

(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
2013 年 5 月 10 日(10.05.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/065835 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/16 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) C07D 307/79 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/078516

(22) 国際出願日: 2012 年 11 月 2 日(02.11.2012)

(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 2011-242363 2011 年 11 月 4 日(04.11.2011) JP
特願 2012-159862 2012 年 7 月 18 日(18.07.2012) JP

(71) 出願人: 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)
[JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5
番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 中川 忠清(NAKAGAWA Tadakiyo); 〒
2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 松本 佳代
(MATSUMOTO Kayo); 〒2108681 神奈川県川崎市
川崎区鈴木町 1 - 1 味の素製薬株式会社内
Kanagawa (JP). 竹下 亘(TAKESHITA Sen); 〒
2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 吉田 智美
(YOSHIDA Tomomi); 〒2108681 神奈川県川崎市川
崎区鈴木町 1 - 1 味の素製薬株式会社内

Kanagawa (JP). 徳増 宗孝(TOKUMASU Munetaka);
〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 井上 裕規
(INOUE Hiroki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区
鈴木町 1 - 1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa
(JP). 小林 香織(KOBAYASHI Kaori); 〒2108681 神
奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素製薬
株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 辻居 幸一, 外(TSUJII Koichi et al.); 〒
1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号
新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo
(JP).

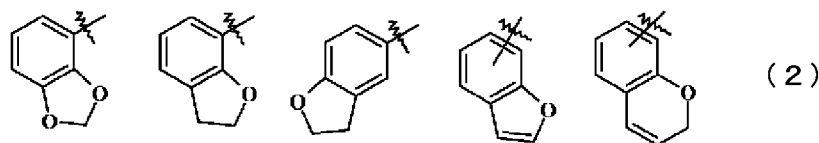
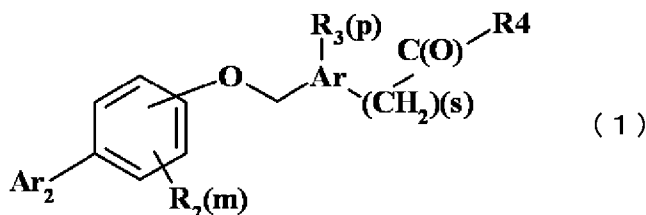
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療用医薬組成物



(57) Abstract: A compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This novel compound has an ability of activating a glycogen synthase, but rarely activates a receptor, i.e., a PPAR, and is highly safe. (In the formula, Ar represents an aromatic carbon ring or a heterocyclic ring; and Ar₂ represents any one of the below-mentioned rings or the like.)

(57) 要約: 下記一般式(I)で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。この新規化合物は、グリコーゲンシンターゼ活性化能を有するが、受容体 PPAR が活性化されることが少なく安全性が高い。(式中、A r は、芳香族炭素環又は複素環であり; A r₂ は、以下の環などで表される。



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 糖尿病治療用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、グリコーゲンシンターゼ活性化作用を有する新規化合物及び該化合物を含有する糖尿病治療用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、現代人にとって重要な病気であり、糖尿病の発生率は近年上昇傾向にある。糖尿病の発生のメカニズムにより多くの糖尿病治療薬が開発され、実際に使用されている。例えば、インスリン感受性増強剤、 α -グリコシダーゼ阻害剤、インスリン分泌促進剤、インスリン製剤などが1種又は2種以上組み合わせて使用されている。

このような状況下において、前記従来の糖尿病治療薬とは異なる新しいメカニズムであるグリコーゲンシンターゼを活性化させることによって、糖尿病を治療しようとする技術が開発されている。具体的には、グリコーゲンシンターゼを活性化できる化合物として、ピアリールオキシメチルアレーンカルボン酸が提案されている（特許文献1～9）。

一方、新規な医薬的活性化化合物については、病気治療についての所期の効果に加えて、副作用がないことなどの安全性が求められており、薬物の安全性評価として、ペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)について検討することが提案されている（非特許文献1）。これは、ラットなどの動物実験において、ある種の薬物投与によって肝肥大、肝内酵素の顕著な誘導、その薬物の長期投与によって肝癌が発生し、その変化の特徴は肝細胞内小器官ペルオキシソームの顕著な増殖である。薬物－肝ペルオキシソーム増殖－発肝癌の機構には、ペルオキシソーム増殖薬（PP）により活性化される受容体PPAR、とくにそのサブファミリーであるPPAR α が関与していることが明らかになっており、この現象は医薬品開発段階において、薬物の安全性評価（特に発癌性評価）において注目

されているものである。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：WO 2005/000781
特許文献2：WO 2006/058648
特許文献3：WO 2011/057956
特許文献4：WO 2011/057959
特許文献5：WO 2011/057993
特許文献6：WO 2011/058122
特許文献7：WO 2011/058154
特許文献8：WO 2011/067174
特許文献9：WO 2011/067266

非特許文献

- [0004] 非特許文献1：医学のあゆみ Vol. 220, No.1 (2007) pp.75-80

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明は、グリコーゲンシンターゼ活性化能を有するが、受容体PPARが活性化されることが少なく安全性の高い新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記化合物を含有する糖尿病治療用医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記化合物を含有するグリコーゲンシンターゼ活性化剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

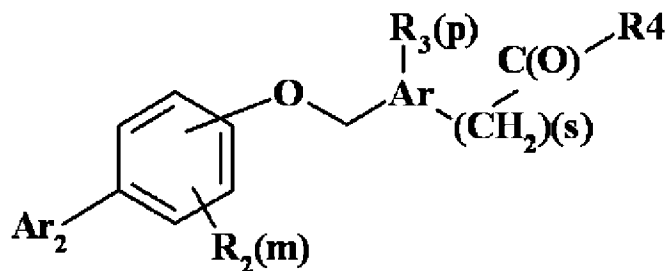
- [0006] 本発明は、特許文献1～9に記載のピアリールオキシメチルアレーンカル

ボン酸化合物におけるビアリール環に着目し、末端に位置するフェニル基に、酸素原子、硫黄原子や窒素原子などを環の構成原子とする5員環又は6員環を融合させた融合複素環に変更などすると、上記課題を効率的に解決できるとの知見に基づいてなされたものである。

すなわち、本発明は、下記一般式(I)で表される化合物、又はその医薬上許容される塩を提供する。

一般式(I):

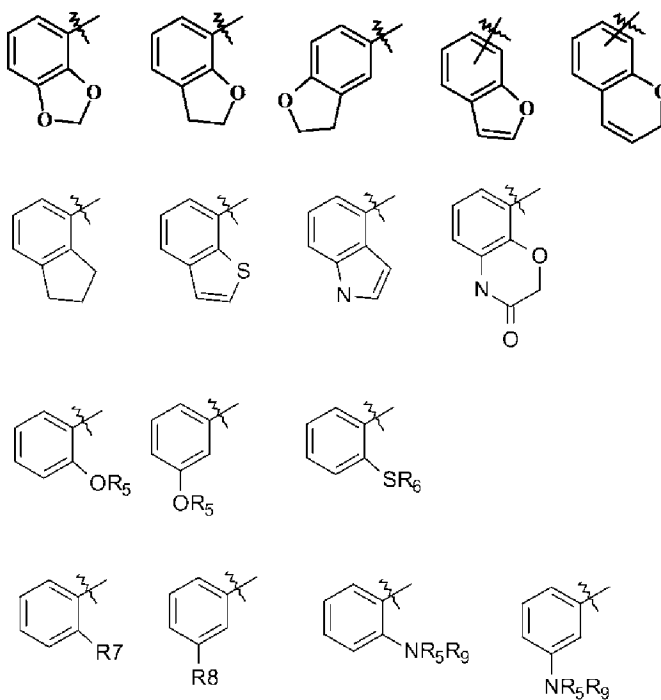
[化1]



(式中、Arは、芳香族炭素環又は複素環であり；

Ar₂は、以下の環で表され、

[化2]



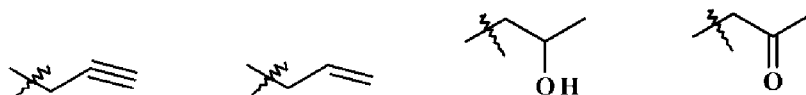
[0007] これらの環は置換基を有していてもよく、該置換基は、アセトアミド、アミノカルボニル、ベンジル、ベンジルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシル低級アルキル、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、フェノキシ、フェニル、ホルミル基、シアノ基、シアノアルキル基、ヒドロキシイミノメチル基、ヒドロキシアミジノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、低級アルコキシ及びトリフルオロメトキシよりなる群から選択され；

R_2 及び R_3 は、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシル低級アルキル基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ及びニトロよりなる群から独立に選択され；

R_4 はアミノ酸の窒素原子によりC（O）に結合しているアミノ酸残基であり；

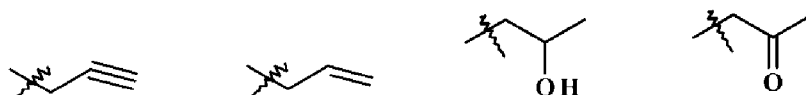
R_5 は、シアノアルキル基、 $-CD_3$ 又は、以下の置換基で表され、

[化3]



R_6 は、水素又は低級アルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、又は、以下の置換基で表され、

[化4]



R_7 及び R_8 は、シアノアルキル基、ホルミル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシイミノメチル基、 R_9 は水素又は低級アルキル基、

m は、0、1、2、3又は4であり；

p は、0、1又は2であり、そして

s は、0、1又は2である。]

発明を実施するための形態

[0008] 一般式(I)中、芳香族炭素環としては、フェニル基やナフチル基などの芳香族炭素環があげられる。又、複素環としては、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも1種のヘテロ原子を環の構成原子として含む5員～8員の複素環があげられる。これらのうち、フラン基、チアゾール基が好ましい。

一般式(I)中、低級アルキル基や低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のものが好ましく、より好ましくは炭素数1～3のものである。これらは直鎖でも分岐鎖であってもよい。又、シアノアルキル基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基やアルコキシカルボニル基におけるアルキル基やアルコキシ基としては、炭素数1～18のものが好ましく、より好ましくは炭素数1～6、最も好ましくは炭素数1～3のものである。

一般式(I)中、 R_2 及び R_3 としては、水素原子やハロゲンが好ましく、より好ましくは、水素原子である。

一般式(I)中、 R_5 としては CH_2CN 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ が好ましく、 R_6 としては、メチル基、水素原子、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CN が好ましい。又、 R_5 の $-CD_3$ におけるDは、重水素を表す。

一般式(I)中、 R_7 及び R_8 としては、シアノメチル基、メトキシカルボニル基、ヒドロキシイミノメチル基、ホルミル基が好ましい。 R_9 は水素であるのが好ましい。

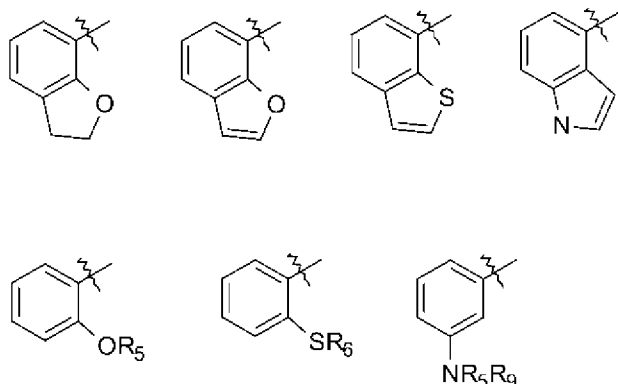
一般式(I)中、アミノ酸残基の基になるアミノ酸としては、プロリン、サルコシン、アゼチジン-2-カルボン酸、N-メチルアラニン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸があげられる。これらのうち、プロリン、サルコシンが好ましい。

ここで、 Ar_2 の置換基は1つ又は2又は3であるのが好ましく、それらの1つ又は2つがハロゲンであるのが好ましい。

一般式 (I) 中、 $m=0$ 、 $p=0$ 、 $s=0$ であるのが好ましい。

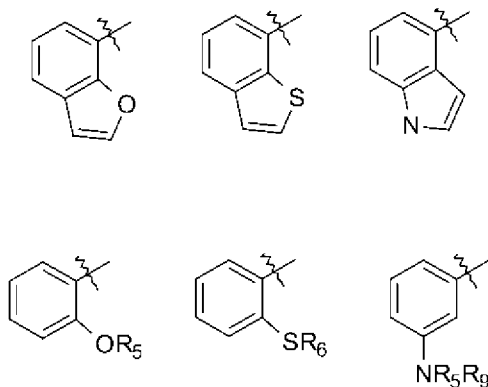
[0009] 一般式(I)中、 A_{r_2} は、置換基を有しても良い以下の環で表されるのが好ましい。

[化5]

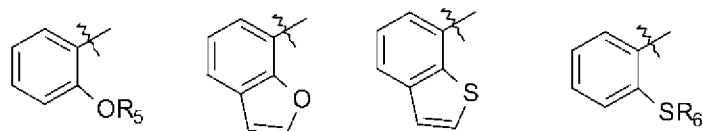


なかでも、特に、 A_{r_2} は、置換基を有しても良い以下の環で表されるのが好ましい。

[化6]



又、 A_{r_2} は、置換基を有しても良い以下の環で表されるのが好ましい。

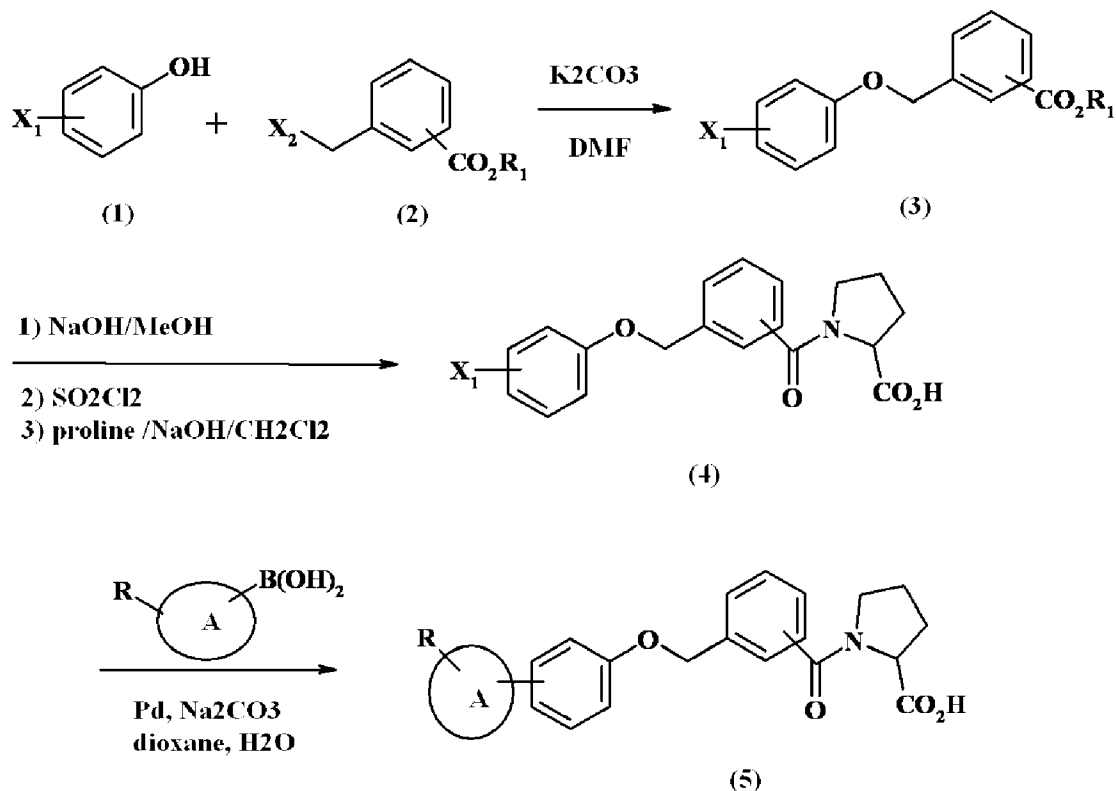


さらに、上記環が有する置換基としては、特に、ハロゲン、ヒドロキシル低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル基、ホルミル基、シアノ基、ヒドロキシイミノメチル基、ジアルキルアミノアルキル基、又は低級アルキル

