(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2010-77153
(P2010-77153A)
(43)公開日　平成22年4月8日(2010.4.8)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| A61K 45/00 | (2006.01) | A61K | 45/00 | | 4C023 |
| A61P 43/00 | (2006.01) | A61P | 43/00 | 111 | 4C033 |
| A61P 9/10 | (2006.01) | A61P | 9/10 | | 4C036 |
| A61P 9/04 | (2006.01) | A61P | 9/04 | | 4C055 |
| A61P 9/12 | (2006.01) | A61P | 9/10 | 101 | 4C056 |

審査請求 有　請求項の数 18　ＯＬ　（全 159 頁）　最終頁に続く

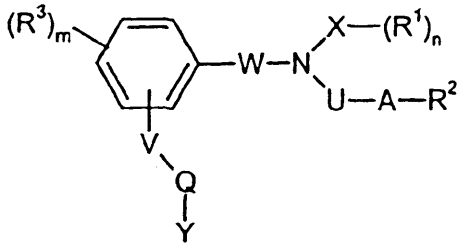
(21)出願番号　特願2009-274756 (P2009-274756)
(22)出願日　平成21年12月2日 (2009.12.2)
(62)分割の表示　特願2001-523361 (P2001-523361)の分割
原出願日　平成12年8月31日 (2000.8.31)
(31)優先権主張番号　199 43 635.5
(32)優先日　平成11年9月13日 (1999.9.13)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(71)出願人　309020976
バイエル・シエリング・フアーマ・アクチエンゲゼルシヤフト
ドイツ・１３３５３ベルリン・ミユラーシユトラーセ１７８
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　クリステイナ・アロンゾ－アリヤ
ドイツ・デー－４２７８１ハーン・フオイアーバツハシユトラーセ７
(72)発明者　マルクス・ハイル
ドイツ・デー－４２７９９ライヒリンゲン・アムバイセンシユタイン４３アー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】製薬学的性質を有する新規なアミノジカルボン酸誘導体

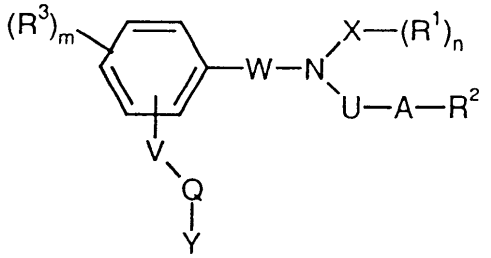
(57)【要約】　（修正有）
【課題】心臓血管病の処置のための薬剤の提供。
【解決手段】式（Ｉ）の化合物ならびにそれらの塩及び立体異性体。




(I)

【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
酵素中のヘム基に無関係に可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することもできる化合物（ただし、４－［（（４－カルボキシブチル）－｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸ならびにその立体異性体及び塩を除く）の、狭心症、虚血及び心不全のような心臓血管障害の処置用の薬剤の製造のための使用。
【請求項２】
酵素中のヘム基に無関係に可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することもできる化合物（ただし、４－［（（４－カルボキシブチル）－｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸ならびにその立体異性体及び塩を除く）の、動脈硬化、高血圧、血栓塞栓障害、静脈障害及び線維障害、例えば特に肝線維症の処置用の薬剤の製造のための使用。
【請求項３】
一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

［式中、
Ｖは不在であるか、Ｏ、ＮＲ$^{4}$、ＮＲ$^{4}$ＣＯＮＲ$^{4}$、ＮＲ$^{4}$ＣＯ、ＮＲ$^{4}$ＳＯ$_{2}$、ＣＯＯ、ＣＯＮＲ$^{4}$又はＳ（Ｏ）$_{o}$であり、
ここで
Ｒ$^{4}$は存在し得る他のいずれの基Ｒ$^{4}$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、６～１０個の炭素原子を有するアリール又は７～１８個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
ｏは０、１又は２であり、
Ｑは不在であるか、それぞれ最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはそれぞれＯ、Ｓ（Ｏ）$_{p}$、ＮＲ$^{5}$、ＣＯ、ＮＲ$^{5}$ＳＯ$_{2}$又はＣＯＮＲ$^{5}$より成る群からの１個もしくはそれより多くの基を含有していることができ、且つハロゲン、ヒドロキシルもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、ここで場合により上記の鎖のいずれかの２個の原子が互いに結合して３－～８－員環を形成していることができ、
ここで
Ｒ$^{5}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはハロゲンもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより置換されていることができ、
ｐは０、１又は２であり、
Ｙは水素、ＮＲ$^{8}$Ｒ$^{9}$、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環あるいは３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキルであり、それらはＮを介して結合していることもでき、
ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしく

は分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＳＲ$^{6}$、ＮＯ$_{2}$、ＮＲ$^{8}$Ｒ$^{9}$、ＮＲ$^{7}$ＣＯＲ$^{10}$、ＮＲ$^{7}$ＣＯＮＲ$^{7}$Ｒ$^{10}$もしくはＣＯＮＲ$^{11}$Ｒ$^{12}$により一－～三置換されていることができ、

ここで

Ｒ$^{6}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Ｒ$^{7}$は存在し得る他のいずれの基Ｒ$^{7}$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Ｒ$^{8}$、Ｒ$^{9}$、Ｒ$^{11}$及びＲ$^{12}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環、８～１８個の炭素原子を有するアリールアルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{13}$の基であり、

ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＮＨ$_{2}$、ＮＨＣＯＲ$^{7}$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができるか、

あるいは２つの置換基Ｒ$^{8}$とＲ$^{9}$又はＲ$^{11}$とＲ$^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮを含有することができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、

ここで

Ｒ$^{13}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、

Ｒ$^{10}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＮＨ$_{2}$、ＮＨＣＯＲ$^{7}$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ、

ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有し、Ｎを介して結合していることもできる芳香族もしくは飽和複素環により一－～三置換されていることができ、それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ$^{7}$、ＳＯ$_{2}$ＮＲ$^{7}$、ＣＯＮＲ$^{7}$、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、カルボニルアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、ハロゲン、ＳＲ$^{6}$、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＮＲ$^{8}$Ｒ$^{9}$、ＣＯＮＲ$^{15}$Ｒ$^{16}$又はＮＲ$^{14}$ＣＯＲ$^{17}$により一～三置換されていることができ、

ここで

$R^{14}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{15}$、$R^{16}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、６～１０個の炭素原子を有するアリール又は式$SO_2R^{18}$の基であり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
ここで
$R^{18}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
$R^{17}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ；
ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、
$R^3$は水素、ハロゲン、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニル、ＣＮ、$NO_2$あるいは$NR^{19}R^{20}$であり、
ここで
$R^{19}$及び$R^{20}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
mは１～４の整数であり、
Wは最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、それらはそれぞれＯ、$S(O)_q$、$NR^{21}$、ＣＯ及び$CONR^{21}$より成る群からの基を含有していることができ、あるいはＷはＣＯ、ＮＨＣＯ又はＯＣＯであり、
ここで
ｑは０、１又は２であり、
$R^{21}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
Ｕは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Ａは６～１０個の炭素原子を有するアリール又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環であり、
それらは場合によりハロゲン、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、ハロゲノアルコキシ又はアルコキシカルボニル、ＣＮ、$NO_2$もしくは$NR^{22}R^{23}$により一－～三置換されていることができ、
ここで
$R^{22}$及び$R^{23}$は互いに無関係にそれぞれ水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、カルボニルアルキルあるいはスルホニルアルキルであり、

