体は主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激はそれぞれ血管および気管支の拡張および子宮収縮の抑制をもたらす。また、 α_3 - アドレナリン受容体は主に脂肪細胞、胆嚢および腸管に存在し、その他に脳、肝臓、胃、前立腺等にも存在することが知られて

50

おり、当該受容体を介する刺激により脂肪の分解亢進作用、腸管運動の抑制作用、グルコースの取り込み促進作用、抗うつ作用等が引き起こされることが報告されている (Drugs of the Future, 18巻, 6号, 529~549ページ (1993年)、Molecular Brain Research, 29巻, 369~375ページ (1995年)、European Journal of Pharmacology, 289巻, 223~228ページ (1995年)、Pharmacology, 51巻, 288~297ページ (1995年))。

また、最近、ヒト膀胱にも主として β_3 -アドレナリン受容体が存在し、 β_3 -アドレナリン受容体刺激薬によりヒトの膀胱が弛緩することが報告されている (日本泌尿器科学会雑誌, 88巻, 2号, 183ページ (1997年)、Neurourology and Urodynamics, 16巻, 5号, 363~365ページ (1997年))。

これまでに多くの β_1 -アドレナリン受容体刺激薬および β_2 -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤等として医療に供されている。

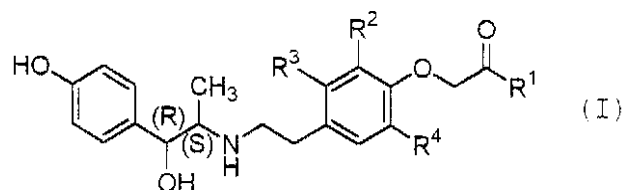
一方、 β_3 -アドレナリン受容体刺激薬は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療薬としての有用性が見出されており、現在、優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激薬の開発に向けて研究開発が盛んに行われているが、 β_3 -アドレナリン受容体刺激薬は上市されるには至っていない (Drugs of the Future, 18巻, 6号, 529~549ページ (1993年)、Eur. J. Pharm. 219巻, 193~201ページ (1992年)等)。

それ故、優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な β_3 -アドレナリン受容体刺激薬の開発が大いに望まれている。

より好ましくは、 β_1 および/または β_2 -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 β_1 および/または β_2 -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な β_3 -アドレナリン受容体刺激薬の開発が望まれている。

発 明 の 開 示

本発明は、一般式



〔式中の R^1 は水酸基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^2 および R^3 はどちらか一方が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、他方が水素原子であり、 R^4 はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基または一般式 - $NHCO R^5$ (式中の R^5 は水素原子または低級アルキル基である) で表される基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を表し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を表す〕で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療方法に関するものである。

本発明は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療用の医薬組成物の製造のための、前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤としての使用に関するものである。

10

本発明は、医薬組成物の必須成分としての前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用を特徴とする、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療用の医薬組成物の製造方法に関するものである。

発明を実施するための最良の形態

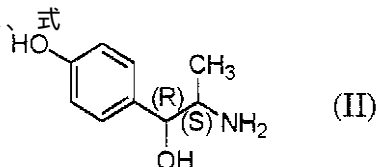
本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究したところ、前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩が優れた β_3 - アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を成すに至った。

20

本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいい、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、アルアルコキシ基とはフェニル基、ナフチル基等のアリール基で置換された前記低級アルコキシ基をいい、モノまたはジ低級アルキルアミノ基とは同種または異種の前記低級アルキル基でモノまたはジ置換されたアミノ基をいい、ハロ低級アルキル基とは 1 ~ 5 個の同種または異種の前記ハロゲン原子で置換された前記低級アルキル基をいい、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基とは同種または異種の前記低級アルキル基でモノまたはジ置換されたカルバモイル基をいう。

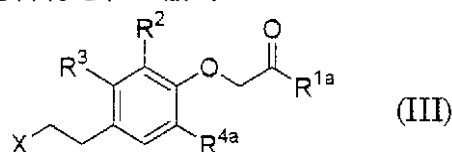
30

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、以下の方法により製造することができる。例えば、本発明の化合物は、式



(式中の (R) が付された炭素原子および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表されるアミン化合物を、一般式

40

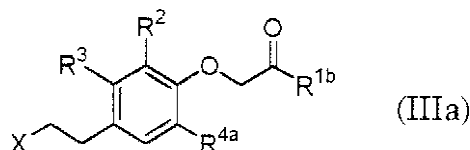


(式中の R^{1a} は低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^{4a} はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基または一般式 - NHCO R^5 (式中の R^5 は前

50

記と同じ意味をもつ)で表される基であり、Xは脱離基であり、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)で表されるアルキル化剤を用いてN,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下にアルキル化し、必要に応じ、常法に従い保護基を除去した後、所望により、エステル基またはアミド基を常法に従い加水分解することにより製造することができる。

また、前記一般式(I)で表される化合物において R^1 がアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基である化合物は、前記式(II)で表されるアミン化合物を一般式



10

(式中の R^{1b} は低級アルコキシ基であり、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} およびXは前記と同じ意味をもつ)で表されるアルキル化剤を用いてN,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下にアルキル化し、必要に応じ、常法に従いアルコキシ基の水酸基への変換、保護基の除去を行った後、常法に従い、対応するアミン化合物を用いてアミド化することにより製造することができる。

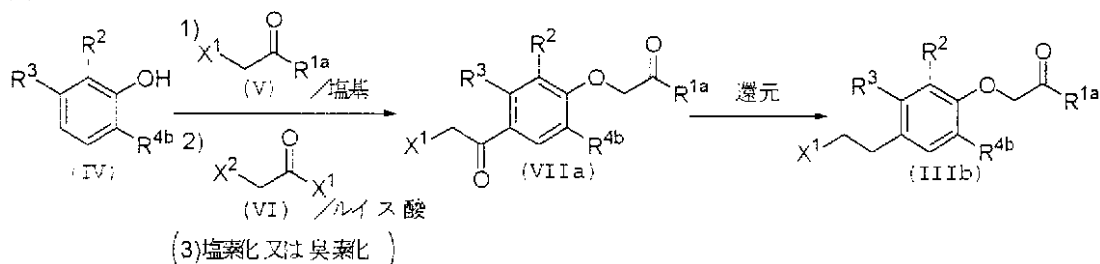
前記製造方法において出発原料として用いられる前記式(II)で表されるアミン化合物は、市販のエナンチオマー混合物を常法に従い光学分割するか、文献記載の方法等により製造することができる(例えば、J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978~981ページ(1977年))。

20

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物の製造方法の例を以下に示す。

前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIb)で表される化合物は、下記の方法1に従い製造することができる。

方法1



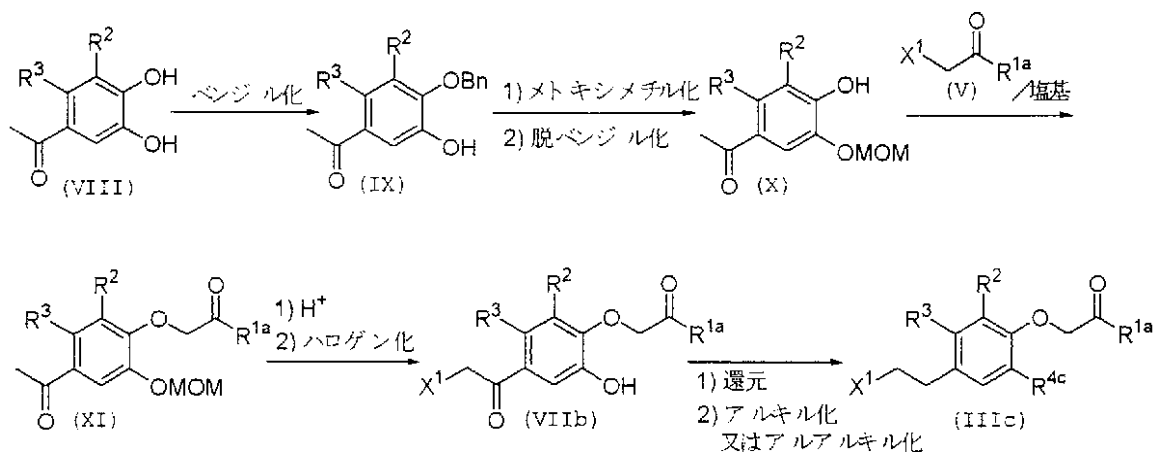
30

(式中の R^{4b} はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアルアルコキシ基であり、 X^1 は塩素原子または臭素原子であり、 X^2 は水素原子、塩素原子または臭素原子であり、 R^{1a} 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)一般式(IV)で表されるフェノール誘導体をN,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬と反応させてフェノール性水酸基をアルキル化した後、一般式(VI)で表される酸ハロゲン化物を用いてフリーデルクラフツ反応を行いベンゼン環をアシル化し、必要に応じアセチル基を常法に従い塩素化または臭素化して一般式(VIIa)で表される化合物を製造する。この一般式(VIIa)で表される化合物をトリエチルシラン等の還元剤を用いて還元することにより、一般式(IIIb)で表される化合物を製造する。

40

前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIc)で表される化合物は、下記の方法2に従い製造することができる。

方法2



10

(式中の R^{4c} は低級アルコキシ基またはアルアルコキシ基であり、Bn はベンジル基を表し、MOM はメトキシメチル基を表し、R^{1a}、R²、R³ および X¹ は前記と同じ意味をもつ)

一般式 (VIII) で表されるフェノール誘導体を N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸リチウムの存在下にベンジルブロミドと反応させて、一般式 (IX) で表される化合物を製造する。この一般式 (IX) で表される化合物のもう一方のフェノール性水酸基をクロロメチルメチルエーテルを用いて保護した後、ベンジル基を常法に従い除去して一般式 (X) で表される化合物を製造する。

20

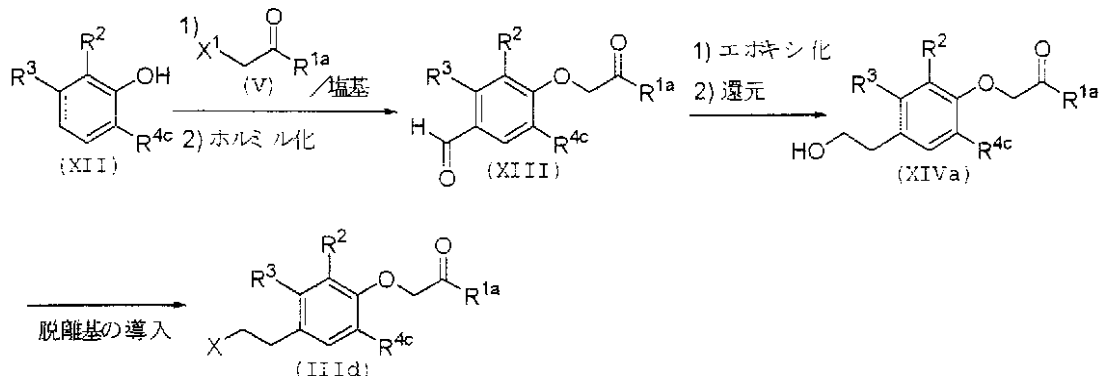
一般式 (X) で表される化合物を N, N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬と反応させて、一般式 (XI) で表される化合物を製造する。この一般式 (XI) で表される化合物を酸性条件下で処理してメトキシメチル基を除去した後、常法に従いアセチル基にハロゲン原子を導入するか、一般式 (XI) で表される化合物をピロリドンヒドロトリブロミド等を用いて酸性条件下で臭素化反応を行い、メトキシメチル基の除去と同時にアセチル基に臭素原子を導入し、一般式 (VIIb) で表される化合物を製造する。

一般式 (VIIb) で表される化合物をトリエチルシラン等の還元剤を用いて還元した後、フェノール性水酸基を常法に従いアルキル化またはアルアルキル化することにより、一般式 (IIIc) で表される化合物を製造する。

30

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIId) で表される化合物は、下記の方法 3 に従い製造することができる。

