

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4950170号

(P4950170)

(45) 発行日 平成24年6月13日 (2012. 6. 13)

(24) 登録日 平成24年3月16日 (2012. 3. 16)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 211/14 (2006. 01) C O 7 D 211/14
C O 7 D 211/18 (2006. 01) C O 7 D 211/18
C O 7 D 211/22 (2006. 01) C O 7 D 211/22
C O 7 D 211/70 (2006. 01) C O 7 D 211/70
C O 7 D 235/14 (2006. 01) C O 7 D 235/14

請求項の数 13 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-316342 (P2008-316342)
 (22) 出願日 平成20年12月12日 (2008. 12. 12)
 (65) 公開番号 特開2010-53115 (P2010-53115A)
 (43) 公開日 平成22年3月11日 (2010. 3. 11)
 審査請求日 平成20年12月12日 (2008. 12. 12)
 (31) 優先権主張番号 10-2008-0084563
 (32) 優先日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 304039548
 コリア・インスティテュート・オブ・サイ
 エンス・アンド・テクノロジー
 大韓民国, ソウル 136-791, ソン
 ブックーク, ハウォルゴクードン, 39-
 1
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人原謙三国際特許事務所
 (72) 発明者 キェ ジュン・シン
 大韓民国 ソウル 139-230、ノウ
 オンーク、284 ハギェードン、チョン
 ッグ アパートメント #7-1409

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分として含むT-型カルシウムイオンチャンネルの活性によって誘発される疾患の予防または

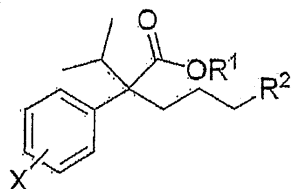
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 で表わされるフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩

化学式 1

【化 1】



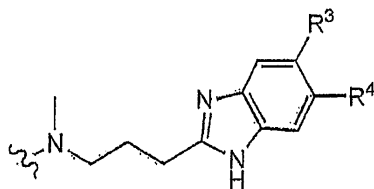
(前記化学式 1 中、

X は水素、ハロゲン及び C₁ ~ 4 アルコキシからなる群から選択される 1 以上の置換基であり、

R¹ は、C₁ ~ 4 直鎖または分枝鎖アルキルであり、

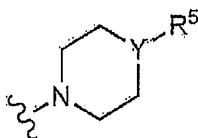
R² は、

【化 2】



または

【化 3】



10

であり、

ここで、 R^3 及び R^4 は、互いに独立して、H、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、Y は、C または N であり、

R^5 は、1 以上の $C_5 - 6$ アリールで置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル；非置換または 1 以上のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、1 以上のハロゲンで置換された直鎖または分枝鎖アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されたフェニル（ただし、当該非置換フェニルまたは置換されたフェニルは、Y が N である場合にのみ選択される）；非置換または 1 以上のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、1 以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されたベンジル；または非置換または 1 以上のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、1 以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されたベンジリデンである。）

20

【請求項 2】

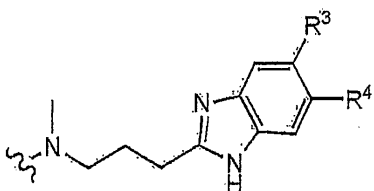
X が、水素、フッ素、塩素、臭素、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される 1 以上の置換基であり、

R^1 が、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルであり、

30

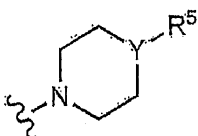
R^2 が、

【化 4】



または

【化 5】



40

であり、

ここで、 R^3 及び R^4 は、互いに独立して、H、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシであり、

Y が、C または N であり、

R^5 が、ベンズヒドリル；非置換または 1 以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル

50

、1以上のフッ素で置換されたメチル、メトキシまたはエトキシで置換されたフェニル（ただし、当該非置換フェニルまたは置換されたフェニルは、YがNである場合にのみ選択される）；非置換または1以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、1以上のフッ素で置換されたメチル、メトキシまたはエトキシで置換されたベンジル；または非置換または1以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシで置換されたベンジリデンであることを特徴とする、請求項1に記載のフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

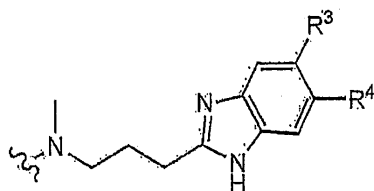
【請求項3】

Xが、水素、フッ素、臭素及びメトキシからなる群から選択される1以上の置換基であり、

R¹はメチルまたはエチルであり、

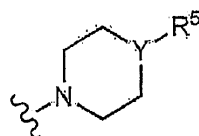
R²が、

【化6】



または

【化7】



であり、

ここで、R³及びR⁴は独立して、H、メチル、またはメトキシであり、

YはCまたはNであり、

R⁵はベンズヒドリル、フェニル（ただし、YがNである場合にのみ選択される）、フルオロフェニル（ただし、YがNである場合にのみ選択される）、クロロフェニル（ただし、YがNである場合にのみ選択される）、メトキシフェニル（ただし、YがNである場合にのみ選択される）、フルオロベンジル、トリフルオロメチルベンジル、クロロベンジル、ジクロロベンジル、2-クロロ-6-フルオロベンジル、メチルベンジル、t-ブチルベンジル、メトキシベンジル、トリメトキシベンジル、フルオロベンジリデン、クロロベンジリデン、メチルベンジリデンまたはメトキシベンジリデンであることを特徴とする、請求項1に記載のフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

フェニルアセテート誘導体が、

- (1) 5- { [3- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) プロピル] メチルアミノ } - 2- (4-ブロモフェニル) - 2-イソプロピルペンタン酸メチルエステル、
- (2) 2- (4-ブロモフェニル) - 2-イソプロピル- 5- (4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン酸メチルエステル、
- (3) 2- (4-ブロモフェニル) - 2-イソプロピル- 5- [4- (4-メトキシベンジリデン) ピペリジン-1-イル] ペンタン酸メチルエステル、
- (4) メチル 5- ((3- (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) プロピル) (メチル)) アミノ - 2-イソプロピル- 2- (4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
- (5) メチル 2-イソプロピル- 5- ((3- (5-メトキシ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) プロピル) (メチル)) アミノ - 2- (4-メトキシフェニル

) ペンタノエート、

(6) メチル 5-((3-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート、

(7) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(8) メチル 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)ペンタノエート、

(9) メチル 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-((3-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-イソプロピルペンタノエート、

(10) エチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

(11) エチル 5-((3-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

(12) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-((3-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-イソプロピルペンタノエート、

(13) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)ペンタノエート、

(14) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(15) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)ペンタノエート、

(16) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-((3-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-イソプロピルペンタノエート、

(17) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(18) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)ペンタノエート、

(19) メチル 5-((3-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル))アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(20) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

(21) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

(22) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

(23) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

10

20

30

40

50

- (24) エチル 5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、
- (25) エチル 5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、
- (26) エチル 5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、
- (27) メチル 5-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (28) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (29) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (30) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (31) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (32) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (33) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (34) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (35) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (36) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (37) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (38) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (39) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (40) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (41) メチル 2-(4-プロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (42) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(4-tert-ブチルベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (43) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (44) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (45) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (46) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(3, 4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (47) メチル 2-(4-プロモフェニル)-5-(4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (48) メチル 2-(3-プロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

10

20

30

40

50

- (49) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (50) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (51) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (52) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (53) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (54) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (55) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (56) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (57) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (58) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (59) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (60) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (61) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (62) メチル 5-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (63) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (64) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (65) メチル 5-(4-(2-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (66) メチル 5-(4-(3-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (67) メチル 5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (68) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (69) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (70) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (71) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (72) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
- (73) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

10

20

30

40

50

- (74) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (75) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (76) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、
- (77) メチル 5-(4-(4-tert-ブチルベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (78) メチル 5-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (79) メチル 5-(4-(3-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (80) メチル 5-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (81) メチル 5-(4-(3, 4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (82) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (83) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (84) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (85) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (86) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (87) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (88) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (89) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メチルベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (90) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート、
- (91) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (92) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (93) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (94) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (95) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (96) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
- (97) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート、
- (98) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート、

10

20

30

40

50

(99) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (100) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (101) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(4-メチルベンジリデン) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (102) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(4-メチルベンジル) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (103) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(3-メチルベンジリデン) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (104) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(3-メチルベンジル) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (105) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(2-メチルベンジリデン) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (106) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(2-メチルベンジル) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (107) メチル 5-(4-(4-クロロベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (108) メチル 5-(4-(4-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (109) メチル 5-(4-(3-クロロベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (110) メチル 5-(4-(3-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (111) メチル 5-(4-(4-フルオロベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、及び
 (112) メチル 5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエートからなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載のフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

下記スキーム1で表わされるように、

出発物質である化学式2のカルボン酸化合物を酸触媒下でエステル化反応させて化学式3のエステル化合物を製造する工程(工程1)、

前記工程1で製造された化学式3の化合物をト-ブトキシド及びイソプロピルブロミドと反応させて化学式4の化合物を製造する工程(工程2)、

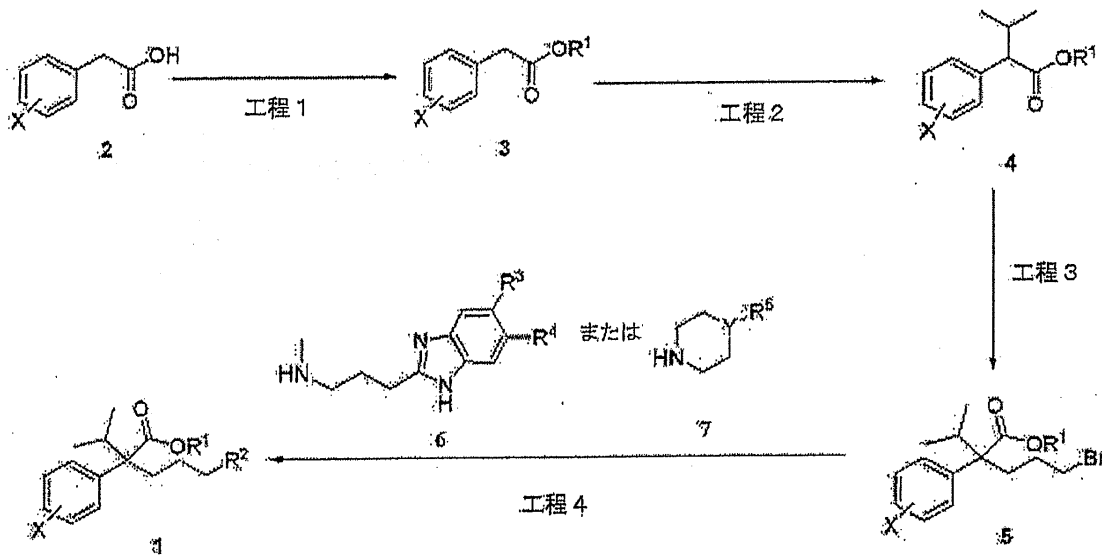
前記工程2で製造された化学式4の化合物を1, 3-ジブロモプロパンと反応させて化学式5の化合物を製造する工程(工程3)及び、

前記工程3で製造された化学式5の化合物を化学式6または化学式7の化合物と反応させて化学式1の化合物を製造する工程(工程4)

を含む請求項1に記載のフェニルアセテート誘導体の製造方法：

スキーム1

【化 8】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X及びYは、請求項1に記載の化学式1において定義されたものと同様である。)

【請求項 6】

前記工程1が、化学式2のカルボン酸化合物をメタノールに溶解させた後、85～95℃で硫酸の存在下で2～4時間加熱還流させて化学式3の化合物を得ることを特徴とする、請求項5に記載のフェニルアセテート誘導体の製造方法。