$R^2$はテトラゾリル、$COOR^{24}$又は$CONR^{25}R^{26}$であり、
ここで
$R^{24}$は水素、１～８個の炭素原子を有するアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{25}$及び$R^{26}$は互いに無関係にそれぞれ水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{27}$の基であるか、
あるいは$R^{25}$と$R^{26}$は一緒になってＮ又はＯを含有していることができる５－もしくは６－員環を形成し、
ここで
$R^{27}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
Ｘはそれぞれ Ｏ、$S(O)_r$、$NR^{28}$、ＣＯ又は$CONR^{29}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、６～１０個の炭素原子を有するアリールもしくはアリールオキシであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、ここで場合により上記の鎖のいずれかの２個の原子がアルキル鎖を介して互いに結合して３－～８－員環を形成していることができ、
ここで
ｒは０、１又は２であり、
$R^{28}$は水素、１～８個の炭素原子を有するアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{29}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎは１又は２であり；
$R^1$はテトラゾリル、$COOR^{30}$又は$CONR^{31}R^{32}$であり、
ここで
$R^{30}$は水素、１～８個の炭素原子を有するアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{31}$及び$R^{32}$は互いに無関係にそれぞれ水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{33}$の基であり、
ここで
$R^{33}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができる］
の化合物（ただし、４－［（（４－カルボキシブチル）－｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸を除く）又はその立体異性体もしくは塩。
【請求項４】
Ｖが不在であるか、Ｏ、$NR^4$、$NR^4CONR^4$、$NR^4CO$、$NR^4SO_2$、ＣＯＯ、$CONR^4$又は$S(O)_o$であり、
ここで

$R^4$は存在し得る他のいずれの基$R^4$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、６～１０個の炭素原子を有するアリール又は７～１８個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、

ｏは０、１又は２であり、

Ｑが不在であるか、それぞれ最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはそれぞれＯ、Ｓ（Ｏ）$_p$、$NR^5$、ＣＯ、$NR^5SO_2$又はＣＯ$NR^5$より成る群からの１個もしくはそれより多くの基を含有していることができ、且つハロゲン、ヒドロキシルもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、ここで場合により上記の鎖のいずれかの２個の原子が互いに結合して３－～８－員環を形成していることができ、

ここで

$R^5$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはハロゲンもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより置換されていることができ、

ｐは０、１又は２であり、

Ｙが水素、$NR^8R^9$、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環あるいは３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキルであり、それらはＮを介して結合していることもでき、

ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$SR^6$、$NO_2$、$NR^8R^9$、$NR^7COR^{10}$、$NR^7CONR^7R^{10}$もしくは$CONR^{11}R^{12}$により一－～三置換されていることができ、

ここで

$R^6$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$R^7$は存在し得る他のいずれの基$R^7$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環、８～１８個の炭素原子を有するアリールアルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{13}$の基であり、

ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができるか、

あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮを含有することができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、

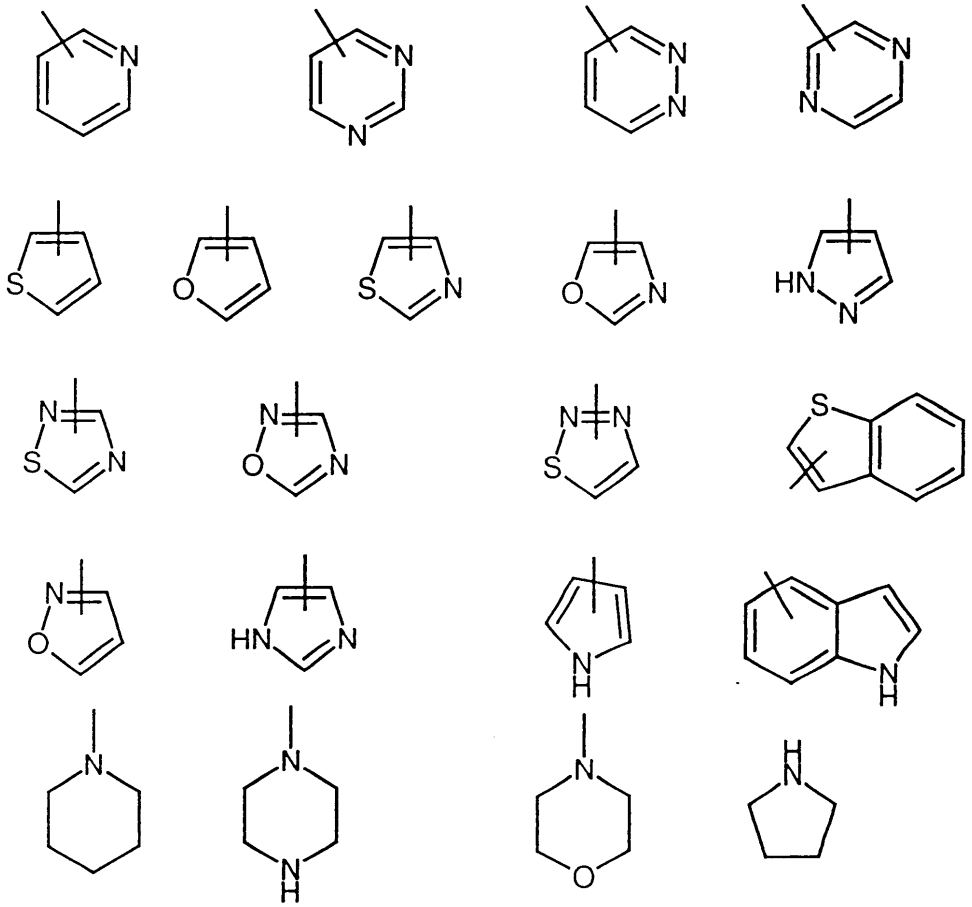
ここで

$R^{13}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもし

くはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
Ｒ$^{10}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＯＲ$^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ、
ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有し、Ｎを介して結合していることもできる芳香族もしくは飽和複素環により一－～三置換されていることができ、それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲ$^7$、ＳＯ$_2$ＮＲ$^7$、ＣＯＮＲ$^7$、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、カルボニルアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、ハロゲン、ＳＲ$^6$、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＮＲ$^8$Ｒ$^9$、ＣＯＮＲ$^{15}$Ｒ$^{16}$又はＮＲ$^{14}$ＣＯＲ$^{17}$により一～三置換されていることができ、
ここで
Ｒ$^{14}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
Ｒ$^{15}$、Ｒ$^{16}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式ＳＯ$_2$Ｒ$^{18}$の基であり、
ここで
Ｒ$^{18}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
Ｒ$^{17}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ；
ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、
Ｒ$^3$が水素、ハロゲン、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシであり、
ｍが１～４の整数であり、
Ｗがそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、