方法 3



40

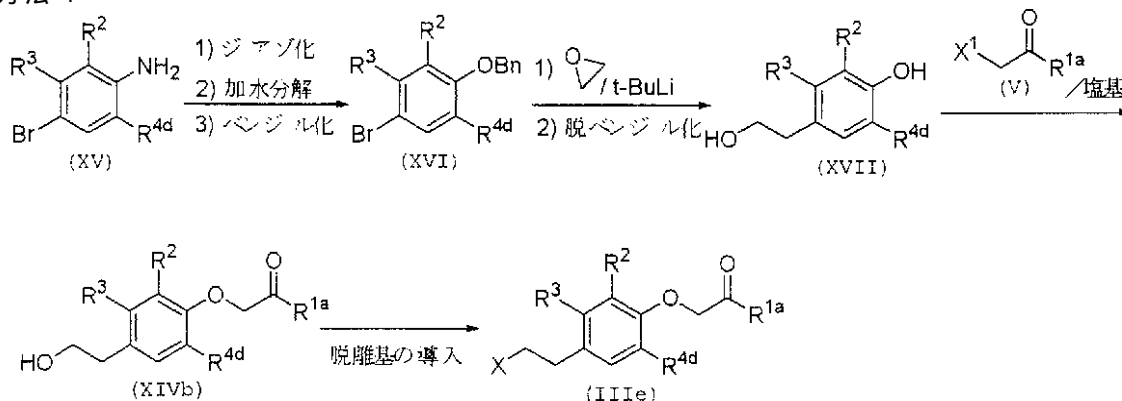
(式中の R^{1a}、R²、R³、R^{4c}、X および X¹ は前記と同じ意味をもつ)

一般式 (XII) で表されるフェノール誘導体を N, N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化した後、トリフルオロ酢酸およびヘキサメチレンテトラミンを用いてベンゼン環をホルミル化し、一般式 (XIII) で表される化合物を製造する。続いてホルミル基を常法に従いエポキシ基に変換した後、常法

50

に従いエポキシ基を還元的に開裂し、一般式 (XIVa) で表される化合物を製造する。この一般式 (XIVa) で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式 (III d) で表される化合物を製造する。前記一般式 (III) または (III a) で表される化合物のうち、下図において一般式 (III e) で表される化合物は、下記の方法 4 に従い製造することができる。

方法 4



10

(式中の R^{4d} はハロゲン原子、低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 X^1 および Bn は前記と同じ意味をもつ)

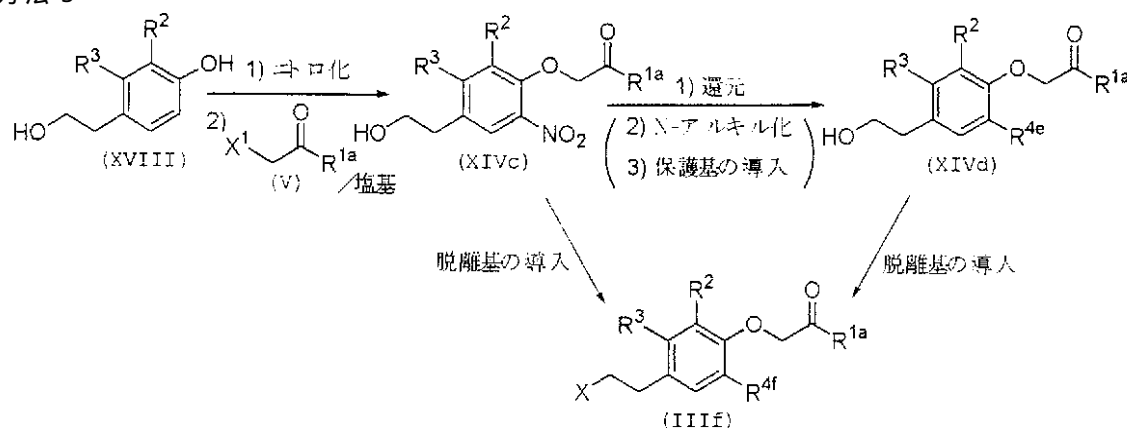
一般式 (XV) で表されるアニリン誘導体を常法に従いジアゾ化した後、加水分解してフェノール誘導体に変換する。このフェノール誘導体をベンジルブロミド等のハロゲン化ベンジルを用いて常法に従いベンジル化し、一般式 (XVI) で表される化合物を製造する。一般式 (XVI) で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、tert-ブチルリチウム等の強塩基の存在下にエチレンオキシドと反応させた後、常法に従いベンジル基を除去し、一般式 (XVII) で表されるフェノール誘導体を製造する。この一般式 (XVII) で表されるフェノール誘導体を N, N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に前記一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化し、一般式 (XIVb) で表される化合物を製造する。この一般式 (XIVb) で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換し、一般式 (III e) で表される化合物を製造する。

20

30

前記一般式 (III) または (III a) で表される化合物のうち、下図において一般式 (III f) で表される化合物は、下記の方法 5 に従い製造することができる。

方法 5



40

(式中の R^{4e} は保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^{4f} はニトロ基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 X および X^1 は前記と同じ意味をもつ)

一般式 (XVII) で表されるフェノール誘導体を常法に従いニトロ化した後、N, N

50

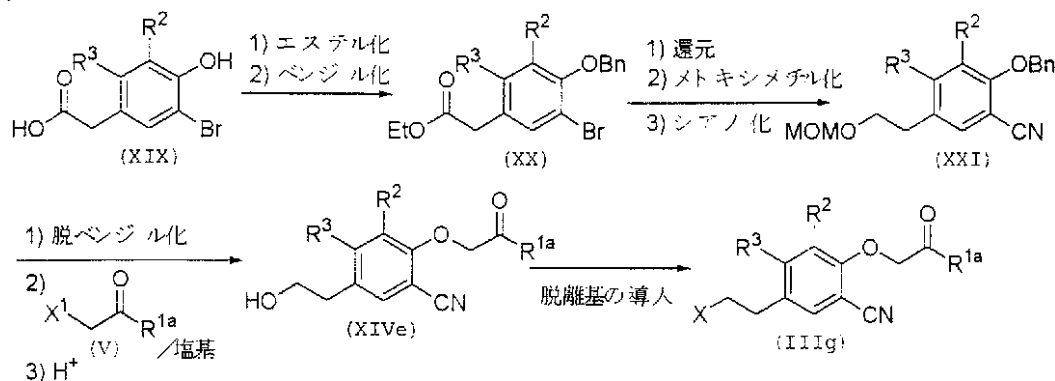
- ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてフェノール性水酸基のアルキル化を行い、一般式 (XIVc) で表される化合物を製造する。この一般式 (XIVc) で表される化合物のニトロ基を常法に従い還元し、アミン化合物に誘導した後、所望に応じアミノ基のアルキル化、保護基の導入を行い、一般式 (XIVd) で表される化合物を製造する。

また、一般式 (XIVd) 化合物において R^{4e} がジメチルアミノ基である化合物は前記一般式 (XIVc) で表される化合物をホルムアルデヒドの存在下に、常法に従い接触還元を行うことによって製造することができる。

ここで得られた一般式 (XIVc) または (XIVd) で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式 (IIIf) で表される化合物を製造する。

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIg) で表される化合物は、下記の方法 6 に従い製造することができる。

方法 6



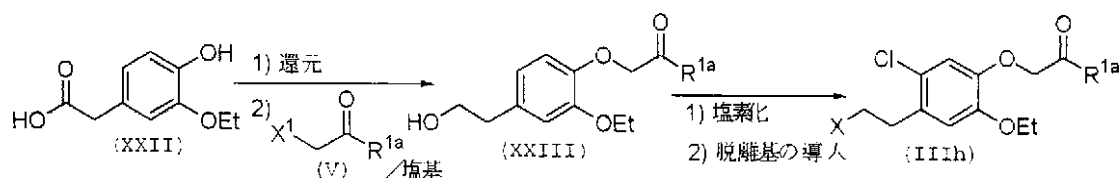
(式中の Et はエチル基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、X、 X^1 、Bn および MOM は前記と同じ意味をもつ)

一般式 (XX) で表されるフェニル酢酸誘導体を常法に従いエステル化およびベンジル化して一般式 (XX) で表される化合物を製造する。一般式 (XX) で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元し、生成したアルコール性水酸基をクロロメチルメチルエーテルを用いて常法に従い保護した後、シアン化銅等を用いてベンゼン環をシアノ化し、一般式 (XXI) で表される化合物を製造する。

この一般式 (XXI) で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去し、N, N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化した後、更に、酸性条件下に処理してメトキシメチル基を除去し、一般式 (XIVe) で表される化合物を製造する。この一般式 (XIVe) で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式 (IIIg) で表される化合物を製造する。

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIh) で表される化合物は、下記の方法 7 に従い製造することができる。

方法 7



(式中の R^{1a} 、X、 X^1 および Et は前記と同じ意味をもつ)

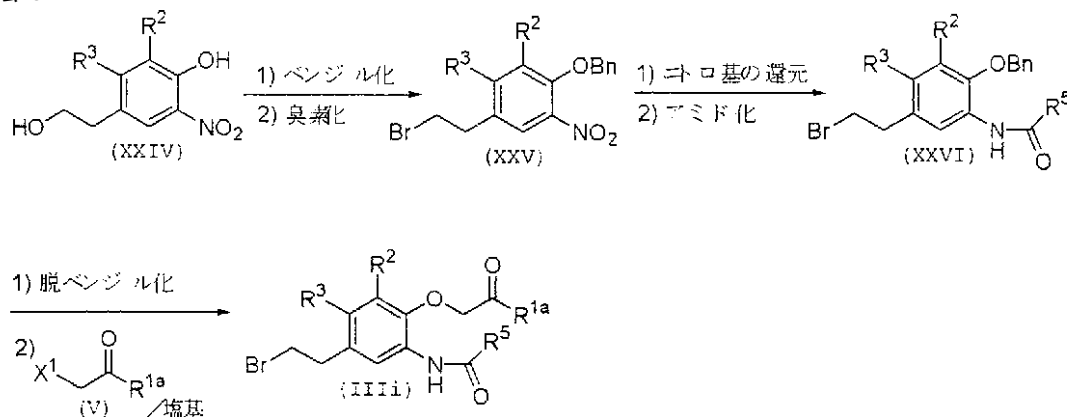
式 (XXII) で表されるフェニル酢酸誘導体をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン

等の不活性溶媒中、ボランジメチルスルフィド錯体等の還元剤を用いて還元した後、N, N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてフェノール性水酸基のアルキル化を行い、一般式 (XXIII) で表されるアルコール化合物を製造する。この一般式 (XXIII) で表されるアルコール化合物を塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒中、tert - ブチルハイポクロライト等の塩素化試薬を用いて反応を行った後、アルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式 (IIIh) で表される化合物を製造する。

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIi) で表される化合物は、下記の方法 8 に従い製造することができる。

10

方法 8



20

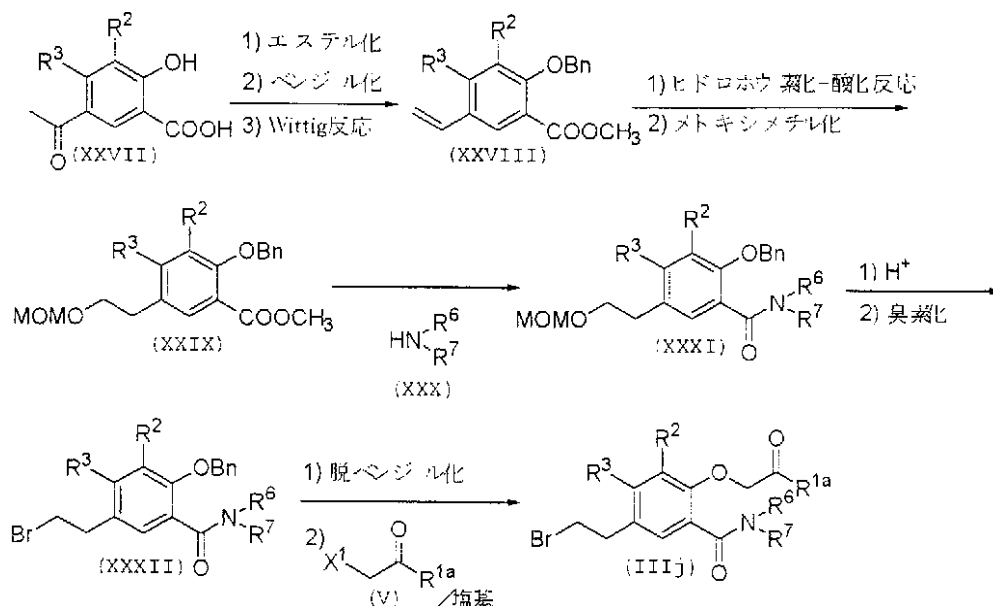
(式中の R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X^1 および Bn は前記と同じ意味をもつ) 一般式 (XXIV) で表されるフェノール誘導体のフェノール性水酸基を常法に従いベンジル化した後、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素を用いる臭素化反応によりアルコール性水酸基を臭素原子に変換し、一般式 (XXV) で表される化合物を製造する。