【請求項 7】

前記工程2が、化学式3の化合物とt-ブトキシドを0℃で反応溶媒である無水ジメチルホルムアミドに溶解させた後、イソプロピルブロミドを添加して常温で2～4時間攪拌して化学式4の化合物を得ることを特徴とする、請求項5に記載のフェニルアセテート誘導体の製造方法。

【請求項 8】

前記工程3が、-75℃～-80℃で無水テトラヒドロフランにジイソプロピルアミンとヘキサンにn-ブチルリチウムを溶解させた溶液を順に添加して溶解させた後、化学式4の化合物を入れて攪拌し、その後、1,3-ジブロモプロパンを無水テトラヒドロフランに加えた溶液に滴下して常温で一晩中攪拌させることにより化学式5の化合物を得ることを特徴とする、請求項5に記載のフェニルアセテート誘導体の製造方法。

【請求項 9】

前記工程4において化学式5の化合物を化学式6の化合物と反応させる場合、化学式5の化合物をメタノールに溶解させた後、化学式6の化合物と炭酸カリウムとを添加して85～95℃で2～4時間加熱還流させることにより化学式1の化合物を得ることを特徴とする、請求項5に記載のフェニルアセテート誘導体の製造方法。

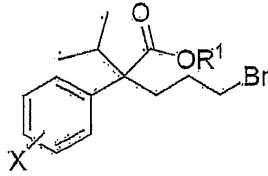
【請求項 10】

前記工程4において化学式5の化合物を化学式7の化合物と反応させる場合、化学式5の化合物をアセトニトリルに溶解させた後、化学式7の化合物、トリエチルアミン、およびヨード酸ナトリウムを順に添加して85～95℃で2～4時間加熱還流させることにより化学式1の化合物を得ることを特徴とする、請求項5に記載のフェニルアセテート誘導体の製造方法。

【請求項 11】

下記化学式5で表わされるフェニルアセテート誘導体の中間体：
化学式5

【化 1 1】



(前記化学式 5 において、X はハロゲンであり、R¹ は請求項 1 に記載の化学式 1 において定義したものと同様である。)

【請求項 1 2】

10

請求項 1 に記載のフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、T 型カルシウムイオンチャンネル阻害剤。

【請求項 1 3】

高血圧、癌、癲癇または神経因性疼痛の予防剤または治療剤として使用されることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の T 型カルシウムイオンチャンネル阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分として含む T 型カルシウムイオンチャンネルの活性によって誘発される疾患の予防または治療用組成物に関するものである。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

カルシウムイオンチャンネルは、神経細胞の刺激によってカルシウムの濃度を高めることにより、細胞内の多様な信号伝達に重要な役割をするようになる。このようなカルシウムイオンチャンネルは、高電位活性型カルシウムイオンチャンネル (high-voltage activated calcium channel) と低電位活性型カルシウムイオンチャンネル (low-voltage activated calcium channel) に分けられ、代表的な低電位活性型カルシウムイオンチャンネルが T 型カルシウムイオンチャンネルである。

【0 0 0 3】

30

T 型カルシウムイオンチャンネルは、中枢筋肉、副腎の内分泌腺、洞房結節、心臓などに存在し、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤は、癲癇、高血圧などの脳疾患と狭心症などの心臓疾患治療に効果があることが知られている (非特許文献 1、2)。また、最近では、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が慢性疼痛治療に効果があることが発表された (非特許文献 3)。例えば、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤であるミベフラジル (Mibefradil) とエトスクシミド (Ethosuximide) が脊髄神経結紮 (spinal nerve ligation) 動物モデルにおいて機械的炎症誘発反応を阻害する程度が、薬物投与量に依存するという報告は、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が神経因性疼痛治療に効果があることを示した (非特許文献 4)。

【0 0 0 4】

40

また、カルシウムは、細胞内シグナル伝達物質として重要な役割を果たし、多様な細胞作用を調節する。細胞作用の中で、カルシウムは、細胞成長に関与することが知られていて、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が抗癌効果を示すであろうという予測が可能である (非特許文献 5)。

【0 0 0 5】

カルシウムチャンネル遮断剤は、大きく分けてジヒドロピリジン類 (例：ニフェジピン (nifedipine))、ベンゾチアゼピン類 (例：ジルチアゼム (diltiazem))、フェニルアルキルアミン類 (例：ベラパミル (verapamil)) に分けることができる。

【0 0 0 6】

T 型カルシウムイオンチャンネルは、電流測定時、静止電位近くで活性化し、電流が

50

早い速度で活性化してから直ちに非活性化 (fast inactivation) される一過性 (transient) の状態を示す。また、単一チャンネル透過性 (single channel conductance) が、他のカルシウムイオンチャンネルと比較して小さい (tiny) という特徴を有していて、この特徴を示す単語の最初のアルファベットを取って T 型カルシウムイオンチャンネルと命名された。前記 T 型カルシウムイオンチャンネルは、他のカルシウムイオンチャンネルと比較して活性化する域値が非常に低く、心臓の洞結節と神経細胞で自発性活動電位を起こすペースメーカーの役割をする。したがって、心房の収縮に関与して、平滑筋収縮副腎皮質でコルチゾール、アルドステロンの分泌、神経の興奮性、組織の発達などに関与することが知られている。そして、T 型には 3 種類のサブタイプの cDNA がクローニングされ、発現されており、これらがそれぞれ a_{1G} (Cav3.1)、 a_{1H} (Cav3.2)、 a_{1I} (Cav3.3) として発現された後で測定される電流は、報告されたように、T 型の活性化及び非活性化反応速度、遅い活性減少、小さな単一チャンネル電位などの特徴を示す。しかし、 a_{1I} はこれと異なり、 a_{1G} および a_{1H} と比較して非常に遅い活性化及び非活性化反応速度を示す。

【0007】

T 型に対する研究は、特異的遮断剤の不足により、まだ多く知られておらず、これらさらに研究が進行されなければならない。最近になって、筋肉収縮、シナプス伝達、ホルモン分泌、酵素活性調節、遺伝子発現調節などの機能以外に、カルシウムイオンチャンネルを構成する遺伝子のノックアウト及び神経、筋肉、視覚に係わった多様な遺伝病が、カルシウムイオンチャンネルの突然変異によって発生するという事実が明らかにされて、カルシウムイオンチャンネルに関する研究の大切さがさらに高まっている状況である。カルシウムイオンチャンネル抑制剤の研究分野において、以前から薬物として使用された大部分のカルシウムイオン抑制剤は、主に L 型カルシウムイオンチャンネルに優勢に生理活性を示した。しかし、このような薬物が筋肉の過剰収縮、神経ホルモン過多分泌、心房閉塞などの副作用を示したことによって、このような副作用の減少と薬効の増大のために、T 型に対して選択的に活性を示す遮断剤を捜すための研究が進行された。

【0008】

従来から知られているカルシウムイオンチャンネル遮断剤の中で、フルナリジン (flunarizine)、U-92032、ニカルジピン (nicardipine)、ミベフラジル (mibefradil) などは、T 型に選択的な阻害活性を示す代表的な物質である。これらは概して、ジフェニルメチルピペラジンまたはジヒドロピリジン構造を基本骨格に有している。

【0009】

この中でミベフラジルは、T 型カルシウムイオンチャンネル抑制剤としては、初めて市販された薬物である。前記ミベフラジルは、L 型より T 型に約 10～30 倍の阻害活性を示したが、シトクロム (cytochrome) P-450 3A4、2D6 に代謝される薬物、特に、アステミゾール (astemizole) のような抗ヒスタミン剤と薬物相互作用を示すことにより販売が禁止された。そのため、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤を至急開発することが求められている。

【0010】

現在まで、T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤を開発しようとする多くの努力がなされたが、選択的な T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤は極めて稀である。T 型カルシウムイオンチャンネルに作用する物質として、特許文献 1、2 及び 3 などには、キナゾリンを基本骨格構造に有する化合物が開示され、特許文献 4 にはイソクサゾールを基本骨格構造に有する化合物が開示され、特許文献 5 には 1,3-ジオキソイソインドールを基本骨格構造に有する化合物が開示されている。

【0011】

しかし、相変らず T 型カルシウムイオンチャンネルに選択的で薬物動態プロファイルが優れ、ADME (吸収、分配、代謝、排出) が良く、高血圧、癌、癲癇、神経因性疼痛などに関連した疾病の治療に有効な T 型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が求められている。したがって、既存の T 型カルシウムイオンチャンネル抑制剤とは異なる構造

を有しながらより高い選択性を有する物質の開発が必要となった。

【0012】

【特許文献1】大韓民国特許登録第784,195号

【特許文献2】大韓民国特許登録第754,325号

【特許文献3】大韓民国特許登録第749743号

【特許文献4】大韓民国特許登録第616,099号

【特許文献5】大韓民国特許登録第743,255号

【非特許文献1】Hosravani, Houman等, “Effects of Cav3.2 channel mutations linked to idiopathic generalized epilepsy”, *Annals of Neurology*, 2005年、第57(5)巻, 745-749頁 10

【非特許文献2】Vitko, Iulia等, “Functional characterization and neuronal modeling of the effects of childhood absence epilepsy variants of CACNA1H, a T-type calcium channel”, *Journal of Neuroscience*, 2005年、第25(19)巻, 4844-4855頁

【非特許文献3】*Drugs of the Future*, 2005年、第40巻, 573-580頁

【非特許文献4】Barton, Matthew E. 等, “The antihypertensive effects of the T-type calcium channel blockers ethosuximide, trimethadione, and mibefradil”, *European Journal of Pharmacology*, 2005年、第521(1-3)巻, 79-85頁 20

【非特許文献5】*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003年、第4巻, 517-529頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、T型カルシウムイオンチャンネル活性を効果的に抑制することができるフェニルアセテート誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩を提供することにある。 30

【0014】

また、本発明の他の目的は、前記フェニルアセテート誘導体の製造方法を提供することにある。

【0015】

さらに、本発明のまた他の目的は、前記フェニルアセテート誘導体製造時に生成される中間体を提供することにある。

【0016】

また、本発明の他の目的は、前記フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、T型カルシウムイオンチャンネルの活性によって誘発される疾患の予防または治療用組成物を提供することにある。 40

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明者等は、T型カルシウムイオンチャンネル活性を効果的に抑制することができる新しいT型カルシウムイオンチャンネル阻害剤を開発するために研究した結果、新規のフェニルアセテート誘導体を合成し、該フェニルアセテート誘導体が有意にT型カルシウムイオンチャンネル阻害活性を示すことを確認して、本発明を完成した。

前記目的を達成するために、本発明は新規フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。 50

【0018】

また、本発明は前記フェニルアセテート誘導体の製造方法を提供する。

【0019】

さらに、本発明は前記フェニルアセテート誘導体製造時に生成される中間体を提供する。

【0020】

また、本発明は前記フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、T型カルシウムイオンチャネルの活性によって誘発される疾患の予防または治療用組成物を提供する。

【発明の効果】

10

【0021】

本発明によるフェニルアセテート誘導体を含む組成物は、T型カルシウムイオンチャネル活性を効果的に抑制するので、T型カルシウムイオンチャネルの活性によって誘発される高血圧、癌、癲癇、神経因性疼痛などの疾病の予防または治療剤として有効に使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

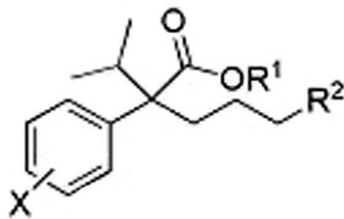
本発明は、下記化学式1で表わされるフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0023】