基であるのが特に好ましい。

[0010] 一般式(I)で表される本発明の化合物及びその医薬上許容される塩は、下記の合成スキームに従って合成することができる。

[化7]

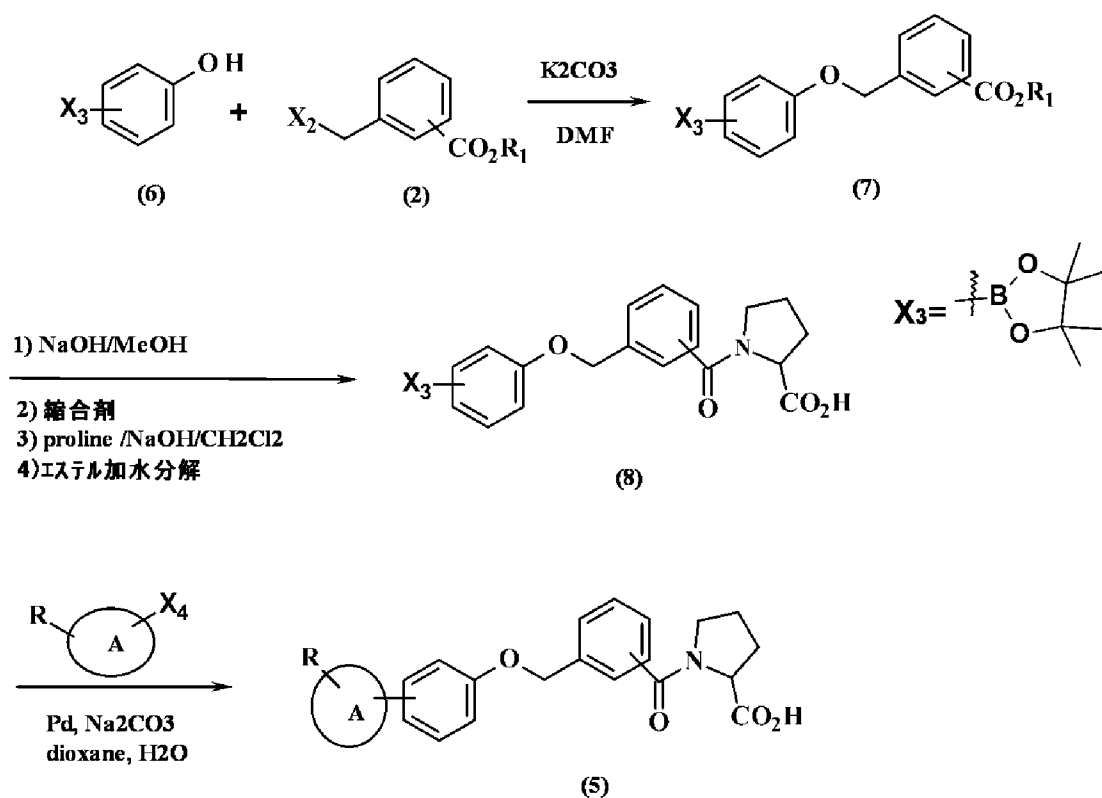


[0011] ここで、 X_1 がハロゲンであるフェノール誘導体(1)を、例えば、N，Nージメチルホルムアミド（以下、DMF）などの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基存在下で、 X_2 がハロゲンである安息香酸エステル誘導体(2)を作用することにより、エステル誘導体(3)を得ることができる。これに、例えば、メタノールなどの溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、加水分解を行うことにより、カルボン酸へと導き、例えばチオニルクロライドなどを用いて酸クロライドへと変換後、例えば、ジクロロメタンなどの溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、種々のアミノ酸、例えば、プロリンを作用させることにより、アミド体(4)を得ることができる。アミド体(4)を、例えば、ジオキサン、水などの溶媒中、種々のボロン酸誘導体と、触媒としてPdなどを用い、炭酸ナトリウムなどの塩基存在下、カップリング反

応を行うことにより、化合物（５）を得ることができる。

[0012] また、下記の反応式で示すように、X3がボロン酸誘導体であるフェノール誘導体（６）を、例えば、DMFなどの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基存在下で、X2がハロゲンである安息香酸エステル誘導体（２）を作用することにより、エステル誘導体（７）を得ることができる。これに、例えば、メタノールなどの溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、加水分解を行うことにより、カルボン酸へと導き、例えば縮合剤などを用いて、例えば、ジクロロメタンなどの溶媒中、種々のアミノ酸、例えば、プロリンを作用させることにより、エステル体へと導き、例えば、メタノールなどの溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、加水分解を行うことにより、アミド体（８）を得ることができる。アミド体（８）を、例えば、ジオキサン、水などの溶媒中、種々のハロゲン誘導体と、触媒としてPdなどを用い、炭酸ナトリウムなどの塩基存在下、カップリング反応を行うことにより、化合物（５）を得ることができる。

[化8]



[0013] 本発明において、一般式(I)で表される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中にカルボキシル基等の酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げられるが、中でもナトリウムを用いるのが好ましい。

式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、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等の有機スルホン酸との塩が挙げられるが、中でも塩酸、トリフルオロ酢酸を用いるのが好ましい。

塩を形成する方法としては、一般式(I)で表される化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の化合物には、一般式(I)で表される化合物の溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

[0014] 本発明の化合物は、プロドラッグ化することもできる。本発明におけるプロドラッグとは、体内で変換されて本発明の化合物を生成する化合物を表す。例えば、活性本体がカルボキシル基やリン酸基を含む場合はそれらのエステル、アミド等が挙げられる。また、活性本体がアミノ基を含む場合にはそのアミド、カーバメート等が挙げられる。活性本体が水酸基を含む場合にはそのエステル、カーボネート、カーバメート等が挙げられる。本発明の化合物をプロドラッグ化する際にはアミノ酸、糖類と結合していてもよい。

本発明は一般式（I）で表される化合物の全ての同位体を含む。本発明化合物の同位体は、少なくとも1の原子が、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で置換されたものである。本発明化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 等が含まれる。特に、 3H や 14C のような、放射能を発して中性子を放つ不安定な放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

本発明の医薬組成物は、グリコーゲン合成酵素活性の低下が介在する疾患の治療に好適に使用することができる。特に、糖尿病、中でも2型糖尿病や耐糖能異常の治療に好適に使用することができる。

本発明の医薬組成物やグリコーゲンシンターゼ活性化剤は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、投与ルートとしては、経口投与で用いるのが好ましく、一回の投与を、有効成分 $1\text{mg} \sim 1000\text{mg}$ /人の量で行うのが好ましく、より好ましくは、有効成分 $1\text{mg} \sim 100\text{mg}$ /人の量であり、この量を1日1回乃至3回投与することが望ましい。

[0015] 本発明の医薬組成物やグリコーゲンシンターゼ活性化剤は、有効成分として、上記一般式(I)で表される化合物及び/又はその医薬上許容される塩を含有するが、通常、経口投与薬剤に用いられている各種成分、例えば、医薬的や生理学的に許容される固体又は液体の担体、添加物等を含有させてもよい。

上記担体としては、例えば、グルコース、乳糖、ショ糖、澱粉、マンニトール、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロ

キシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ゼラチン、アルブミン、アミノ酸、水、生理食塩水等が挙げられる。また、必要に応じて、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、等張化剤等の慣用の添加剤を適宜添加することもできる。

上記添加物としては、目的に応じて当該目的に対して通常用いられるものであれば特に制限されないが、具体的には、例えば、香料、糖類、甘味料、食物繊維類、ビタミン類、グルタミン酸ナトリウム（MSG）などのアミノ酸類、イノシンーリン酸（IMP）などの核酸類、塩化ナトリウムなどの無機塩類、水などが挙げられる。

[0016] 本発明の医薬組成物やグリコーゲンシンターゼ活性化剤は、乾燥粉末、ペースト、溶液などの物性に制限なしに経口投与可能な形態で用いることができる。

このような経口投与可能な形態としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）、凍結乾燥剤等が挙げられる。

また、本発明の医薬組成物やグリコーゲンシンターゼ活性化剤は、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤での形態でも用いることができる。

[0017] これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。これらの製剤は製剤上の常套手段により調製することができる。

また、本発明の医薬組成物やグリコーゲンシンターゼ活性化剤は、他の糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤（以

下、併用薬剤と略気する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子であってもよく、また高分子のタンパク、ポリペプチド、抗体、核酸（アンチセンス核酸、*siRNA*、*shRNA*を含む）であるか、あるいはワクチン等であってもよい。これらの併用薬剤は、1種又は2種以上と組み合わせて用いることができる。

本発明の医薬組成物やグリコーゲンシンターゼ活性化剤、または併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与しても良い。

[0018] なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、*INS-1*）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、テサグリタザール（*Tesaglitazar*）、ラガグリタザール（*Ragaglitazar*）、ムラグリタザール（*Muraglitazar*）、エダグリタゾン（*Edaglitazone*）、メタグリダセン（*Metaglidase*n）、ナベグリタザール（*Naveglitazar*）、*AMG-131*、*THR-0921*）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物〕、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、アログリプチン（*Alogliptin*）、ヴィルダグリプチン（*Vildagliptin*）、シタグリプチン（*Sitagliptin*）、サクサグリプチン（*Saxagliptin*）、*T-6666*、*TS-021*）、 β 3アゴニスト（例、*AJ-9677*）、*GPR40*アゴニスト、*GPR120*アゴニスト、

GLP-1 受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤 (例、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、BI-10773)、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Ro-28-1675)、GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide) 等が挙げられる。

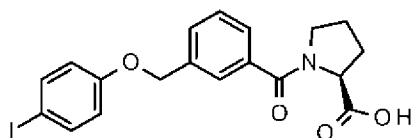
さらに、サプリメントなどで用いられている顆粒や錠剤、又はゼラチンカプセルなどに上記一般式(I)で表される化合物及び/又はその医薬上許容される塩を収納した形態でもちいてもよい。

次に実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例

[0019] 以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

・中間体 1



1- {3- [(4-ヨードフェノキシ) メチル] ベンゾイル} -L-プロリンの合成

4-ヨードフェノール (1.2 g, 5.5 mmol) に N, N-ジメチルホルムアミド (以下、DMF) (100 mL)、炭酸カリウム (1.1 g, 7.8 mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル (1.2 g, 5.

2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣 (1.9 g, 5.2 mmol) にテトラヒドロフラン (以下、THF) (10 mL)、メタノール (10 mL)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に塩化チオニル (20 mL) を加え、40℃で1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジクロロメタン (10 mL)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL)、L-プロリン (1.1 g, 9.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水-アセトニトリルの混合溶媒で洗浄後、乾燥し、表題化合物を得た。

収量: 1.5 g (3.3 mmol) 収率: 64%

MS (ESI, m/z) 452 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.76-1.99 (m, 3H), 2.18-2.33 (m, 1H), 3.38-3.61 (m, 2H), 4.29-4.43 (m, 1H), 5.08-5.19 (m, 2H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.51-7.64 (m, 4H), 12.55 (br s, 1H).

[0020] 実施例 1 1-((3-((4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ)メチル)ベンゾイル)-L-プロリン)工程 1 1,3-ジブromo-2-(2-クロロエトキシ)-5-フルオロベンゼンの合成 2,6-ジブromo-4-フルオロフェノール (3.0 g, 11 mmol) に、DMF (50 mL)、1-bromo-2-クロロエタン (1.0 mL, 12 mmol)、炭酸カリウム (1.7 g, 12 mmol) を加え、50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、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にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 2.5 g (7.4 mmol) 収率: 56%

MS (ESI, m/z) 333 $[M+H]^+$

工程2 7-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランの合成

工程1で得た化合物 (2.5 g, 7.4 mmol) に THF (50 mL) を加え、 -78°C で、2.6 M n -ブチルリチウム/ n -ヘキサン溶液 (2.9 mL, 7.5 mmol) を加え、1時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を、ODSを充填剤とする逆相HPLCに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し、目的のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量: 300 mg (1.4 mmol) 収率: 19%

MS (ESI, m/z) 218 $[M+H]^+$

[0021] 工程3 3-{[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の合成

工程2で得た化合物 (300 mg, 1.4 mmol) に、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (230 mg, 1.7 mmol)、炭酸ナトリウム (292 mg, 2.8 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (以下、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (触媒量)、1,4-ジオキサン (10 mL)、水 (3 mL) を加え、 90°C で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に、DMF (10 mL)、炭酸カリウム (280 mg, 2.8 mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル (470 mg, 2.1 mmol) を加え、 50°C で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に THF (5 mL)、メタノール (5 mL)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、

硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣を水-アセトニトリルの混合溶媒で洗浄後、乾燥し、表題化合物を得た。

収量：150 mg (0.41 mmol) 収率：29%

MS (ESI, m/z) 365 [M+H]⁺

[0022] 工程4 実施例1化合物の合成

工程3で得られた化合物(30 mg, 0.082 mmol)に塩化チオニル(2 mL)を加え、40℃で1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジクロロメタン(4 mL)、1 N水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)、L-プロリン(30 mg, 0.26 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1 N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量：7 mg (0.015 mmol) 収率：18%

MS (ESI, m/z) 462 [M+H]⁺

実施例2 N-(3-{[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-N-メチルグリシン

実施例1の工程4と同様の操作を、L-プロリンの代わりにN-メチルグリシンを用いて行い、表題化合物を得た。

収量：7.5 mg (0.0172 mmol) 収率：20%

MS (ESI, m/z) 436 [M+H]⁺

[0023] 実施例3 1-(3-{[4-(4-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

中間体1(32 mg, 0.0710 mmol)、4-フルオロベンゾフラン-7-ボロン酸(15.3 mg, 0.0852 mmol)、炭酸ナトリウム(16.6 mg, 0.156 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(以下、Pd(dppf)Cl₂)(触媒量)に、1,4-ジオキサン(0.75 mL)およ

び水 (0.25 mL) を加えて 105℃ で 1 時間半 攪拌 した。不溶物を濾別し、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量 : 21.3 mg (0.0464 mmol) 収率 : 65%

MS (ESI, m/z) 460 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.75–2.35 (m, 4H), 3.39–3.63 (m, 2H), 4.32–4.44 (m, 1H), 5.16–5.28 (m, 2H), 7.13–7.21 (m, 4H), 7.46–7.64 (m, 5H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.53 (br s, 1H).

[0024] 実施例 4 1 – (3 – { [4 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) – L – プロリン

実施例 3 と同様の操作を、4 – フルオロベンゾフラン – 7 – ボロン酸の代わりに 2, 3 – メチレンジオキシフェニルボロン酸を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 23.5 mg (0.0528 mmol) 収率 : 66%

MS (ESI, m/z) 446 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.74–2.35 (m, 4H), 3.39–3.63 (m, 2H), 4.31–4.45 (m, 1H), 5.13–5.27 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.85–6.94 (m, 2H), 7.06–7.14 (m, 3H), 7.31–7.62 (m, 4H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 12.54 (br s, 1H).

[0025] 実施例 5 1 – (3 – { [4 – (2, 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 7 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル – L – プロリン

実施例 3 と同様の操作を、4 – フルオロベンゾフラン – 7 – ボロン酸の代わりに 2, 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 7 – ボロン酸を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 29.9 mg (0.0674 mmol) 収率 : 80%

MS (ESI, m/z) 444 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.73–2.32 (m, 4H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.32–4.44 (m, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11–5.2

5 (m, 2H), 6.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03–7.10 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30–7.52 (m, 2H), 7.54–7.66 (m, 4H).

[0026] 実施例6 1 – (3 – { [4 – (1 – ベンゾフラン – 5 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル – L – プロリン

実施例3と同様の操作を、4 – フルオロベンゾフラン – 7 – ボロン酸の代わりにベンゾフラン – 5 – ボロン酸を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 16.4 mg (0.0371 mmol) 収率: 54%

MS (ESI, m/z) 442 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.76–2.00 (m, 3H), 2.20–2.33 (m, 1H), 3.40–3.62 (m, 2H), 4.32–4.44 (m, 1H), 5.15–5.26 (m, 2H), 6.96–7.00 (m, 1H), 7.09–7.14 (m, 2H), 7.31–7.66 (m, 8H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 12.57 (br s, 1H).