一般式 (XXV) で表される化合物のニトロ基を常法に従い還元した後、酸ハロゲン化物、活性エステル等の反応性官能的誘導体を用いて、アミノ基をアミド基に変換し、一般式 (XXVI) で表される化合物を製造する。この一般式 (XXVI) で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去した後、N, N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化を行うことにより、一般式 (IIIi) で表される化合物を製造する。

30

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIj) で表される化合物は、下記の方法 9 に従い製造することができる。

方法 9



10

(式中の R^6 および R^7 は同じでも異なってもよくそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 Bn および MOM は前記と同じ意味をもつ) 一般式 (XXVII) で表される安息香酸誘導体を常法に従いエステル化およびベンジル化した後、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド等を用いて Wittig 反応を行い、一般式 (XXVIII) で表されるスチレン誘導体を製造する。

20

一般式 (XXVIII) で表されるスチレン誘導体をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン等のホウ素試薬および過酸化水素等の過酸化物を用いてヒドロホウ素化-酸化法を行いアルコール誘導体とした後、クロロメチルメチルエーテルを用いてアルコール性水酸基を保護し、一般式 (XXIX) で表される化合物を製造する。

一般式 (XXIX) で表される化合物を一般式 (XXX) で表されるアミン化合物と反応させるか、一般式 (XXIX) で表される化合物をアルカリ加水分解し、得られた安息香酸誘導体を常法に従い酸塩化物、活性エステル等の反応性官能的誘導体に導き、一般式 (XXX) で表されるアミン化合物と反応させて一般式 (XXXI) で表される化合物を製造する。この一般式 (XXXI) で表される化合物を酸性条件下で処理してメトキシメチル基を除去した後、アルコール性水酸基を常法に従い臭素原子に変換することにより、一般式 (XXXII) で表される化合物を製造する。

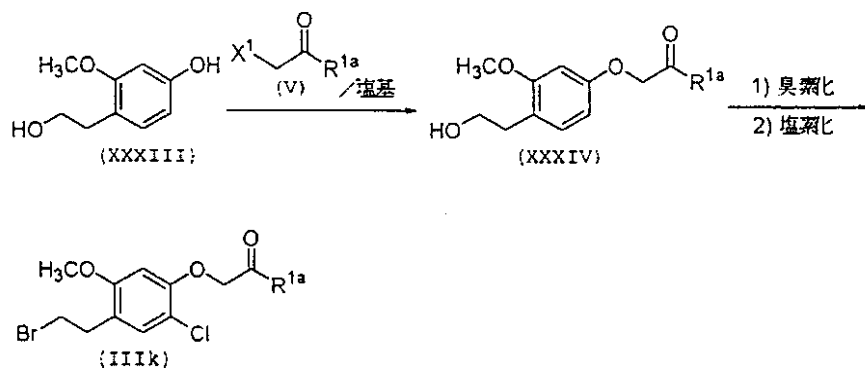
30

一般式 (XXXII) で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去した後、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化することにより、一般式 (IIIj) で表される化合物を製造する。

前記一般式 (IIIj) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIk) で表される化合物は、下記の方法 10 に従い製造することができる。

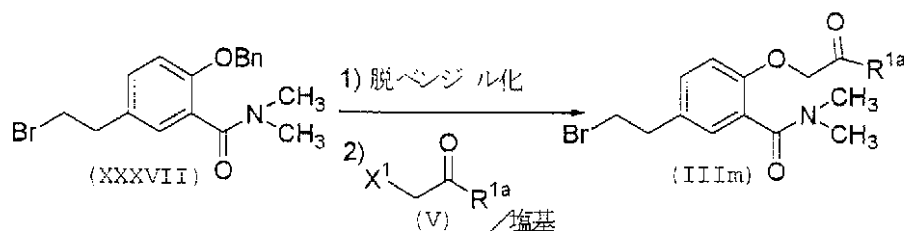
方法 10

40



50

前記一般式 (I I I) または (I I I a) で表される化合物のうち、下図において一般式 (I I I m) で表される化合物は、下記の方法 1 1 に従い製造することができる。



式（ X X X V I ）で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、9 - ポラビシクロ〔3 . 3 . 1〕ノナン等のホウ素試薬および過酸化水素等の過酸化物を用いてヒドロホウ素化 - 酸化法を行いアルコール誘導体とした後、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素を用いる臭素化反応を行いアルコール性水酸基を臭素原子に変換し、一般式（ X X X V I I ）で表される化合物を製造する。この一般式（ X X X V I I ）で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去した後、N , N - ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウムN , N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式（ V ）で表されるアルキル化試薬を用いてフェノール性水酸基のアルキル化を行い、一般式（ I I I m ）で表される化合物を製造する。

尚、前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(ⅠⅤ)、(Ⅴ)、(ⅤⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅩⅠⅠ)、(ⅩⅤ)、(ⅩⅤⅠⅠⅠ)、(ⅩⅠⅩ)、(ⅩⅩⅠⅠ)、(ⅩⅩⅠⅤ)、(ⅩⅩⅤⅠⅠ)、(ⅩⅩⅩ)および(ⅩⅩⅩⅠⅠⅠ)で表される化合物は市販品として入手するか、文献記載の方法等により容易に製造することができる(国際出願公開W O 9 4 / 2 2 8 3 4号公報、国際出願公開W O 9 8 / 0 7 7 1 0号公報、J

. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 2169-2176 ページ、S. Afr. J. Chem., 34 巻, 132-133 ページ (1981 年) 等)

。本発明の前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体は、常法に従いその薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

10

本発明の化合物には水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の β_3 -アドレナリン受容体刺激作用は以下のようにして検討した。

即ち、フェレットの膀胱を摘出して標本を作製し、Magnus 法に準じて試験を行った。被験化合物未添加時の張力を 100%、フォルスコリン 10^{-5} M 添加後の張力を最大弛緩時張力 0% として、被験化合物を累積的に添加し、張力を 50% 減少させるときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として β_3 -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした (日本泌尿器科学会雑誌, 89 巻, 2 号, 272 ページ (1998 年))。

20

例えば、2-[2-クロロ-4-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ酢酸の β_3 -アドレナリン受容体刺激作用は、 4.2×10^{-9} M (EC_{50} 値) であった。

このように、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は強力な β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有する優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激薬である。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の β_1 および β_2 -アドレナリン受容体刺激作用をそれぞれ以下のようにして検討した。

即ち、ラットの心房を用いて Magnus 法に準じて試験を行い、イソプロテレノール 10^{-8} M 添加後の心拍数増加を 100% として、被験化合物を累積的に添加し、心拍数を 50% 増加させるときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として β_1 -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした。

30

また、妊娠ラットの子宮を摘出して標本を作製して Magnus 法に準じて試験を行い、被験化合物添加前 5 分間の子宮収縮高の和を 100% として、被験化合物を累積的に添加し、添加後 5 分間の子宮収縮高の和が添加前の 50% に減少したときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として β_2 -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした。

例えば、2-[2-クロロ-4-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ酢酸の β_1 および β_2 -アドレナリン受容体刺激作用はそれぞれ 7.0×10^{-5} および 1.4×10^{-5} (EC_{50} 値) であり、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用に比し、 β_1 および β_2 -アドレナリン受容体刺激作用が減弱された選択的な β_3 -アドレナリン受容体刺激薬である。

40

本発明の前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有しており、肥満症、高血糖症、下痢、過敏性腸症候群等の腸管運動亢進による疾患、うつ病、頻尿、尿失禁、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療薬として非常に有用な化合物である。さらに、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は安全性が非常に高い化合物であり、ラットを用いた急性毒性試験において、例えば、2-[2-クロロ-4-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]

50

アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸エチル塩酸塩は2 g / k g 単回投与においても死亡例は観察されなかった。

本発明の前記一般式(Ⅰ)で表されるフェノキシ酢酸誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤等として経口的または非経口的に投与される。これらの医薬品製剤は一般的に用いられる製剤用の担体、賦形剤等を用いて、通常行われる製剤学的方法により調製することができる。

その投与量は対象となる患者の年齢、性別、体重、症状の度合いにより適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1～1000 mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01～100 mgの範囲内で1回または数回に分けて投与される。

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

2 - { 2 - ブロモ - 4 - (2 - ブロモアセチル) フェノキシ } 酢酸エチル

2 - ブロモフェノール (3 . 0 m l) のアセトン (5 2 m l) 溶液に、炭酸カリウム (5 . 3 6 g) およびブロモ酢酸エチル (3 . 4 4 m l) を加え、室温下に20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶かし、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を、氷冷下、塩化アルミニウム (1 0 . 4 g) の1 , 2 - ジクロロエタン (8 6 m l) 懸濁液にブロモアセチルブロミド (2 . 2 6 m l) を加え30分間攪拌した反応混合物に加え、室温下に24時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、2 - { 2 - ブロモ - 4 - (2 - ブロモアセチル) フェノキシ } 酢酸エチル (4 . 5 7 g) を得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 4 . 2 8 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 3 6 (2 H , s) , 4 . 7 9 (2 H , s) , 6 . 8 3 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 9 1 (1 H , d d , J = 8 . 7 , 2 . 2 H z) , 8 . 2 2 (1 H , d , J = 2 . 2 H z)

参考例 2

対応するフェノール誘導体を用いて、参考例 1 と同様の方法により以下の化合物を得た。

2 - { 4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 , 5 - ジクロロフェノキシ } 酢酸エチル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 3 2 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 4 . 3 1 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 5 1 (2 H , s) , 4 . 7 6 (2 H , s) , 6 . 8 5 (1 H , s) , 7 . 7 6 (1 H , s)

2 - { 4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 , 5 - ジメチルフェノキシ } 酢酸エチル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 3 0 (3 H , s) , 2 . 5 2 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 4 0 (2 H , s) , 4 . 6 9 (2 H , s) , 6 . 5 4 (1 H , s) , 7 . 5 6 (1 H , s)

2 - { 4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 - エチルフェノキシ } 酢酸エチル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 2 5 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 2 9 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 7 5 (2 H , q , J = 7 . 6 H z) , 4 . 2 7 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 3 9 (2 H , s) , 4 . 7 2 (2 H , s) , 6 . 7 4 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 8 0 - 7 . 8 5 (2 H , m)

2 - { 4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ } 酢酸エチル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 3 7 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 5 3 (3 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 3 7 (2 H , s) , 4 . 7 7 (2 H , s) , 6 . 7 1 (1 H , s

10

20

30

40

50

), 7.79 (1H, s)

2 - [4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ] 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 11.7, 6.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 11.3, 6.6 Hz)

参考例 3

2 - [4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 - ヒドロキシフェノキシ] 酢酸エチル

3', 4' - ジヒドロキシアセトフェノン (2.00 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に炭酸リチウム (2.44 g) およびベンジルブロミド (4.0 ml) を加え、50 で 14.5 時間撹拌した。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、ジエチルエーテル / 酢酸エチル混液 (3 / 1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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) で精製し、4' - ベンジルオキシ - 3' - ヒドロキシアセトフェノン (2.00 g) を得た。氷冷撹拌下、得られた 4' - ベンジルオキシ - 3' - ヒドロキシアセトフェノン (2.00 g) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.2 ml) を加え 10 分間撹拌した後、クロロメチルメチルエーテル (1.2 ml) を加え室温下に 5.5 時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュ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) で精製し、4' - ベンジルオキシ - 3' - メトキシメトキシアセトフェノン (2.28 g) を得た。

得られた 4' - ベンジルオキシ - 3' - メトキシメトキシアセトフェノン (2.28 g) のメタノール (20 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (50 % 含水) (687 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 1 時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物を N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、炭酸カリウム (1.21 g) およびブロモ酢酸エチル (1.0 ml) を加え、40 で 13 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテル / 酢酸エチル混液 (5 / 1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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) で精製し、2 - (4 - アセチル - 2 - メトキシメトキシフェノキシ) 酢酸エチル (1.52 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.56 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.77 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz)