20

化学式1

【化1】



【0024】

前記化学式1中、

30

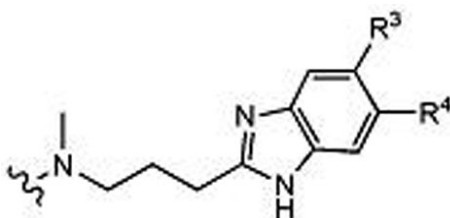
Xは独立して、水素、ハロゲン及びC₁～₄アルコキシからなる群から選択される1以上の置換基であり、

R¹は、C₁～₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、

【0025】

R²は、

【化2】

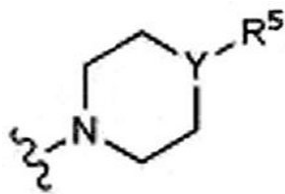


40

または

【0026】

【化 3】



であり、

【0027】

ここで、 R^3 及び R^4 は互いに独立して、H、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、

Y は、C または N であり、

R^5 は、1 以上の $C_5 - 6$ アリールで置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル；非置換または 1 以上のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、1 以上のハロゲンで置換された直鎖または分枝鎖アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されたフェニル；非置換または 1 以上のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、1 以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されたベンジル；または非置換または 1 以上のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、1 以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されたベンジリデンである。

【0028】

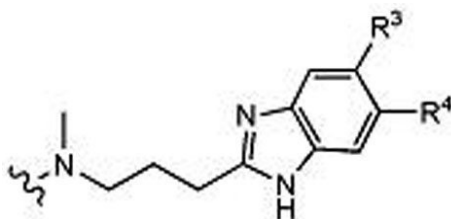
好ましくは、前記 X は、水素、フッ素、塩素、臭素、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される 1 以上の置換基であり、

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルであり、

【0029】

R^2 は、

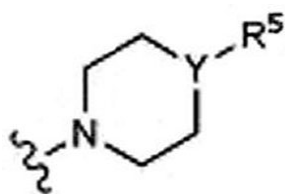
【化 4】



または

【0030】

【化 5】



であり、

【0031】

ここで、 R^3 及び R^4 は互いに独立して、H、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシであり、

Y は、C または N であり、

R^5 は、ベンズヒドリル；非置換または 1 以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、1 以上のフッ素で置換されたメチル、メトキシまたはエトキシで置換されたフェニル；非置換または 1 以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、1 以上のフッ素で置換され

たメチル、メトキシまたはエトキシで置換されたベンジル；または非置換または1以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシで置換されたベンジリデンである。

【0032】

さらに好ましくは、前記Xは、水素、フッ素、臭素及びメトキシからなる群から選択される1以上の置換基であり、

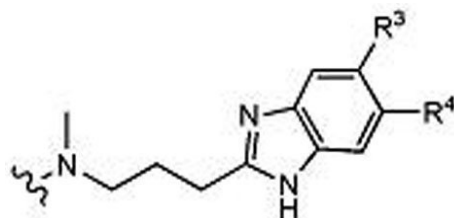
R¹はメチルまたはエチルであり、

【0033】

R²は、

【化6】

10

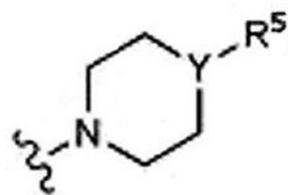


または

【0034】

【化7】

20



であり、

【0035】

ここで、R³及びR⁴は互いに独立して、H、メチル、またはメトキシであり、

YはCまたはNであり、

R⁵はベンズヒドリル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、フルオロベンジル、トリフルオロメチルベンジル、クロロベンジル、ジクロロベンジル、2-クロロ-6-フルオロベンジル、メチルベンジル、t-ブチルベンジル、メトキシベンジル、トリメトキシベンジル、フルオロベンジリデン、クロロベンジリデン、メチルベンジリデンまたはメトキシベンジリデンである。

30

【0036】

前記化学式1で表わされるピペリジン誘導体をより具体的に例示すると下記のようになる。

【0037】

(1) 5- { [3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル) プロピル] メチルアミノ } -2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステル、

40

(2) 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ペンタン酸メチルエステル、

(3) 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-[4-(4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル]ペンタン酸メチルエステル、

(4) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) プロピル) (メチル)) アミノ -2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、

(5) メチル 2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) プロピル) (メチル)) アミノ -2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、

50

(6) メチル 5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート、

(7) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(8) メチル 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)ペンタノエート、

(9) メチル 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルペンタノエート、

(10) エチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

【0038】

(11) エチル 5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

(12) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルペンタノエート、

(13) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)ペンタノエート、

(14) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(15) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)ペンタノエート、

(16) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルペンタノエート、

(17) メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(18) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)ペンタノエート、

(19) メチル 5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(20) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

【0039】

(21) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、(22) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

(23) エチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエート、

10

20

30

40

50

(24) エチル 5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

(25) エチル 5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

(26) エチル 5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエート、

(27) メチル 5-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(28) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(29) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、(30) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

【0040】

(31) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(32) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(33) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(34) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(35) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(36) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(37) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(38) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(39) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(40) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

【0041】

(41) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエート、

(42) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-tert-ブチルベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(43) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(44) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(45) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(46) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(47) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

10

20

30

40

50

(48) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(49) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(50) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

【0042】

(51) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(52) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(53) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(54) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(55) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(56) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(57) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(58) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(59) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(60) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

【0043】

(61) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(62) メチル 5-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(63) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(64) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(65) メチル 5-(4-(2-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(66) メチル 5-(4-(3-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(67) メチル 5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、

(68) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(69) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

(70) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、

【0044】

(71) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-

10

20

30

40

50

- メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (72) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-
 メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (73) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-
 メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (74) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2,
 3, 4-トリメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (75) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-
 メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (76) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4- 10
 メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (77) メチル 5-(4-(4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-
 (4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (78) メチル 5-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-
 フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (79) メチル 5-(4-(3-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-
 フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (80) メチル 5-(4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-(4-
 フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 【0045】 20
 (81) メチル 5-(4-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-
 (4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (82) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メ
 トキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (83) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メ
 トキシベンジリデン) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (84) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メ
 トキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (85) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メ
 チルベンジリデン) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、 30
 (86) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メ
 チルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (87) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メ
 チルベンジリデン) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (88) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メ
 チルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (89) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メ
 チルベンジリデン) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、
 (90) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メ
 チルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエート、 40
 【0046】
 (91) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジリデン)
 ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (92) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル) ピペ
 ラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (93) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジリデン)
 ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (94) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル) ピペ
 ラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (95) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジリデン 50

) ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (96) メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル) ピ
 ペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエート、
 (97) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジリデン) ピペリジ
 ン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (98) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-
 1-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (99) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジリデン) ピペリジ
 ン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (100) メチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジル) ピペリジン
 -1-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、

10

【0047】

(101) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(4-
 -メチルベンジリデン) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (102) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(4-
 -メチルベンジル) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (103) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(3-
 -メチルベンジリデン) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (104) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(3-
 -メチルベンジル) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (105) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(2-
 -メチルベンジリデン) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (106) メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(2-
 -メチルベンジル) ピペリジン-1-イル) ペンタノエート、
 (107) メチル 5-(4-(4-クロロベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-2-
 -イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (108) メチル 5-(4-(4-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-イ
 ソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (109) メチル 5-(4-(3-クロロベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-2-
 -イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (110) メチル 5-(4-(3-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-イ
 ソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート、
 (111) メチル 5-(4-(4-フルオロベンジリデン) ピペリジン-1-イル)-
 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート；及び
 (112) メチル 5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-1-イル)-2-
 -イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) ペンタノエート。

20

30

【0048】

前記化学式1で表わされる本発明のフェニルアセテート誘導体は、薬学的に許容可能な
 塩の形態で使うことができ、塩としては薬学的に許容可能な遊離酸 (free acid) に
 よって形成された酸付加塩が有用である。酸付加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化
 水素酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸または亜リン酸のような無機酸類と脂肪族モノ及びジカル
 ボキシレート、フェニル-置換されたアルカノエート、ヒドロキシアルカノエート及びアル
 カンジオエート、芳香族酸類、脂肪族及び芳香族スルホン酸類のような無毒性有機酸か
 ら得る。このような薬学的に無毒な塩類では、スルファート、ピロ (pyro) スルファート
 、バイ (bi) スルファート、スルファイド、バイ (bi) スルファイド、ニトレート、ホスファ
 ート、モノヒドロゲンホスファート、ジヒドロゲンホスファート、メタホスファート、ピ
 ロホスファートクロライド、プロミド、アイオダイド、フルオリド、アセテート、プロ
 ピオネート、デカノエート、カプリルレート、アクリレート、ホルマート、イソブチレ
 ート、カプレート、ヘプタニエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシ
 ネート、スベレート、セバケート、フマレート、マリエート、ブチン-1, 4-ジオエー

40

50

ト、ヘキサノー１，６－ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ハイドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、テレフタレート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、クロロベンゼンスルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクタート、β－ヒドロキシブチレート、グリコールレート、マレート、タートレート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタリンー１－スルホネート、ナフタリンー２－スルホネートまたはマンデレートを含む。

【００４９】

本発明による酸付加塩は、通常の方法、例えば化学式１の誘導体を過剰量の酸水溶液中に溶解させて、その塩を水混和性有機溶媒、例えばメタノール、エチルアルコール、アセトンまたはアセトニトリルを使用して沈澱させて製造することができる。

10

【００５０】

同量の化学式１の誘導体及び水中の酸またはアルコールを加熱して、続いてその混合物を蒸発させて乾燥させるか、または析出した塩を吸入ろ過して製造することもできる。

【００５１】

また、塩基を使用して薬学的に許容可能な金属塩を作ることができる。アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩は、例えば化合物を過剰量のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属の水酸化物溶液中に溶解し、非溶解化合物塩をろ過し、ろ過液を蒸発、乾燥させて得る。ここで、金属塩では、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩を製造することが製薬上好ましい。また、これに対応する陰塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を適当な陰塩（例、硝酸銀）と反応させて得る。

20

【００５２】

また、本発明の前記化学式１で表わされるフェニルアセテート誘導体は、薬学的に許容される塩のみならず、通常の方法によって製造され得るすべての塩、水和物及び溶媒化物をすべて含む。

【００５３】

本発明による付加塩は、通常の方法で製造することができる。例えば化学式１の化合物を水混和性有機溶媒、例えばアセトン、メタノール、エチルアルコール、またはアセトニトリルなどに溶解して過剰量の有機酸を加えるか、無機酸の酸水溶液を加えた後、沈澱させるか結晶化させることにより製造することができる。続いて、この混合物から溶媒や過剰量の酸を蒸発させた後、乾燥させて付加塩を得るか、または析出した塩を吸引ろ過することにより製造することができる。