実施例7 1 – (3 – { [4 – (1 – ベンゾフラン – 7 – イル) フェノキシ] メチルベンゾイル – L – プロリン

実施例3と同様の操作を、4 – フルオロベンゾフラン – 7 – ボロン酸の代わりにベンゾフラン – 7 – ボロン酸を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 20.6 mg (0.0467 mmol) 収率: 68%

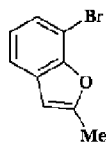
MS (ESI, m/z) 442 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.73–2.35 (m, 4H), 3.42–3.63 (m, 2H), 4.45–4.32 (m, 1H), 5.17–5.29 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.13–7.23 (m, 2H), 7.25–7.70 (m, 7H), 7.75–7.89 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 12.59 (br s, 1H).

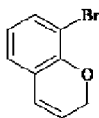
[0027] 実施例8 1 – (3 – { [4 – (2 – メチル – 1 – ベンゾフラン – 7 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル – L – プロリン

工程1 中間体(A) 7 – ブロモ – 2 – メチル – 1 – ベンゾフラン、中間体(B) 8 – ブロモ – 2 – クロメンの合成

[化9]



(A)



(B)

2-ブロモフェノール (2.5 g, 14.5 mmol) に、DMF (10 mL)、プロパルギルブロマイド (1.14 mL, 1 mmol)、炭酸カリウム (4.0 g, 29 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にN, N-ジエチルアニリン (5 mL) を加え、250℃で20分攪拌後、フッ化セシウム (690 mg, 3.6 mmol) を加え、250℃で4時間攪拌した。室温に戻して、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N塩酸水溶液を加えた後、不溶物をセライト濾過し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣の一部を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物 (A) 及び (B) を得た。

[0028] 工程2 4-(2-メチル-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノールの合成

工程1で得られた化合物 (A) (220 mg, 1.0 mmol) に、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (172 mg, 1.3 mmol)、炭酸ナトリウム (220 mg, 2.1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (触媒量)、1,4-ジオキサン (10 mL)、水 (3 mL) を加え、90℃で、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 200 mg (0.89 mmol) 収率: 89%

MS (ESI, m/z) 225 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.30 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 9.52 (s, 1H).

[0029] 工程3 実施例8化合物の合成

工程2で得られた化合物(200mg, 0.89mmol)にDMF(10mL)、炭酸カリウム(280mg, 2.8mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル(470mg, 2.1mmol)を加え、50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール(4mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣を水-アセトニトリルの混合溶媒で洗浄後、乾燥した。得られた残渣のうち20mgに塩化チオニル(2mL)を加え、40℃で1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジクロロメタン(4mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)、L-プロリン(30mg, 0.26mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 5mg (0.010mmol)

MS (ESI, m/z) 456 [M+H]⁺

[0030] 実施例9 1-(3-{[4-(2H-クロメン-8-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル-L-プロリン

工程1 4-(2H-クロメン-8-イル)フェノールの合成

実施例8の工程1で得られた化合物(B)(120mg, 0.57mmol)に、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(94mg, 0.68mmol)、炭酸ナトリウム(121mg, 1.1mmol)、Pd(PPh₃)₄(触媒量)、1,4-ジオキサン(10mL)、水(3mL)を加え、90℃で、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られ

た残渣を実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 H P L C で精製し、表題化合物を得た。

収量：90 mg (0.40 mmol) 収率：70%

MS (ESI, m/z) 225 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.72 (s, 2H), 5.91 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.92 - 7.23 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 9.42 (s, 1H).

[0031] 工程 2 実施例 9 化合物の合成

工程 1 で得られた化合物 (90 mg, 0.40 mmol) に DMF (10 mL)、炭酸カリウム (138 mg, 0.60 mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル (110 mg, 0.60 mmol) を加え、50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール (4 mL)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣を水-アセトニトリルの混合溶媒で洗浄後、乾燥した。得られた残渣のうち 10 mg に塩化チオニル (2 mL) を加え、40℃で 1 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジクロロメタン (4 mL)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、L-プロリン (30 mg, 0.26 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 H P L C で精製し、表題化合物を得た。

収量：3 mg (0.007 mmol)

MS (ESI, m/z) 456 [M+H]⁺

[0032] 実施例 10 1-(3-{[4-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン
工程 1 4-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-

イル) フェノールの合成

4-ブロモフェノール (315 mg, 1.82 mmol)、4-フルオロベンゾフラン-7-ボロン酸 (360 mg, 2.00 mmol)、炭酸ナトリウム (405 mg, 3.82 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (触媒量) に、1,4-ジオキサン (12 mL) および水 (4 mL) を加えて 100℃ で 2 時間半 攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび 1 N 塩酸を加えて攪拌した後不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および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クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた固体 (352 mg, 1.54 mmol) に酢酸アンモニウム (59 mg, 0.770 mmol) を加え、メタノール (35 mL) に溶解した後、連続水素化反応装置 (10%パラジウム-炭素、50 bar、50℃、1 mL/分、1 回) を用いて反応させた。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をエタノール (35 mL) およびクロロホルム (1 mL) に溶解し、連続水素化反応装置 (10%パラジウム-炭素、50 bar、60℃、1 mL/分、3 回) を用いて反応させた。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量: 45 mg (0.195 mmol) 収率: 11%

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H).

[0033] 工程 2 3- { [4- (4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸メチルの合成

工程 1 で得られた化合物 45 mg (0.195 mmol)、3- (ブロモメチル) 安息香酸メチル (67 mg, 0.293 mmol) および炭酸カリウム (54 mg, 0.390 mmol) に DMF (2 mL) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、

1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して表題化合物を得た。

収量：73.5 mg (0.194 mmol) 収率：定量的

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.67 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.64 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99–7.05 (m, 2H), 7.16–7.21 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54–7.59 (m, 2H), 7.63–7.68 (m, 1H), 7.98–8.03 (m, 1H), 8.10–8.15 (m, 1H).

[0034] 工程3 3- { [4- (4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸の合成

工程2で得られた化合物 (71.1 mg, 0.188 mmol) にメタノール (1 mL) および THF (1 mL) を加え、氷冷下 1 N水酸化リチウム水溶液 (0.5 mL) を加えた。室温で7時間攪拌した後、1 N塩酸 (1 mL) を加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより表題化合物を得た。

収量：61.9 mg (0.170 mmol) 収率：90%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.65 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.75 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 1H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.69–7.74 (m, 1H), 7.88–7.93 (m, 1H), 8.02–8.06 (m, 1H), 13.01 (br s, 1H).

[0035] 工程4 実施例10化合物の合成

工程3の化合物 (30.0 mg, 0.0823 mmol) に塩化チオニル (1 mL) および DMF (触媒量) を加え、50℃で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて懸濁し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、L-プロリン (28.4 mL, 0.247 mmol) のジクロロメタン (1 mL) – 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) の混合溶液に氷冷下で滴下した。

室温で1時間攪拌した後、1 N塩酸 (1 mL) を加え、減圧下濃縮して得ら

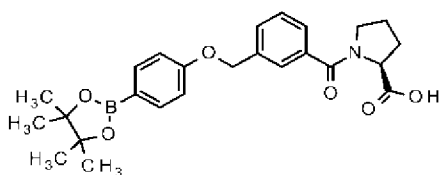
れた残渣を実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 H P L C で精製し、表題化合物を得た。

収量：28.6 mg (0.0620 mmol) 収率：75%

MS (ESI, m/z) 462 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.75–1.97 (m, 3H), 2.19–2.34 (m, 1H), 3.27 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.39–3.53 (m, 2H), 4.30–4.44 (m, 1H), 4.65 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11–5.25 (m, 2H), 6.75 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26–7.52 (m, 4H), 7.54–7.62 (m, 3H).

[0036] ・中間体 2



1 – (3 – { [4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) – L – プロリンの合成

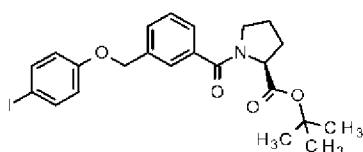
4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) フェノール (8.46 g, 38 mmol)、3 – (ブromoメチル) 安息香酸メチル (8.8 g, 38 mmol)、および炭酸カリウム (10.6 g, 77 mmol) に DMF (125 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣にメタノール (150 mL)、水 (30 mL)、および水酸化リチウム (4.8 g, 114 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈した後、1 N 塩酸、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタン (150 mL)、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 (以下、WSC) (7.34 g, 38.2 mmol)、tert – ブチル L – プロリネート (7.95 g, 38.2 mmol) およびトリエチルアミン (9.

65 mL, 69.4 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。水、1 N 塩酸、1 N 水酸化ナトリウムおよび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、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して得られた化合物にTFA（150 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量：15.1 g (33.5 mmol) 収率：88%

MS (ESI, m/z) 452 [M+H]⁺

・中間体3



tert-ブチル 1- {3- [(4-ヨードフェノキシ) メチル] ベンゾイル} -L-プロリネートの合成

中間体1の合成と同様の操作を、L-プロリンの代わりにL-プロリン-tert-ブチルエステルを用いて行い、表題化合物を得た。

収量：8.17 g (16.1 mmol) 収率：46%

MS (ESI, m/z) 508 [M+H]⁺

[0037] 実施例11 1- (3- { [4- (6-フルオロ-2H-クロメン-8-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

2-ブロモ-4-フルオロフェノール (1.16 mL, 10.4 mmol) に、DMF (10 mL)、プロパルギルブロマイド (0.83 mL, 11.0 mmol)、炭酸カリウム (2.87 g, 20.8 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にN, N-ジエチルアニリン (1 mL) を加え、230℃で20分攪拌後、フッ化セシウム (165 mg, 1.09 mmol) を加え、230℃で4時間攪拌した。室温に戻して、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N塩酸水溶液を加えた後、不溶物をセライト濾過し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾

乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣の一部を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、得られた化合物(690mg, 3.0mmol)に、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(500mg, 3.6mmol)、炭酸ナトリウム(640mg, 6.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(触媒量)、1,4-ジオキサン(10mL)、水(3mL)を加え、90℃で、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にDMF(10mL)、炭酸カリウム(830mg, 6.0mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル(825mg, 3.6mmol)を加え、50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール(4mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣を水-アセトニトリルの混合溶媒で洗浄後、乾燥した。得られた残渣に塩化チオニル(2mL)を加え、40℃で1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジクロロメタン(4mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)、L-プロリン(30mg, 0.26mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 10mg (0.021mmol)

MS (ESI, m/z) 474 [M+H]⁺

[0038] 実施例12 1-(3-{[4-(5-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 7-ブロモ-5-フルオロ-1-ベンゾフランの合成

2-ブロモ-4-フルオロフェノール(0.548mL, 5.00mmol)

1) および炭酸カリウム (1.38 g, 10.0 mmol) の DMF 溶液 (25 mL) に、ブromoアセトアルデヒド ジメチルアセタール (1.17 mL, 10.0 mmol) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80℃で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水および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て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して得られた化合物 (1.12 g, 4.01 mmol) を、クロロベンゼン (5 mL) に溶解し、ポリリン酸 (1.5 g) のクロロベンゼン溶液 (5 mL) に120℃で加えた。反応液を120℃で一晩撹拌した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルおよび水を加えた。これを氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ撹拌した後、不溶物を濾別し酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、表題化合物を得た。

収量: 215 mg (1.00 mmol) 収率: 20%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 6.80–6.84 (m, 1H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.71–7.74 (m, 1H).

[0039] 工程2 4-(5-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノールの合成

工程1の化合物 (210 mg, 0.977 mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (162 mg, 1.17 mmol)、炭酸ナトリウム (228 mg, 2.15 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (触媒量) に、1,4-ジオキサン (1.2 mL) および水 (0.4 mL) を加えて100℃で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび1 N 塩酸を加えて撹拌した後不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機相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クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して表題化合物を得た。

収量：173 mg (0.758 mmol) 収率：76%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.95 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94–7.00 (m, 2H), 7.12–7.21 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.73–7.78 (m, 2H).

工程3 3- {[4-(5-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の合成

工程2の化合物(170 mg, 0.745 mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル(256 mg, 1.12 mmol)および炭酸カリウム(206 mg, 1.49 mmol)にDMF(4 mL)を加え、一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して得られた化合物(267 mg, 0.709 mmol)にメタノール(5 mL)およびTHF(5 mL)を加え、氷冷下1 N水酸化リチウム水溶液(1.5 mL)を加えて室温で一晩撹拌した。氷冷下1 N塩酸水溶液(2 mL)を加えた後、溶媒を濃縮して得られた固体を濾取することにより、表題化合物を得た。

収量：241 mg (0.665 mmol) 収率：94%

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 5.29 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17–7.22 (m, 2H), 7.34–7.45 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 7.90–7.94 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 13.05 (br s, 1H).

工程4 実施例12化合物の合成

実施例10の工程4と同様の操作を、3- {[4-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の代わりに工程3の化合物(35.1 mg, 0.0971 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：26.8 mg (0.0583 mmol) 収率：60%

MS (ESI, m/z) 460 $[M+H]^+$

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.74–2.36 (m, 4H), 3.40–3.63 (m, 2H), 4.32–4.45 (m, 1H), 5.16–5.32 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16–7.22 (m, 2H), 7.33–7.65 (m, 6H), 7.84–7.90 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

[0040] 実施例 13 1 – (3 – { [4 – (7 – フルオロ – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) – L – プロリン

実施例 3 と同様の操作を、4 – フルオロベンゾフラン – 7 – ボロン酸の代わりに 4 – フルオロ – 2, 3 – メチレンジオキシフェニルボロン酸 (17.7 mg, 0.0960 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 22.9 mg (0.0494 mmol) 収率: 62%

MS (ESI, m/z) 464 $[M+H]^+$

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.75–2.34 (m, 4H), 3.37–3.62 (m, 2H), 4.30–4.45 (m, 1H), 5.11–5.26 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 6.88–6.95 (m, 1H), 7.07–7.14 (m, 3H), 7.31–7.61 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[0041] 実施例 14 1 – (3 – { [4 – (7 – フルオロ – 1 – ベンゾフラン – 5 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) – L – プロリン

工程 1 5 – ブロモ – 7 – フルオロ – 1 – ベンゾフランの合成

実施例 12 の工程 1 と同様の操作を、2 – ブロモ – 4 – フルオロフェノールの代わりに 4 – ブロモ – 2 – フルオロフェノール (0.876 mL, 8.00 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 242 mg (1.13 mmol) 収率: 14%

工程 2 4 – (7 – フルオロ – 1 – ベンゾフラン – 5 – イル) フェノールの合成

実施例 12 の工程 2 と同様の操作を、7 – ブロモ – 5 – フルオロ – 1 – ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (242 mg, 1.13 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 239 mg (1.05 mmol) 収率: 93%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.85 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 2.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 12.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.44–7.51 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

工程3 3- { [4- (7-フルオロ-1-ベンゾフラン-5-イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸の合成

実施例12の工程3と同様の操作を、4- (5-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノールの代わりに工程2の化合物 (236 mg, 1.03 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 333 mg (0.919 mmol) 収率: 89%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 5.26 (s, 2H), 7.08–7.16 (m, 3H), 7.47–7.57 (m, 2H), 7.64–7.69 (m, 2H), 7.70–7.75 (m, 2H), 7.89–7.94 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 13.04 (br s, 1H).

工程4 実施例14化合物の合成

実施例10の工程4と同様の操作を、3- { [4- (4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸の代わりに工程3の化合物 (36.2 mg, 0.100 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 21.1 mg (0.0459 mmol) 収率: 46%

MS (ESI, m/z) 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.73–2.31 (m, 5H), 3.42–3.65 (m, 2H), 4.30–4.46 (m, 1H), 5.14–5.29 (m, 2H), 7.06–7.16 (m, 3H), 7.31–7.54 (m, 4H), 7.59 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 12.59 (br s, 1H).