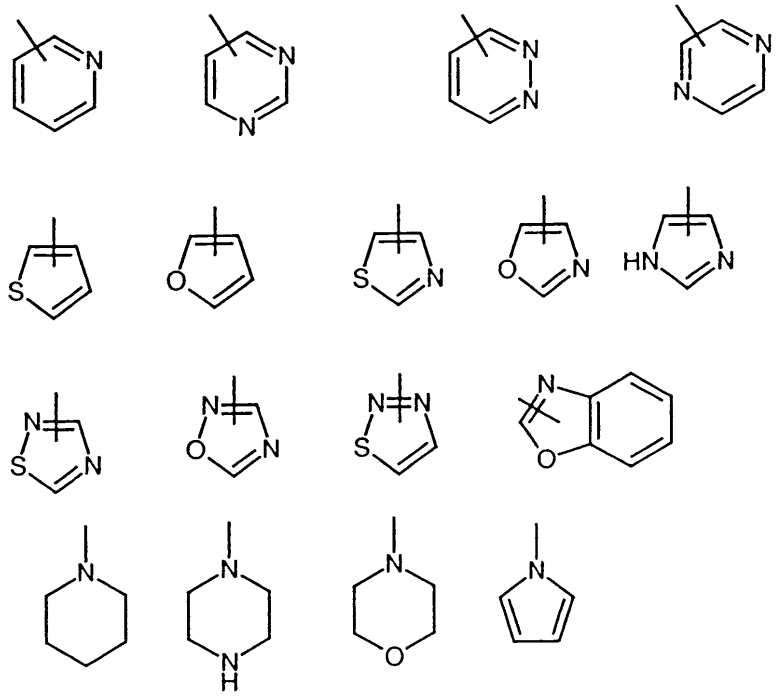
Ｕが－ＣＨ$_2$－であり、
Ａがフェニル又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環であり、
それらは場合によりハロゲン、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより一－～三置換されていることができ、
Ｒ$^2$がＣＯＯＲ$^{24}$であり、
ここで
Ｒ$^{24}$は水素又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Ｘがそれぞれフェニル、フェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及びＣＯＮＲ$^{29}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、
ここで
Ｒ$^{29}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎが１又は２であり、
Ｒ$^1$がＣＯＯＲ$^{30}$であり、
ここで
Ｒ$^{30}$は水素又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルである
請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
Ｖが不在であるか、Ｏ、Ｓ又はＮＲ$^4$であり、
ここで
Ｒ$^4$は水素又はメチルであり、
Ｑが不在であるか、最高で９個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレンあるいは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはハロゲンにより一置換されていることができ、
ＹがＨ、ＮＲ$^8$Ｒ$^9$、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル又は

【化２】



より成る群からの複素環であり、
それらはＮを介して結合していることもでき、
ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$NO_2$、$SR^6$、$NR^8R^9$、$NR^7COR^{10}$もしくは$CONR^{11}R^{12}$により一～三置換されていることができ、
ここで
$R^6$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキルであり、
$R^7$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一～三置換されていることができるか、
あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮにより分断されていることができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、
$R^{10}$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、

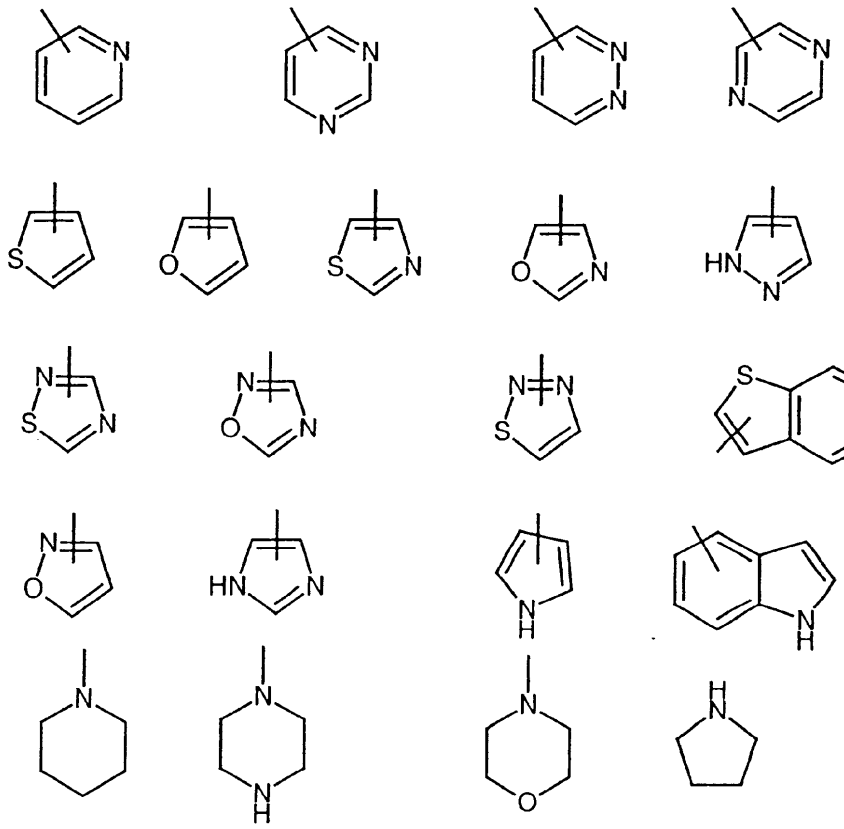
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一－～三置換されていることができ、
ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、フェニル又は
【化３】



より成る群からの複素環により一－～三置換されていることができ、
それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$SO_2$、$NR^4$、$SO_2NR^7$、$CONR^7$、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、$SCH_3$、$OCF_3$、$NO_2$、$NR^8R^9$又は$NR^{14}COR^{17}$により一～三置換されていることができ、
ここで
$R^{14}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{17}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより置換されていることができ；
ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、

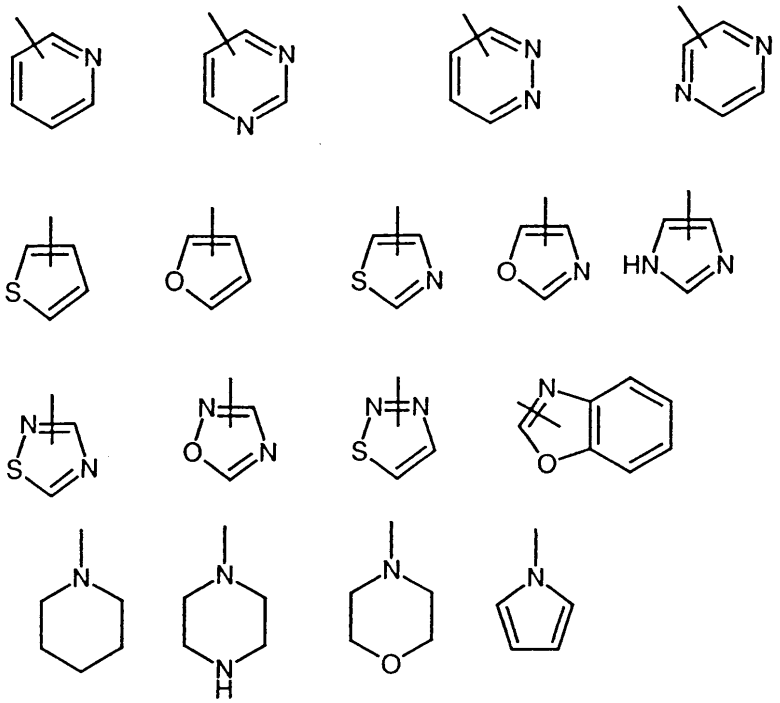
$R^3$が水素又はフッ素であり、
mが１～２の整数であり、
Wが$CH_2$、$-CH_2CH_2-$、$CH_2CH_2CH_2$、$CH=CHCH_2$であり、
Uが$-CH_2-$であり、
Aがフェニル、ピリジル、チエニル又はチアゾリルであり、それらは場合によりメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、$CF_3$、メトキシ、エトキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒにより一－～三置換されていることができ、
$R^2$が$COOR^{24}$であり、
ここで
$R^{24}$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Xがそれぞれフェニル、フェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及び$CONR^{30}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、
ここで
$R^{30}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
nが１又は２であり、
$R^1$が$COOR^{35}$であり、
ここで
$R^{35}$は水素又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルである
請求項３に記載の化合物。
【請求項６】
ＶがＯであり、
Qが最高で９個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレンあるいは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはハロゲンにより一置換されていることができ、
YがＨ、シクロヘキシル、フェニル又は