30

【００５４】

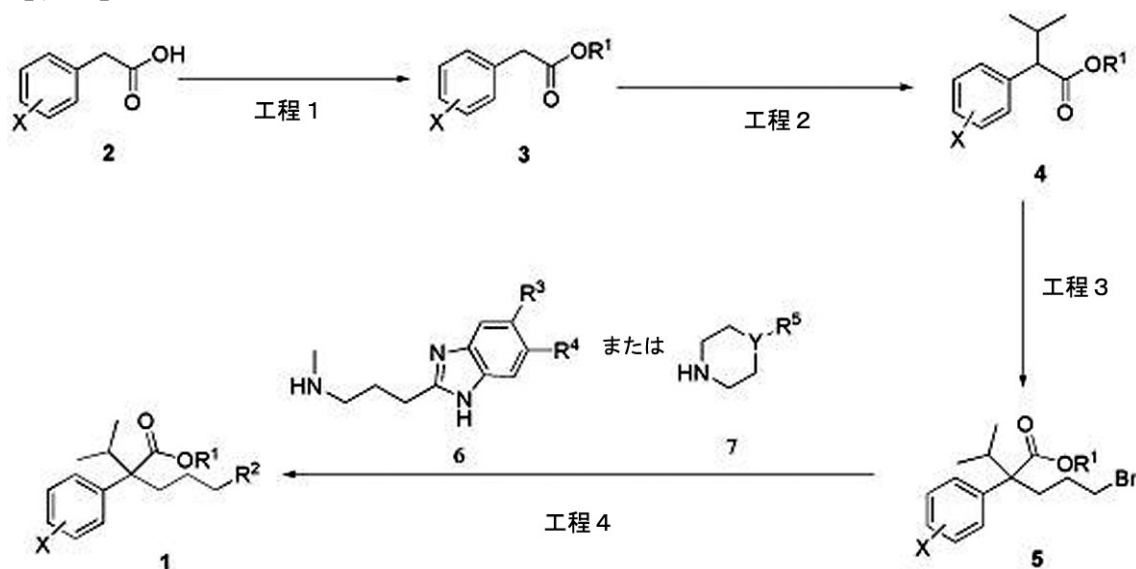
また、本発明は下記スキーム１で表わされるように、出発物質である化学式２のカルボン酸化合物を酸触媒下でエステル化反応させて化学式３のエステル化合物を製造する工程（工程１）、前記工程１で製造された化学式３の化合物をｔ－ブトキシド及びイソプロピルブロミドと反応させて化学式４の化合物を製造する工程（工程２）、前記工程２で製造された化学式４の化合物を１，３－ジブロモプロパンと反応させて化学式５の化合物を製造する工程（工程３）及び、前記工程３で製造された化学式５の化合物を化学式６または化学式７の化合物と反応させて化学式１の化合物を製造する工程（工程４）を含む、フェニルアセテート誘導体の製造方法を提供する。

40

【００５５】

スキーム１

【化 8】



【0056】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X及びYは、前記化学式1において定義したものと同様である。)

【0057】

以下、本発明による製造方法を工程別に詳しく説明する。

【0058】

工程 1

本発明による前記工程1は、出発物質である化学式2のカルボン酸化合物を酸触媒下でエステル化反応させて化学式3のエステル化合物を製造する工程である。

【0059】

前記出発物質である化学式2の化合物は、市販のものを使用するか、または当該分野において公知の方法で合成して得ることができる。

【0060】

前記工程1の反応は、有機化学分野で通常広く知られていて、反応溶媒、反応温度、反応時間などの反応条件は、反応物質、生成物質などを考慮して適切に選択することができる。一例として、本発明では反応溶媒としてメタノールを使用し、 $85 \sim 95^\circ\text{C}$ で酸触媒、特に硫酸の存在下で2～4時間加熱還流させて前記化学式3の化合物を得た。

【0061】

工程 2

本発明による前記工程2は、前記工程1で製造された化学式3の化合物をt-ブトキシド及びイソプロピルブロミドと反応させて化学式4の化合物を製造する工程である。

【0062】

具体的には、前記化学式3の化合物とt-ブトキシドを 0°C で反応溶媒である無水ジメチルホルムアミドに溶解させた後、イソプロピルブロミドを添加して常温で2～4時間攪拌して化学式4の化合物を得ることができる。

【0063】

工程 3

本発明による前記工程3は、前記工程2で製造された化学式4の化合物を1, 3-ジブロモプロパンと反応させて化学式5の化合物を製造する工程である。

【0064】

ここで、反応溶媒では無水テトラヒドロフランなどを使用することができる。

具体的には、 $-75 \sim -80^\circ\text{C}$ の低い温度で、反応溶媒にジイソプロピルアミンのようなアミンとヘキサンにn-ブチルリチウムを溶解させた溶液を順序どおり添加して溶解させた後、化学式4の化合物を入れて攪拌し、その後、1, 3-ジブロモプロパンを前記反

応溶媒に入れた溶液に滴下して常温で一晩中攪拌させることで、化学式 5 の化合物を得ることができる。

【0065】

工程 4

本発明による前記工程 4 は、前記工程 3 で製造された化学式 5 の化合物を化学式 6 または化学式 7 の化合物と反応させて化学式 1 の化合物を製造する工程である。

【0066】

ここで、化学式 5 の化合物を化学式 6 のベンズイミダゾール誘導体と反応させる場合、化学式 5 をメタノールに溶解させた後、多様に置換されたベンズイミダゾール誘導体と炭酸カリウムを添加して 85～95℃で 2～4 時間加熱還流させることで化学式 1 の化合物を得ることができる。

10

【0067】

また、化学式 5 の化合物を化学式 7 のピペラジンまたはピペリジン誘導体と反応させる場合には、化学式 5 の化合物をアセトニトリルに溶解させた後、多様に置換されたピペラジンまたはピペリジン誘導体、トリエチルアミン、ヨード酸ナトリウムを順序どおり添加して、85～95℃で 2～4 時間加熱還流させることで化学式 1 の化合物を得ることができる。

【0068】

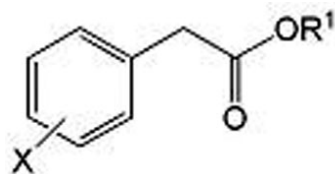
さらに、本発明は前記フェニルアセテート誘導体の製造時に中間体として生成される下記化学式 3、化学式 4 または化学式 5 で表わされる化合物を提供する。

20

【0069】

化学式 3

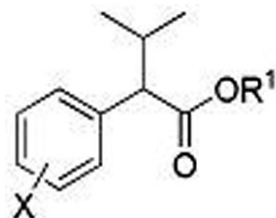
【化 9】



【0070】

化学式 4

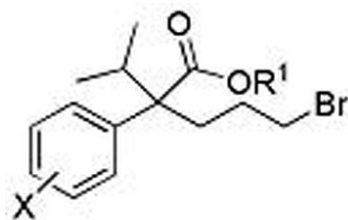
【化 10】



【0071】

化学式 5

【化 11】



【0072】

(前記化学式 3～5 において、X 及び R¹ は化学式 1 において定義したものと同様である。)

【0073】

50

前記のように本発明によって製造されたフェニルアセテート誘導体または中間体は、製造後、赤外線分光法、核磁気共鳴スペクトラム、質量分光法、液体クロマトグラフィー法、X線構造決定法、旋光度測定法及び代表的な化合物の元素分析計算値と実測値の比較によって分子構造を確認することができる。

【0074】

さらに、本発明は、前記フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、T型カルシウムイオンチャンネルの活性によって誘発される疾患の予防または治療用組成物を提供する。

【0075】

T型カルシウムイオンチャンネルは、中枢筋肉、副腎の内分泌腺、洞房結節、心臓などに存在して、T型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤は、癲癇、高血圧などの脳疾患と狭心症などの心臓疾患治療に効果があることが知られている（非特許文献1、2）。また、最近では、T型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が慢性疼痛治療に効果があると発表された（非特許文献3）。例えば、T型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤であるミベフラジルとエトスクシミドが脊髄神経結紮動物モデルにおける機械的炎症誘発反応を阻害する程度が薬物投与量に依存するという報告は、T型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が神経因性疼痛治療に効果があることを示した（非特許文献4）。

【0076】

また、カルシウムは、細胞内シグナル伝達物質として重要な役割を果たし、多様な細胞作用を調節する。細胞作用の中でカルシウムは、細胞成長に関与することが知られていて、T型カルシウムイオンチャンネルの抑制剤が抗癌効果を示すであろうという予測が可能である（非特許文献5）。

【0077】

本発明による組成物において有効成分に含有されるフェニルアセテート誘導体及びその薬学的に許容可能な塩は、HEK293細胞のT型カルシウムイオンチャンネルでカルシウムイオンの流れを有意に抑制することが示された（実験例1及び表2参照）。したがって、本発明による組成物は、T型カルシウムイオンチャンネル活性を効果的に抑制するので、T型カルシウムイオンチャンネルの活性によって誘発される高血圧、癌、癲癇、神経因性疼痛などの疾患の予防または治療剤として有効に使用することができる。

【0078】

本発明の組成物を医薬品として使用する場合、前記化学式1で表わされるフェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む薬学的組成物は、臨床投与時に多様な下記の経口または非経口投与形態に製剤化して投与することができるが、これらに限定されるものではない。

【0079】

経口投与用剤形では、例えば錠剤、丸薬、硬質／軟質カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳化剤、シロップ剤、顆粒剤、エリキシル剤などがあるが、これら剤形は有効成分以外に希釈剤（例：ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／またはグリシン）、滑沢剤（例：シリカ、タルク、ステアリン酸及びそのマグネシウムまたはカルシウム塩及び／またはポリエチレングリコール）を含んでいる。錠剤は、またマグネシウムアルミニウムシリケート、澱粉ペースト、ゼラチン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び／またはポリビニルピロリジンのような結合剤を含むことができ、場合によって澱粉、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩のような崩解剤または沸騰混合物及び／または吸収剤、着色剤、香味剤、及び甘味料を含むことができる。

【0080】

前記化学式1で表わされる誘導体を有効成分とする薬学組成物は、非経口投与ことができ、非経口投与は、皮下注射、静脈注射、筋肉内注射または胸部内注射方法による。

【0081】

ここで、非経口投与用剤形に製剤化するために、前記化学式1のフェニルアセテート誘

10

20

30

40

50

導体またはその薬学的に許容される塩を安定剤または緩衝剤とともに水に混合して溶液または懸濁液を製造して、それをアンプルまたはバイアル単位投与型に製造することができる。前記組成物は、滅菌されるか、および／または防腐剤、安定化剤、水和剤または乳化促進剤、浸透圧調節のための塩及び／または緩衝剤などの補助剤、及びその他治療的に有用な物質を含むことができ、一般的な方法である混合、顆粒化またはコーティング方法によって製剤化することができる。

【0082】

また、本発明の化合物の人体に対する投与量は、患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態及び疾患程度によって変化することができ、体重が70kgある成人患者を基準にする場合、一般的に0.1～1,000mg/日であり、好ましくは1～500mg/日であり、医師または薬剤師の判断によって一定時間間隔で1日1回ないし数回に分割投与することもできる。

【実施例】

【0083】

以下、本発明を実施例及び実験例により詳しく説明する。但し、下記の実施例は本発明を例示するだけのものであって、本発明の内容が下記の実施例によって限定されるものではない。

【0084】

<実施例1> 5-[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロピル]メチルアミノ}-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステルの製造

工程1：(4-ブロモフェニル)酢酸メチルエステルの製造

(4-ブロモフェニル)酢酸(10g、1eq)をメタノールに溶解して10mlの濃H₂SO₄を常温で加えた後、3時間加熱還流した。反応が終了した後、減圧蒸留し、その後、エチルアセテートと水で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して、目的化合物である(4-ブロモ)酢酸メチルエステルを得た(9.87g、93%)。

【0085】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H) 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)

【0086】

工程2：2-(4-ブロモフェニル)-3-メチルブチルサンメチルエステルの製造

前記工程1で製造された(4-ブロモ)酢酸メチルエステル(9.9g、1eq)とカリウムt-ブトキシド(4.8g、1eq)とを0℃で200ml DMFに溶解させた後、イソプロピルブロミド(4ml、1eq)を添加して常温で3時間攪拌した。反応が終了した後、エチルアセテートと水で3回抽出し、その後、塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート：n-ヘキサン=1：10)を使用して分離精製して、目的化合物である2-(4-ブロモフェニル)3-メチルブチルサンメチルエステルを得た(6.60g、57%)。

【0087】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.01(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.7 Hz, 3H)

【0088】

工程3：5-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステルの製造

-78℃で無水THFにジイソプロピルアミン(5.04ml、1.5eq)とn-ブチルリチウムをヘキサンに溶解させた溶液2.5M(10.55ml、1.1eq)とを順に添加して溶解させた後、前記工程2で製造された2-(4-ブロモフェニル)3-メ