[0042] 実施例15 1- (3- { [4- (4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

工程1 7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの合成

実施例12の工程1と同様の操作を、2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェノール (2.51 g, 1

2. 0 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 572 mg (2.45 mmol) 収率: 20%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.31–7.38 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

工程2 実施例15化合物の合成

中間体2 (36.1 mg, 0.0800 mmol)、工程1の化合物 (22.4 mg, 0.0960 mmol)、炭酸ナトリウム (18.7 mg, 0.176 mmol) およびPd (dppf) Cl_2 (触媒量) に、1,4-ジオキサン (0.75 mL) および水 (0.25 mL) を加えて100℃で2時間攪拌した。不溶物を濾別した後、実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 21.1 mg (0.0459 mmol) 収率: 46%

MS (ESI, m/z) 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.81–2.05 (m, 3H), 2.26–2.38 (m, 1H), 3.46–3.68 (m, 2H), 4.38–4.50 (m, 2H), 5.23–5.36 (m, 2H), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38–7.70 (m, 5H), 7.85–7.91 (m, 2H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

[0043] 実施例16 1-(3-{[4-(6,7-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1-ベンゾフランの合成

実施例12の工程1と同様の操作を、2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに4-ブロモ-2,3-ジフルオロフェノール (2.09 g, 10.0 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 774 mg (3.32 mmol) 収率: 33%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 6.75 (dd, $J = 2.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

工程2 実施例16化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-

1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(18.6 mg, 0.0800 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 20.3 mg (0.0425 mmol) 収率: 53%

MS (ESI, m/z) 460 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.73-2.36 (m, 4H), 3.39-3.66 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.16-5.28 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.66 (m, 7H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 12.55 (br s, 1H).

[0044] 実施例17 1-(3-{[4-(4,7-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-1-ベンゾフランの合成

実施例12の工程1と同様の操作を、2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェノール(2.09 g, 10.0 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 1.48 g (6.35 mmol) 収率: 64%

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.80 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

工程2 実施例17化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(18.6 mg, 0.0800 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 24.8 mg (0.0519 mmol) 収率: 65%

MS (ESI, m/z) 478 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.74-2.35 (m, 4H), 3.40-3.61 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 5.17-5.29 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.23 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31-7.65 (m, 7H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.53 (br s, 1H).

[0045] 実施例18 1-(3-{[4-(5,6-ジフルオロ-2-クロメン-

8-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェノール (2.5 g, 11.96 mmol) に、3-ブロモプロピオンサン (2.0 g, 13.2 mmol)、水酸化ナトリウム (960 mg, 23.9 mmol)、水 (20 mL) を加え、100 °C で1時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にポリリン酸 5 g 加え、100 °C で1時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のうち、200 mg に、メタノール (20 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (35 mg, 1.91 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にp-TsOH(触媒量)、トルエン (20 mL) を加え、90 °C で2時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し得られた化合物を、実施例9と同様の操作を行うことで、表題化合物を得た。

収量: 1.4 mg (0.029 mmol)

MS (ESI, m/z) 492 [M+H]⁺

[0046] 実施例19 1-(3-{[4-(4, 5-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

工程1 4-(4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノールの合成

実施例12の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-5-フルオロ-1-ベンゾフランの代わりに7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン (501 mg, 2.15 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 568 mg (2.31 mmol) 収率: 定量的

工程2 4- (4, 5-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノールの合成

工程1の化合物 (568 mg, 2.31 mmol) を酢酸 (25 mL) に溶解し、触媒量の10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下4気圧で一晩攪拌した。不溶物を濾別し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 336 mg (1.35 mmol) 収率: 59%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.32 (td, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 2H), 4.67 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.84 (br s, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 11.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H).

工程3 3- { [4- (4, 5-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸の合成

実施例12の工程3と同様の操作を、4- (5-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノールの代わりに工程2の化合物 (333 mg, 1.34 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 500 mg (1.31 mmol) 収率: 98%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 3.27-3.38 (m, 2H), 4.67 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 12.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

工程4 実施例19化合物の合成

実施例10の工程4と同様の操作を、3- { [4- (4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸の代わりに工程3の化合物 (95.6 mg, 0.250 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 78.8 mg (0.164 mmol) 収率: 66%

MS (ESI, m/z) 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.75-2.33 (m, 4H), 3.33 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H),

3.37-3.63 (m, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11-5.25 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.29-7.69 (m, 7H), 12.62 (br s, 1H)

[0047] 実施例 20 1 - (3 - { [4 - (4, 6 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

工程 1 7 - ブロモ - 4, 6 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフランの合成

実施例 12 の工程 1 と同様の操作を、2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノールの代わりに 2 - ブロモ - 3, 5 - ジフルオロフェノール (915 mg, 4.38 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 716 mg (3.07 mmol) 収率: 70%

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.87 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

工程 2 実施例 20 化合物の合成

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (18.6 mg, 0.0800 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 13.0 mg (0.0272 mmol) 収率: 34%

MS (ESI, m/z) 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.74-2.33 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.29-4.44 (m, 1H), 5.23 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.27-7.64 (m, 7H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.55 (br s, 1H).

[0048] 実施例 21 1 - (3 - { [4 - (4, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

工程 1 7 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾフランの合成

実施例 12 の工程 1 と同様の操作を、2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール

ルの代わりに2-ブロモ-4,5-ジフルオロフェノール (1.05 g, 5.00 mmol) を、ブロモアセトアルデヒド ジメチルアセタールの代わりにブロモアセトン (0.504 mL, 6.00 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 150 mg (0.607 mmol) 収率: 12%

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.43–7.40 (m, 1H).

工程2 実施例21化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物 (24.7 mg, 0.100 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 31.2 mg (0.0635 mmol) 収率: 64%

MS (ESI, m/z) 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.74–2.01 (m, 3H), 2.20–2.31 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.44–3.62 (m, 2H), 4.31–4.44 (m, 1H), 5.15–5.28 (m, 2H), 7.13–7.21 (m, 2H), 7.30–7.64 (m, 5H), 7.76–7.83 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H).

[0049] 実施例22 1-(3-{[4-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 2-ブロモ-4-フルオロ-1-[(2-メチルプロペ-2-エン-1-イル)オキシ]ベンゼンの合成

2-ブロモ-4-フルオロフェノール (955 mg, 5.00 mmol) のDMF溶液 (25 mL) に、炭酸カリウム (829 mg, 6.00 mmol) および3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (0.591 mL, 6.00 mmol) を加え、60℃で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ

ー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た。

収量：1.17 g (4.76 mmol) 収率：95%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.81–1.91 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.96–5.05 (m, 1H), 5.11–5.18 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H), 6.92–6.99 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H).

工程2 7-ブロモ-5-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランの合成

工程1の化合物 (560 mg, 2.28 mmol) のN-メチル-2-ピロリジノン溶液 (1 mL) に、密閉容器中でマイクロ波を照射し、200℃で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、水および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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して得られた化合物 (368 mg, 1.50 mmol) に蟻酸 (2 mL) および水 (0.2 mL) を加え、100℃で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および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て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して表題化合物を得た。

収量：315 mg (1.29 mmol) 収率：57%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.51 (s, 6H), 3.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 6.78–6.83 (m, 1H), 6.98–7.03 (m, 1H).

工程3 実施例22化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程2の化合物 (24.5 mg, 0.100 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：40.6 mg (0.0829 mmol) 収率：83%

MS (ESI, m/z) 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.43 (s, 6H), 1.72–2.02 (m, 3H), 2.17–2.35 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 3.41–3.63 (m, 2H), 4.31–4.45 (m, 1H), 5.10–5.28

(m, 2H), 6.96–7.01 (m, 1H), 7.05–7.11 (m, 3H), 7.31–7.62 (m, 4H), 7.63–7.70 (m, 2H), 12.55 (br s, 1H).

[0050] 実施例 23 1 – (3 – { [4 – (4, 5 – ジフルオロ – 2 – メチル – 1 – ベンゾフラン – 7 – イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) – L – プロリン

工程 1 7 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロ – 2 – メチル – 1 – ベンゾフランの合成

2 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロフェノール (1.05 g, 5.00 mmol) の DMF 溶液 (25 mL) に、炭酸カリウム (1.38 g, 10.0 mmol) およびプロパルギル ブロミド (0.414 mL, 5.50 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して得られた化合物 (1.18 g, 4.78 mmol) に、フッ化セシウム (872 mg, 5.74 mmol) およびジエチルアニリン (7 mL) を加え、170℃で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび 2 N 塩酸水溶液を加えて攪拌し、不溶物を濾別した後、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および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て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、表題化合物を得た。

収量: 164 mg (0.664 mmol) 収率: 14%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 6.57 (q, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.2, 6.9$ Hz, 1H).

工程 2 実施例 23 化合物の合成

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロ – 1 – ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (26.8 mg, 0.108 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 42.9 mg (0.0873 mmol) 収率: 81%

MS (ESI, m/z) 492 $[M+H]^+$

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.74-2.33 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 5.15-5.31 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.32-7.64 (m, 5H), 7.78-7.83 (m, 2H), 12.60 (br s, 1H).

[0051] 実施例 24 1 - (3 - { [4 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

7-ブロモ-1H-インデン (250 mg, 1.28 mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (212 mg, 1.54 mmol)、炭酸ナトリウム (270 mg, 2.56 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (触媒量)、1, 4-ジオキサン (10 mL)、水 (3 mL) を加え、90℃で、8時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として、1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣の半分にメタノール (10 mL)、触媒量の 10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温で、一晚攪拌した。不溶物を濾別し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を

実施例 9 工程 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

収量 : 3.1 mg (0.007 mmol)

MS (ESI, m/z) 442 $[M+H]^+$

[0052] 実施例 25 1 - (3 - { [4 - (7-フルオロ-1-ベンゾフラン-4-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

工程 1 4-ブロモ-7-フルオロ-1-ベンゾフランの合成

実施例 12 の工程 1 と同様の操作を、2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに 5-ブロモ-2-フルオロフェノール (0.561 mL, 5.00 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 191 mg (0.888 mmol) 収率 : 18%

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.85 (dd, $J = 2.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 10.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz,

z, 1H).

工程2 4-(7-フルオロ-1-ベンゾフラン-4-イル)フェノールの合成

実施例12の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-5-フルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(182mg, 0.846mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 160mg (0.701mmol) 収率: 83%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.91 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 10.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

工程3 3-{[4-(7-フルオロ-1-ベンゾフラン-4-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の合成

実施例12の工程3と同様の操作を、4-(5-フルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノールの代わりに工程2の化合物(157mg, 0.688mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 223mg (0.615mmol) 収率: 89%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 5.27 (s, 2H), 7.12 (dd, $J = 3.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 13.05 (br s, 1H).

工程4 実施例25化合物の合成

実施例10の工程4と同様の操作を、3-{[4-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の代わりに工程3の化合物(35.2mg, 0.0971mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 2.3mg (0.00501mmol) 収率: 5.2%

MS (ESI, m/z) 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0053] 実施例26 1-(3-{[4-(1H-インドール-4-イル)フェノキシ]

シ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

実施例3と同様の操作を、4-フルオロベンゾフラン-7-ボロン酸の代わりにインドール-4-ボロン酸 ピナコールエステル (23.3 mg, 0.0960 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 16.8 mg (0.0381 mmol) 収率: 48%

MS (ESI, m/z) 441 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.75-2.02 (m, 3H), 2.19-2.35 (m, 1H), 3.40-3.64 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.14-5.30 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.31-7.65 (m, 8H), 11.21 (s, 1H), 12.57 (br s, 1H).

実施例27 1-(3-{[4-(8-フルオロ-2H-クロメン-5-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

実施例18の2-ブromo-4,5-ジフルオロフェノール (2.5 g, 11.96 mmol) の代わりに、2-フルオロ-5-ブromoフェノール (3.13 g, 16.39 mmol) を用いて、同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

収量: 3.4 mg (0.007 mmol)

MS (ESI, m/z) 474 [M+H]⁺

[0054] 実施例28 1-(3-{[4-(1-ベンゾチエン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

実施例3と同様の操作を、4-フルオロベンゾフラン-7-ボロン酸の代わりに1-ベンゾチエン-7-イルボロン酸 (17.1 mg, 0.0960 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 12.8 mg (0.0280 mmol) 収率: 35%

MS (ESI, m/z) 458 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.76-2.35 (m, 4H), 3.41-3.63 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 1H), 5.18-5.31 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.33-7.70 (m, 9H), 7.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 12.66 (br

s, 1H).

実施例 29 1 - (3 - { [4 - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフランの代わりに 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール (26.7 mg, 0.125 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 7.0 mg (0.0153 mmol) 収率: 12%

MS (ESI, m/z) 492 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.74-2.37 (m, 4H), 3.42-3.63 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.14-5.28 (m, 2H), 6.55-6.63 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.65 (m, 7H), 11.72 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H).

[0055] 実施例 30 1 - (3 - { [4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

工程 1 4 - ブロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフランの合成

実施例 12 の工程 1 と同様の操作を、2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノールの代わりに 5 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェノール (2.09 g, 10.0 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 1.48 g (6.35 mmol) 収率: 64%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.80 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

工程 2 実施例 30 化合物の合成

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (18.6 mg, 0.0800 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 17.9 mg (0.0375 mmol) 収率: 47%

MS (ESI, m/z) 478 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.74-2.36 (m, 4H), 3.39-3.65 (m, 2H), 4.31-4

.44 (m, 1H), 5.17-5.30 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.32-7.64 (m, 7H),
8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H).

[0056] 実施例 3 1 1 - (3 - { [4 - (7, 8 - ジフルオロ - 2 H - クロメン -
5 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

実施例 1 8 の 2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロフェノール (2.5 g, 11.96 mmol) の代わりに、2, 3 - ジフルオロ - 5 - ブロモフェノール (2.65 g, 12.68 mmol) を用いて、同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

収量: 2.7 mg (0.005 mmol)

MS (ESI, m/z) 492 [M+H]⁺

実施例 3 2 1 - (3 - { [4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H -
1, 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -
L - プロリン

工程 1 8 - ブロモ - 4H - ベンゾキサジン - 3 - オン

2 - アミノ - 6 - ブロモフェノール (1.0 g, 5.32 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.6 g, 11.7 mmol) およびクロロアセチル クロリド (0.466 mL, 5.85 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル - ヘキサン混合溶媒にて洗浄し、表題化合物を得た。

収量: 1.1 mg (4.85 mmol) 収率: 91%

MS (ESI, m/z) 228 [M+H]⁺

工程 2 実施例 3 2 の合成

実施例 1 5 の工程 2 と同様の操作を、7 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (18 mg, 0.079 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 4 mg (0.008 mmol) 収率: 10%

MS (ESI, m/z) 473 [M+H]⁺

[0057] 実施例 33 1- (3- { [4- (6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-4-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) -L-プロリン

工程 1 4-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-1H-インドールの合成

5-ブロモ-1, 2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼン (1. 19 g, 5. 00 mmol) の THF 溶液 (20 mL) を -50℃ に冷却し、1 M ビニルマグネシウム ブロミド/THF 溶液 (15 mL) を滴下した。-40℃ で 4 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下濃縮した反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、表題化合物を得た。

収量: 145 mg (0. 625 mmol) 収率: 12%

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.58 (td, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H).

工程 2 実施例 33 化合物の合成

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (28. 2 mg, 0. 121 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 37. 0 mg (0. 0777 mmol) 収率: 64%

MS (ESI, m/z) 477 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.76-2.32 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.16-5.29 (m, 2H), 6.54-6.62 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.31-7.68 (m, 7H), 11.90 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H).