【化４】



より成る群からの複素環であり、
ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$NO_2$、$SR^6$、$NR^8R^9$、$NR^7COR^{10}$もしくは$CONR^{11}R^{12}$により一～三置換されていることができ、
ここで
$R^6$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキルであり、
$R^7$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一～三置換されていることができるか、
あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮにより分断されていることができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、
$R^{10}$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一～三置換され

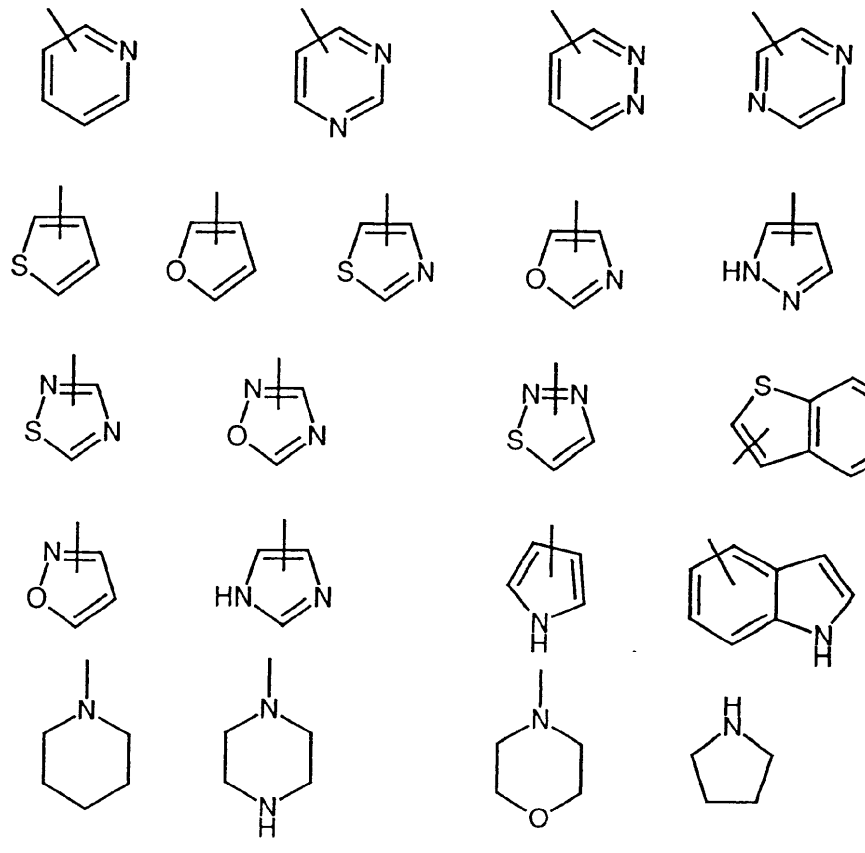
ていることができ、
ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、フェニル又は
【化５】



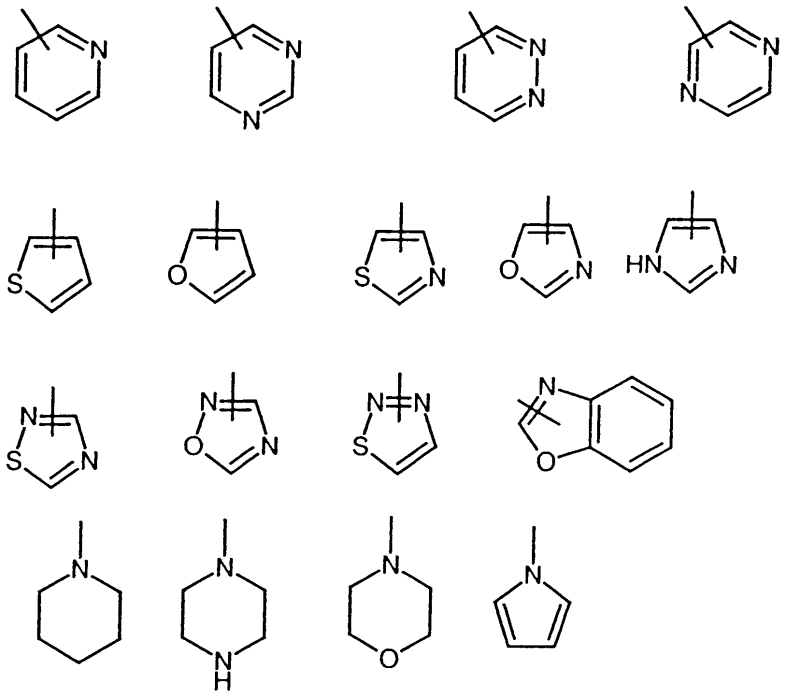
より成る群からの複素環により一～三置換されていることができ、
それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＳＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＯ$_2$、ＮＲ$^8$Ｒ$^9$又はＮＲ$^{14}$ＣＯＲ$^{17}$により一～三置換されていることができ、
ここで
Ｒ$^{14}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
Ｒ$^{17}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、ＮＯ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$又はＣＮにより置換されていることができ；
ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、
Ｒ$^3$が水素又はフッ素であり、
ｍが１～２の整数であり、
Ｗが－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、
Ｕが－ＣＨ$_2$－であり、

Ａがフェニルであり、それは場合によりメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、$CF_3$、メトキシ、エトキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒにより一～三置換されていることができ、
$R^2$が$COOR^{24}$であり、
ここで
$R^{24}$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Ｘがそれぞれフェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及び$CONR^{30}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、
ここで
$R^{30}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎが１又は２であり、
$R^1$が$COOR^{35}$であり、
ここで
$R^{35}$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルである
請求項３に記載の化合物。

【請求項７】
ＶがＯであり、
Ｑが最高で９個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレンあるいは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはハロゲンにより一置換されていることができ、
ＹがＨ、シクロヘキシル、フェニル又は
【化６】