2 - (4 - アセチル - 2 - メトキシメトキシフェノキシ) 酢酸エチル (1.51 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にピロリドンヒドロトリプロミド (2.92 g) を加え、室温下に 21 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュ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 / 塩化メチレン = 3 / 2 / 2) で精製した後、ヘキサン / ジエチルエーテル (1 / 1) で結晶化し、2 - [4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 - ヒドロキシフェノキシ] 酢酸エチル (780 mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.79 (1H, br), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.60 (

10

20

30

40

50

1 H, d, J = 2.2 Hz)

参考例 4

クロロメチルメチルエーテルの代わりに臭化エチルを用いて、参考例 3 と同様の方法により以下の化合物を得た。

2 - { 4 - (2 - ブロモアセチル) - 2 - エトキシフェノキシ } 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 - 7.60 (2H, m)

10

参考例 5

2 - { 2 - ブロモ - 4 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ } 酢酸エチル

2 - { 2 - ブロモ - 4 - (2 - ブロモアセチル) フェノキシ } 酢酸エチル (2.12 g) のトリフルオロ酢酸 (4.29 ml) 溶液にトリエチルシラン (2.67 ml) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体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) で精製し、2 - { 2 - ブロモ - 4 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ } 酢酸エチル (1.84 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.52 (2H, J = 7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.68 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.2 Hz)

20

参考例 6

対応するフェノキシ酢酸エチル誘導体を用いて、参考例 5 と同様の方法により以下の化合物を得た。

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - メチルフェノキシ } 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.28 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.9 Hz)

30

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - エチルフェノキシ } 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.2 Hz)

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - エトキシフェノキシ } 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.66 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz)

40

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ヒドロキシフェノキシ } 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 6.40 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz)

50

z), 6.80 - 6.90 (2H, m)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2, 5 - ジクロロフェノキシ] 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.68 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, s)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.40 - 3.50 (2H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, s)

10

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ] 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.27 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.47 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.17 (1H, s)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ] 酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.53 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 10.4, 6.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 11.2, 6.9 Hz)

20

参考例 7

2 - [2 - ベンジルオキシ - 4 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ] 酢酸エチル

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ヒドロキシフェノキシ] 酢酸エチル (400 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に炭酸カリウム (200 mg) およびベンジルブロミド (0.17 ml) を加え、室温下に 13.5 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテル / 酢酸エチル混液 (3 / 1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 - 17 / 3) で精製し、2 - [2 - ベンジルオキシ - 4 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ] 酢酸エチル (252 mg) を得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.68 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.50 (5H, m)

参考例 8

40

3', 5' - ジクロロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミド

4 - アセチル - 2, 6 - ジクロロフェノール (157 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にピロリドンヒドロトリブロミド (418 mg) および触媒量の濃硫酸を加え、室温下に 5.5 時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を減圧下に留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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) で精製し、3', 5' - ジクロロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミド (197 mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

4.34 (2H, s), 6.33 (1H, br s), 7.94 (2H, s)

50

参考例 9

3' - フルオロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミド

塩化アルミニウム (17.8 g) の 1, 2 - ジクロロエタン (149 ml) 懸濁液に、氷冷撹拌下、プロモアセチルブロミド (3.88 ml) を加え 30 分間撹拌した後、2 - フルオロアニソール (5.0 ml) を加え、室温下に 12 時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体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) で精製し、4' - (2 - プロモアセトキシ) - 3' - フルオロフェナシルブロミド (4.13 g) と不純物を含む 3' - フルオロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミド (2.57 g) を得た。得られた 4' - (2 - プロモアセトキシ) - 3' - フルオロフェナシルブロミド (4.13 g) のエタノール (58.3 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) を加え、室温下に 25 分間撹拌した。反応混合物に 2 規定塩酸 (6.0 ml) を加え、反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物と上述の不純物を含んだ 3' - フルオロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミドを合わせてシリカゲル中圧液体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) で精製し、3' - フルオロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミド (4.78 g) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

4.37 (2H, s), 5.85 (1H, br), 7.10 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.70 - 7.85 (2H, m)

参考例 10

4 - (2 - プロモエチル) - 2, 6 - ジクロロフェノール

3', 5' - ジクロロ - 4' - ヒドロキシフェナシルブロミド (186 mg) のトリフルオロ酢酸 (507 μ l) 溶液にトリエチルシラン (345 μ l) を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体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) で精製し、4 - (2 - プロモエチル) - 2, 6 - ジクロロフェノール (104 mg) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

3.06 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.78 (1H, br s), 7.13 (2H, s)

参考例 11

対応するフェナシルブロミド誘導体を用いて参考例 10 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

4 - (2 - プロモエチル) - 2 - フルオロフェノール

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

3.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.70 (1H, br), 6.85 - 7.00 (3H, m)

参考例 12

5' - (2 - プロモエチル) - 2' - ヒドロキシホルムアニリド

4 - ヒドロキシフェネチルアルコール (4.28 g) の酢酸 (40 ml) 溶液に硝酸 (2.6 ml) を加え、室温下に 40 分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、4' - ヒドロキシ - 3' - ニトロフェネチルアルコール (5.38 g) を得た。得られた 4' - ヒドロキシ - 3' - ニトロフェネチルアルコール (2.62 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (2.17 g) およびベンジルブロミド (2.0 ml) を加え、室温下に 12 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテル / 酢酸エチル混液 (9 / 1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル / 塩化メチレン = 1 / 1) で精製し、4' - ベンジルオキシ - 3' - ニトロフェネチルアルコ

10

20

30

40

50

ール (3 . 3 1 g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 4 2 (1 H , b r) , 2 . 8 5 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 8 7 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 5 . 2 2 (2 H , s) , 7 . 0 6 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 0 - 7 . 5 0 (6 H , m) , 7 . 7 4 (1 H , d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$)

4' - ベンジルオキシ - 3' - ニトロフェネチルアルコール (2 . 1 7 g) の塩化メチレン (3 0 m l) 溶液に四臭化炭素 (2 . 9 0 g) およびトリフェニルホスフィン (2 . 0 8 g) を加え、室温下に 2 . 5 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュ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) で精製し、4' - ベンジルオキシ - 3' - ニトロフェネチルブロミド (2 . 1 2 g) を得た。

10

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

3 . 1 5 (2 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 5 5 (2 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 5 . 2 3 (2 H , s) , 7 . 0 8 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 0 - 7 . 5 0 (6 H , m) , 7 . 7 3 (1 H , d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$)

4' - ベンジルオキシ - 3' - ニトロフェネチルブロミド (4 . 3 2 g) のエタノール (3 5 m l) 溶液に 2 規定塩酸 (2 6 m l) と鉄粉 (3 . 0 g) を加え、30 分間加熱還流した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を用い塩基性とし、塩化メチレンで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、得られた残留物を塩化メチレン (2 0 m l) に溶かし、ギ酸 / 無水酢酸混液 (3 / 5) (2 . 0 m l) を加え、室温下に 2 0 分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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) で精製し、2' - ベンジルオキシ - 5' - (2 - ブロモエチル) ホルムアニリド (1 . 2 5 g) を得た。

20

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

3 . 0 0 - 3 . 3 0 (2 H , m) , 3 . 5 0 - 3 . 8 0 (2 H , m) , 5 . 0 0 - 5 . 2 0 (2 H , m) , 6 . 8 5 - 7 . 1 5 (2 H , m) , 7 . 3 0 - 8 . 8 0 (8 H , m)

2' - ベンジルオキシ - 5' - (2 - ブロモエチル) ホルムアニリド (5 1 0 m g) のメタノール (8 m l) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素 (5 0 % 含水) (1 0 0 m g) を加え、室温、水素雰囲気下に 4 5 分間撹拌した。触媒をろ去し、減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : メタノール / 塩化メチレン / ジエチルエーテル = 1 / 1 0 / 1 0) で精製し、5' - (2 - ブロモエチル) - 2' - ヒドロキシホルムアニリド (3 3 9 m g) を得た。

30

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) p p m :

2 . 8 0 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 5 0 - 3 . 9 0 (2 H , m) , 6 . 7 0 - 7 . 3 0 (2 H , m) , 7 . 8 0 - 8 . 6 0 (2 H , m) , 9 . 1 0 - 1 0 . 6 0 (2 H , m)

参考例 1 3

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ] 酢酸メチル

40

4 - (2 - ブロモエチル) - 2 , 6 - ジクロロフェノール (1 0 4 m g) のアセトン (1 . 2 m l) 溶液に炭酸カリウム (1 3 3 m g) およびプロモ酢酸メチル (7 3 μ l) を加え、室温下に 3 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体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 2 / 1) で精製し、2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ] 酢酸メチル (8 2 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

3 . 0 9 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 5 3 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 4 . 6 3 (2 H , s) , 7 . 1 7 (2 H , s)

参考例 1 4

50

対応するフェノール誘導体を用いて、参考例 13 と同様の方法により以下の化合物を得た。

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - フルオロフェノキシ } 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 29 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 09 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 52 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 27 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 67 (2 H , s) , 6 . 85 - 7 . 00 (3 H , m)

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ホルミルアミノフェノキシ } 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 15 - 1 . 40 (3 H , m) , 3 . 00 - 3 . 30 (2 H , m) , 3 . 45 - 3 . 80 (2 H , m) , 4 . 20 - 4 . 35 (2 H , m) , 4 . 60 - 4 . 70 (2 H , m) , 6 . 75 - 7 . 15 (2 H , m) , 8 . 00 - 8 . 80 (3 H , m)

参考例 15

4' - ヒドロキシ - 3' - (トリフルオロメチル) フェネチルアルコール

4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリン (7 . 05 g) のエタノール (70 ml) 溶液に氷冷撹拌下、42 % 四フッ化ホウ素酸 (14 . 1 ml) および亜硝酸イソアミル (5 . 5 ml) を加え 30 分間撹拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、析出結晶をろ取し、4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンジアゾニウム四フッ化ホウ素塩 (8 . 69 g) を得た。得られた 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンジアゾニウム四フッ化ホウ素塩 (8 . 69 g) の酢酸溶液 (80 ml) を 120 で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 = 2 / 1) で精製し、4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノール (4 . 37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

5 . 80 (1 H , br s) , 6 . 86 (1 H , d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 52 (1 H , dd , $J = 8 . 7 , 2 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 63 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$)

4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノール (4 . 37 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に炭酸カリウム (3 . 75 g) およびベンジルプロミド (2 . 59 ml) を加え、室温下に 12 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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) で精製し、ベンジル = 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル = エーテル (3 . 37 g) を得た。得られたベンジル = 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル = エーテル (2 . 05 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に - 100

撹拌下、1 . 46 モル濃度 tert - ブチルリチウム溶液 (11 . 4 ml) を加え 5 分間撹拌した後、過剰のエチレンオキシドを加え徐々に - 50 まで昇温させた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温させた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 = 2 / 1) で精製し、4' - ベンジルオキシ - 3' - (トリフルオロメチル) フェネチルアルコール (1 . 46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

2 . 83 (2 H , t , $J = 6 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 54 (2 H , t , $J = 6 . 5 \text{ Hz}$) , 5 . 17 (2 H , s) , 6 . 97 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 28 - 7 . 48 (7 H , m)

4' - ベンジルオキシ - 3' - (トリフルオロメチル) フェネチルアルコール (328 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 10 % パラジウム炭素 (73 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 30 分間撹拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、4' - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ - 3' - (トリフルオロメチル)フェネチルアルコール (195 mg) を得た。

^1H - NMR (DMSO - d_6) ppm:

2.66 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 3.50 - 3.60 (2H, m), 4.61 (1H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.32 (1H, s), 10.25 (1H, s)

参考例 16

3' - エトキシ - 4' - ヒドロキシフェネチルアルコール

3' - エトキシ - 4' - ヒドロキシフェニル酢酸 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に室温攪拌下、ボランジメチルスルフィド錯体 (1.3 ml) を加え、16 時間加熱還流下に攪拌した。反応混合物にメタノール (20 ml) を加え、1 時間加熱還流下に攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶かし、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、3' - エトキシ - 4' - ヒドロキシフェネチルアルコール (790 mg) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.39 (1H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 1.44 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.79 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 3.82 (2H, q, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.11 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.67 (1H, s), 6.65 - 6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)