10

20

30

40

50

チルブチルサンメチルエステル (6.5 g、1 eq) を添加して攪拌した。30 分後、1, 3-ジブロモプロパン (7.31 ml、3 eq) を無水 THF に溶解させ、その後、上記の溶液に滴下して常温で一晩の間攪拌した。反応が終了した後、ジエチルエーテルと水で抽出して、1 N HCl と飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、その後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧下で溶媒を除去した。以後、カラムクロマトグラフィー (エチルアセテート : n-ヘキサン = 1 : 100) を使用して分離精製して、目的化合物である 5-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステルを得た (5.98 g、44%)。

【0089】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 3H)

10

【0090】

工程 4 : 5- { [3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル) プロピル] メチルアミノ } -2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステルの製造

前記工程 3 で製造された 5-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステル (1 g、1 eq) をエチルアルコールに溶解させた後、ベンズイミダゾール誘導体として [3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル) プロピル] メチルアミン (0.66 g、1 eq) と炭酸カリウム (0.58 g、1.2 eq) とを添加した後、3 時間加熱還流させた。反応が終了した後、沈殿物をろ過して、溶媒を減圧蒸留して除去し、その後、カラムクロマトグラフィー (エチルアセテート : メタノール = 10 : 1) を使用して分離精製して、目的化合物である 5- { [3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル) プロピル] メチルアミノ } -2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステルを得た (635 mg、36%)。

20

【0091】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (bs, 2H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.18 (dd, J=6.0, 3.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.48 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 2H), 0.85 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, J=6.8 Hz, 3H)

30

【0092】

<実施例 2> 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン酸メチルエステルの製造

工程 1~3 : 5-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステルの製造

実施例 1 の工程 1~3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た。

【0093】

工程 4 : 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン酸メチルエステルの製造

前記工程 3 で製造された 5-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタン酸メチルエステル (200 mg、1 eq) をアセトニトリルに溶解させた後、ピペラジン誘導体として 4-フェニルピペラジン (70 mg、1 eq)、Et₃N (0.06 ml、1.2 eq)、ヨード酸ナトリウム (5 mg、0.1 eq) を順序どおり添加した後、3 時間加熱還流させた。反応が終了した後、沈殿物をろ過して減圧蒸留した後、エチルアセテートと水で抽出した。有機層を 1 N HCl と飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で溶媒を除去して、目的化合物である 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン酸メチルエステルを得た (69 mg、42%)。

40

【0094】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.92 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 1H),

50

7.07-7.00 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H)

【0095】

<実施例3> 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-[4-(4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル]ペンタン酸メチルエステルの製造

前記工程4でピペラジン誘導体の代わりに、ピペリジン誘導体として4-(4-メトキシベンジリデン)ピペリジン(122mg, 1eq)を使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物である2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-[4-(4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル]ペンタン酸メチルエ

10

【0096】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 5H), 2.35-2.27 (m, 5H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.75 (d, J=6.8 Hz, 3H)

【0097】

<実施例4>メチル 5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

20

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-メトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(146mg, 37%)。

【0098】

<実施例5>メチル 2-イソプロピル-5-(3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-メトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(118mg, 43%)。

30

【0099】

<実施例6>メチル 5-(3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-メトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(158mg, 38%)。

40

【0100】

<実施例7>メチル 5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3,4-ジメトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(50mg, 37%)。

【0101】

<実施例8>メチル 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-(

50

(3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3,4-ジメトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(179mg、43%)。

【0102】

<実施例9>メチル 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3,4-ジメトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(63mg、46%)。

【0103】

<実施例10>エチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(35mg、20%)。

【0104】

<実施例11>エチル 5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(208mg、49%)。

【0105】

<実施例12>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-((3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(112mg、22%)。

【0106】

<実施例13>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-((3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)ペンタノエートの製造

工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(127mg、23%)。

【0107】

<実施例14>メチル 5-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)-2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3-ブロモフェニル)酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂

10

20

30

40

50

行して目的化合物を得た（70 mg、54%）。

【0108】

<実施例15>メチル 2-（3-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（（3-（5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）（メチル））アミノ）ペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（3-ブロモフェニル）酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として（3-（5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（115 mg、83%）。

【0109】

<実施例16>メチル 2-（3-ブロモフェニル）-5-（（3-（5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）（メチル））アミノ）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（3-ブロモフェニル）酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として（3-（5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（65 mg、47%）。

【0110】

<実施例17>メチル 5-（（3-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）（メチル））アミノ）-2-（4-フルオロフェニル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-フルオロフェニル）酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として（3-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（76 mg、27%）。

【0111】

<実施例18>メチル 2-（4-フルオロフェニル）-2-イソプロピル-5-（（3-（5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）（メチル））アミノ）ペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-フルオロフェニル）酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として（3-（5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（133 mg、46%）。

【0112】

<実施例19>メチル 5-（（3-（5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）（メチル））アミノ）-2-（4-フルオロフェニル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-フルオロフェニル）酢酸を使用して、工程4でベンズイミダゾール誘導体として（3-（5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）プロピル）メチルアミンを使用することを除き、実施例1と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（118 mg、42%）。

【0113】

<実施例20>エチル 2-イソプロピル-5-（4-（2-メトキシフェニル）ピペラジン-1-イル）-2-フェニルペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として（2-メトキシフェニル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（78 mg、57%）。

【0114】

<実施例21>エチル 2-イソプロピル-5-（4-（3-メトキシフェニル）ピペラジン-1-イル）-2-フェニルペンタノエートの製造

10

20

30

40

50

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-メトキシフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (84 mg、61%)。

【0115】

<実施例 22> エチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-メトキシフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (75 mg、56%)。

【0116】

<実施例 23> エチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-フェニルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-メトキシベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (38 mg、53%)。

【0117】

<実施例 24> エチル 5-(4-(2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (2-フルオロフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (75 mg、57%)。

【0118】

<実施例 25> エチル 5-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-フルオロフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (71 mg、54%)。

【0119】

<実施例 26> エチル 5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピル-2-フェニルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-フルオロベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (54 mg、40%)。

【0120】

<実施例 27> メチル 5-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 4 でピペラジン誘導体としてベンズヒドリルピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (114 mg、58%)。

【0121】

<実施例 28> メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 4 でピペラジン誘導体として (2-フルオロフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (45 mg、26%)。

【0122】

<実施例 29> メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 4 でピペラジン誘導体として (4-フルオロフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (27 mg、6%)。

【0123】

<実施例 30> メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(2-フルオロベンジ

10

20

30

40

50

ル) ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(2-フルオロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(103mg、58%)。

【0124】

＜実施例31＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(3-フルオロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(103mg、59%)。

【0125】

＜実施例32＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(4-フルオロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(101mg、57%)。

【0126】

＜実施例33＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(124mg、65%)。

【0127】

＜実施例34＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(97mg、51%)。

【0128】

＜実施例35＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(2-メトキシフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(83mg、47%)。

【0129】

＜実施例36＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(3-メトキシフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(55mg、31%)。

【0130】

＜実施例37＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(4-メトキシフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(55mg、31%)。

【0131】

＜実施例38＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(4-メトキシベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(93mg、52%)。

【0132】

＜実施例39＞メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(121mg、

10

20

30

40

50

60%)。

【0133】

＜実施例40＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（3-メチルベンジル）ピペラジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（3-メチルベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（112mg、64%）。

【0134】

＜実施例41＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（4-メチルベンジル）ピペラジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（4-メチルベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（107mg、61%）。 10

【0135】

＜実施例42＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-5-（4-（4-tert-ブチルベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（4-tert-ブチルベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（80mg、42%）。

【0136】

＜実施例43＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-5-（4-（3-クロロフェニル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（3-クロロフェニル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（60mg、34%）。 20

【0137】

＜実施例44＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-5-（4-（3-クロロベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（3-クロロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（112mg、69%）。

【0138】

＜実施例45＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-5-（4-（4-クロロベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（4-クロロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（111mg、63%）。 30

【0139】

＜実施例46＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-5-（4-（3,4-ジクロロベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペラジン誘導体として（3,4-ジクロロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（100mg、52%）。

【0140】

＜実施例47＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-5-（4-（2-クロロ-6-フルオロベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造 40

工程4でピペラジン誘導体として（2-クロロ-6-フルオロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（125mg、66%）。

【0141】

＜実施例48＞メチル 2-（3-ブロモフェニル）-5-（4-（2-フルオロベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（3-ブロモフェニル）酢酸を使用し、工程4でピペラジン誘導体として（2-フルオロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（95mg、68%）。

【0142】

<実施例 49>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペラジーン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-フルオロベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (98 mg、71%)。

【0143】

<実施例 50>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジーン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-フルオロベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (94 mg、68%)。

10

【0144】

<実施例 51>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-(トリフルオロメチル)ベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (77 mg、51%)。

【0145】

<実施例 52>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-(トリフルオロメチル)ベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (77 mg、51%)。

20

【0146】

<実施例 53>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジーン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-メトキシベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (75 mg、53%)。

30

【0147】

<実施例 54>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジーン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (3,4,5-トリメトキシベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (104 mg、66%)。

【0148】

<実施例 55>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メチルベンジル)ピペラジーン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-メチルベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (96 mg、70%)。

40

【0149】

<実施例 56>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジーン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (3-ブロモフェニル) 酢酸を使用し、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-メチルベンジル) ピペラジンを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (75 mg、54%)。

50

【0150】

<実施例57>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-tert-ブチルベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3-ブロモフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(4-tert-ブチルベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(89mg、60%)。

【0151】

<実施例58>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3-ブロモフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(3-クロロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(96mg、67%)。

【0152】

<実施例59>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3-ブロモフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(4-クロロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(114mg、80%)。

【0153】

<実施例60>メチル 2-(3-ブロモフェニル)-5-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(3-ブロモフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(79mg、55%)。

【0154】

<実施例61>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体としてフェニルピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(145mg、59%)。

【0155】

<実施例62>メチル 5-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体としてベンズヒドリルピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(45mg、30%)。

【0156】

<実施例63>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(2-フルオロフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(69mg、53%)。

【0157】

<実施例64>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(4-フルオロフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(88mg、68%)。

【0158】

<実施例 65>メチル 5-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(2-フルオロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(80mg、60%)。

【0159】

<実施例 66>メチル 5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(3-フルオロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(120mg、90%)。

10

【0160】

<実施例 67>メチル 5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(4-フルオロベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(106mg、79%)。

【0161】

20

<実施例 68>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(154mg、52%)。

【0162】

<実施例 69>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(110mg、37%)。

30

【0163】

<実施例 70>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(2-メトキシフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(110mg、41%)。

【0164】

40

<実施例 71>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(3-メトキシフェニル)ピペラジンを使用することを除き、実施例2と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(155mg、58%)。

【0165】

<実施例 72>メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-フルオロフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペラジン誘導体として(4-メトキシフェニル)ピペラジンを使用する

50

ことを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (172 mg、65%)。

【0166】

＜実施例 73＞メチル 2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピル-5- (4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-メトキシベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (186 mg、68%)。

【0167】

＜実施例 74＞メチル 2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピル-5- (4- (2, 3, 4-トリメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (2, 3, 4-トリメトキシベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (187 mg、60%)。

【0168】

＜実施例 75＞メチル 2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピル-5- (4- (3-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-メチルベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (222 mg、84%)。

【0169】

＜実施例 76＞メチル 2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピル-5- (4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル) ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-メチルベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (201 mg、76%)。