より成る群からの複素環であり、
ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$NO_2$、$SR^6$、$NR^8R^9$、$NR^7COR^{10}$もしくは$CONR^{11}R^{12}$により一－～三置換されていることができ、
ここで
$R^6$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキルであり、
$R^7$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一－～三置換されていることができるか、
あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮにより分断されていることができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、
$R^{10}$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一－～三置換されていることができ、
ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、フェニル又は
【化７】



より成る群からの複素環により一－～三置換されていることができ、

それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、$ＳＣＨ_3$、$ＯＣＦ_3$、$ＮＯ_2$、$ＮＲ^8Ｒ^9$又は$ＮＲ^{14}ＣＯＲ^{17}$により一～三置換されていることができ、

ここで

$Ｒ^{14}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$Ｒ^{17}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$ＮＯ_2$、$ＣＦ_3$、$ＯＣＦ_3$又はＣＮにより置換されていることができ；

ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、

$Ｒ^3$が水素又はフッ素であり、

ｍが１～２の整数であり、

Ｗが$－ＣＨ_2－$又は$－ＣＨ_2ＣＨ_2－$であり、

Ｕが$－ＣＨ_2－$であり、

Ａがフェニルであり、それは場合によりメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、$ＣＦ_3$、メトキシ、エトキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒにより一－～三置換されていることができ、

$Ｒ^2$がＣＯＯＨであり、

Ｘがそれぞれフェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及び$ＣＯＮＲ^{30}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、

ここで

$Ｒ^{30}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

ｎが１又は２であり、

$Ｒ^1$がＣＯＯＨである

請求項３に記載の化合物。

【請求項８】

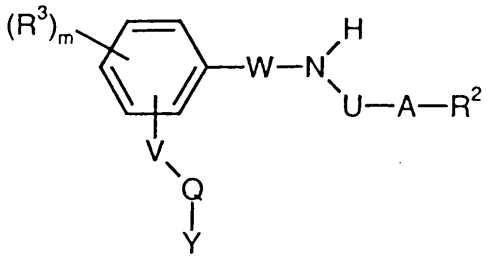
ＶがＯであり、

Ｑが$ＣＨ_2$であり、

Ｙがフェニルであり、それは２－フェニルエチル、シクロヘキシル、４－クロロフェニル、４－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－シアノフェニル、４－クロロフェノキシ、４－メトキシフェノキシ、４－トリフルオロメチルフェノキシ、４－シアノフェノキシ、４－メチルフェニルより成る群から選ばれる基により置換されており、

$Ｒ^3$が水素又はフッ素であり、

ｍが１～２の整数であり、
Ｗが－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、
Ｕが－ＣＨ$_2$－であり、
Ａがフェニルであり、
Ｒ$^2$がＣＯＯＨであり、ここでＲ$^2$は基Ｕに対して４－位に位置し、
Ｘが（ＣＨ$_2$）$_4$であり、
Ｒ$^1$がＣＯＯＨである
請求項３に記載の化合物。
【請求項９】
［Ａ］式（ＩＩ）
【化８】

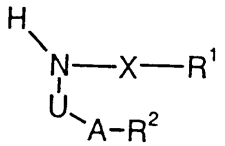


（ＩＩ）

の化合物を式（ＩＩＩ）

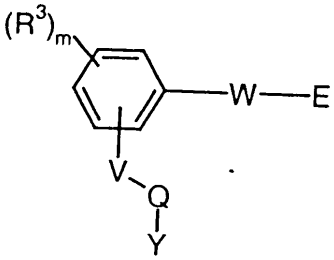
Ｅ－Ｘ－Ｒ$^1$ （ＩＩＩ）

［式中、
Ｒ$^1$、Ｒ$^2$、Ｒ$^3$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは請求項３で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］
の化合物と反応させるか；
あるいは
［Ｂ］式（ＩＶ）
【化９】



（ＩＶ）

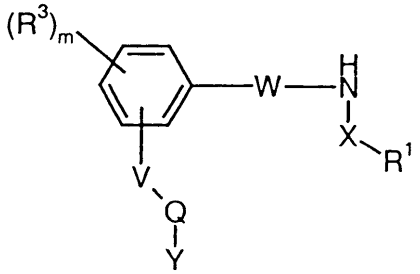
の化合物を式（Ｖ）
【化１０】



（Ｖ）

［式中、
Ｒ$^1$、Ｒ$^2$、Ｒ$^3$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは請求項３で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］

の化合物と反応させるか；
あるいは
［Ｃ］式（ＶＩ）
【化１１】

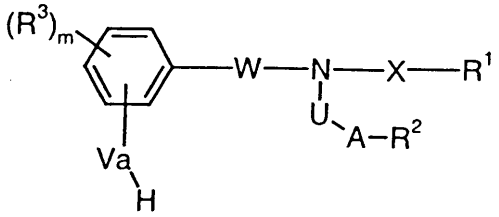


（ＶＩ）

の化合物を式（ＶＩＩ）

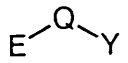
Ｅ－Ｕ－Ａ－Ｒ$^{2}$　　（ＶＩＩ）

［式中、
Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは請求項３で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］
の化合物と反応させるか；
あるいは
［Ｄ］式（ＶＩＩＩ）
【化１２】



（ＶＩＩＩ）

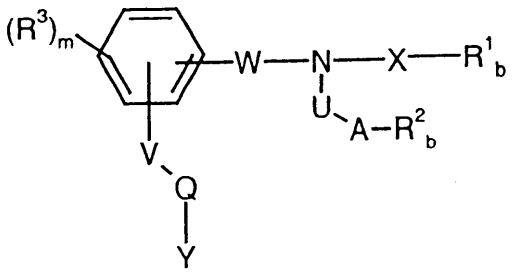
［式中、
ＶａはＯ又はＳであり、
Ｗ、Ａ、Ｘ、Ｕ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$及びｍは請求項３で定義した通りである］
の化合物を式（ＩＸ）
【化１３】



（ＩＸ）

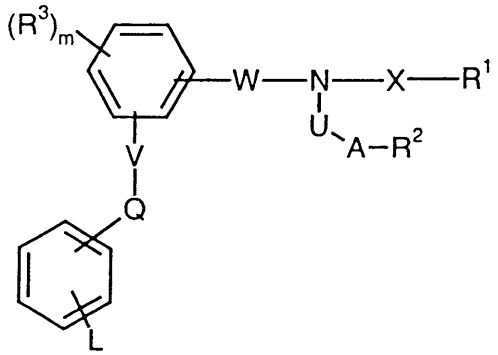
［式中、
Ｑ、Ｙは請求項３で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］
の化合物と反応させるか、
あるいは
［Ｅ］式（Ｘ）

【化１４】



（Ｘ）

［式中、
Ｒ$^{3}$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは請求項３で定義した通りであり、
Ｒ$^{1}{}_{b}$及びＲ$^{2}{}_{b}$は無関係にそれぞれＣＮ又はＣＯＯＡｌｋを示し、ここでＡｌｋは最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル基を示す］
の化合物を強酸もしくは強塩基の水溶液を用いて対応する遊離のカルボン酸に転換するか；
あるいは
［Ｆ］式（ＸＩ）
【化１５】