参考例 17

2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸エチル

4' - ヒドロキシ - 3' - (トリフルオロメチル)フェネチルアルコール (173 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に炭酸カリウム (176 mg) およびプロモ酢酸エチル (112 μl) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸エチル (268 mg) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.40 (1H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$), 2.85 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$), 3.81 - 3.90 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.70 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$)

参考例 18

対応するフェノール誘導体を用いて参考例 17 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - ニトロフェノキシ]酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.58 (1H, br), 2.86 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.87 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$)

2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシフェノキシ]酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.40 - 1.50 (1H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$), 3.80 - 3.90 (5H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.70 - 6.85 (3H, m)

2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシフェノキシ]酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl₃) ppm:

10

20

30

40

50

1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.75 - 3.85 (5H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 6.37 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz)

2 - 2 - エトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ酢酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (1H, t, J = 6.3 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.83 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.65 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz)

参考例 19

2 - [2 - シアノ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ]酢酸エチル

3' - ブロモ - 4' - ヒドロキシフェニル酢酸 (1.26 g) のエタノール (10 ml) 溶液に濃硫酸 (50 μl) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、3' - ブロモ - 4' - ヒドロキシフェニル酢酸エチル (1.26 g) を得た。得られた 3' - ブロモ - 4' - ヒドロキシフェニル酢酸エチル (1.26 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (850 mg) およびベンジルブロミド (682 μl) を加え、60 で 3 時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、4' - ベンジルオキシ - 3' - ブロモフェニル酢酸エチル (1.72 g) を得た。水素化リチウムアルミニウム (201 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に氷冷撹拌下、4' - ベンジルオキシ - 3' - ブロモフェニル酢酸エチル (1.72 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、30 分間撹拌した。反応混合物に水および飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製し、4' - ベンジルオキシ - 3' - ブロモフェネチルアルコール (837 mg) を得た。

得られた 4' - ベンジルオキシ - 3' - ブロモフェネチルアルコール (782 mg) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に氷冷撹拌下、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (665 μl) およびクロロメチルメチルエーテル (232 μl) を加え、室温下に 6 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、ベンジル - 2 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシメトキシエチル) フェニル = エーテル (804 mg) を得た。ベンジル = 2 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシメトキシエチル) フェニル = エーテル (804 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、シアン化銅 (I) (458 mg) を加え、120 で 2 日間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) ベンゾニトリル (711 mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.83 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.26 (3H, s), 3.71 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 - 7.48 (7H, m)

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) ベンゾニトリル (711 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 30 分間撹拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、2 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) ベンゾニトリル (4 9 6 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

2 . 8 3 (2 H , t , $J = 6 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 2 9 (3 H , s) , 3 . 7 2 (2 H , t , $J = 6 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 6 1 (2 H , s) , 6 . 8 9 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 3 4 (1 H , dd , $J = 8 . 5 , 2 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 3 7 (1 H , d , $J = 2 . 1 \text{ Hz}$)

2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) ベンゾニトリル (4 9 6 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液に炭酸カリウム (4 3 5 m g) およびブromo酢酸エチル (2 9 2 μl) を加え、室温下に 2 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、2 - [2 - シアノ - 4 - (2 - メトキシメトキシエチル) フェノキシ] 酢酸エチル (6 1 9 m g) を得た。得られた 2 - [2 - シアノ - 4 - (2 - メトキシメトキシエチル) フェノキシ] 酢酸エチル (5 2 2 m g) のエタノール (5 m l) 溶液に濃塩酸 (2 0 μl) を加え、7 0 で 2 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、2 - [2 - シアノ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] 酢酸エチル (4 4 9 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 1 . 6 0 (1 H , br) , 2 . 8 2 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 8 4 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 7 4 (2 H , s) , 6 . 7 9 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 8 (1 H , dd , $J = 8 . 6 , 2 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 4 7 (1 H , d , $J = 2 . 1 \text{ Hz}$)

参考例 2 0

2 - [5 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシフェノキシ] 酢酸エチル

5 - クロロ - 2 - メトキシフェノール (4 8 8 m g) のアセトン (1 5 m l) 溶液に炭酸セシウム (1 . 2 0 g) およびブromo酢酸エチル (3 7 5 μl) を加え、室温下に 1 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 = 6 / 1) で精製し、2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) 酢酸エチル (5 7 2 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 6 7 (2 H , s) , 6 . 8 1 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 6 . 8 2 (1 H , d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) , 6 . 9 5 (1 H , dd , $J = 8 . 7 , 2 . 4 \text{ Hz}$)

2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) 酢酸エチル (6 0 6 m g) のトリフルオロ酢酸 (1 2 m l) 溶液に室温撹拌下、ヘキサメチレンテトラミン (3 8 2 m g) を加え、6 0 で 9 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 = 6 / 1) で精製し、2 - (5 - クロロ - 4 - ホルミル - 2 - メトキシフェノキシ) 酢酸エチル (3 5 4 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 1 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 7 6 (2 H , s) , 6 . 7 9 (1 H , s) , 7 . 4 3 (1 H , s) , 1 0 . 3 2 (1 H , s)

水素化ナトリウム (3 5 m g) のジメチルスルホキシド (6 m l) 溶液にヨウ化トリメチルスルホキシニウム (3 3 5 m g) を加え、室温、アルゴン雰囲気下に、3 0 分間撹拌した。反応混合物に室温撹拌下、2 - (5 - クロロ - 4 - ホルミル - 2 - メトキシフェノキシ) 酢酸エチル (3 4 6 m g) のジメチルスルホキシド (5 m l) 溶液を滴下し、5 0 分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウム

10

20

30

40

50

ムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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＝6／1）で精製し、2-（5-クロロ-2-メトキシ-4-オキシラニルフェノキシ）酢酸エチル（135 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=5.6, 2.6\text{ Hz}$), 3.17 (1H, dd, $J=5.6, 4.1\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.82 (1H, s)

2-（5-クロロ-2-メトキシ-4-オキシラニルフェノキシ）酢酸エチル（129 mg）の酢酸エチル（2.5 ml）溶液に10%パラジウム炭素（13 mg）を加え、室温、水素雰囲気下に3時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュ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）で精製し、2-〔5-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシフェノキシ〕酢酸エチル（86 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.35-1.45 (1H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.80-3.95 (5H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, s)

参考例 21

2-〔5-クロロ-2-エトキシ-4-（2-ヒドロキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル

2-〔2-エトキシ-4-（2-ヒドロキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル（1.15 g）の塩化メチレン（4.3 ml）溶液に室温撹拌下、tert-ブチルハイポクロライト（478 μl ）を加え、15分間撹拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム（542 mg）の水（5 ml）溶液を加え、室温下に10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。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させ、減圧下に溶媒を留去し、2-〔5-クロロ-2-エトキシ-4-（2-ヒドロキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル（1.28 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.87 (1H, s)

参考例 22

2-〔4-（2-ブromoエチル）-2-（トリフルオロメチル）フェノキシ〕酢酸エチル

2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-2-（トリフルオロメチル）フェノキシ〕酢酸エチル（224 mg）の塩化メチレン（2 ml）溶液にトリフェニルホスフィン（260 mg）および四臭化炭素（396 mg）を加え、室温下に30分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／ヘキサン＝1／1）で精製し、2-〔4-（2-ブromoエチル）-2-（トリフルオロメチル）フェノキシ〕酢酸エチル（178 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.71 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.5, 2.1\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$)

参考例 23

対応するヒドロキシエチル誘導体を用いて参考例 2 2 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - クロロフェノキシ } 酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 2 9 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 0 8 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 5 4 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 6 9 (2 H , s) , 6 . 8 0 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 0 4 (1 H , d d , $J = 8 . 4 , 2 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H , d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$)

2 - (4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ニトロフェノキシ) 酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 2 9 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 1 7 (2 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 5 6 (2 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 7 7 (2 H , s) , 6 . 9 5 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 8 (1 H , d d , $J = 8 . 6 , 2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 7 5 (1 H , d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$)

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - シアノフェノキシ } 酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 2 9 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 1 2 (2 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 5 3 (2 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 7 5 (2 H , s) , 6 . 8 1 (1 H , d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 3 6 (1 H , d d , $J = 8 . 7 , 2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 4 5 (1 H , d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$)

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ } 酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 2 1 (2 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 5 6 (2 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 4 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 6 5 (2 H , s) , 6 . 7 8 (1 H , s) , 6 . 8 3 (1 H , s)

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 3 - メトキシフェノキシ } 酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 0 9 (2 H , t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 3 . 5 2 (2 H , t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 6 0 (2 H , s) , 6 . 3 6 (1 H , d d , $J = 8 . 3 , 2 . 4 \text{ Hz}$) , 6 . 5 3 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 0 3 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$)

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 5 - クロロ - 2 - エトキシフェノキシ } 酢酸エチル

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 1 9 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 5 5 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 0 9 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 6 5 (2 H , s) , 6 . 7 8 (1 H , s) , 6 . 8 6 (1 H , s)

参考例 2 4

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - クロロ - 5 - メトキシフェノキシ } 酢酸エチル

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 3 - メトキシフェノキシ } 酢酸エチル (6 4 0 m g) の塩化メチレン (4 m l) 溶液に室温攪拌下、tert - ブチルハイポクロライト (2 5 1 μl) を加え、3 0 分間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム (5 0 4 m g) の水 (2 m l) 溶液を加え、室温下に 3 0 分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲル中圧液体クロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 1) で精製し、2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - クロロ - 5 - メトキシフェノキシ } 酢酸エチル (6 8 5 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 0 7 (2 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 5 1 (2 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H , q , $J =$

10

20

30

40

50

7.1 Hz), 4.69 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.15 (1H, s)

参考例 25

2 - { 4 - (2 - プロモエチル) - 2 - カルバモイルフェノキシ } 酢酸エチル

5 - ホルミルサリチル酸 (2.5 g) のメタノール (25 ml) 溶液に触媒量の濃硫酸を加え、加熱還流下に 17 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物を N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、炭酸カリウム (2.29 g) とベンジルブロミド (2.0 ml) を加え、60 で 1 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ

10

ユ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) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (3.78 g) を得た。
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.1 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 懸濁液に、室温撹拌下、1.56 モル濃度 n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (7.2 ml) を加えて 1 時間撹拌した。反応混合物を - 70 に冷却し、2 - ベンジルオキシ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (2.82 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を加え、徐々に室温まで昇温しながら 15 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュユ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) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - ビニル安息香酸メチル (2.63 g) を得た。

20

得られた 2 - ベンジルオキシ - 5 - ビニル安息香酸メチル (1.52 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に - 20 撹拌下、9 - ポラビシクロ [3.3.1] ノナン (726 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、室温下に 17.5 時間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.5 ml) と 30 % 過酸化水素水 (6.8 ml) を加え、室温下に 3 時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュユ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 / 2) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) 安息香酸メチル (1.30 g) を得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.83 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.85 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.91 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 - 7.55 (6H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz)

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) 安息香酸メチル (1.43 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に氷冷撹拌下、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 ml) とクロロメチルメチルエーテル (460 μl) を加え、室温下に 17 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュユ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 / 3) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) 安息香酸メチル (1.19 g) を得た。

40

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) 安息香酸メチル (1.34 g) のメタノール (15 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加え、加熱還流下に 40 分間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し 2 規定塩酸 (5.0 ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をヘキサン / ジエチルエーテル = 1 / 1 で結晶化させ、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) 安息香酸 (1.23 g) を得た。

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) 安息香酸 (900 mg) のテ

50

トラヒドロフラン (25 ml) 溶液に室温撹拌下、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (507 mg) を加え1時間撹拌した。反応混合物に28%アンモニア水 (3 ml) を加え、室温で30分間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をヘキサン/ジエチルエーテル = 1/1 で結晶化し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) ベンズアミド (700 mg) を得た。

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メトキシメトキシエチル) ベンズアミド (721 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に濃塩酸 (0.7 ml) を加え、加熱還流下に1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ取し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (519 mg) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.45 (1H, t, J = 5.8 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.80 - 3.95 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.71 (1H, br), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 - 7.50 (6H, m), 7.77 (1H, br), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz)