[0058] 実施例 34 1- [3- ({ [4', 5'-ジフルオロ-2'- (プロペ-2-イン-1-イルオキシ) ビフェニル-4-イル] オキシ} メチル) ベンゾイル] -L-プロリン

工程 1 tert-ブチル 1- (3- { [(4', 5'-ジフルオロ-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル) オキシ] メチル} ベンゾイル) -L-

ープロリネート

中間体3 (1.6 g, 3.16 mmol)、2-ヒドロキシ-4,5-ジフルオロフェニルボロン酸 (576 mg, 3.31 mmol)、炭酸ナトリウム (680 mg, 2.15 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (触媒量) に、1,4-ジオキサン (24 mL) および水 (8 mL) を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび1 N塩酸を加えて攪拌した後不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機相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。得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 1.2 g (2.35 mmol) 収率: 74%

MS (ESI, m/z) 510 [M+H]⁺

工程2 実施例34の合成

工程1で得られた化合物 (30 mg, 0.059 mmol)、DMF (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (12 mg, 0.088 mmol) およびプロパルギルブロミド (0.007 mL, 0.088 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にTFA (2 mL) を加え、2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 5.3 mg (0.011 mmol) 収率: 19%

MS (ESI, m/z) 492 [M+H]⁺

[0059] 実施例35 1-[3-({[2'-(シアノメトキシ)-4',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル]オキシ}メチル)ベンゾイル]-L-プロリン

実施例34工程2のプロパルギルブロミドの代わりに、ブromoアセトニトリル (0.006 mL, 0.088 mmol) を用い、同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

収量: 2.0 mg (0.004 mmol) 収率: 7%

MS (ESI, m/z) 493 [M+H]⁺

実施例 36 1-[3-({[2'-(アリルオキシ)-4', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イル] オキシ} メチル) ベンゾイル]-L-プロリン

実施例 34 工程 2 のプロパルギルブロミドの代わりに、アリルブロミド (0.006 mL, 0.088 mmol) を用い、同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

収量: 6.2 mg (0.013 mmol) 収率: 17%

MS (ESI, m/z) 494[M+H]⁺

[0060] 実施例 37 1-(3-{ [(4', 5'-ジフルオロ-2'-d₃メトキシビフェニル-4-イル) オキシ] メチル} ベンゾイル)-L-プロリン

実施例 34 工程 2 のプロパルギルブロミドの代わりに、ヨードメタン-d₃ (0.003 mL, 0.088 mmol) を用い、同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

収量: 5.3 mg (0.011 mmol) 収率: 15%

MS (ESI, m/z) 471[M+H]⁺

実施例 38 1-[3-({[4', 5'-ジフルオロ-2'-(メチルチオ)ビフェニル-4-イル] オキシ} メチル) ベンゾイル]-L-プロリン

工程 1 1-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-2-(メチルチオ)ベンゼンの合成

2-ブロモ-4, 5-ジフルオロチオフェノール (400 mg, 1.78 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に、炭酸カリウム (310 mg, 2.22 mmol) およびヨードメタン (0.138 mL, 2.22 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

収量: 404 mg (1.69 mmol) 収率: 95%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.46 (s, 3H), 6.97 (dd, $J = 10.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H).

工程2 実施例38化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物 (180 mg, 0.753 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 112 mg (0.232 mmol) 収率: 31%

MS (ESI, m/z) 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.75-2.01 (m, 3H), 2.19-2.35 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.41-3.62 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 1H), 5.13-5.26 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.25-7.63 (m, 8H), 12.55 (br s, 1H).

[0061] 実施例39 1-(3-{[4-(4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾチエン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェンの合成

実施例12の工程1と同様の操作を、2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに2-ブロモ-4, 5-ジフルオロチオフェノール (1.31 g, 5.83 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 1.0 g (4.0 mmol) 収率: 69%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.40 (ddd, $J = 9.6, 6.4, 0.5$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H).

工程2 実施例39化合物の合成

中間体2 (110 mg, 0.243 mmol)、工程1の化合物 (50.4 mg, 0.202 mmol)、炭酸ナトリウム (47.1 mg, 0.444 mmol) およびPd (dppf) Cl_2 (触媒量) に、1, 4-ジオキサン (0.75 mL) および水 (0.25 mL) を加えて100°Cで2時間攪拌した。更に中間体2 (50.0 mg, 0.111 mmol) およびPd (dppf) Cl_2 (14.8 mg, 0.0202 mmol) を加え、密閉容器中でマイクロ波を照射し、130°Cで30分攪拌した。不溶物を濾別し

た後、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 H P L C で精製し、表題化合物を得た。

収量：30.2 mg (0.0612 mmol) 収率：30%

MS (ESI, m/z) 460 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.76-2.02 (m, 3H), 2.21-2.36 (m, 1H), 3.53-3.67 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 1H), 5.18-5.32 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.33-7.70 (m, 8H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 12.51 (s, 1H).

[0062] 実施例 40 1 - (3 - { [(4', 5' - ジフルオロ - 2' - メルカプトビフェニル - 4 - イル) オキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロチオフェノール (280 mg, 1.24 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、2, 4, 6 - トリメトキシベンジルアルコール (246 mg, 1.24 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.125 mL, 1.61 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して得られた化合物 (140 mg, 0.35 mmol) に、中間体 2 (180 mg, 0.39 mmol)、炭酸ナトリウム (200 mg, 1.89 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ (触媒量) に、1, 4 - ジオキサン (0.75 mL) および水 (0.25 mL) を加えて 100 °C で 2 時間攪拌した。不溶物を濾別した後、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 H P L C で精製し、得られた残渣に、トリフルオロ酢酸 (0.8 mL)、トリエチルシラン (0.3 mL)、ジクロロメタン (8 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 H P L C で精製し、表題化合物を得た。

収量：20 mg (0.043 mmol) 収率：3.4%

MS (ESI, m/z) 470 [M+H]⁺

[0063] 実施例 41 1 - (3 - { [4 - (6, 7 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) - L - プロリン

ン

工程 1 4-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドールの合成

実施例 33 の工程 1 と同様の操作を、1 M ビニルマグネシウム ブロミド / THF 溶液の代わりに 0.5 M イソプロペニルマグネシウム ブロミド / THF 溶液 (30 mL) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 400 mg (1.63 mmol) 収率: 33%

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.46 (s, 3H), 6.22–6.26 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 10.5, 6.3$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H).

工程 2 実施例 41 化合物の合成

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (61.3 mg, 0.249 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 50.1 mg (0.102 mmol) 収率: 41%

MS (ESI, m/z) 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.76–2.32 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.42–3.63 (m, 2H), 4.31–4.44 (m, 1H), 5.16–5.28 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 12.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.31–7.64 (m, 6H), 11.66 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H).

[0064] 実施例 42 1- {3- [({3'- [(シアノメチル) アミノ] -4', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イル} オキシ) メチル] ベンゾイル} -
L-プロリン トリフルオロ酢酸塩

工程 1 tert-ブチル (5-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) (シアノメチル) カーバメートの合成

60%水素化ナトリウム オイルディスパージョン (31.2 mg) の DMF 懸濁液に、tert-ブチル (5-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) カーバメート (182 mg, 0.591 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応溶液にブromoアセトニトリル (

0.041 mL, 0.591 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た。

収量：142 mg (0.409 mmol) 収率：69%

MS (ESI, m/z) 348 [M+H]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.45 (br s, 9H), 4.46 (br s, 2H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.33–7.39 (m, 1H).

工程2 1 – {3 – [({3' – [(tert-ブトキシカルボニル) (シアノメチル) アミノ] – 4' , 5' – ジフルオロビフェニル – 4 – イル} オキシ) メチル] ベンゾイル} – L – プロリンの合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物 (95.5 mg, 0.275 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：109 mg (0.184 mmol) 収率：67%

MS (ESI, m/z) 592 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 1.75–2.32 (m, 4H), 3.41–3.62 (m, 2H), 4.31–4.45 (m, 1H), 4.69–4.83 (m, 2H), 5.15–5.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31–7.63 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73–7.81 (m, 1H), 12.55 (br s, 1H).

工程3 実施例42化合物の合成

工程2の化合物 (90.5 mg, 0.153 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量：32.8 mg (0.0542 mmol) 収率：35%

MS (ESI, m/z) 492 [M+H]⁺

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.76–2.32 (m, 4H), 3.45–3.63 (m, 2H), 4.30–4.49 (m, 3H), 5.12–5.28 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.93–7.03 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31–7.67(m, 6H), 12.67 (br s, 1H).

[0065] 実施例 4 3 1 – (3 – { [(4' , 5' –ジフルオロ–2' –ホルミルビフェニル–4–イル) オキシ] メチル} ベンゾイル) –L–プロリン

実施例 3 と同様の操作を、4–フルオロベンゾフラン–7–ボロン酸の代わりに 4, 5–ジフルオロ–2–ホルミルフェニルボロン酸 (97 mg, 0.52 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 90 mg (0.19 mmol) 収率 : 46%

MS (ESI, m/z) 466[M+H] $^+$

実施例 4 4 1 – [3 – ({ [4' , 5' –ジフルオロ–2' – (メトキシカルボニル) ビフェニル–4–イル] オキシ} メチル) ベンゾイル] –L–プロリン

実施例 3 と同様の操作を、4–フルオロベンゾフラン–7–ボロン酸の代わりに 4, 5–ジフルオロ–2–(4, 4, 5, 5–テトラメチル–1, 3, 2–ジオキサボロラン–2–イル) 安息香酸メチル (155 mg, 0.52 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 70 mg (0.14 mmol) 収率 : 32%

MS (ESI, m/z) 496[M+H] $^+$

[0066] 実施例 4 5 1 – [3 – ({4 – [4, 5–ジフルオロ–3 – (メトキシメチル) –1–ベンゾフラン–7–イル] フェノキシ} メチル) ベンゾイル] –L–プロリン

工程 1 7–ブロモ–4, 5–ジフルオロ–3 – (メトキシメチル) –1–ベンゾフランの合成

実施例 2 1 工程 1 の化合物 (49.4 mg, 0.200 mmol)、N–ブロモコハク酸イミド (以下、NBS) (39.2 mg, 0.220 mmol) および触媒量の過酸化ベンゾイル (以下、BPO) に、四塩化炭素 (2 mL) を加え、一晩加熱還流した。室温に戻した後、不溶物を濾別し、減圧

下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール（2 mL）に溶解し、25%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（0.2 mL）を加えて3時間加熱還流した。室温に戻し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣に、1 N 塩酸（1 mL）および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量：22.9 mg（0.0826 mmol） 収率：41%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.47 (s, 3H), 4.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H).

工程2 実施例45化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物（22.9 mg, 0.0826 mmol）を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：22.9 mg（0.0439 mmol） 収率：53%

MS (ESI, m/z) 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.76–2.32 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.42–3.63 (m, 2H), 4.32–4.45 (m, 1H), 4.54–4.63 (m, 2H), 5.18–5.31 (m, 2H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.40–7.66 (m, 5H), 7.78–7.84 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H).

[0067] 実施例46 1-[3-({4-[3-(シアノメチル)-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル]フェノキシ}メチル)ベンゾイル]-L-プロリン

工程1 (7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリルの合成

実施例21工程1の化合物（98.8 mg, 0.400 mmol）、NB S（78.3 mg, 0.440 mmol）および触媒量のBPOに、四塩化炭素（4 mL）を加え、一晩加熱還流した。室温に戻し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液および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。得られた残渣をアセトニトリル（2 mL）に溶解し、シアン化ナトリウム（39.2 mg, 0.800 mmol）および水（0.2 mL）を加え、50℃で30分撹拌した。反応液に1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水および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て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量：38.8 mg（0.143 mmol） 収率：36%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.76 (s, 1H).

工程2 実施例46化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物（37.0 mg, 0.136 mmol）を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：29.4 mg（0.0569 mmol） 収率：42%

MS (ESI, m/z) 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.77–2.32 (m, 4H), 3.40–3.63 (m, 2H), 4.18–4.26 (m, 2H), 4.32–4.46 (m, 1H), 5.18–5.30 (m, 2H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.40–7.97 (m, 7H), 8.15–8.25 (m, 1H), 12.54 (br s, 1H).

[0068] 実施例47 1-[3-({[3',4'-ジフルオロ-5'-(プロペ-2-イン-1-イルオキシ)ビフェニル-4-イル]オキシ}メチル)ベンゾイル]-L-プロリン

工程1 tert-ブチル 1-(3-{[(3',4'-ジフルオロ-5'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)オキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリネートの合成

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール（8.46 g, 38 mmol）、3-(ブromoメチル)安息香酸メチル（8.8 g, 38 mmol）、および炭酸カリウム（10.6

g, 77 mmol) に DMF (125 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水および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て得られた残渣にメタノール (150 mL)、水 (30 mL)、および水酸化リチウム (4.8 g, 114 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈した後、1 N 塩酸、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタン (150 mL)、WSC (7.34 g, 38.2 mmol) tert-ブチル レープロリネート (7.95 g, 38.2 mmol) およびトリエチルアミン (9.65 mL, 69.4 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。水、1 N 塩酸、1 N 水酸化ナトリウムおよび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、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して得られた化合物 (451 mg, 1.0 mmol) 5-ブromo-2,3-ジフルオロフェノール (230 mg, 1.1 mmol)、炭酸ナトリウム (160 mg, 1.5 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (触媒量) に、1,4-ジオキサン (12 mL) および水 (4 mL) を加えて 100 °C で 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび 1 N 塩酸を加えて撹拌した後不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣を、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量 : 230 mg (0.45 mmol) 収率 : 45 %

MS (ESI, m/z) 510 [M+H]⁺

工程 2 実施例 47 化合物の合成

実施例 34 の工程 2 と同様の操作を、tert-ブチル 1- (3- { [(4', 5'-ジフルオロ-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル) オキシ] メチル} ベンゾイル) -レープロリネートの代わりに工程 1 の化合物 (106 mg, 0.208 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：75.9 mg (0.154 mmol) 収率：74%

MS (ESI, m/z) 492 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.75–2.33 (m, 4H), 3.43–3.62 (m, 2H), 3.67 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.31–4.44 (m, 1H), 5.06 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.16–5.28 (m, 2H), 7.09–7.15 (m, 2H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.40–7.62 (m, 4H), 7.62–7.68 (m, 2H), 12.52 (br s, 1H).

[0069] 実施例48 1-[3-({[3'-(シアノメトキシ)-4', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イル] オキシ} メチル) ベンゾイル]-L-プロリン

実施例35と同様の操作を、tert-ブチル 1-(3-{ [(4', 5'-ジフルオロ-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル) オキシ] メチル} ベンゾイル)-L-プロリネートの代わりに実施例47の工程1で得られた化合物(81.7 mg, 0.160 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：37.6 mg (0.0763 mmol) 収率：48%

MS (ESI, m/z) 493 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.74–2.34 (m, 4H), 3.55–3.65 (m, 2H), 4.29–4.46 (m, 1H), 5.15–5.31 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.11–7.17 (m, 2H), 7.31–7.63 (m, 6H), 7.66–7.71 (m, 2H), 12.63 (br s, 1H).

実施例49 1-[3-({[3', 4'-ジフルオロ-5'-(2-オキソプロポキシ)ビフェニル-4-イル] オキシ} メチル) ベンゾイル]-L-プロリン

工程1 tert-ブチル 1-[3-({[3', 4'-ジフルオロ-5'-(2-オキソプロポキシ)ビフェニル-4-イル] オキシ} メチル) ベンゾイル]-L-プロリネートの合成

実施例47の工程1の化合物(106 mg, 0.208 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、炭酸カリウム(57.5 mg, 0.416 mmol)およびブromoアセトン(0.0192 mL, 0.229 mmol)を加え

て室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た。

収量：106 mg (0.187 mmol) 収率：90%

MS (ESI, m/z) 566 [M+H]⁺

工程2 実施例49化合物の合成

工程1の化合物(40.0 mg, 0.0707 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)にトリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量：26.8 mg (0.0526 mmol) 収率：74%

MS (ESI, m/z) 510 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.76-2.01 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 3.42-3.63 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.15-5.28 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.23-7.66 (m, 7H), 12.55 (br s, 1H).

[0070] 実施例50 1-[3-({[3', 4'-ジフルオロ-5'-(2-ヒドロキシプロポキシ)ビフェニル-4-イル]オキシ}メチル)ベンゾイル]-L-プロリン

実施例49の工程1の化合物(66.0 mg, 0.117 mmol)のメタノール溶液(1.5 mL)に水素化ホウ素ナトリウム(5.3 mg, 0.14 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧下濃縮して酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加えて室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量：34.9 mg (0.0682 mmol) 収率：58%

MS (ESI, m/z) 512 $[M+H]^+$

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.76–2.32 (m, 4H), 3.40–3.61 (m, 2H), 3.95–4.08 (m, 4H), 4.31–4.44 (m, 1H), 5.15–5.27 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19–7.62 (m, 6H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 12.62 (br s, 1H).

[0071] 実施例 5 1 1 – {3 – [({4' , 5' – ジフルオロ – 2' – [(2 – オキソプロピル) チオ] ビフェニル – 4 – イル } オキシ) メチル] ベンゾイル } – L – プロリン

工程 1 1 – [(2 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロフェニル) チオ] アセトンの合成

2 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロベンゼンチオール (900 mg, 4.00 mmol) および炭酸カリウム (1.11 g, 8.00 mmol) を DMF (20 mL) に懸濁し、ブromoアセトン (0.403 mL, 4.80 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

収量: 804 mg (2.86 mmol) 収率: 71%

^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 2.32 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 7.19 (dd, $J = 10.4$, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.4$, 7.5 Hz, 1H).