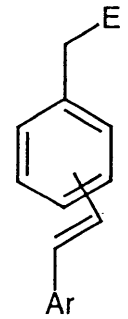
（ＸＩ）

［式中、
Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは請求項３で定義した通りであり、
ＬはＢｒ、Ｉ又は基ＣＦ$_{3}$ＳＯ$_{2}$－Ｏを示す］
の化合物を式（ＸＩＩ）

Ｍ－Ｚ （ＸＩＩ）

［式中、
Ｍはアリールもしくはヘテロアリール基、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基又はシクロアルキル基を示すか、あるいはアリールアルキル、アリールアルケニル又はアリールアルキニル基を示し、
Ｚは基－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、－ＣＨ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$又は－Ｓｎ（ｎＢｕ）$_{3}$を示す］
の化合物と、パラジウム化合物の存在下に、適宜さらに還元剤及びさらに別の添加剤の存在下に、且つ塩基の存在下において反応させるか；
あるいは
［Ｇ］式（ＸＩＩＩ）

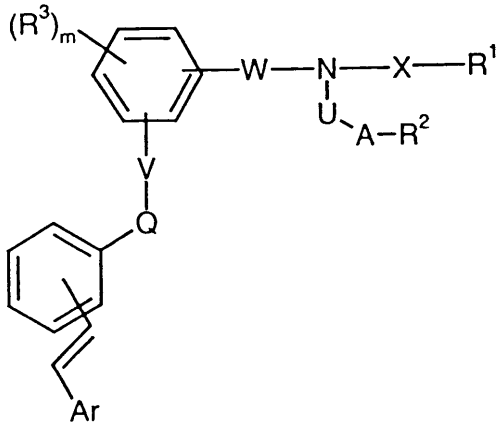
【化１６】



（ＸＩＩＩ）

［式中、
Ａｒはアリール又はヘテロアリール基を示し、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基である］
の化合物を方法Ｄに従って式（ＶＩＩＩ）の化合物と反応させ、得られる式（ＸＩＶ）

【化１７】

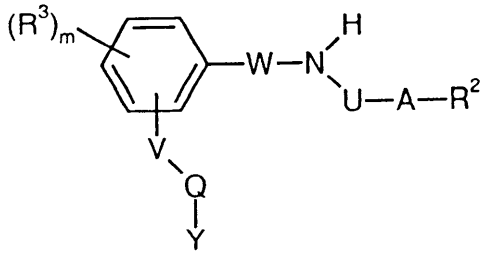


（ＸＩＶ）

の化合物を触媒の存在下で水素を用いて水素化する
ことを特徴とする一般式（Ｉ）の化合物の製造法。

【請求項１０】
式（ＩＩ）

【化１８】

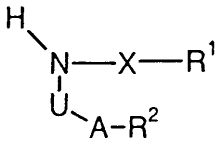


（ＩＩ）

［式中、
Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｒ$^{3}$、ｍ、Ｗ、Ｎ、Ｕ、Ａ及びＲ$^{2}$は請求項３で定義した通りである］
の化合物。

【請求項１１】
式（ＩＶ）

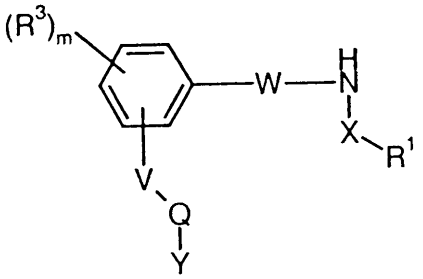
【化１９】



（ＩＶ）

［式中、
Ｕ、Ａ、Ｘ、Ｒ$^{1}$及びＲ$^{2}$は請求項３で定義した通りである］
の化合物。

【請求項１２】
式（ＶＩ）
【化２０】



（ＶＩ）

［式中、
Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｒ$^{3}$、ｍ、Ｗ、Ｘ及びＲ$^{1}$は請求項３で定義した通りである］
の化合物。

【請求項１３】
請求項３～８のいずれかに記載の少なくとも１種の一般式（Ｉ）の化合物を含む薬剤。

【請求項１４】
心臓血管障害の処置用の薬剤の製造のための請求項３～８のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物の使用。

【請求項１５】
狭心症、虚血及び心不全の処置用の薬剤の製造のための請求項３～８のいずれかに記載の一般式（Ｉ）の化合物の使用。

【請求項１６】
高血圧、血栓塞栓障害、動脈硬化及び静脈障害の処置用の薬剤の製造のための請求項３～８のいずれかに記載の一般式（Ｉ）の化合物の使用。

【請求項１７】
線維障害の処置用の薬剤の製造のための請求項３～８のいずれかに記載の一般式（Ｉ）の化合物の使用。

【請求項１８】
線維障害が肝線維症であることを特徴とする請求項１７に記載の使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、酵素のヘム基の関与なしで進行する新規な作用機構をも介して可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する新規な化学化合物、それらの製造ならびに薬剤として、特に心臓血管障害の処置用の薬剤としてのそれらの使用に関する。

【０００２】
哺乳類細胞における最も重要な細胞伝達系の１つはサイクリックグアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）である。内皮から放出され、ホルモン的及び機械的シグナル（ｍｅｃｈａｎｉ

ｃａｌ　ｓｉｇｎａｌｓ）を伝達する一酸化窒素（ＮＯ）と一緒になって、それはＮＯ／ｃＧＭＰ系を形成する。グアニル酸シクラーゼはグアノシン三リン酸（ＧＴＰ）からのｃＧＭＰの生合成を触媒する。この群の既知の代表的なものは、構造的特徴及びリガンドの型の両方に従って２つの群：ナトリウム利尿性ペプチドにより刺激されることができる特別な（ｐａｒｔｉｃｕｌａｒ）グアニル酸シクラーゼ及びＮＯにより刺激されることができる可溶性グアニル酸シクラーゼに分類され得る。可溶性グアニル酸シクラーゼは２つのサブユニットから成り、多分、ヘテロ二量体当たりに１つのヘムを含有し、それが調節中心の一部である。それは活性化機構のために中心的重要性を持つものである。ＮＯはヘムの鉄原子に結合し、かくして酵素の活性を有意に向上させることができる。対照的に、ヘム－非含有調製物（ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ）はＮＯにより刺激され得ない。ＣＯもヘムの中心鉄原子を攻撃することができるが、ＣＯによる刺激はＮＯによる刺激より有意に低い。

【０００３】

ｃＧＭＰに結合することにより、及び得られるホスホジエステラーゼ、イオンチャンネル及びタンパク質キナーゼの調節のために、グアニル酸シクラーゼは種々の生理学的プロセスにおいて、特に平滑筋細胞の弛緩及び増殖において、血小板凝集及び血小板接着において、ならびに神経信号伝達において、ならびに又、上記のプロセスの撹乱に基づく障害において重要な役割を果たす。病態生理学的条件下でＮＯ／ｃＧＭＰ系は抑制され得、それは例えば高血圧、血小板活性化、細胞増殖の増加、内皮機能障害、動脈硬化、狭心症、心不全、血栓症、発作、及び心筋梗塞に導き得る。