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (519 mg) の塩化メチレン (6 ml) 溶液にトリエチルアミン (290 μ l)、N, N - ジメチルアミノピリジン (24 mg)、p - トルエンスルホニルクロリド (400 mg) を順次加え、室温下に17時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル/塩化メチレン = 1/1) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - (p - トルエンスルホニルオキシ)エチル) ベンズアミド (627 mg) を得た。

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - (p - トルエンスルホニルオキシ)エチル) ベンズアミド (627 mg) をメタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (50%含水、169 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に1時間撹拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - (p - トルエンスルホニルオキシ)エチル) ベンズアミド (465 mg) を得た。

2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - (p - トルエンスルホニルオキシ)エチル) ベンズアミド (465 mg) のN, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に室温撹拌下、炭酸カリウム (193 mg) とブromo酢酸エチル (160 μ l) を加え、50 $^{\circ}$ で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物にジエチルエーテルを加え不溶物をろ取し、2 - (4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - カルバモイルフェノキシ)酢酸エチル (250 mg) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.57 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.73 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40 (1H, br)

参考例 26

2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド

4 - ヒドロキシフェネチルアルコール (4.28 g) の酢酸 (40 ml) 溶液に硝酸 (2.6 ml) を加え、室温下に40分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、4' - ヒドロキシ - 3' - ニトロフェネチルアルコール (5.38 g) を得た。

4'-ヒドロキシ-3'-ニトロフェネチルアルコール(6.00g)のアセトン(72.6ml)溶液に炭酸カリウム(7.52g)および2-ブromo N,N-ジメチルアセトアミド(4.25ml)を加え、室温下に20時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶かし、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、酢酸エチルより結晶化させ、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.77g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

1.60-1.75(1H, m), 2.85(2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.97(3H, s), 3.13(3H, s), 3.80-3.90(2H, m), 4.83(2H, s), 7.12(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=8.6, 2.2\text{ Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.66g)のエタノール(8.3ml)溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液(1.66ml)および10%パラジウム炭素(166mg)を加え、室温、水素雰囲気(5 kgf/cm²)下に20時間撹拌した。触媒をろ去し、減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体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=15/1)で精製し、2-[2-ジメチルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.98g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

2.75-2.85(8H, m), 2.99(3H, s), 3.10(3H, s), 3.75-3.90(2H, m), 4.75(2H, s), 6.70-6.85(3H, m)

参考例 27

2-[2-メトキシ-4-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]フェノキシ]酢酸エチル

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチル(1.53g)の塩化メチレン(30ml)溶液にトリエチルアミン(1.26ml)およびp-トルエンスルホニルクロリド(1.26g)を加え、室温下に24時間撹拌した。反応混合物を1規定塩酸および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体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=3/2)で精製し、2-[2-メトキシ-4-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]フェノキシ]酢酸エチル(2.04g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

1.29(3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.43(3H, s), 2.89(2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.80(3H, s), 4.19(2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.25(2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.64(2H, s), 6.55-6.65(2H, m), 6.70-6.75(1H, m), 7.25-7.35(2H, m), 7.65-7.70(2H, m)

参考例 28

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチルの代わりにN,N-ジメチル-2-[2-ジメチルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]アセトアミドを用いて参考例27と同様の方法により、以下の化合物を得た。

N,N-ジメチル-2-[2-ジメチルアミノ-4-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]フェノキシ]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

2.44(3H, s), 2.78(6H, s), 2.88(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.99(3H, s), 3.09(3H, s), 4.17(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.73(2H, s), 6.60-6.80(3H, m), 7.25-7.35(2H, m), 7.65-7.75(2H, m)

参考例 29

2 - { 4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - (ジメチルアミノカルボニル) フェノキシ } 酢酸エチル

2 - ベンジルオキシ - 5 - ビニル安息香酸メチル (1 . 9 5 g) のメタノール (1 0 m l) 溶液に室温攪拌下、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 . 6 m l) を加え、加熱還流下に 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 規定塩酸を加え酸性とした後、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をヘキサン / ジエチルエーテル混液 (2 / 1) で結晶化し、2 - ベンジルオキシ - 5 - ビニル安息香酸 (1 . 4 9 g) を得た。

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m :

5 . 1 9 (1 H , d , J = 1 1 . 0 H z) , 5 . 2 2 (2 H , s) , 5 . 7 4 (1 H , d , J = 1 7 . 7 H z) , 6 . 7 0 (1 H , d d , J = 1 7 . 7 , 1 1 . 0 H z) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 5 5 (5 H , m) , 7 . 6 0 (1 H , d d , J = 8 . 7 , 2 . 3 H z) , 7 . 7 2 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 1 2 . 7 (1 H , b r s)

10

2 - ベンジルオキシ - 5 - ビニル安息香酸 (6 0 7 m g) のベンゼン (1 0 m l) 溶液に塩化チオニル (3 5 0 μ l) と触媒量の N , N - ジメチルホルムアミドを加え、加熱還流下に 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をテトラヒドロフラン (5 m l) に溶かし、氷冷攪拌下に過剰量の 5 0 % ジメチルアミン水溶液を加えた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 / 塩化メチレン = 1 / 2 / 2) で精製し、2 - ベンジルオキシ - N , N - ジメチル - 5 - ビニルベンズアミド (5 4 8 m g) を得た。

20

^1H - NMR (CDCl₃) p p m :

2 . 8 6 (3 H , s) , 3 . 1 1 (3 H , s) , 5 . 1 2 (2 H , s) , 5 . 1 7 (1 H , d , J = 1 0 . 7 H z) , 5 . 6 2 (1 H , d , J = 1 7 . 8 H z) , 6 . 6 3 (1 H , d d , J = 1 7 . 8 , 1 0 . 7 H z) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 5 (7 H , m)

2 - ベンジルオキシ - N , N - ジメチル - 5 - ビニルベンズアミド (5 6 0 m g) のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液に - 2 0 、アルゴン雰囲気攪拌下に 9 - ボラビシクロ (3 . 3 . 1) ノナン (2 5 5 m g) のテトラヒドロフラン (8 m l) 溶液を滴下し、室温下に 1 4 . 5 時間攪拌した。氷冷攪拌下に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 0 m l) および 3 0 % 過酸化水素水 (2 . 4 m l) を加え、室温下に 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 / 塩化メチレン = 1 / 2 / 2 およびメタノール / ジエチルエーテル / 塩化メチレン = 1 / 1 0 / 1 0) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - N , N - ジメチルベンズアミド (3 0 0 m g) を得た。

30

^1H - NMR (CDCl₃) p p m :

2 . 7 0 - 2 . 9 0 (5 H , m) , 3 . 0 8 (3 H , s) , 3 . 6 5 - 3 . 8 5 (3 H , m) , 5 . 0 8 (2 H , s) , 6 . 8 0 - 6 . 9 5 (1 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 4 5 (7 H , m)

40

2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - N , N - ジメチルベンズアミド (3 0 0 m g) の塩化メチレン (5 m l) 溶液に室温攪拌下、四臭化炭素 (3 6 6 m g) およびトリフェニルホスフィン (2 8 9 m g) を加え、2 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュ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 / 2) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ブロモエチル) - N , N - ジメチルベンズアミド (1 2 4 m g) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) p p m :

2 . 8 6 (3 H , s) , 3 . 0 0 - 3 . 1 5 (2 H , m) , 3 . 1 1 (3 H , s) , 3 .

50

4.5 - 3.60 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 - 7.20 (2H, m), 7.25 - 7.40 (5H, m)

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブromoエチル)-N,N-ジメチルベンズアミド(100 mg)のメタノール(3 ml)溶液に10%パラジウム炭素(30 mg)を加え、室温、水素雰囲気下に15分間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶かし、炭酸カリウム(42 mg)およびブromo酢酸エチル(34 μ l)を加え、室温下に16時間撹拌した。反応混合物を希塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテル-酢酸エチル混液(4/1)で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/ジエチルエーテル=1/1)で精製し、2-[4-(2-ブromoエチル)-2-(ジメチルアミノカルボニル)フェノキシ]酢酸エチル(72 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.28 (3H, t, J = 6.3 Hz), 2.92 (3H, s), 3.05 - 3.15 (5H, m), 3.45 - 3.60 (2H, m), 4.24 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.63 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 - 7.20 (2H, m)

実施例 1

2-[2-ブromo-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル(化合物 1)

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール(475 mg)、2-[2-ブromo-4-(2-ブromoエチル)フェノキシ]酢酸エチル(520 mg)およびモレキュラシーブス4Aパウダー(1.42 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(4.7 ml)懸濁液を室温下に2日間撹拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体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=10/1)で精製し、2-[2-ブromo-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル(356 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) ppm:

0.80 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.15 - 1.30 (4H, m), 2.40 - 2.80 (5H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.35 - 4.45 (1H, m), 4.80 - 4.90 (3H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 - 7.15 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.13 (1H, br)

比旋光度: [α]_D²⁵ = -5.6° (c = 0.82, 酢酸)

実施例 2

対応するフェノキシ酢酸誘導体を用いて実施例 1 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

2-[2-クロロ-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル(化合物 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.60 - 2.85 (4H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.47 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.69 (2H, s), 6.64 - 6.75 (3H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.1 Hz)

2-[2,6-ジクロロ-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸メチル(

化合物 3)¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.60 - 3.05 (5H, m), 3.87 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.63 (2H, s), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 - 7.15 (4H, m)

2 - { 2, 5 - ジクロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (

化合物 4)¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

0.96 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.70 - 3.05 (5H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.68 (2H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, s)

2 - { 2 - フルオロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (化

物 5)¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

0.80 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.15 - 1.30 (4H, m), 2.40 - 2.80 (5H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.35 - 4.45 (1H, m), 4.80 - 4.90 (3H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 - 7.10 (5H, m), 9.16 (1H, br)

比旋光度 : [α]_D²⁴ = - 7.2° (c = 0.50, 酢酸)

2 - { 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } - 2 - メトキシフェノキシ } 酢酸エチル (化

物 6)¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

0.81 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.10 - 1.40 (4H, m), 2.40 - 2.80 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.30 - 4.50 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.70 - 4.90 (1H, m), 6.55 - 6.90 (5H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.15 (1H, br)

比旋光度 : [α]_D²⁵ = - 7.5° (c = 0.67, 酢酸)

2 - { 2 - エトキシ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (化

物 7)¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

0.81 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.50 - 2.80 (5H, m), 4.00 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.39 (1H, br s), 4.69 (2H, s), 4.87 (1H, br s), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.18 (1H, br)

2 - { 2 - ベンジルオキシ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (

化合物 8)¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.50 - 2.80 (4H, m), 2.85 - 2.95 (1H, m), 4.26 (2H, q,

10

20

30

40

50

$J = 7.1 \text{ Hz}$), $4.32 (1 \text{ H}, d, J = 6.9 \text{ Hz})$, $4.73 (2 \text{ H}, s)$, $5.12 (2 \text{ H}, s)$, $6.57 (1 \text{ H}, dd, J = 8.2, 2.0 \text{ Hz})$, $6.71 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$, $6.79 (1 \text{ H}, d, J = 8.2 \text{ Hz})$, $6.81 (1 \text{ H}, d, J = 2.0 \text{ Hz})$, $7.05 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$, $7.30 - 7.55 (5 \text{ H}, m)$

2 - [5 - クロロ - 4 - [2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ]エチル] - 2 - メトキシフェノキシ]酢酸エチル (化合物 9)

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$0.98 (3 \text{ H}, d, J = 6.4 \text{ Hz})$, $1.33 (3 \text{ H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$, $2.70 - 3.05 (5 \text{ H}, m)$, $3.81 (3 \text{ H}, s)$, $4.32 (2 \text{ H}, q, J = 7.1 \text{ Hz})$, $4.50 (1 \text{ H}, d, J = 5.8 \text{ Hz})$, $4.60 - 4.70 (2 \text{ H}, m)$, $6.62 (1 \text{ H}, s)$, $6.72 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$, $6.75 (1 \text{ H}, s)$, $7.08 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -10.5^\circ (c = 0.21, \text{酢酸})$

2 - [4 - [2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ]エチル] - 2 - メチルフェノキシ]酢酸エチル (化合物 10)