工程 2 実施例 5 1 化合物の合成

実施例 1 5 の工程 2 と同様の操作を、7 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロ – 1 – ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (28.1 mg, 0.100 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 9.7 mg (0.019 mmol) 収率: 18%

MS (ESI, m/z) 526 $[M+H]^+$

[0072] 実施例 5 2 1 – {3 – [({4' , 5' – ジフルオロ – 2' – [(ヒドロキシミノ) メチル] ビフェニル – 4 – イル } オキシ) メチル] ベンゾイル

} -L-プロリン

実施例43の化合物(20mg, 0.043mmol)を酢酸(5mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(45mg, 0.56mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(14mg, 0.21mmol)を加え60℃で2時間攪拌後、無水酢酸(0.026mL, 0.28mmol)を加え、100℃で2時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去し得られた残渣を、実施例1の工程2と同様に逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

収量: 7mg (0.015mmol) 収率: 34%

MS (ESI, m/z) 481[M+H]⁺

実施例53 1-(3-{[4-(3-シアノ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 7-ブロモ-3-ブロモメチル-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの合成

実施例21の工程1の化合物(2.6g, 10.5mmol)、NBS(2.06g, 11.58mmol)、BPO(触媒量)、四塩化炭素(120mL)を加え、一晩加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物を得た。

収量: 1.47g (4.51mmol) 収率: 43%

工程2 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-3-ヒドロキシメチル-1-ベンゾフランの合成

工程1で得られた化合物(1.47g, 4.51mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解し、酢酸カリウム(660mg, 6.76mmol)を加え60℃で3時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去し得られた残渣にメタノール(20mL)、炭酸カリウム(1.56g, 11.28mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し

て得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た。

収量：900 mg（3.42 mmol） 収率：76%

工程3 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-3-ホルミル-1-ベンゾフランの合成

工程2で得られた化合物（700 mg, 2.66 mmol）をジクロロメタン（50 mL）に溶解し、二酸化マンガン（1.4 g）を加え室温で一晩攪拌した。濾過後、溶媒を留去し得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た。

収量：400 mg（1.53 mmol） 収率：58%

工程4 7-ブロモ-3-シアノ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの合成

工程3で得られた化合物（360 mg, 1.38 mmol）を酢酸（5 mL）に溶解し、酢酸ナトリウム（450 mg, 5.5 mmol）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（140 mg, 2.1 mmol）を加え60℃で2時間攪拌後、無水酢酸（0.26 mL, 2.75 mmol）を加え、100℃で2時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去し得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た。

収量：290 mg（1.12 mmol） 収率：81%

工程5 実施例53化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程4で得られた化合物（290 mg, 1.12 mmol）を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：70 mg（0.14 mmol） 収率：12%

MS (ESI, m/z) 503[M+H]⁺

[0073] 実施例54 1-（3-（[4-（2-シアノ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル）フェノキシ]メチル）ベンゾイル- α -プロリン

工程1 7-ブロモ-2-ブロモメチル-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾ

フランの合成

実施例 5 3 の工程 1 と同様の操作を、実施例 2 1 の工程 1 の化合物の代わりに実施例 2 3 の工程 1 の化合物 (2.6 g, 10.5 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 3.43 g (10.5 mmol) 収率 : 100%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.56 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 10.1$, 6.9 Hz, 1H).

工程 2 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-ベンゾフランの合成

実施例 5 3 の工程 2 と同様の操作を、実施例 5 3 の工程 1 の化合物の代わりに工程 1 で得られた化合物 (1.8 g, 5.52 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 1.08 g (4.1 mmol) 収率 : 74%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.01-2.12 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 6.88 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.1$, 6.9 Hz, 1H).

工程 3 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-ホルミル-1-ベンゾフラン

実施例 5 3 の工程 3 と同様の操作を、実施例 5 3 の工程 2 の化合物の代わりに工程 2 で得られた化合物 (1.08 g, 4.1 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 720 mg (2.76 mmol) 収率 : 67%

工程 4 7-ブロモ-2-シアノ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン

実施例 5 3 の工程 4 と同様の操作を、実施例 5 3 の工程 3 の化合物の代わりに工程 3 で得られた化合物 (360 mg, 1.38 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量 : 260 mg (1.01 mmol) 収率 : 81%

工程 5

実施例 1 5 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-

1-ベンゾフランの代わりに工程4で得られた化合物(260 mg, 1.01 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 140 mg (0.28 mmol) 収率: 24%

MS (ESI, m/z) 503[M+H]⁺

[0074] 実施例55 1-(3-{[4-(4,5-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェンの合成

ポリリン酸(1.86 g)をクロロベンゼン(8 mL)に懸濁し、120℃で実施例51の工程1の化合物(730 mg, 2.60 mmol)のクロロベンゼン溶液(8 mL)を加え、140℃で一晩攪拌した。更に155℃で二晩攪拌した後、室温に戻して反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。混合液に氷冷下で1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製して表題化合物を得た。

収量: 430 mg (1.63 mmol) 収率: 63%

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.57 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 3H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H).

工程2 実施例55化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(32.9 mg, 0.125 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 33.4 mg (0.0658 mmol) 収率: 53%

MS (ESI, m/z) 508 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.76-2.32 (m, 4H), 2.56 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.43-3.63 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 5.16-5.31 (m, 2H), 7.16-7.21 (

m, 2H), 7.32-7.66 (m, 8H), 12.62 (br s, 1H).

[0075] 実施例 56 1- [3- ({4- [4, 5-ジフルオロ-3- (ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-7-イル] フェノキシ} メチル) ベンゾイル]-L-プロリン

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに実施例 53 の工程 2 の化合物 (39.5 mg, 0.150 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 18.2 mg (0.0359 mmol) 収率: 24%

MS (ESI, m/z) 508 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.76-2.32 (m, 4H), 3.39-3.61 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 5.16-5.31 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.40-7.64 (m, 5H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

実施例 57 1- {3- [(4- {2- [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] 4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル} フェノキシ) メチル] ベンゾイル}-L-プロリン

実施例 54 の化合物 (20 mg, 0.04 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (14 mg, 0.21 mmol)、トリエチルアミン (0.058 mL, 0.42 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌後、溶媒を留去し得られた残渣を、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量: 4.4 mg (0.008 mmol) 収率: 20%

MS (ESI, m/z) 536 [M+H]⁺

[0076] 実施例 58 1- {3- [(4- {4, 5-ジフルオロ-2- [(ヒドロキシイミノ) メチル]-1-ベンゾフラン-7-イル} フェノキシ) メチル] ベンゾイル}-L-プロリン

実施例 54 の化合物 (20 mg, 0.04 mmol) を酢酸 (5 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (45 mg, 0.56 mmol)、ヒドロキシルア

ミン塩酸塩 (14 mg, 0.21 mmol) を加え 60°C で 2 時間攪拌後、無水酢酸 (0.026 mL, 0.28 mmol) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去し得られた残渣を、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量: 3 mg (0.006 mmol) 収率: 15%

MS (ESI, m/z) 521[M+H]⁺

実施例 59 (2S) - 1 - (3 - { [4 - (4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) フェノキシ] メチル} ベンゾイル) アゼチジン - 2 - カルボン酸

工程 1 3 - { [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] メチル} 安息香酸の合成

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノール (8.46 g, 38 mmol)、3 - (ブロモメチル) 安息香酸メチル (8.8 g, 38 mmol)、および炭酸カリウム (10.6 g, 77 mmol) に DMF (125 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水および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て得られた残渣にメタノール (150 mL)、水 (30 mL)、および水酸化リチウム (4.8 g, 114 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈した後、1 N 塩酸、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、固体をろ取した。

収量: 7.17 g (20.3 mmol) 収率: 53%

工程 2 3 - { [4 - (4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) - フェノキシ] メチル} 安息香酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (1.67 g, 4.72 mmol)、7 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロ - 1 - ベンゾフラン (1.1 g, 4.72 mmol)、炭酸ナトリウム (1.0 g, 9.44 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (触媒量) に、1, 4 - ジオキサン (24 mL) および水 (8 mL) を加

えて100℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび1N塩酸を加えて攪拌した後不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機相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、固体をろ取した。

収量：1.43 g (3.76 mmol) 収率：79%

MS (ESI, m/z) 381 [M+H]⁺

工程3 実施例59化合物の合成

実施例10の工程4と同様の操作を、3- {[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の代わりに工程2の化合物(38.0 mg, 0.100 mmol)を、L-プロリンの代わりに(2S)-アゼチジン-2-カルボン酸(30.3 mg, 0.300 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：7.75 mg (0.0167 mmol) 収率：17%

MS (ESI, m/z) 464 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.90-3.04 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35-7.65 (m, 5H), 7.80-7.86 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H).

[0077] 実施例60 1-(3- {[4-(4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-2-フルオロフェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 3- {[4-(4,5-ジフルオロベンゾフラン-7-イル)-2-フルオロフェノキシ]メチル}安息香酸の合成

2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸(475 mg, 3.0 mmol)、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン(590 mg, 2.53 mmol)、炭酸ナトリウム(540 mg, 5.1 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(触媒量)に、1,4-ジオキサン(12 mL)および水(4 mL)を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃

縮し、残渣に酢酸エチルおよび1 N 塩酸を加えて攪拌した後不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣に、3-（ブロモメチル）安息香酸メチル（595 mg, 2.6 mmol）および炭酸カリウム（414 mg, 3.0 mmol）にDMF（4 mL）を加え、一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、メタノール（5 mL）、水（2 mL）、THF（5 mL）および水酸化リチウム（210 mg, 5.0 mmol）を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた固体を濾取することにより、表題化合物を得た。

収量：241 mg（0.60 mmol） 収率：24%

工程2 実施例60化合物の合成

実施例10の工程4同様の操作を、3- { [4-（5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル）フェノキシ] メチル} 安息香酸の代わりに工程1の化合物（40.0 mg, 0.100 mmol）を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：21.7 mg（0.0559 mmol） 収率：55%

MS (ESI, m/z) 496 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.74-2.02 (m, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 4.33-4.46 (m, 1H), 5.26-5.38 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34-7.74 (m, 7H), 7.80 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.57 (br s, 1H).

[0078] 実施例61 1- [3-（ { [2'-（シアノメチル）-4', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イル] オキシ} メチル）ベンゾイル] -L-プロリン

工程1 2-（2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニル）アセトアミドの

合成

2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニル酢酸 (251 mg, 1.00 mmol) を塩化チオニル (3 mL) に溶解し、50℃で30分撹拌した。減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解した後、氷冷下28%アンモニア水 (1 mL) を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に炭酸アンモニウム (50 mg) を加えて更に室温で1時間撹拌した後、氷冷下で酸性になるまで1N 塩酸を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を無精製で得た。

収量: 186 mg (0.744 mmol) 収率: 74%

MS (ESI, m/z) 250 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.56 (s, 2H), 7.24 (d, J = 174.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H).

工程2 (2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニル) アセトニトリルの合成

工程1の化合物 (143 mg, 0.572 mmol) をTHFに溶解し、ピリジン (0.138 mL, 1.71 mmol) を加え、-5℃から0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (0.119 mL, 0.858 mmol) を加えて室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を無精製で得た。

収量: 126 mg (0.543 mmol) 収率: 95%

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.79 (s, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H).

工程3 実施例61化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-

1-ベンゾフランの代わりに工程2の化合物(34.3 mg, 0.148 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 41.4 mg (0.0869 mmol) 収率: 59%

MS (ESI, m/z) 477 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.77-2.33 (m, 4H), 3.43-3.63 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.30-4.46 (m, 1H), 5.14-5.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29-7.68 (m, 8H), 12.54 (br s, 1H).

[0079] 実施例62 1-(3-{[4-(4,5-ジフルオロ-2-メチル-1-ベンゾチエン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェンの合成

2-ブロモ-4,5-ジフルオロチオフェノール(4.68 g, 20.8 mmol)、2,3-ジクロロ-1-プロペン(2.1 mL, 22.9 mmol)、炭酸カリウム(3.45 g, 24.9 mmol)、アセトン(100 mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、ジエチルアニリン(50 mL)を加え、220℃で一晩攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルおよび2 N塩酸水溶液を加えて攪拌し、不溶物を濾別した後、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および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て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、表題化合物を得た。

収量: 4.12 g (15.66 mmol) 収率: 75%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.61 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H).

工程2 実施例62化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-

1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(38.9 mg, 0.148 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 36.9 mg (0.0727 mmol) 収率: 49%

MS (ESI, m/z) 508 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.75-2.33 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.45-3.64 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.16-5.33 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.32-7.66 (m, 8H), 12.59 (s, 1H).

[0080] 実施例63 N-(3-{[4-(4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-N-メチル-L-アラニン

実施例10の工程4同様の操作を、3-{[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の代わりに実施例59の工程2の化合物(38.0 mg, 0.100 mmol)を、L-プロリンの代わりにN-メチル-L-アラニン(30.9 mg, 0.300 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 17.4 mg (0.0374 mmol) 収率: 37%

MS (ESI, m/z) 466 [M+H]⁺

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.29-1.47 (m, 3H), 2.81-2.91 (m, 3H), 4.23-4.99 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.66 (m, 5H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.98 (br s, 1H).

実施例64 (2S)-1-(3-{[4-(4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例10の工程4同様の操作を、3-{[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の代わりに実施例59の工程2の化合物(38.0 mg, 0.100 mmol)を、L-プロリンの代わりに(2S)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロ

ールー2-カルボン酸 (14.7 mg, 0.130 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 14.1 mg (0.0297 mmol) 収率: 30%

MS (ESI, m/z) 476 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.10–4.20 (m, 1H), 4.31–4.41 (m, 1H), 5.16–5.32 (m, 3H), 5.84–5.97 (m, 1H), 6.00–6.19 (m, 1H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41–7.69 (m, 5H), 7.79–7.86 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.98 (br s, 1H).

[0081] 実施例65 1-(3-{[4-(4,5-ジフルオロ-2-ホルミル-1-ベンゾチエン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

工程1 7-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェンの合成

実施例53の工程1と同様の操作を、実施例21の工程1の化合物の代わりに実施例62の工程1の化合物 (386 mg, 1.47 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 500 mg (1.47 mmol) 収率: 99%

工程2 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-ホルミル-1-ベンゾチオフェンの合成

実施例53の工程2および3と同様の操作を、実施例53の工程1の化合物の代わりに工程1で得られた化合物 500 mg (1.47 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 244 mg (0.87 mmol) 収率: 59%

工程3 実施例65化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程2で得られた化合物 (244 mg, 0.87 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 55 mg (0.11 mmol) 収率: 12%

MS (ESI, m/z) 522[M+H]⁺

[0082] 実施例 66 1-[3-({4-[4,5-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチエン-7-イル]フェノキシ}メチル)ベンゾイル]-L-プロリン

実施例 65 の化合物 (12 mg, 0.022 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (2 mg, 0.045 mmol) を室温で 1 時間攪拌した。反応液を実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量: 3 mg (0.006 mmol) 収率: 27%

MS (ESI, m/z) 520 [M+H]⁺

実施例 67 1-(3-{[4-(2-シアノ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾチエン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-L-プロリン

実施例 65 の化合物 (75 mg, 0.14 mmol) を酢酸 (5 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (45 mg, 0.56 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (14 mg, 0.21 mmol) を加え 60℃ で 2 時間攪拌後、無水酢酸 (0.026 mL, 0.28 mmol) を加え、100℃ で 2 時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去し得られた残渣を、実施例 1 の工程 2 と同様に逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得た。

収量: 13 mg (0.025 mmol) 収率: 18%

MS (ESI, m/z) 519 [M+H]⁺

[0083] 実施例 68 (4R)-3-(3-{[4-(4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}ベンゾイル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸

実施例 10 の工程 4 同様の操作を、3-{[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ]メチル}安息香酸の代わりに実施例 59 の工程 2 の化合物 (38.0 mg, 0.100 mmol) を、L-プロリンの代わりに (4R)-1,3-チアゾリジン-4-カ

ルボン酸 (40.0 mg, 0.300 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 1.41 mg (0.00285 mmol) 収率: 2.8%

MS (ESI, m/z) 496 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.83–3.05 (m, 2H), 3.96–4.31 (m, 2H), 4.30–5.74 (m, 3H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45–7.67 (m, 5H), 7.79–7.85 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

実施例 69 1- {3- [({4', 5'-ジフルオロ-2'- [(2-ヒドロキシエチル) チオ] ビフェニル-4-イル} オキシ) メチル] ベンゾイル} -L-プロリン

2-ブロモ-4, 5-ジフルオロチオフェノール (438 mg, 1.95 mmol)、炭酸エチレン (260 mg, 2.92 mmol)、炭酸カリウム (400 mg, 2.92 mmol)、DMF (10 mL) を加え、100℃で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製後、実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに上記で得られた化合物 (60 mg, 0.22 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 5 mg (0.01 mmol) 収率: 4%

MS (ESI, m/z) 515 [M+H]⁺

[0084] 実施例 70 1- [3- ({4- [4, 5-ジフルオロ-2- (ヒドロキシメチル) -1-ベンゾフラン-7-イル] フェノキシ} メチル) ベンゾイル] -L-プロリン

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに実施例 53 の工程 2 の化合物 (44.7 mg, 0.170 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 12.0 mg (0.0236 mmol) 収率: 14%

MS (ESI, m/z) 508 $[M+H]^+$

実施例 7 1 1- {3- [({2'- [(シアノメチル) チオ] -4', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イル} オキシ) メチル] ベンゾイル} -L-プロリン

工程 1 [(2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニル) チオ] アセトニトリルの合成

実施例 3 8 の工程 1 と同様の操作を、ヨードメタンの代わりにブロモアセトニトリル (0. 167 mL, 2. 40 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 500 mg (1. 89 mmol) 収率: 95%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.65 (s, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H).