【０００４】

生物におけるｃＧＭＰ信号経路の影響を標的とし、且つＮＯ－非依存性であるそのような障害の処置は、予測される高い効率及びほとんどない副作用のために有望な方法である。

【背景技術】

【０００５】

これまで、可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激のためには、その効果がＮＯに基づいている有機ナイトレートのような化合物のみが用いられてきた。これは生物的転換（ｂｉｏｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ）により生成し、ヘムの中心鉄原子における攻撃により可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。副作用に加え、耐性の発現がこの処置の決定的欠点の１つである。

【０００６】

この数年以内に、可溶性グアニル酸シクラーゼを直接、すなわち先行するＮＯの放出なしで刺激するいくつかの物質、例えば３－（５’－ヒドロキシメチル－２’－フリル）－１－ベンジルインダゾール（ＹＣ－１，非特許文献１；非特許文献２）、脂肪酸（非特許文献３）、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート（非特許文献４）、イソリクイリチゲニン（非特許文献５）及び種々の置換ピラゾール誘導体（特許文献１、特許文献２及び特許文献３）が記載されている。

【０００７】

可溶性グアニル酸シクラーゼの既知の刺激物質は、ヘム基を介して直接（一酸化炭素、一酸化窒素又はジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート）、ヘム基の鉄中心との相互作用及び得られる酵素活性の向上に導くコンフォーメーションの変化により（非特許文献６）、あるいはＮＯに非依存性であるがＮＯ又はＣＯの刺激効果を有力にするヘム－依存性機構を介して（例えばＹＣ－１、非特許文献７；又は特許文献１、特許文献２及び特許文献３に記載されているピラゾール誘導体）酵素を刺激する。

【０００８】

文献で主張されているイソリクイリチゲニン及び脂肪酸、例えばアラキドン酸、プロスタグランジンエンドペルオキシド及び脂肪酸ヒドロペルオキシドの可溶性グアニル酸シクラーゼへの刺激効果は確証され得なかった（例えば非特許文献７を参照されたい）。

【０００９】

可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム基が除去されると、酵素はまだ検出可能な触媒的基礎活性（ｃａｔａｌｙｔｉｃ　ｂａｓａｌ　ａｃｔｉｖｉｔｙ）を示し、すなわち前と同様にｃＧＭＰが生成する。ヘム－非含有酵素の残りの触媒的基礎活性は上記の既知の刺激物質のいずれによっても刺激され得ない。

【００１０】

プロトポルフィリンＩＸによるヘム－非含有可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激が記載されている（非特許文献８）。しかしながら、プロトポルフィリンＩＸはＮＯ－ヘム付加物の模造物質であると考えることができ、そのため、可溶性グアニル酸シクラーゼへのプロトポルフィリンＩＸの添加はＮＯにより刺激されるヘム－含有可溶性グアニル酸シクラーゼに対応する酵素構造の形成を生ずるはずである。これは、プロトポルフィリンＩＸの刺激効果が上記のＮＯ－非依存性であるがヘム－依存性の刺激物質ＹＣ－１により向上することによっても確証される（非特許文献９）。

【００１１】

かくしてこれまで、酵素中に存在するヘム基に無関係に可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することができる化合物は記載されたことがない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１２】

【特許文献１】国際公開ＷＯ　９８／１６２２３
【特許文献２】国際公開ＷＯ　９８／１６５０７
【特許文献３】国際公開ＷＯ　９８／２３６１９

【非特許文献】

【００１３】

【非特許文献１】Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　８４（１９９４），４２２６
【非特許文献２】Ｍｕｅｌｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１２０（１９９７），６８１
【非特許文献３】Ｇｏｌｄｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２（１９７７），１２７９
【非特許文献４】Ｐｅｔｔｉｂｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１１６（１９８５），３０７
【非特許文献５】Ｙｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１１４（１９９５），１５８７
【非特許文献６】Ｇｅｒｚｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．１３２（１９８１），７１
【非特許文献７】Ｈｏｅｎｉｃｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．７７（１９９９），１４
【非特許文献８】Ｉｇｎａｒｒｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｄｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２６（１９９４），３５
【非特許文献９】Ｍｕｅｌｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｕｎｙｎ　Ｓｃｈｍｉｅｄｅｂｅｒｇｓ　Ａｒｃｈ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３５５，Ｒ４７

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

本発明の目的は、生物におけるｃＧＭＰ信号経路に影響を与えることにより処置され得る心臓血管障害又は他の障害の処置のための薬剤を開発することであった。

【００１５】

上記の目的は、ＮＯ及び酵素中に存在するヘム基に無関係に可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することもできる化合物を薬剤の製造に用いることにより達成される。

【課題を解決するための手段】

【００１６】

驚くべきことに、酵素中に存在するヘム基に無関係に可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することもできる化合物があることが見いだされた。これらの刺激物質の生物学的活性は、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激するための全く新規な機構に基づいている。可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として先行技術から既知の上記の化合物と対照的に、本発明に従う化合物はヘム－含有及びヘム－非含有形態の可溶性グアニル酸シクラーゼの両方を刺激することができる。従ってこれらの新規な刺激物質の場合、酵素の刺激はヘム－非依存性経路を介して行われ、それは一方で新規な刺激物質がヘム－含有酵素においてＮＯとの相乗作用を示さないこと、及び他方でこれらの新規な刺激物質の作用が可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム－依存性阻害剤、１Ｈ－１，２，４－オキサジアゾール－（４，３ａ）－キノキサリン－１－オン（ＯＤＱ）により遮断され得ないことによっても確証される。

【００１７】

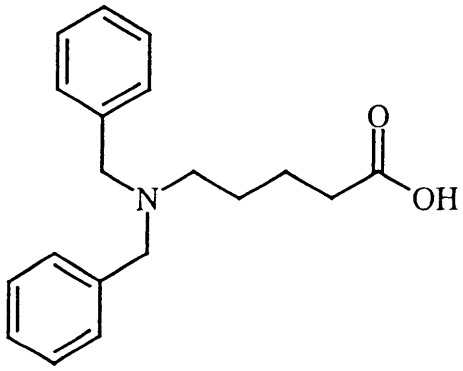
これは、生物におけるｃＧＭＰ信号経路に影響を与えることにより処置され得る心臓血管障害及び他の障害の処置のための新規な治療法である。

【００１８】

ＥＰ－Ａ－０　３４５　０６８は、中でも、ＧＡＢＡ拮抗薬の合成における中間体としてのアミノアルカンカルボン酸（１）を記載している：

【００１９】

【化１】



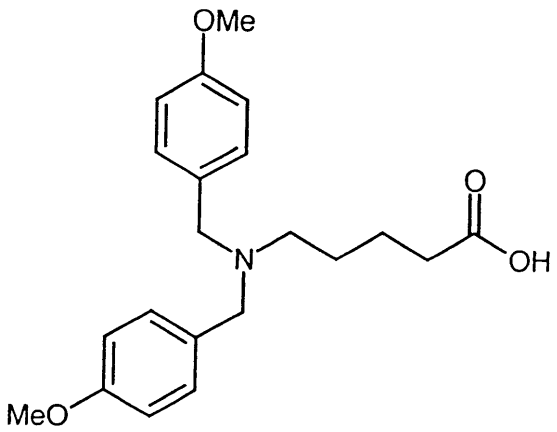

（1）

【００２０】

ＷＯ　９３／００３５９はペプチド合成における中間体としてのアミノアルカンカルボン酸（２）及び中枢神経系の障害の処置のための活性化合物としてのその使用を記載している。