【0170】

＜実施例 77＞メチル 5- (4- (4-*t*-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (4-*t*-ブチルベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (150 mg、55%)。

【0171】

＜実施例 78＞メチル 5- (4- (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-クロロフェニル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (207 mg、77%)。

【0172】

＜実施例 79＞メチル 5- (4- (3-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として (3-クロロベンジル) ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (238 mg、86%)。

【0173】

＜実施例 80＞メチル 5- (4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-フルオロフェニル) 酢酸を使用

10

20

30

40

50

して、工程 4 でピペラジン誘導体として（4-クロロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（194 mg、70%）。

【0174】

＜実施例 81＞メチル 5-（4-（3, 4-ジクロロベンジル）ピペラジン-1-イル）-2-（4-フルオロフェニル）-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-フルオロフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペラジン誘導体として（3, 4-ジクロロベンジル）ピペラジンを使用することを除き、実施例 2 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（239 mg、80%）。

【0175】

＜実施例 82＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（4-メトキシベンジル）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（4-メトキシベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（232 mg、80%）。

【0176】

＜実施例 83＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（3-メトキシベンジリデン）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（3-メトキシベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（219 mg、86%）。

【0177】

＜実施例 84＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（3-メトキシベンジル）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（3-メトキシベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（207 mg、81%）。

【0178】

＜実施例 85＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（4-メチルベンジリデン）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（4-メチルベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（236 mg、92%）。

【0179】

＜実施例 86＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（4-メチルベンジル）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（4-メチルベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（226 mg、85%）。

【0180】

＜実施例 87＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（3-メチルベンジリデン）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（3-メチルベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（224 mg、85%）。

【0181】

＜実施例 88＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（3-メチルベンジル）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（3-メチルベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（225 mg、88%）。

【0182】

＜実施例 89＞メチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-イソプロピル-5-（4-（2-メチルベンジリデン）ピペリジン-1-イル）ペンタノエートの製造

工程 4 でピペリジン誘導体として（2-メチルベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（93 mg、71%）。

10

20

30

40

50

【0183】

<実施例90>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(2-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(2-メチルベンジル)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(98mg、74%)。

【0184】

<実施例91>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(4-クロロベンジリデン)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(114mg、88%)。

10

【0185】

<実施例92>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(4-クロロベンジル)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(113mg、87%)。

【0186】

<実施例93>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(3-クロロベンジリデン)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(81mg、80%)。

20

【0187】

<実施例94>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(3-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(3-クロロベンジル)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(118mg、87%)。

【0188】

<実施例95>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(4-フルオロベンジリデン)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(105mg、77%)

30

【0189】

<実施例96>メチル 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-イソプロピルペンタノエートの製造

工程4でピペリジン誘導体として(4-フルオロベンジル)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(129mg、98%)。

【0190】

<実施例97>メチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりにフェニル酢酸を使用して、工程4でピペリジン誘導体として(4-メトキシベンジリデン)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(231mg、88%)。

40

【0191】

<実施例98>メチル 2-イソプロピル-5-(4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

工程1で(4-ブロモフェニル)酢酸の代わりに(4-メトキシフェニル)酢酸を使用して、工程4でピペリジン誘導体として(4-メトキシベンジル)ピペリジンを使用することを除き、実施例3と同一の方法で遂行して目的化合物を得た(196mg、75%)

【0192】

50

<実施例 99>メチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジリデン)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (3-メトキシベンジリデン) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (214 mg、84%)。

【0193】

<実施例 100>メチル 2-イソプロピル-5-(4-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (3-メトキシベンジル) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (222 mg、87%)。

10

【0194】

<実施例 101>メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(4-メチルベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (4-メチルベンジリデン) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (222 mg、87%)。

20

【0195】

<実施例 102>メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(4-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (4-メチルベンジル) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (217 mg、82%)。

【0196】

<実施例 103>メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(3-メチルベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (3-メチルベンジリデン) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (228 mg、86%)。

30

【0197】

<実施例 104>メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(3-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (3-メチルベンジル) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (222 mg、86%)。

【0198】

<実施例 105>メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(2-メチルベンジリデン)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として (2-メチルベンジリデン) ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た (107 mg、79%)。

40

【0199】

<実施例 106>メチル 2-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-(2-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの製造

工程 1 で (4-ブロモフェニル) 酢酸の代わりに (4-メトキシフェニル) 酢酸を使用

50

して、工程 4 でピペリジン誘導体として（2-メチルベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（111 mg、82%）。

【0200】

＜実施例 107＞メチル 5-（4-（4-クロロベンジリデン）ピペリジン-1-イル）-2-イソプロピル-2-（4-メトキシフェニル）ペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-メトキシフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として（4-クロロベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（109 mg、83%）。

【0201】

＜実施例 108＞メチル 5-（4-（4-クロロベンジル）ピペリジン-1-イル）-2-イソプロピル-2-（4-メトキシフェニル）ペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-メトキシフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として（4-クロロベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（106 mg、81%）。

【0202】

＜実施例 109＞メチル 5-（4-（3-クロロベンジリデン）ピペリジン-1-イル）-2-イソプロピル-2-（4-メトキシフェニル）ペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-メトキシフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として（3-クロロベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（81 mg、62%）。

【0203】

＜実施例 110＞メチル 5-（4-（3-クロロベンジル）ピペリジン-1-イル）-2-イソプロピル-2-（4-メトキシフェニル）ペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-メトキシフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として（3-クロロベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（122 mg、89%）。

【0204】

＜実施例 111＞メチル 5-（4-（4-フルオロベンジリデン）ピペリジン-1-イル）-2-イソプロピル-2-（4-メトキシフェニル）ペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-メトキシフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として（4-フルオロベンジリデン）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（118 mg、86%）。

【0205】

＜実施例 112＞メチル 5-（4-（4-フルオロベンジル）ピペリジン-1-イル）-2-イソプロピル-2-（4-メトキシフェニル）ペンタノエートの製造

工程 1 で（4-ブロモフェニル）酢酸の代わりに（4-メトキシフェニル）酢酸を使用して、工程 4 でピペリジン誘導体として（4-フルオロベンジル）ピペリジンを使用することを除き、実施例 3 と同一の方法で遂行して目的化合物を得た（97 mg、73%）。

【0206】

本発明の製造方法によって得られた実施例 4～112 のフェニルアセテート誘導体の構造及び ^1H NMR データを下記表 1 に示した。

【0207】

表 1

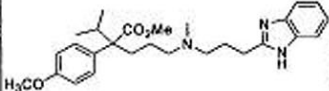
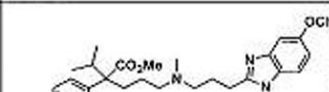
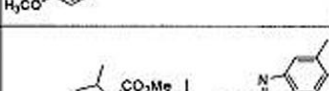
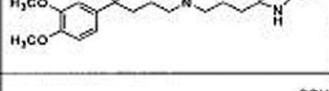
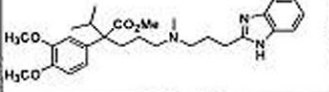
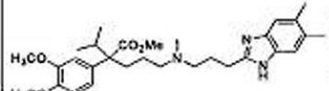
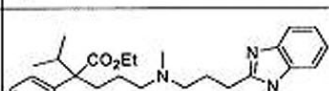
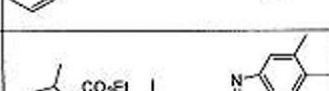
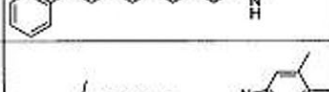
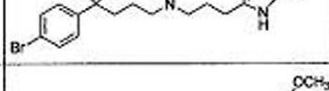
10

20

30

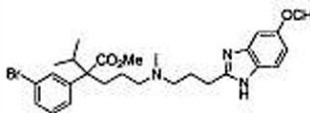
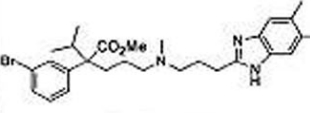
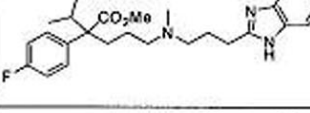
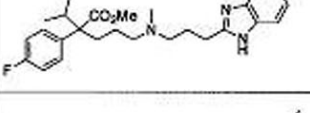
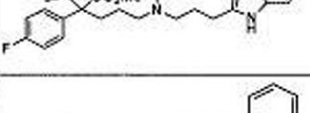
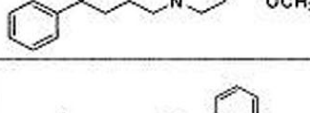
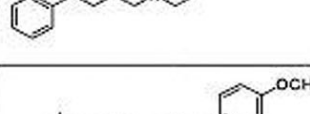
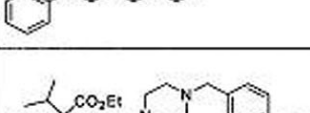
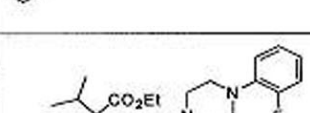
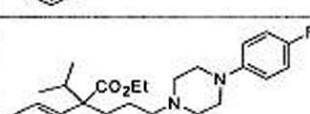
40

【表 1】

実施例	構造	NMRデータ
4		7.45 (bs, 2H), 7.17 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.42-2.36 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.49-1.25 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
5		7.34-7.32 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (bs, 1H), 6.81-6.75 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
6		7.25 (bs, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.44 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.45-1.26 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
7		7.52-7.50 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.42-2.37 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 3H), 1.48-1.25 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
8		7.41-7.31 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.47 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.41-2.40 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 3H), 1.49-1.25 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
9		7.25 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.96-6.61 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 5H), 2.32 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.45-1.27 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
10		7.53-7.43 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 5H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.07 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.95-1.95 (m, 4H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
11		7.29-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 5H), 2.33 (m, 6H), 2.18 (m, 3H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
12		7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.39-2.34 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 2H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
13		7.39 (dd, $J=6.8, 1.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.82 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.00 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.44-1.23 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
14		10.95 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.16 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0208】

【表 2】

	構造	NMRデータ
15		7.48-7.22 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 3H), 6.84-6.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 5H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)
16		7.38-7.27 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
17		12.05 (bs, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.17 (dd, $J=8.3, 5.7$ Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.79 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.38-2.33 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.76 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
18		13.83 (bs, 1H), 7.32 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.38-2.23 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.76 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
19		11.83 (bs, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.74 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.37-2.30 (m, 3H), 2.27 (s, 8H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.23-1.20 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 1H), 0.76 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
20		7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.83 (cd, $J=4.6, 1.7$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.89 (bs, 3H), 2.41-2.36 (m, 5H), 2.23 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.07 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
21		7.30 (cd, $J=7.8, 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J=8.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (s, 4H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
22		7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.48 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.93 (t, $J=4.7$ Hz, 3H), 2.35 (t, $J=4.7$ Hz, 5H), 2.22 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.21-1.86 (m, 2H), 1.28-1.03 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
23		7.29-7.27 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.46-2.39 (m, 8H), 2.33-2.25 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)
24		7.36-7.29 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12-6.99 (m, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.48-2.39 (m, 8H), 2.31-2.25 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)
25		7.31-7.17 (m, 5H), 6.96-6.83 (m, 4H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.08 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 2.52-2.43 (m, 4H), 2.33 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.42-1.41 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【表 3】