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$1.00 (3 \text{ H}, d, J = 6.4 \text{ Hz})$, $1.34 (3 \text{ H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$, $2.22 (3 \text{ H}, s)$, $2.55 - 2.80 (4 \text{ H}, m)$, $2.90 - 3.05 (1 \text{ H}, m)$, $4.32 (2 \text{ H}, q, J = 7.1 \text{ Hz})$, $4.45 (1 \text{ H}, d, J = 5.9 \text{ Hz})$, $4.64 (2 \text{ H}, s)$, $6.52 (1 \text{ H}, d, J = 8.9 \text{ Hz})$, $6.67 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$, $6.80 - 6.90 (2 \text{ H}, m)$, $7.02 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$

2 - [2 - エチル - 4 - [2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物 11)

$^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6) \text{ ppm}:$

$0.81 (3 \text{ H}, d, J = 6.4 \text{ Hz})$, $1.13 (3 \text{ H}, t, J = 7.5 \text{ Hz})$, $1.21 (3 \text{ H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$, $2.45 - 2.80 (7 \text{ H}, m)$, $4.16 (2 \text{ H}, q, J = 7.1 \text{ Hz})$, $4.40 (1 \text{ H}, d, J = 4.4 \text{ Hz})$, $4.74 (2 \text{ H}, s)$, $4.86 (1 \text{ H}, br)$, $6.60 - 6.75 (3 \text{ H}, m)$, $6.89 (1 \text{ H}, dd, J = 8.3, 2.0 \text{ Hz})$, $6.95 (1 \text{ H}, d, J = 2.0 \text{ Hz})$, $7.06 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$, $9.18 (1 \text{ H}, br)$

2 - [4 - [2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ]エチル] - 2, 5 - ジメチルフェノキシ]酢酸エチル (化合物 12)

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$0.98 (3 \text{ H}, d, J = 6.4 \text{ Hz})$, $1.34 (3 \text{ H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$, $2.18 (3 \text{ H}, s)$, $2.22 (3 \text{ H}, s)$, $2.60 - 3.00 (5 \text{ H}, m)$, $4.31 (2 \text{ H}, q, J = 7.1 \text{ Hz})$, $4.49 (1 \text{ H}, d, J = 5.6 \text{ Hz})$, $4.62 (2 \text{ H}, s)$, $6.41 (1 \text{ H}, s)$, $6.69 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$, $6.78 (1 \text{ H}, s)$, $7.05 (2 \text{ H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$

2 - [4 - [2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ]エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸エチル (化合物 13)

$^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6 - \text{D}_2\text{O}) \text{ ppm}:$

$0.95 (3 \text{ H}, d, J = 6.6 \text{ Hz})$, $1.21 (3 \text{ H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$, $2.85 - 3.05 (2 \text{ H}, m)$, $3.10 - 3.40 (3 \text{ H}, m)$, $4.17 (2 \text{ H}, q,$

10

20

30

40

50

$J = 7.1 \text{ Hz}$), $4.90 - 5.00$ (3H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, s)

2 - [2 - シアノ - 4 - [2 - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸エチル (化合物 14)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.01 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), $2.60 - 2.85$ (4H, m), $2.90 - 3.05$ (1H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.46 (1H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 4.75 (2H, s), $6.67 - 6.76$ (3H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$)

2 - [4 - [2 - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2 - ニトロフェノキシ] 酢酸エチル (化合物 15)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm :

0.94 (3H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 1.20 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), $2.90 - 3.05$ (2H, m), $3.10 - 3.40$ (3H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), $4.90 - 5.05$ (3H, m), 5.86 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.45 (1H, br), 9.37 (1H, s)

2 - [2 - カルバモイル - 4 - [2 - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸エチル (化合物 16)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm :

0.81 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.24 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), $2.60 - 2.85$ (5H, m), 4.21 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), $4.40 - 4.50$ (1H, m), $4.85 - 5.05$ (3H, m), 6.61 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, br s), 7.75 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, br s), 9.20 (1H, br)

2 - [2 - ホルミルアミノ - 4 - [2 - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸エチル 臭化水素酸塩 (化合物 17)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm :

$0.85 - 1.30$ (6H, m), $2.80 - 3.30$ (4H, m), $3.30 - 4.00$ (1H, m), $4.00 - 4.65$ (2H, m), $4.80 - 5.05$ (2H, m), $5.20 - 5.40$ (1H, m), $5.80 - 6.10$ (1H, br), $6.60 - 10.80$ (12H, m)

N, N - ジメチル - 2 - [2 - ジメチルアミノ - 4 - [2 - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] アセトアミド (化合物 18)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm :

0.80 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.25 (1H, br), $2.45 - 2.80$ (11H, m), 2.85 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.50 (1H, br), 4.74 (2H, s), 4.85 (1H, br), $6.55 - 6.70$ (5H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 9.20 (1H, br)

2 - [2 - クロロ - 4 - [2 - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシフェニル) - 1 - メチルエチル} アミノ} エチル} - 5 - メトキシフェノキシ} 酢酸エチル (化合物 19)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

0.92 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.60 - 3.00 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.53 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$), 4.69 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

2 - { 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル} アミノ} エチル} フェノキシ} 酢酸エチル (化合物 20)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

0.97 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.43 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.70 - 3.05 (5H, m), 3.90 - 4.05 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.51 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.55 - 4.75 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -6.8^\circ$ ($c = 1.00$, 酢酸)

2 - { 2 - (ジメチルアミノカルボニル) - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル} アミノ} エチル} フェノキシ} 酢酸エチル (化合物 21)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ ppm:

1.12 (3H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.25 - 3.50 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.85 - 5.10 (2H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.15 - 7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2.2 Hz)

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル} アミノ} エチル} - 5 - メチルフェノキシ} 酢酸エチル (化合物 22)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

0.97 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.21 (3H, s), 2.50 - 3.00 (5H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.53 (1H, d, $J = 5.3\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.73 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

2 - { 2, 5 - ジフルオロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル} アミノ} エチル} フェノキシ} 酢酸エチル (化合物 23)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

0.97 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.60 - 3.00 (5H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.50 (1H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 10.4$, 7.0 Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J = 11.4$, 6.9 Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)

実施例 3

2 - { 2 - ブロモ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル} アミノ} エチル} フェノキシ} 酢酸 (化合物 24)

10

20

30

40

50

2 - { 2 - ブロモ - 4 - { 2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (3 2 7 m g) のエタノール (3 . 3 m l) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 4 5 m l) を加え、室温下に 1 5 時間撹拌した。氷冷撹拌下に 1 規定塩酸 (1 . 4 5 m l) を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加え不溶物をろ取し、2 - { 2 - ブロモ - 4 - { 2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (8 8 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) p p m :

0 . 9 0 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 2 . 5 0 - 2 . 7 5 (2 H , m) , 2 . 9 0 - 3 . 4 0 (3 H , m) , 4 . 4 6 (2 H , s) , 5 . 0 0 - 5 . 1 0 (1 H , m) , 6 . 6 5 - 6 . 9 0 (4 H , m) , 7 . 1 4 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 3 6 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 9 . 3 5 (2 H , b r)

比旋光度 : [α] $D^{32} = 8 . 3 ^\circ$ (c = 0 . 6 3 , 酢酸)

実施例 4

対応するフェノキシ酢酸エステル誘導体を用いて実施例 3 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 2 5)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 + D_2O) p p m :

0 . 9 3 (3 H , d , J = 6 . 7 H z) , 2 . 6 8 - 2 . 8 2 (2 H , m) , 3 . 0 0 - 3 . 1 7 (2 H , m) , 3 . 2 6 - 3 . 3 5 (1 H , m) , 4 . 4 7 (2 H , s) , 5 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 6 . 7 5 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 6 . 8 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 9 1 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 1 H z) , 7 . 1 7 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 2 6 (1 H , d , J = 2 . 1 H z)

比旋光度 : [α] $D^{32} = - 5 . 7 ^\circ$ (c = 1 . 0 1 , 酢酸)

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 4 - { 2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 2 6)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) p p m :

0 . 8 8 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 2 . 6 0 - 2 . 8 0 (2 H , m) , 2 . 9 5 - 3 . 2 0 (3 H , m) , 4 . 4 0 - 4 . 5 5 (2 H , m) , 4 . 8 5 - 5 . 0 0 (1 H , m) , 6 . 7 1 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 3 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 2 4 (2 H , s) , 9 . 4 0 (1 H , b r)

比旋光度 : [α] $D^{30} = - 1 7 . 2 ^\circ$ (c = 0 . 5 0 , DMSO)

2 - { 2 , 5 - ジクロロ - 4 - { 2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 2 7)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) p p m :

0 . 8 6 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 2 . 3 0 - 2 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 8 5 - 3 . 0 5 (2 H , m) , 3 . 1 5 - 3 . 3 5 (1 H , m) , 4 . 4 5 - 4 . 6 0 (2 H , m) , 5 . 1 7 (1 H , b r s) , 6 . 7 2 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 9 1 (1 H , s) , 7 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 9 (1 H , s) , 9 . 3 3 (1 H , b r)

比旋光度 : [α] $D^{31} = - 1 3 . 1 ^\circ$ (c = 1 . 0 0 , 1 規定塩酸)

2 - { 2 - フルオロ - 4 - { 2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 2 8)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) p p m :

0 . 8 9 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 2 . 4 0 - 2 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 9 0 - 3 . 1 0 (2 H , m) , 3 . 1 5 - 3 . 3 0 (1 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 5 5 (3 H ,

10

20

30

40

50

m), 5.11 (1H, br s), 6.55 - 6.65 (1H, m), 6.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 12.6, 1.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.36 (2H, br)

比旋光度: [α]_D³² = -8.2° (c = 1.49, 酢酸)

2 - { 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } - 2 - メトキシフェノキシ } 酢酸 (化合物 29)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.40 - 3.30 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.07 (1H, br), 6.38 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.60 - 6.80 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.40 (2H, br)

比旋光度: [α]_D³² = -11.0° (c = 0.51, 酢酸)

2 - { 2 - エトキシ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 30)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.50 - 3.15 (5H, m), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, s), 4.85 (1H, br), 6.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.65 - 6.75 (3H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.60 (1H, br) 比旋光度: [α]_D³² = -8.0° (c = 0.20, 酢酸)

2 - { 2 - ベンジルオキシ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 31)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.55 - 2.75 (2H, m), 2.85 - 3.10 (2H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.00 - 5.15 (3H, m), 6.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 - 7.55 (5H, m), 9.40 (2H, br)

比旋光度: [α]_D³² = -3.5° (c = 0.17, 酢酸)

2 - { 5 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } - 2 - メトキシフェノキシ } 酢酸 (化合物 32)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.30 - 3.50 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.40 - 4.55 (2H, m), 5.10 (1H, br s), 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.35 (2H, br)

比旋光度: [α]_D³⁰ = -16.8° (c = 0.25, DMSO)

2 - { 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } - 2 - メチルフェノキシ } 酢酸 (化合物 33)

¹H - NMR (DMSO - d₆ - D₂O) ppm:

0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.19 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.07 - 3.22 (2H, m), 3.30 - 3.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.99 (1H, br s), 6.70 - 6.82 (3H, m)

10

20

30

40

50

), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz)

比旋光度: [α]_D³² = -4.6° (c = 1.01, 酢酸)

2 - [2 - エチル - 4 - {[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物34)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.50 - 2.70 (4H, m), 2.80 - 3.00 (2H, m), 3.05 - 3.20 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.96 (1H, br s), 6.55 - 6.75 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.50 (2H, br)

10

比旋光度: [α]_D²⁵ = -8.7° (c = 1.04, 酢酸)

2 - [4 - {2 - {[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル} - 2, 5 - ジメチルフェノキシ]酢酸 (化合物35)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.88 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.82 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.30 - 2.50 (2H, m), 2.75 - 2.95 (2H, m), 3.20 - 3.40 (1H, m), 4.30 - 4.50 (2H, m), 5.13 (1H, br s), 6.46 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz)

20

比旋光度: [α]_D³² = -30.5° (c = 0.61, DMSO)

2 - [4 - {2 - {[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル} - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸塩酸塩 (化合物36)

¹H - NMR (DMSO - d₆ - D₂O) ppm:

0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.90 - 3.45 (5H, m), 4.79 (2H, s), 4.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 - 7.55 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz)

30

比旋光度: [α]_D³² = -5.7° (c = 1.01, 酢酸)

2 - [2 - シアノ - 4 - {2 {[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物37)

¹H - NMR (DMSO - d₆ + D₂O) ppm:

0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.60 - 2.80 (2H, m), 3.00 - 3.35 (3H, m), 4.49 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, s)