工程 2 実施例 7 1 化合物の合成

実施例 1 5 の工程 2 と同様の操作を、7-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (44. 9 mg, 0. 170 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 21. 4 mg (0. 0421 mmol) 収率: 25%

MS (ESI, m/z) 509 $[M+H]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.76-2.34 (m, 4H), 3.41-3.62 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 5.14-5.28 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.41-7.63 (m, 5H), 7.71 (dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H).

[0085] 実施例 7 2 1- {3- [({2'- [(2-シアノエチル) チオ] -4', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イル} オキシ) メチル] ベンゾイル} -L-プロリン

工程 1 3- [(2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニル) チオ] プロパンニトリルの合成

実施例 3 8 の工程 1 と同様の操作を、ヨードメタンの代わりに3-ブロモプロピオニトリル (0. 196 mL, 2. 40 mmol) を用いて行い、表

題化合物を得た。

収量：538 mg (1.89 mmol) 収率：97%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 10.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.4, 7.5$ Hz, 1H)

.

工程2 実施例72化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(47.3 mg, 0.170 mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量：21.5 mg (0.0411 mmol) 収率：24%

MS (ESI, m/z) 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.75-2.32 (m, 4H), 2.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.42-3.61 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.13-5.26 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.28-7.54 (m, 5H), 7.56-7.68 (m, 3H), 12.54 (br s, 1H).

[0086] 実施例73 1-[3-(4-(5-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)-1-ベンゾフラン-7-イル)フェノキシ)メチル]ベンゾイル- γ -プロリン

工程1 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)-1-ベンゾフランの合成

実施例54の工程1の化合物(489 mg, 1.50 mmol)をメタノール(7 mL)に溶解し、25%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(1.5 mL)を加えて3時間加熱還流した。室温に戻し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水および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て得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物を得た。

収量：334 mg (1.21 mmol) 収率：80%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.48 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 6.87–6.90 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H).

工程2 実施例73化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(47.1mg, 0.170mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 56.5mg (0.108mmol) 収率: 64%

MS (ESI, m/z) 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.75–2.35 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.40–3.62 (m, 2H), 4.31–4.44 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.18–5.30 (m, 2H), 7.16–7.22 (m, 3H), 7.32–7.64 (m, 5H), 7.79–7.84 (m, 2H), 12.54 (br s, 1H).

[0087] 実施例74 1-[3-(4-[4,5-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)-1-ベンゾチエン-7-イル]フェノキシ)メチル]ベンゾイル- γ -プロリン

工程1 7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)-1-ベンゾチオフェンの合成

実施例73の工程1と同様の操作を、実施例54の工程1の化合物の代わりに実施例65の工程1の化合物(121mg, 0.354mmol)を用いて行い、無精製で表題化合物を得た。

収量: 102mg (0.348mmol) 収率: 98%

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.46 (s, 3H), 4.71 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H), 7.40–7.43 (m, 1H).

工程2 実施例74化合物の合成

実施例15の工程2と同様の操作を、7-ブロモ-4,5-ジフルオロ-1-ベンゾフランの代わりに工程1の化合物(44.0mg, 0.150mmol)を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 38.5mg (0.0716mmol) 収率: 48%

MS (ESI, m/z) 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.75–2.01 (m, 3H), 2.21–2.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.42–3.62 (m, 2H), 4.33–4.45 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 5.19–5.29 (m, 2H), 7.16–7.23 (m, 2H), 7.32–7.69 (m, 8H), 12.54 (br s, 1H).

[0088] 実施例 75 1 – {3 – [(4 – {2 – [(ジメチルアミノ)メチル] – 4, 5 – ジフルオロ – 1 – ベンゾチエン – 7 – イル}フェノキシ)メチル]ベンゾイル} – L – プロリン トリフルオロ酢酸塩

工程 1 [(7 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロ – 1 – ベンゾチエン – 2 – イル)メチル]ジメチルアミンの合成

2. 0 M ジメチルアミン THF 溶液 (0.5 mL) にアセトニトリル (1 mL) を加え、氷冷下で実施例 65 の工程 1 の化合物 (121 mg, 0.354 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 mL) を滴下し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量: 109 mg (0.356 mmol) 収率: 定量的

MS (ESI, m/z) 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 7.30–7.36 (m, 2H).

工程 2 実施例 75 化合物の合成

実施例 15 の工程 2 と同様の操作を、7 – ブロモ – 4, 5 – ジフルオロ – 1 – ベンゾフランの代わりに工程 1 の化合物 (45.9 mg, 0.150 mmol) を用いて行い、表題化合物を得た。

収量: 41.2 mg (0.0620 mmol) 収率: 41%

MS (ESI, m/z) 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.75–2.32 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 3.39–3.63 (m, 2H), 4.32–4.46 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.20–5.31 (m, 2H), 7.19–7.25 (m, 2H), 7.33–7.71 (m, 7H), 7.84 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 12.53 (br s, 1H).

上記実施例で得られた化合物の構造式を表 1 – 1 ~ 1 – 5 に示す。

[0089] [表1-1]

実施例1 の化合物		実施例9 の化合物	
実施例2 の化合物		実施例10 の化合物	
実施例3 の化合物		実施例11 の化合物	
実施例4 の化合物		実施例12 の化合物	
実施例5 の化合物		実施例13 の化合物	
実施例6 の化合物		実施例14 の化合物	
実施例7 の化合物		実施例15 の化合物	
実施例8 の化合物		実施例16 の化合物	

[0090] [表1-2]

実施例17 の化合物		実施例25 の化合物	
実施例18 の化合物		実施例26 の化合物	
実施例19 の化合物		実施例27 の化合物	
実施例20 の化合物		実施例28 の化合物	
実施例21 の化合物		実施例29 の化合物	
実施例22 の化合物		実施例30 の化合物	
実施例23 の化合物		実施例31 の化合物	
実施例24 の化合物		実施例32 の化合物	

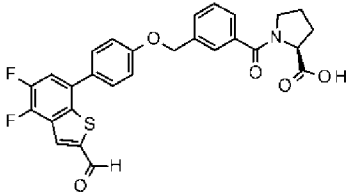
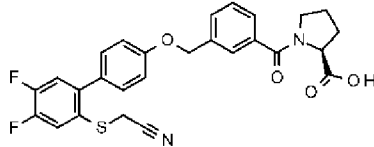
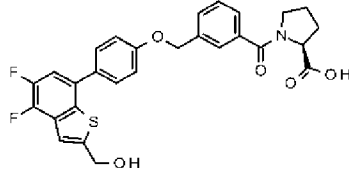
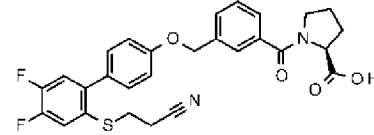
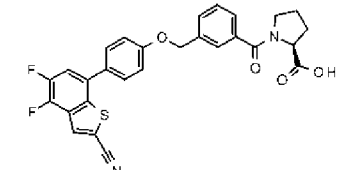
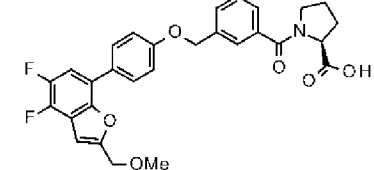
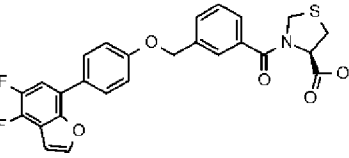
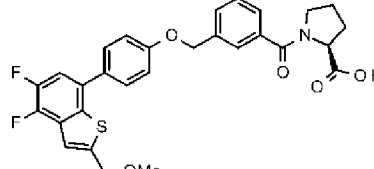
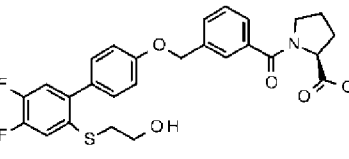
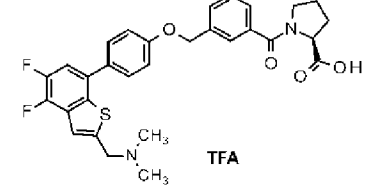
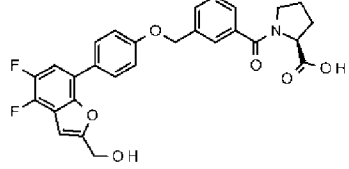
[0091] [表1-3]

実施例33 の化合物		実施例41 の化合物	
実施例34 の化合物		実施例42 の化合物	
実施例35 の化合物		実施例43 の化合物	
実施例36 の化合物		実施例44 の化合物	
実施例37 の化合物		実施例45 の化合物	
実施例38 の化合物		実施例46 の化合物	
実施例39 の化合物		実施例47 の化合物	
実施例40 の化合物		実施例48 の化合物	

[0092] [表1-4]

実施例49 の化合物		実施例57 の化合物	
実施例50 の化合物		実施例58 の化合物	
実施例51 の化合物		実施例59 の化合物	
実施例52 の化合物		実施例60 の化合物	
実施例53 の化合物		実施例61 の化合物	
実施例54 の化合物		実施例62 の化合物	
実施例55 の化合物		実施例63 の化合物	
実施例56 の化合物		実施例64 の化合物	

[0093] [表1-5]

実施例65 の化合物		実施例71 の化合物	
実施例66 の化合物		実施例72 の化合物	
実施例67 の化合物		実施例73 の化合物	
実施例68 の化合物		実施例74 の化合物	
実施例69 の化合物		実施例75 の化合物	
実施例70 の化合物			

[0094] 試験例 1 グリコーゲンシンターゼ活性測定

ヒトGYS1発現プラスミド (pCDNA3.1 (+) -hGYS1) は、次の方法で構築した。Human MTC Panel I (タカラバイオ、636742) のヒト骨格筋cDNAをテンプレートとして用い、クローニングプライマー (Forward Primer: ATGCCTTTAAACCGCAC、Reverse Primer: TTAGTTACGCT

CCTCGC)を用いたPCR法で、ヒトGYS1遺伝子を増幅した。増幅したヒトGYS1配列をテンプレートとして用い、サブクローニングプライマー (Forward Primer: CCCTCGAGACCATGCC TTTAAACCGCACTT、Reverse Primer: GGTC TAGATTAGTTACGCTCCTCGCCCAG)を用いたPCR法により制限酵素配列を付加した後、pCDNA3.1 (+) (インビトロジェン、V790-20)のXho Iサイト、Xba IサイトにヒトGYS1遺伝子を導入した。

[0095] グリコーゲンシンターゼの調製は、既報 (THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 274, No. 51, : 36293-36299, 1999) に準じ、次の方法で行った。ヒト腎臓由来のHEK293T細胞を、10%FBSを含むDMEM(ナカライテスク、0845874)培地を用い、ディッシュ (サーモフィッシャーサイエンティフィック、168381) に播種し、一晚培養した後、Lipofectamine LTX (インビトロジェン、15338-100)を用い、添付のマニュアルに準じてヒトGYS1発現ベクターのトランスフェクションを行った。37℃、5%CO₂条件下で2日間培養した後、リシスバッファー (50mM Tris-HCl (pH8.0)、10mM EDTA、2mM EGTA、100mM NaF、1mM PMSF、1mM DTT、1x Complete (ロシュ、1873580)) に溶解し、ホモジェナイズした後、16000xg、4℃、15分間の遠心分離を行い、沈殿画分にリシスバッファーを加えて再溶解したものをグリコーゲンシンターゼとして評価に用いた。

[0096] グリコーゲンシンターゼの活性測定は次の方法で行った。ポリスチレン96ウェルプレートに、30mMのグリシルグリシン (pH7.3)、40mMのKCl、20mMのMgCl₂、各種濃度の被検化合物を含む9.2%DMSO、10mMのGlucose-6-phosphate (シグマアルドリッチ、G7879)を含む溶液を12μL/ウェル加えた。

次に、30 mMのグリシルグリシン (pH 7.3)、4.3 mg/mLのグリコーゲン (シグマアルドリッチ、G8876)、21.6 mMのUDP-グルコース (シグマアルドリッチ、U4625)、21.6 mMのホスホエノールピルビン酸 (シグマアルドリッチ、P0564) および4.05 mMのNADH (シグマアルドリッチ、N8129) を含む基質溶液を18 μ L/ウェル加えた。

さらに、50 mMのTris-HCl (pH 8.0)、27 mMのDTT (ナカライテスク、14128-04)、0.2 mg/mLのウシ血清アルブミン、0.17 mg/mLのグリコーゲンシンターゼ、1.5 μ Lのピルベートキナーゼ/ラクテートデヒドロゲナーゼ溶液 (シグマアルドリッチ、P0294) を含む酵素溶液を18 μ L/ウェル加え、反応溶液とした。反応溶液をインキュベート (実施例1~10は30°C 25分間、実施例11~75は37°C 20分間) した後、Benchmark Plus (バイオラッド ラボラトリーズ) を用いて340 nmの吸光度を測定した。

[0097] 被検化合物の活性の算出は次の方法で行った。化合物を含まずDMSOのみを含む反応溶液の340 nmの吸光度から、化合物およびDMSOを含む反応溶液の340 nmの吸光度を引くことによって、吸光度変化 (ΔA_{340}) を算出した。WO/2011/058154 実施例1化合物を最終濃度で10 μ M含む反応溶液の ΔA_{340} を100%とし、被検化合物の各種濃度における相対活性 (%) を算出した。50%の相対活性の上昇を起こす化合物濃度をEC50とし、XLFIT (ids) により算出した。結果を表2-1 および2-2に示す。

[0098]

[表2-1]

	EC50(μ M)
実施例21の化合物	0.054
実施例22の化合物	0.18
実施例23の化合物	0.11
実施例24の化合物	0.67
実施例25の化合物	0.40
実施例26の化合物	0.16
実施例27の化合物	0.21
実施例28の化合物	0.89
実施例29の化合物	0.23
実施例30の化合物	0.14
実施例31の化合物	0.10
実施例32の化合物	0.75
実施例33の化合物	0.034
実施例34の化合物	0.017
実施例35の化合物	0.015
実施例36の化合物	0.11
実施例37の化合物	0.010
実施例38の化合物	0.029
実施例39の化合物	0.042
実施例40の化合物	0.11

	EC50(μ M)
実施例41の化合物	0.10
実施例42の化合物	0.054
実施例43の化合物	0.070
実施例44の化合物	0.81
実施例45の化合物	0.80
実施例46の化合物	0.15
実施例47の化合物	0.15
実施例48の化合物	0.12
実施例49の化合物	0.22
実施例50の化合物	0.41
実施例51の化合物	0.083
実施例52の化合物	0.061
実施例53の化合物	0.61
実施例54の化合物	0.26
実施例55の化合物	0.085
実施例56の化合物	0.044
実施例57の化合物	0.14
実施例58の化合物	0.045
実施例59の化合物	0.15
実施例60の化合物	0.16

[0099]

[表2-2]