	構造	NMRデータ
26		7.29-7.20 (m, 4H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.20 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.58-2.28 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 2H), 1.39-1.38 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
27		13.75 (s, 1H), 13.04 (s, 1H), 7.86 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 7.48-7.34 (m, 8H), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.25 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 2H), 4.24 (s, 4H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
28		12.70 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 7.05-6.95 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.52 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 3H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.20-1.91 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
29		13.10 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=9.5, 2.7$ Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=6.7, 2.0$ Hz, 2H), 4.60-4.57 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J=14.5$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
30		13.65 (bs, 1H), 13.25 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=6.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=6.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 1H), 1.18 (s, 5H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
31		13.64 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.57-3.38 (m, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.37-1.36 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
32		13.64 (s, 1H), 13.19 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4, 5.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J=12.1$ Hz, 3H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.36-1.35 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
33		13.76 (bs, 1H), 13.09 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
34		13.99 (s, 1H), 13.23 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=25.3, 11.9$ Hz, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

【 0 2 1 0 】

【表 4】

	構造	NMRデータ
35		13.39 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=12.5, 8.5$ Hz, 4H), 4.84 (bs, 1H), 4.25-4.08 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 3H), 3.40 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.49-1.78 (m, 2H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
36		13.20 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J=8.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (dd, $J=28.3, 13.4$ Hz, 3H), 3.43 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.04 (bs, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
37		13.10 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.74-4.68 (m, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.07 (bs, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.03-1.78 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
38		13.41 (s, 1H), 13.18 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 5H), 1.42-1.25 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
39		13.29 (s, 1H), 13.13 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=11.8, 8.6$ Hz, 3H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.32 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.97 (bs, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
40		13.44 (s, 1H), 13.13 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.95-3.91 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.11 (bs, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
41		13.39 (s, 1H), 13.11 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.56 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
42		13.50 (s, 1H), 13.24 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.96-3.95 (m, 4H), 3.57 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.98 (bs, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.71 (s, 5H), 1.31 (s, 9H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
43		13.01 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.05 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 3H), 3.46 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.97 (bs, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
44		13.78 (bs, 1H), 13.18 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.06-3.91 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【 0 2 1 1 】

【表5】

	構造	NMRデータ
45		13.24 (bs, 1H), 12.58 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 4H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
46		11.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.43 (m, 7H), 3.07 (m, 2H), 2.35-1.89 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 2H), 0.77 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)
47		12.90 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99-3.81 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.40-1.39 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
48		7.46-7.36 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.67 (d, $J=27.7$ Hz, 8H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
49		7.41-7.36 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.33 (bs, 8H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.06-1.78 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 2H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.63 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)
50		7.41 (dd, $J=8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.23-7.11 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 8H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
51		7.41-7.36 (m, 3H), 7.21 (dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (bs, 8H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
52		9.43 (s, 2H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.29 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64-3.41 (m, 8H), 3.09 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.52-1.26 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
53		7.40 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (bs, 8H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
54		7.41-7.38 (m, 2H), 7.19 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.22 (bs, 7H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.01-1.78 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
55		7.41-7.38 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 4H), 7.17 (dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.67 (bs, 8H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)

【0212】

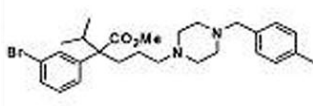
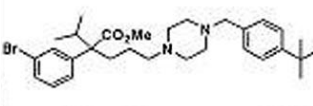
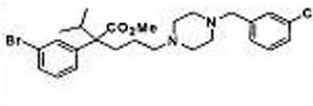
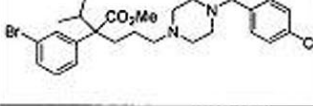
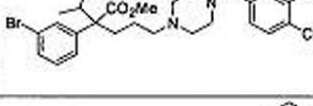
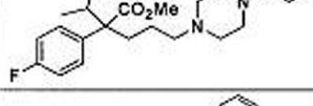
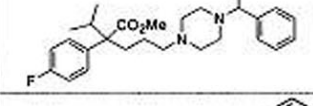
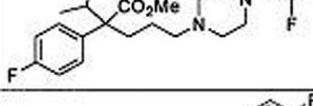
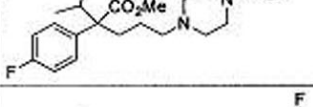
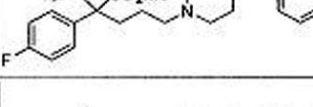
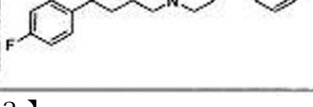
10

20

30

40

【表6】

	構造	NMRデータ
56		7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.36 (bs, 8H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
57		7.48 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=19.3, 7.8$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.39 (bs, 8H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
58		7.41-7.37 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (bs, 8H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 2H), 0.73 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)
59		11.64 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.44 (m, 8H), 3.06 (s, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.52-1.21 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
60		7.54-7.51 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (bs, 8H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
61		12.70 (s, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.42 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.57-1.55 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
62		13.64 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J=6.3$ Hz, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 5H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
63		7.19 (dd, $J=8.6, 3.3$ Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.49-3.43 (s, 4H), 3.07-2.95 (m, 6H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
64		11.11 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8.8, 3.4$ Hz, 2H), 7.18-7.02 (m, 4H), 6.98 (dd, $J=9.1, 4.5$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.14-3.00 (m, 6H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.59-1.35 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
65		7.40 (dd, $J=14.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 5H), 7.01 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 8H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 0.77 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
66		13.69 (bs, 1H), 13.26 (s, 1H), 7.84 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=14.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.00 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 3H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

【0213】

【表 7】

	構造	NMRデータ
67		7.43-7.41 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 8H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.45-1.28 (m, 2H), 0.80 (d, $J=5.3$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=5.4$ Hz, 3H)
68		7.77-7.73 (m, 2H), 7.62 (dd, $J=11.6, 7.7$ Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.06-1.80 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
69		13.70 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J=8.9, 5.2$ Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
70		13.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 4H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 6H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
71		12.82 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.49-1.48 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
72		12.73 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.16 (dd, $J=8.9, 5.3$ Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (d, $J=9.5$ Hz, 3H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
73		12.85 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99-3.89 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 3H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
74		12.73 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.73 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
75		12.63 (s, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.9, 5.2$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 3H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
76		12.74 (bs, 1H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.99-3.94 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.51 (m, 5H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
77		7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【表 8】

	構造	NMRデータ
78		11.06 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J=12.3$ Hz, 2H), 3.08-3.03 (m, 4H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 2H), 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
79		7.46-7.44 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=8.4, 5.4$ Hz, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (m, 8H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
80		7.37 (dd, $J=26.4, 8.4$ Hz, 4H), 7.17 (dd, $J=8.8, 5.4$ Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 8H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
81		7.58-7.57 (m, 1H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (m, 7H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.06-1.79 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
82		7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J=4.0, 8.7$ Hz, 4H), 6.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.78 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 2H), 1.58 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.22-1.10 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
83		7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.81-6.73 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
84		7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.76-6.67 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.49 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.61 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
85		7.42 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 7.06 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 3H), 2.40-2.35 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
86		7.40 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 3H), 7.03-6.96 (m, 3H), 2.78 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.58 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.45-1.44 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
87		7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0215】

【表 9】

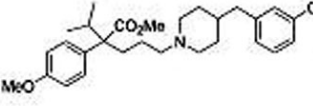
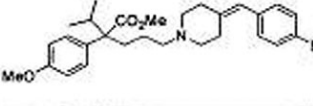
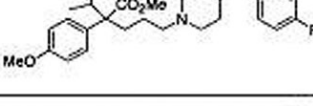
	構造	NMRデータ
88		7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 2.79 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.60 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
89		7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.17-7.10 (m, 4H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
90		7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 4H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.60 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.29-1.20 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
91		7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
92		7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.78 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.42-2.38 (m, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
93		7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 4H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
94		7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.96-6.91 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.79 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.57 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.29-1.27 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
95		7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 4H), 2.34-2.27 (m, 6H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
96		7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.78 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
97		7.12-7.06 (m, 4H), 6.84 (dd, $J=3.4, 8.8$ Hz, 4H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.43-2.42 (m, 3H), 2.33-2.31 (m, 5H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
98		7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J=6.9, 8.8$ Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.80 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.24 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.57 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 5H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【表 10】

	構造	NMRデータ
99		7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J=2.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 2.50-2.39 (m, 5H), 2.36-2.29 (m, 5H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.27-1.24 (m, 3H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
100		7.17 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
101		7.12-7.06 (m, 6H), 6.83 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 9H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
102		7.08-7.00 (m, 6H), 6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.58 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 4H), 0.82 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)
103		7.21-7.17 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 3H), 2.41-2.37 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
104		7.16-7.13 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.82 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.86 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.61 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)
105		7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, $J=3.5, 5.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.31-2.30 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
106		7.13-7.04 (m, 6H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.61 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 3H), 1.25-1.24 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
107		7.25 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J=3.0, 8.9$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.46-2.44 (m, 3H), 2.39-2.30 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
108		7.24-7.11 (m, 4H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.60 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
109		7.22-7.20 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.43-2.36 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.27-1.24 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0217】

【表 1 1】

	構造	NMRデータ
110		7.27-7.24 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.07 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.80 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.24 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.58 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=5.8$ Hz, 3H)
111		7.13-7.11 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
112		7.14-7.04 (m, 4H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.82 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.25 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.57 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 4H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

10

【0 2 1 8】

<実験例 1> パッチクランプを使用した T 型カルシウムイオンチャンネルに対するイオン電流阻害度測定

(1) 細胞培養と準備

20

$\alpha_1 G$ T 型カルシウムイオンチャンネルと K i r 2 . 1 が安定して発現されている H E K 2 9 3 細胞株 ($\alpha_1 G$ 細胞株: KCTC10519BP) を韓国生命工学研究院遺伝子銀行からの提供を受けて使用した。95%酸素と5%二酸化炭素が供給される37℃の細胞培養器で、T 型カルシウムチャンネル発現細胞は、10%牛胎児血清 (FBS) が含まれた D MEM 培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium) で、hERG チャンネルの場合は、10% FBS が含まれた MEM 培地で培養した。hERG チャンネルを発現させるために使用する20時間前に1 $\mu g/ml$ のドキシサイクリン (doxycycline) で培地を処理して、T e t - 発現系を活性化させた。

【0 2 1 9】

実験に使用する細胞は、3日に1回ずつ継代し、培養皿に50~80%程度に満ちた時に使用した。実験前にトリプシン-EDTA (0.25%) を使用して細胞を皿から分離し、ピペットを使用して単一細胞にした後、遠心分離機 (1100 rpm、3分) を使用してトリプシンを除去し、細胞外部溶液を添加して室温でパッチライナー (Patchliner) で自動浮遊させたものを使用した。

30

【0 2 2 0】

(2) 実験溶液

T 型カルシウムチャンネルの活性測定のための溶液組成では、細胞外部溶液に、140 mM NaCl、2 mM CaCl₂、4 mM KCl、1 mM MgCl₂、5 mM D-グルコース、10 mM HEPES (pH 7.4) を使用し、細胞内部溶液では、50 mM KCl、10 mM NaCl、60 mM KF、2 mM MgCl₂、10 mM HEPES、20 mM EGTA (pH 7.2) を使用した。前細胞状態をよく維持するために、seal 強化溶液を添加し、T 型カルシウムチャンネル発現細胞の場合には、10 mM Ba²⁺が入った細胞外部溶液を添加した後、記録した。各実験化合物は、100%ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して100 mMストック溶液を作成し、T 型カルシウムチャンネル活性測定のためには、Ba²⁺が添加された細胞外部溶液に10 nMないし100 μM に希釈して IC₅₀ を測定した。

40

【0 2 2 1】

(3) 電気生理学的技法とデータ処理

自動パッチクランプ装置である NP-C-16 パッチライナー (Nanion Technologies, ドイツ) を使用して、室温で全細胞パッチクランプ技法で EPC10 (HEKA, ドイツ) 増幅器