比旋光度: [α]_D³² = -5.7° (c = 1.05, 酢酸)

40

2 - [4 - {2 - {[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル} - 2 - ニトロフェノキシ]酢酸 (化合物38)

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.90 - 3.05 (2H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 4.85 (2H, s), 5.05 - 5.15 (1H, m), 6.05 (1H, br), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.90 (1H, br), 9.40 (1H, br)

比旋光度: [α]_D²⁵ = -4.4° (c = 0.63, 1 規定塩酸)

50

2 - { 2 - カルバモイル - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 39)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm :

0 . 87 (3 H , d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 2 . 60 - 2 . 90 (5 H , m) , 4 . 33 (2 H , s) , 4 . 47 (1 H , br s) , 5 . 10 (1 H , br) , 6 . 65 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 6 . 92 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 01 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 05 - 7 . 20 (2 H , m) , 7 . 22 (1 H , br s) , 7 . 56 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) , 9 . 54 (1 H , br s)

2 - { 2 - ホルミルアミノ - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (化合物 40)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm :

0 . 80 - 1 . 00 (3 H , m) , 2 . 50 - 4 . 00 (5 H , m) , 4 . 20 - 5 . 40 (3 H , m) , 6 . 60 - 8 . 70 (8 H , m)

比旋光度 : [α]_D²⁵ = - 9 . 6 ° ($c = 0 . 25$, 酢酸)

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } - 5 - メトキシフェノキシ } 酢酸 (化合物 41)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm :

0 . 88 (3 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) , 2 . 30 - 2 . 60 (2 H , m) , 2 . 80 - 2 . 95 (2 H , m) , 3 . 15 - 3 . 30 (1 H , m) , 3 . 67 (3 H , s) , 4 . 45 - 4 . 60 (2 H , m) , 5 . 09 (1 H , br s) , 6 . 53 (1 H , s) , 6 . 72 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 6 . 98 (1 H , s) , 7 . 15 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$)

比旋光度 : [α]_D³¹ = - 6 . 8 ° ($c = 1 . 00$, 酢酸)

2 - { 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 42)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm :

0 . 87 (3 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) , 1 . 34 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 2 . 30 - 2 . 65 (2 H , m) , 2 . 80 - 2 . 95 (2 H , m) , 3 . 15 - 3 . 30 (1 H , m) , 3 . 98 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 30 - 4 . 50 (2 H , m) , 5 . 13 (1 H , br s) , 6 . 67 (1 H , s) , 6 . 68 (1 H , s) , 6 . 72 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 15 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 9 . 37 (1 H , br)

比旋光度 : [α]_D³⁰ = - 7 . 2 ° ($c = 1 . 10$, 1 規定塩酸)

2 - { 2 - (ジメチルアミノカルボニル) - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸 (化合物 43)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm :

0 . 96 (3 H , d , $J = 6 . 7 \text{ Hz}$) , 2 . 81 (3 H , s) , 2 . 90 - 3 . 05 (5 H , m) , 3 . 15 - 3 . 65 (3 H , m) , 4 . 70 - 4 . 90 (2 H , m) , 5 . 05 (1 H , br s) , 5 . 90 (1 H , br) , 6 . 76 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 6 . 85 - 6 . 95 (1 H , m) , 7 . 10 - 7 . 30 (4 H , m) , 8 . 72 (2 H , br) , 9 . 36 (1 H , br) , 13 . 00 (1 H , br)

比旋光度 : [α]_D²⁵ = - 2 . 7 ° ($c = 0 . 37$, 酢酸)

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } - 5 - メチルフェノキシ } 酢酸 (化合物 44)

10

20

30

40

50

^1H -NMR (DMSO- d_6) ppm:

0.88 (3H, d, $J = 6.63\text{ Hz}$), 1.78 (3H, s), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.40 - 2.50 (1H, m), 2.85 - 3.00 (2H, m), 3.20 - 3.50 (1H, m), 4.40 - 4.50 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J = 8.47\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.47\text{ Hz}$), 9.33 (1H, br s)

2 - [2, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸 (化合物 45)

^1H -NMR (DMSO- d_6) ppm:

0.87 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.25 - 2.60 (2H, m), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 4.45 - 4.60 (2H, m), 5.12 (1H, br s), 6.72 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J = 11.4, 7.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J = 11.8, 7.2\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 9.30 (1H, br s)

実施例 5

2 - [2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸 (化合物 46)

2 - [2 - ベンジルオキシ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸 (97 mg) の酢酸 (4 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水) (30 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 50 分間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えて不溶物をろ取し、2 - [2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸 (77 mg) を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) ppm:

0.93 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.75 - 2.90 (2H, m), 3.05 - 3.50 (3H, m), 4.12 (2H, s), 5.00 (1H, br s), 6.05 (1H, br s), 6.51 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$), 6.74 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.90 (1H, br s), 9.45 (1H, br s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -3.7^\circ$ ($c = 0.27$, 酢酸)

実施例 6

2 - [2 - ジメチルアミノ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸 (化合物 47)

N, N - ジメチル - 2 - [2 - ジメチルアミノ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] アセトアミド (503 mg) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) に溶かし、室温下に 20 時間攪拌した。氷冷攪拌下に 1 規定塩酸 (6.0 ml) を加えた後、反応混合物をイオン交換樹脂 (日本練水株式会社、ダイヤイオン HP - 20) を充填した中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/メタノール = 1/0 ~ 1/1) で精製し、2 - [2 - ジメチルアミノ - 4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸 (330 mg) を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) ppm:

0.89 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.50 - 2.75 (8H, m), 2.85 - 3.05 (2H, m), 3.15 - 3.25 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.

10

20

30

40

50

0.5 (1H, br s), 6.40 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -10.9^\circ$ (c = 1.06, 酢酸)

実施例 7

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル塩酸塩 (化合物 48)

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (390 mg) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に室温攪拌下、4 規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (500 μ l) を加え 15 分間攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテルを加え不溶物をろ取し、2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル塩酸塩 (400 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90 - 3.05 (2H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.90 (2H, s), 5.08 (1H, br s), 5.90 - 6.00 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 - 7.20 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.85 (2H, br), 9.41 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -10.3^\circ$ (c = 1.00, エタノール)

実施例 8

2 - { 2, 5 - ジクロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル塩酸塩 (化合物 49)

対応するフェノキシ酢酸誘導体を用いて、実施例 7 と同様にして 2 - { 2, 5 - ジクロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.00 - 3.45 (5H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 5.07 (1H, br s), 5.97 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.85 (2H, br), 9.41 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -7.1^\circ$ (c = 1.04, エタノール)

実施例 9

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチルメタンスルホン酸塩 (化合物 50)

2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル (770 mg) のエタノール (4 ml) 溶液に室温攪拌下、メタンスルホン酸 (79 μ l) を加え 30 分間攪拌後、析出物をろ取し、2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチルメタンスルホン酸塩 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (3H, s), 2.85 - 3.00 (2H, m), 3.10 - 3.42 (3H, m)

, 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.90 (2H, s), 5.00 (1H, m), 5.95 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 8.39 - 8.65 (2H, m), 9.39 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.8^\circ$ (c = 1.05, メタノール)

試験例 1

3 - アドレナリン受容体刺激作用測定試験

雄性フェレット(体重 1100 ~ 1400 g)の膀胱を摘出し、長さ約 10 mm、幅約 2 mmの膀胱平滑筋標本を作製して Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37 で 95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気した Krebs - Henseleit 液中に懸垂し 1 gの負荷をかけた。膀胱静止時張力は張力トランスデューサーを介して等尺性に導出して記録した。被験化合物は約 5 分毎に累積的に Magnus 管内に加えた。薬効評価は、被験化合物処置前の膀胱平滑筋の張力を 100%、フォルスコリン 10^{-5} M 処置後の最大弛緩時張力を 0%とし、50%弛緩させるときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として評価した。その結果は表 1 に示すとおりである。

[表 1]

化合物 No.	EC_{50} 値 (M)
24	3.1×10^{-9}
25	4.2×10^{-9}
26	1.7×10^{-6}
27	1.9×10^{-9}
28	1.9×10^{-8}
29	9.8×10^{-9}
30	6.8×10^{-8}
31	1.1×10^{-8}
33	1.6×10^{-8}
35	1.0×10^{-8}
36	1.3×10^{-7}
37	5.3×10^{-9}
38	1.6×10^{-6}
40	4.1×10^{-8}
43	3.4×10^{-7}
46	6.5×10^{-9}
47	6.3×10^{-6}
48	7.4×10^{-9}
49	7.2×10^{-10}
(R,R)-BRL-37344	1.6×10^{-6}

試験例 2

1 - アドレナリン受容体刺激作用測定試験

SD系雄性ラット(体重 250 ~ 400 g)の心房を摘出し、Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37 で 95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気した Krebs - Henseleit 液中に懸垂し、0.5 gの負荷をかけた。心収縮力を張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、瞬時心拍計を介して心拍数を記録し、被験

化合物を累積的に添加した。薬効はイソプロテレノール 10^{-8} Mでの毎分の心拍数増加を100%として、毎分の心拍数を50%増加させるときの被験化合物濃度をEC₅₀値として評価した。その結果は表2に示すとおりである。

[表2]

化合物 No.	EC ₅₀ 値 (M)
24	$>10^{-4}$
25	7.0×10^{-5}
26	$>10^{-4}$
27	4.9×10^{-5}
28	3.0×10^{-5}
29	$>10^{-4}$
30	$>10^{-4}$
31	$>10^{-4}$
33	3.1×10^{-5}
35	3.8×10^{-5}
36	$>10^{-4}$
37	3.3×10^{-5}
38	5.8×10^{-5}
40	3.5×10^{-5}
43	5.8×10^{-5}
46	2.1×10^{-5}
47	$>10^{-4}$
48	1.7×10^{-5}
49	6.8×10^{-5}
(R,R)-BRL-37344	2.7×10^{-7}

試験例3

2 - アドレナリン受容体刺激作用測定試験

SD系妊娠ラット（妊娠21日目）の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて、縦走筋方向に幅約5mm、長さ約15mmの標本を作成し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したLocke-Ringer液中に懸垂し、0.5gの負荷をかけた。子宮自動運動は、張力トランスデューサーを介して等尺性に導出して記録した。被験化合物は5分毎に累積的にMagnus管内に添加した。薬効評価は、被験化合物の添加前5分間の子宮収縮高の和を100%として、各濃度での被験化合物添加後5分間の子宮収縮高の和と比較し、50%抑制する被験化合物濃度をEC₅₀値として評価した。その結果は表3に示すとおりである。

〔表 3〕

化合物 No.	EC ₅₀ 値 (M)
24	1.0×10^{-5}
25	1.4×10^{-5}
26	1.4×10^{-6}
27	4.9×10^{-7}
28	1.8×10^{-5}
29	3.9×10^{-5}
30	2.5×10^{-5}
31	1.9×10^{-6}
33	1.3×10^{-5}
35	1.8×10^{-6}
36	2.0×10^{-5}
37	7.6×10^{-6}
38	2.6×10^{-6}
40	1.0×10^{-5}
43	5.3×10^{-5}
46	2.1×10^{-7}
47	1.7×10^{-5}
48	5.2×10^{-7}
49	6.1×10^{-5}
(R,R)-BRL-37344	9.0×10^{-9}

試験例 4

急性毒性試験

4 週齢の I C R 系雄性ラットに、2 - { 2 - クロロ - 4 - { 2 - { { (1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル } アミノ } エチル } フェノキシ } 酢酸エチル塩酸塩 2 g / k g を経口投与した後、経時的に 2 4 時間観察したところ、死亡例は観察されなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/215	(2006.01)	A 6 1 K 31/215

(72)発明者 村仲 秀幸
長野県南安曇郡豊科町大字南穂高 1 4 8 - 1 ラスカサス安曇野 3 0 5

(72)発明者 佐藤 正明
長野県南安曇郡梓川村大字梓 5 0 5 5 - 7 6

(72)発明者 赤羽 増夫
長野県松本市里山辺 1 6 8 6 - 7

審査官 関 美祝

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 1 3 3 3 3 (W O , A 1)
国際公開第 9 9 / 0 5 0 9 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 217/60
C07C 255/59
C07C 235/60
C07C 233/43
C07C 235/06
A61K 31/215
A61K 31/195
CA(STN)
REGISTRY(STN)