	EC50(μ M)
実施例61の化合物	0.79
実施例62の化合物	0.27
実施例63の化合物	0.22
実施例64の化合物	0.14
実施例65の化合物	0.30
実施例66の化合物	0.074
実施例67の化合物	0.59
実施例68の化合物	0.34
実施例69の化合物	0.13
実施例70の化合物	0.20
実施例71の化合物	0.038
実施例72の化合物	0.19
実施例73の化合物	0.065
実施例74の化合物	0.20
WO/2011/058154 実施例1の化合物	0.1~0.25

[0100] 試験例2 PPAR- α 活性測定

PPAR- α の活性測定は、既報（THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 270, No. 22, : 12953-12956, 1995）に準じて行った。

PPAR- α の活性測定に用いたプラスミドは次のように構築した。ルシフェラーゼ発現プラスミド（UASx5-TK-Luc）は、pTAL-Luc（タカラバイオ、6252-1）のチミジンキナーゼプロモーター上流に、酵母のGAL4結合配列が5個タンデムに連結した配列を導入したものを、PPAR- α 受容体発現プラスミド（hGR-GAL4-hPPAR α ）は、pExchange-1 Core Vector（インビトロジ

エン、211176)のNot I サイトとSal I サイトにヒトGRのN末領域(1-76aa)、酵母のGAL4 DNA結合領域(1-147aa)及びPPAR α のリガンド結合領域(167-468aa)を導入したものを用了。

[0101] レポーターアッセイはアフリカミドリザル腎由来のCV-1細胞を用いて、次の方法で行った。CV-1細胞を、10%FBSを含むDMEM(ナカライテスク、0845874)培地を用い、 2×10^4 細胞/ウェルとなるように96ウェルプレート(サーモフィッシャーサイエンティフィック、4938)に播種し、37℃、5%CO₂条件下で2時間培養した後、プラスミドのトランスフェクションを行った。トランスフェクションはLipofectamine LTX(インビトロジェン、15338-100)を用い、添付のマニュアルに準じて行った。プラスミド溶液は、ルシフェラーゼ発現プラスミドおよびPPAR- α 受容体発現プラスミドの混合溶液をOPTI-MEM I(インビトロジェン、11058-021)に添加して調製した。トランスフェクションを行った後、被検化合物を添加し、37℃、5%CO₂存在下で18~20時間培養した。培養終了後に、Bright-Glo(プロメガ、E2620)を用い、Luminescensor JNR(ATTO)によりルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物のPPAR- α 誘導倍率は次の方法で算出した。実施例1、4、5、7および9の化合物の場合は、被検化合物の0.3 μ M、1 μ M、3 μ M、10 μ M、30 μ M、100 μ MにおけるPPAR- α 活性の中の最大値をA、W0/2011/058154の化合物の100 μ MにおけるPPAR- α 活性をBとしたときの、100 (A/B) をPPAR- α 相対誘導倍率(%)とした。実施例11、15、19、22、26および32の化合物の場合は、被検化合物の3 μ M、10 μ M、30 μ M、100 μ MにおけるPPAR- α 活性の中の最大値をA、W0/2011/058154の化合物の100 μ MにおけるPPAR- α 活性をBとしたときの、100 (A/B) をPPAR- α 相対誘導倍率(%)とした。結果を表3に示す。

[0102] [表3]

	PPAR α 相対誘導倍率 (%)
実施例1の化合物	10
実施例4の化合物	17
実施例5の化合物	10
実施例7の化合物	17
実施例9の化合物	11
実施例11の化合物	18
実施例15の化合物	20
実施例19の化合物	12
実施例22の化合物	15
実施例26の化合物	13
実施例32の化合物	3
実施例40の化合物	10
実施例42の化合物	13
実施例43の化合物	11
実施例44の化合物	10

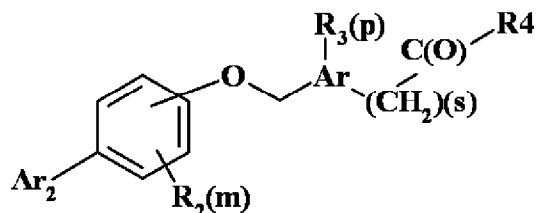
	PPAR α 相対誘導倍率 (%)
実施例49の化合物	17
実施例50の化合物	15
実施例51の化合物	15
実施例52の化合物	18
実施例53の化合物	15
実施例56の化合物	6.4
実施例58の化合物	19
実施例61の化合物	10
実施例65の化合物	11
実施例66の化合物	18
実施例69の化合物	8.6
実施例70の化合物	7.9
実施例71の化合物	8.6
実施例72の化合物	15
WO/2011/058154 実施例1の化合物	100

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式(I)で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

一般式(I):

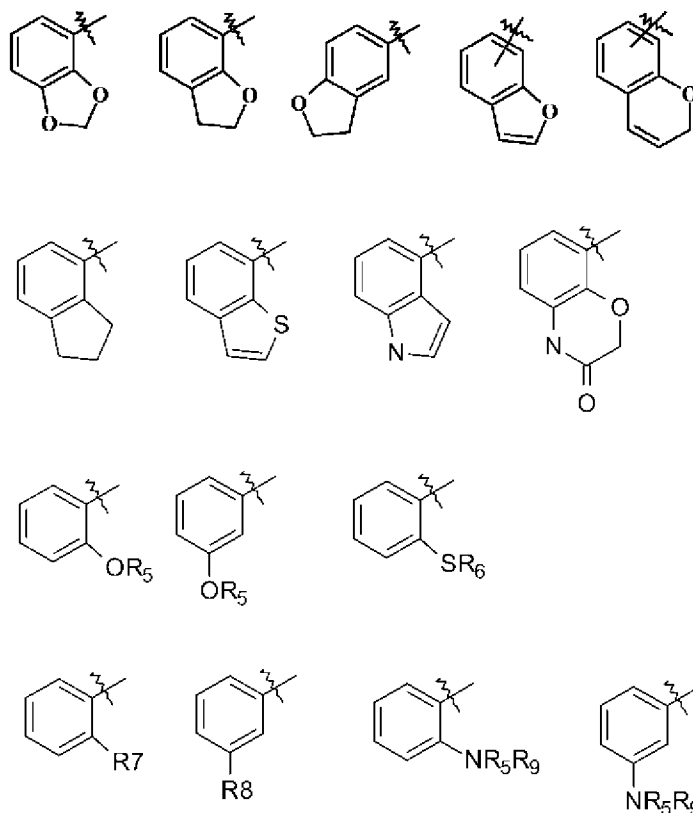
[化1]



(式中、 Ar は、芳香族炭素環又は複素環であり；

Ar_2 は、以下の環で表され、

[化2]



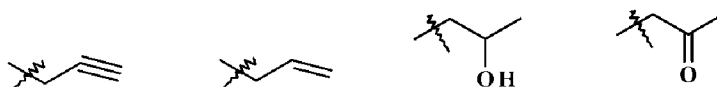
これらの環は置換基を有していてもよく、該置換基は、アセトアミド、アミノカルボニル、ベンジル、ベンジルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシル低級アルキル、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、

フェノキシ、フェニル、ホルミル基、シアノ基、シアノアルキル基、ヒドロキシイミノメチル基、ヒドロキシアミジノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、低級アルコキシ及びトリフルオロメトキシよりなる群から選択され；

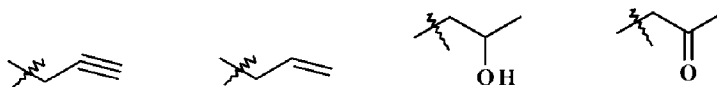
R_2 及び R_3 は、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシル低級アルキル基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ及びニトロよりなる群から独立に選択され；

R_4 はアミノ酸の窒素原子によりC（O）に結合しているアミノ酸残基であり；

R_5 は、シアノアルキル基、 $-CD_3$ 又は、以下の置換基で表され、
[化3]



R_6 は、水素又は低級アルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、又は、以下の置換基で表され、
[化4]



R_7 及び R_8 は、シアノアルキル基、ホルミル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシイミノメチル基、 R_9 は水素又は低級アルキル基、

m は、0、1、2、3又は4であり；

p は、0、1又は2であり、そして

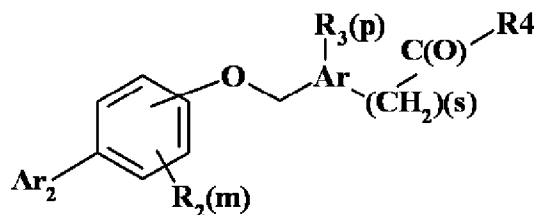
s は、0、1又は2である。]

[請求項2]

下記一般式(I)で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

一般式(I)：

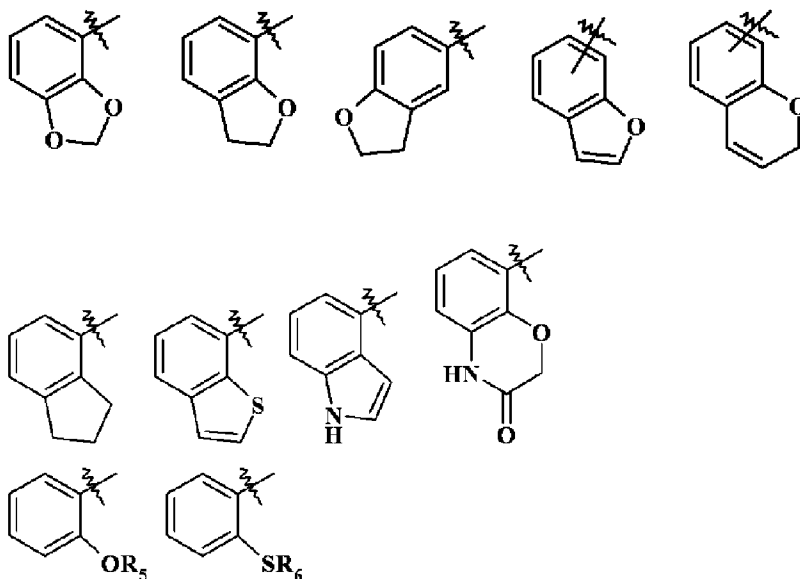
[化5]



(式中、A rは、芳香族炭素環又は複素環であり；

A r₂は、以下の環で表され、

[化6]



これらの環は置換基を有していてもよく、該置換基は、アセトアミド、アミノカルボニル、ベンジル、ベンジルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシル低級アルキル、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、フェノキシ、フェニル、低級アルコキシ及びトリフルオロメトキシよりなる群から選択され；

R₂及びR₃は、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ及びニトロよりなる群から独立に選択され；

R₄はアミノ酸の窒素原子によりC（O）に結合しているアミノ酸残基であり；

R_5 は、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 又は、以下の置換基で表され、

[化7]



R_6 は、水素又は低級アルキル基であり；

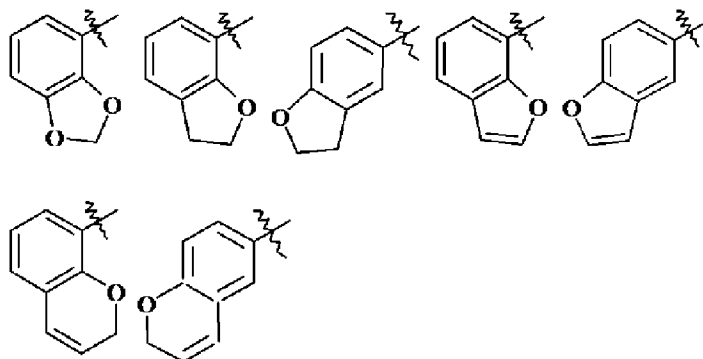
m は、0、1、2、3又は4であり；

p は、0、1又は2であり、そして

s は、0、1又は2である。]

[請求項3] 一般式(I)中、 Ar_2 が、以下の環で表される請求項2記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

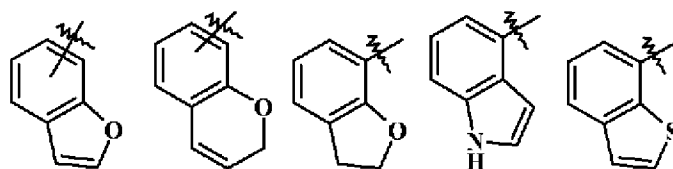
[化8]



[請求項4] 一般式 (I) 中、 Ar はフェニル基であり、 R_4 は、プロリンの窒素原子によりC (O) に結合しているプロリン残基を示す、請求項2又は3記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

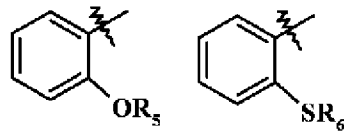
[請求項5] 一般式 (I) 中、 Ar はフェニル基であり、 R_4 は、プロリンの窒素原子によりC (O) に結合しているプロリン残基を示し、 Ar_2 は、置換基を有しても良い以下の環で表される請求項2記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[化9]



- [請求項6] 一般式 (I) 中、 $A r$ はフェニル基であり、 R_4 は、プロリンの窒素原子により C (O) に結合しているプロリン残基を示し、 $A r_2$ は、以下の環で表される請求項 2 記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[化10]



- [請求項7] 一般式 (I) 中、 $A r_2$ の置換基がハロゲンである請求項 5 記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。
- [請求項8] 一般式 (I) 中、 $m = 0$ 、 $p = 0$ 、 $s = 0$ である請求項 7 記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。
- [請求項9] 請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
- [請求項10] 請求項 2 乃至 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
- [請求項11] 請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有する糖尿病治療用医薬組成物。
- [請求項12] 請求項 2 乃至 9 のいずれか 1 項記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有する糖尿病治療用医薬組成物。
- [請求項13] 請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有するグリコーゲンシンターゼ活性化剤。
- [請求項14] 請求項 2 乃至 10 のいずれか 1 項記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有するグリコーゲンシンターゼ活性化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/078516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D207/16, A61K31/343, A61K31/397, A61K31/401, A61K31/4025, A61K31/404, A61K31/427, A61K31/536, A61P3/10, A61P43/00, C07D307/79, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2007-506666 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 22 March 2007 (22.03.2007), & US 2004/0266856 A1 & US 2008/0108662 A1 & US 2008/0255198 A1 & EP 1663936 A & WO 2005/000781 A1 & DE 602004011239 D & KR 10-2006-0059910 A & CN 1812956 A	1, 9, 11, 13 2-8, 10, 12, 14
X A	WO 2011/058154 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 19 May 2011 (19.05.2011), & US 2011/0118322 A1	1, 9, 11, 13 2-8, 10, 12, 14
X A	JP 2008-521846 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 26 June 2008 (26.06.2008), & US 2006/0122256 A1 & US 2009/0156635 A1 & EP 1819691 A & WO 2006/058648 A2 & KR 10-2007-0073963 A & CN 101068803 A & KR 10-2009-0023746 A	1, 9, 11, 13 2-8, 10, 12, 14

☐ 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
29 November, 2012 (29.11.12)

Date of mailing of the international search report
11 December, 2012 (11.12.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/078516

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D207/16(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i,
A61K31/401(2006.01)i, A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D307/79(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

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 (I P C))

Int.Cl. C07D207/16, A61K31/343, A61K31/397, A61K31/401, A61K31/4025, A61K31/404, A61K31/427, A61K31/536, A61P3/10, A61P43/00, C07D307/79, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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)

CA/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 請求項の番号
X A	JP 2007-506666 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2007.03.22, & US 2004/0266856 A1 & US 2008/0108662 A1 & US 2008/0255198 A1 & EP 1663936 A & WO 2005/000781 A1 & DE 602004011239 D & KR 10-2006-0059910 A & CN 1812956 A	1, 9, 11, 13 2-8, 10, 12, 14
X A	WO 2011/058154 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2011.05.19, & US 2011/0118322 A1	1, 9, 11, 13 2-8, 10, 12, 14

☒ 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

2 9 . 1 1 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 1 . 1 2 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 1 6 5

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 請求項の番号
X A	JP 2008-521846 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2008. 06. 26, & US 2006/0122256 A1 & US 2009/0156635 A1 & EP 1819691 A & WO 2006/058648 A2 & KR 10-2007-0073963 A & CN 101068803 A & KR 10-2009-0023746 A	1, 9, 11, 13 2-8, 10, 12, 14

発明の属する分野の分類

C07D207/16(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i,
A61K31/401(2006.01)i, A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D307/79(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D409/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i