50

を通じて電流を測定した。細胞浮遊液と各種実験溶液は、機器によって自動でチップ（NP C-16 Chip, Nanion Technologies, ドイツ）に分注した。T型カルシウムチャンネル活性を測定するために、細胞膜電位を -100 mV に固定して、 -20 mV で 300 ms の間、低分極させた時の内向電流を 10 秒間隔で測定した。

【0222】

実施例1、4、5、10～13、23、26、30～32、34、35、38～40で製造された化合物を各濃度で約 20 秒細胞に処理し、比較群としてT型カルシウムイオンチャンネル抑制剤に使用されるミベフラジルを使用した。実験データ分析プログラムIGOR Pro (WaveMetrics, 米国)を使用して化合物によるピーク電流の抑制程度を自動で計算して IC_{50} グラフと値を求めた。その結果を下記表2に示した。

【0223】

表2

【表12】

区分	%抑制率 ($10\text{ }\mu\text{M}$)	IC_{50} (μM)
実施例1	96.9 ± 0.59	8.17 ± 0.48 (nM)
実施例4	93.5 ± 3.2	0.19 ± 0.001
実施例5	91.7 ± 1.9	0.88 ± 0.07
実施例10	98.3 ± 0.9	0.25 ± 0.005
実施例11	91.4 ± 0.4	0.10 ± 0.01
実施例12	94.2 ± 0.4	53.02 ± 4.87 (nM)
実施例13	94.5 ± 1.2	0.25 ± 0.01
実施例23	96.3 ± 1.7	0.34 ± 0.02
実施例26	94.0 ± 2.5	0.26 ± 0.03
実施例30	90.4 ± 3.2	0.74 ± 0.02
実施例31	89.3 ± 1.6	0.98 ± 0.11
実施例32	96.5 ± 1.7	1.11 ± 0.05
実施例34	93.0 ± 1.5	0.28 ± 0.02
実施例35	94.1 ± 1.5	95.04 ± 14.78 (nM)
実施例38	96.0 ± 1.7	0.48 ± 0.08
実施例39	95.1 ± 1.9	0.32 ± 0.01
実施例40	94.9 ± 1.5	0.39 ± 0.03
比較群 (ミベフラジル)	95.9 ± 1.7	1.34 ± 0.49

【0224】

表2に示したように、本発明によるフェニルアセテート誘導体は、T型カルシウムイオンチャンネル抑制活性 (IC_{50}) は、 $53.02 \pm 4.87\text{ nM} \sim 0.98 \pm 0.11\text{ }\mu\text{M}$ で、当該分野でT型カルシウムイオンチャンネル抑制剤として使用されるミベフラジル ($1.34 \pm 0.49\text{ }\mu\text{M}$) より優れたT型カルシウムイオンチャンネル抑制活性を示すことが分かる。

【0225】

したがって、本発明による組成物は、T型カルシウムイオンチャンネル活性を効果的に抑制するので、T型カルシウムチャンネルと係わる高血圧、癌、癲癇、神経因性疼痛などの疾病の予防または治療剤として有用に使用することができる。

【0226】

一方、本発明による前記化学式1で表わされるフェニルアセテート誘導体は、目的によって多くの形態で製剤化が可能である。下記に本発明による前記化学式1で表わされる化合物を活性成分として含有させたいいくつかの製剤化方法を例示するが、本発明がそれに限定されるものではない。

【0227】

<製剤例1>錠剤 (直接加圧)

活性成分 5.0 mg を篩にかけた後、ラクトース 14.1 mg 、クロスポビドンUSNF 0.8 mg 及びステアリン酸マグネシウム 0.1 mg を混合して加圧して錠剤に製造した。

【0228】

<製剤例2>錠剤（湿式組み立て）

活性成分5.0mgを篩にかけた後、ラクトース16.0mgと澱粉4.0mgを混ぜた。ポリソルベート80 0.3mgを純粋な水に溶解した後、この溶液の適量を添加した後、微粒化した。乾燥後に微粒を篩にかけた後、コロイダルシリコンジオキサイド2.7mg及びステアリン酸マグネシウム2.0mgと混ぜた。微粒を加圧して錠剤に製造した。

【0229】

<製剤例3>粉末とカプセル剤

活性成分5.0mgを篩にかけた後に、ラクトース14.8mg、ポリビニルピロリドン10.0mg、ステアリン酸マグネシウム0.2mgとともに混合した。前記混合物を適当な装置を使用して硬いNo. 5ゼラチンカプセルに充填した。

10

【0230】

<製剤例4>注射剤

活性成分として100mgを含有させ、その他にもマンニトール180mg、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26mg及び蒸留水2974mgを含有させて注射剤を製造した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<i>C 0 7 D 295/14 (2006.01)</i>		<i>C 0 7 D 295/14</i>	<i>A</i>
<i>A 6 1 K 31/4184 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 K 31/4184</i>	
<i>A 6 1 K 31/445 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 K 31/445</i>	
<i>A 6 1 K 31/495 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 K 31/495</i>	
<i>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 P 9/12</i>	
<i>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 P 35/00</i>	
<i>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 P 25/08</i>	
<i>A 6 1 P 25/02 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 P 25/02</i>	
<i>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</i>		<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>1 1 1</i>
<i>C 0 7 C 69/65 (2006.01)</i>		<i>C 0 7 C 69/65</i>	

特許法第30条第1項適用 「バイオオーガニック&メディシナル ケミストリー レターズ」、2008年、第18巻(“Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters”, Volume 18, 2008) 印刷物ISSN:0960-894X、電子ジャーナルISSN:1464-3405 電子ジャーナル発行日: 2008年6月14日(www.elsevier.com/locate/bmc1)

- (72)発明者 ヒュン クーク・リー
大韓民国 ソウル 120-130、セオデムンーク、379-10 ブカジワードン、18-6
- (72)発明者 エウン ジュー・ロー
大韓民国 ソウル 136-130、セオンブクーク、ハウオルゴクードン、サンッグルヴィル
アパートメント #101-704
- (72)発明者 エー ニム・ペー
大韓民国 ソウル 138-737、ソンパーク、19 オゲウムードン、オゲウム デリム ア
パートメント #7-108
- (72)発明者 セオン ヒー・セオ
大韓民国 ソウル 136-847、セオンブクーク、ジョンネウンー4ドン、ジュンガン ハイ
ツ アパートメント #2-1302
- (72)発明者 イー イェオン・ペーク
大韓民国 ソウル 110-530、ジョンノーク、9-5 ヒェーワードン、#302
- (72)発明者 ユーン ジー・キム
大韓民国 ソウル 135-503、カンナムーク、ドゴクー1ドン、ヨクサム ハンシン アパ
ートメント #4-706
- (72)発明者 ヒー スップ・シン
大韓民国 キョンギード 437-040、ウイワンーシ、30 サムードン
- (72)発明者 トン ジン・キム
大韓民国 ソウル 139-780、ノウォンーク、ゴンネウンー2ドン、テヌン ヒュンダイ
ホームタウン スイート アパートメント #104-306
- (72)発明者 キュン イル・チョイ
大韓民国 ソウル 138-740、ソンパーク、44 オゲウムードン、ヒュンダイ アパート
メント #37-1303
- (72)発明者 ヒェフォン・リム
大韓民国 ソウル 136-060、セオンブクーク、616-100 トナムードン、ハンシン
アパートメント #111-1108
- (72)発明者 ヒェ ジン・チュン
大韓民国 ソウル 130-831、トンデムンーク、291-34 イムンー2ドン、ウリ オ
フィステル #1004

- (72)発明者 ギルスー・ナム
大韓民国 ソウル 139-220、ノウォンーク、361-1 ジュンッギェードン、ロッテ
ウスン アパートメント #107-503
- (72)発明者 ヨン セオ・チョー
大韓民国 ソウル 130-772、トンデムンーク、ジェギー1ドン、ハンシン アパートメン
ト #109-901
- (72)発明者 ヒュナー・チュー
大韓民国 ソウル 137-796、セオチョーク、ジャムウォンードン、ハンシン シンバンポ
4ーチャ アパートメント #204-605
- (72)発明者 ホー ギュ・ハーン
大韓民国 ソウル 137-937、セオチョーク、パンベー4ドン、ヒュンダイ 2ーチャ ホ
ーム タウン #206-203
- (72)発明者 スーン パン・カン
大韓民国 ソウル 132-774、トボンーク、パンガクー1ドン、サムスン ラエミアン 1
ーチャ アパートメント #107-401
- (72)発明者 トンギュン・シン
大韓民国 ソウル 135-794、カンナムーク、アプクジョンードン、ハンヤン アパートメ
ント #33-1101
- (72)発明者 チャン セオン・チョン
大韓民国 ソウル 139-220、ノウォンーク、360-16 ジュンッギェードン、ジュゴ
ン アパートメント #1002-902
- (72)発明者 エウンーキョン・キム
大韓民国 ソウル 137-907、セオチョーク、53 ジャムウォンードン、ヒュンダイ ア
パートメント #101-1304
- (72)発明者 ヘッソナーチュン
大韓民国 インチョン 402-715、ナムーク、13-7 クワンギョードン、エスサンギョ
ン アパートメント #3-507
- (72)発明者 キーースン・キム
大韓民国 ソウル 139-220、ノウォンーク、78 ジュンッギェードン、ジンロ サーキ
ュレーション ジョハップ アパートメント #614
- (72)発明者 キョ チャン・ケウム
大韓民国 ソウル 120-831、セオデムンーク、437-21 ヨンヒュイー1ドン、#3
02
- (72)発明者 チェオリュー・リー
大韓民国 ソウル 151-867、クッナクー、シッリムボンードン 409-80
- (72)発明者 スン ジューン・ミン
大韓民国 ソウル 135-010、カンナムーク、ノンヒョンードン、トンヤン パラゴン ア
パートメント #104-501
- (72)発明者 キー ダル・ナム
大韓民国 ソウル 130-772、トンデムンーク、1212 ジェギー1ドン、ハンシン ア
パートメント #107-803
- (72)発明者 ジェ キュン・リー
大韓民国 ソウル 139-220、ノウォンーク、34 ジュンッギェードン、ヒュンダイ ア
パートメント #104-902
- (72)発明者 ヨン クー・カン
大韓民国 ソウル 139-220、ノウォンーク、ジュンッギェードン、クンヨン 3ーチャ
アパートメント #301-406
- (72)発明者 ウーン セオ・パーク
大韓民国 ソウル 139-221、ノウォンーク、ジュンッギェー1ドン、クンヨン 3ーチャ
アパートメント #301-1102

- (72)発明者 ユンスー・キム
大韓民国 キョンギード 446-562、ヨンギンシ、キフンク、625 マブクードン、
キョドン マウル ヒュンダイ フィルグリーン アパートメント #108-302
- (72)発明者 キー ヒュン・チョイ
大韓民国 キョンギード 471-734、クリーシ、インチャンードン、サンボ アパートメン
ト #301-1202
- (72)発明者 チー マン・ソン
大韓民国 ソウル 151-856、クナナクーク、128-3 シッリム-2ドン、#302

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開平03-127758 (JP, A)
特開昭61-027964 (JP, A)
特開昭60-146872 (JP, A)
特開昭60-110887 (JP, A)
特開昭61-271250 (JP, A)
特表2003-507463 (JP, A)
国際公開第2005/068418 (WO, A1)
国際公開第2002/030884 (WO, A1)
国際公開第2008/156820 (WO, A1)
米国特許出願公開第2005/0020694 (US, A1)
J. Med. Chem., 2004年, 47, 6082-6099

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 211/14~70
C07D 235/14
C07D 295/14
A61K 31/4184~495
A61P 9/12
A61P 25/02~08
A61P 35/00
A61P 43/00
C07C 69/65
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)

- (54)【発明の名称】新規フェニルアセテート誘導体またはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分として含むT型カルシウムイオンチャンネルの活性によって誘発される疾患の予防または治療用組成物