【００２１】

【化２】




（2）

【００２２】

しかしながら、これらの２つの公開文献のいずれも、そのようなアミノアルカンカルボ

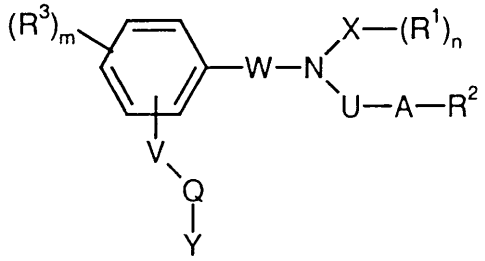
ン酸が酵素中に存在するヘム基に無関係な可溶性グアニル酸シクラーゼへの刺激効果を有し得ることには言及していない。

【００２３】

本発明の好ましい態様に従うと、酵素中に存在するヘム基に無関係に可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激するために、式（Ｉ）

【００２４】

【化３】



（Ｉ）

【００２５】

［式中、

Ｖは不在であるか、Ｏ、ＮＲ$^{4}$、ＮＲ$^{4}$ＣＯＮＲ$^{4}$、ＮＲ$^{4}$ＣＯ、ＮＲ$^{4}$ＳＯ$_{2}$、ＣＯＯ、ＣＯＮＲ$^{4}$又はＳ（Ｏ）$_{o}$であり、

ここで

Ｒ$^{4}$は存在し得る他のいずれの基Ｒ$^{4}$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、６～１０個の炭素原子を有するアリール又は７～１８個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、

ｏは０、１又は２であり、

Ｑは不在であるか、それぞれ最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはそれぞれＯ、Ｓ（Ｏ）$_{p}$、ＮＲ$^{5}$、ＣＯ、ＮＲ$^{5}$ＳＯ$_{2}$又はＣＯＮＲ$^{5}$より成る群からの１個もしくはそれより多くの基を含有していることができ、且つハロゲン、ヒドロキシルもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、ここで場合により上記の鎖のいずれかの２個の原子が互いに結合して３－～８－員環を形成していることができ、

ここで

Ｒ$^{5}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはハロゲンもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより置換されていることができ、

ｐは０、１又は２であり、

Ｙは水素、ＮＲ$^{8}$Ｒ$^{9}$、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環あるいは３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキルであり、それらはＮを介して結合していることもでき、

ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＳＲ$^{6}$、ＮＯ$_{2}$、ＮＲ$^{8}$Ｒ$^{9}$、ＮＲ$^{7}$ＣＯＲ$^{10}$、ＮＲ$^{7}$ＣＯＮＲ$^{7}$Ｒ$^{10}$もしくはＣＯＮＲ$^{11}$Ｒ$^{12}$により一－～三置換されていることができ、

ここで

$R^6$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$R^7$は存在し得る他のいずれの基$R^7$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環、８～１８個の炭素原子を有するアリールアルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{13}$の基であり、

ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができるか、

あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮを含有することができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、

ここで

$R^{13}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、

$R^{10}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ、

ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有し、Ｎを介して結合していることもできる芳香族もしくは飽和複素環により一－～三置換されていることができ、それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$SO_2$、$NR^7$、$SO_2NR^7$、$CONR^7$、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、カルボニルアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、ハロゲン、$SR^6$、ＣＮ、$NO_2$、$NR^8R^9$、$CONR^{15}R^{16}$又は$NR^{14}COR^{17}$により一～三置換されていることができ、

ここで

$R^{14}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$R^{15}$、$R^{16}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、６～１０個の炭素原子を有するアリール又は式$SO_2R^{18}$の基であり、

ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、$NHCOR^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもし

くはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
ここで
$R^{18}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、ＮＨＣＯＲ$^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
$R^{17}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、$NO_2$、$NH_2$、ＮＨＣＯＲ$^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ；
ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、
$R^3$は水素、ハロゲン、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニル、ＣＮ、$NO_2$あるいは$NR^{19}R^{20}$であり、
ここで
$R^{19}$及び$R^{20}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｍは１～４の整数であり、
Ｗは最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、それらはそれぞれＯ、$S(O)_q$、$NR^{21}$、ＣＯ及びＣＯＮ$R^{21}$より成る群からの基を含有していることができ、あるいはＷはＣＯ、ＮＨＣＯ又はＯＣＯであり、
ここで
ｑは０、１又は２であり、
$R^{21}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
Ｕは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Ａは６～１０個の炭素原子を有するアリール又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環であり、
それらは場合によりハロゲン、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、ハロゲノアルコキシ又はアルコキシカルボニル、ＣＮ、$NO_2$もしくは$NR^{22}R^{23}$により一－～三置換されていることができ、
ここで
$R^{22}$及び$R^{23}$は互いに無関係にそれぞれ水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、カルボニルアルキルあるいはスルホニルアルキルであり、
$R^2$はテトラゾリル、ＣＯＯ$R^{24}$又はＣＯＮ$R^{25}R^{26}$であり、
ここで
$R^{24}$は水素、１～８個の炭素原子を有するアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{25}$及び$R^{26}$は互いに無関係にそれぞれ水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{27}$の基であるか、

あるいは$R^{25}$と$R^{26}$は一緒になってＮ又はＯを含有していることができる５－もしくは６－員環を形成し、
ここで
$R^{27}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
Ｘはそれぞれ Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_r$、$NR^{28}$、ＣＯ又はＣＯＮ$R^{29}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、６～１０個の炭素原子を有するアリールもしくはアリールオキシであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、ここで場合により上記の鎖のいずれかの２個の原子がアルキル鎖を介して互いに結合して３－～８－員環を形成していることができ、
ここで
ｒは０、１又は２であり、
$R^{28}$は水素、１～８個の炭素原子を有するアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{29}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎは１又は２であり；
$R^{1}$はテトラゾリル、ＣＯＯ$R^{30}$又はＣＯＮ$R^{31}R^{32}$であり、
ここで
$R^{30}$は水素、１～８個の炭素原子を有するアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{31}$及び$R^{32}$は互いに無関係にそれぞれ水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{33}$の基であり、
ここで
$R^{33}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、
ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができる］
のアミノアルカンカルボン酸ならびにその立体異性体及び塩を用いる。

【００２６】

本明細書では、
Ｖが不在であるか、Ｏ、$NR^{4}$、$NR^{4}CONR^{4}$、$NR^{4}CO$、$NR^{4}SO_2$、ＣＯＯ、ＣＯＮ$R^{4}$又はＳ（Ｏ）$_o$であり、
ここで
$R^{4}$は存在し得る他のいずれの基$R^{4}$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル、６～１０個の炭素原子を有するアリール又は７～１８個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、
ｏは０、１又は２であり、
Ｑが不在であるか、それぞれ最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキン

ジイルであり、それらはそれぞれＯ、Ｓ（Ｏ）$_p$、ＮＲ$^5$、ＣＯ、ＮＲ$^5$ＳＯ$_2$又はＣＯＮＲ$^5$より成る群からの１個もしくはそれより多くの基を含有していることができ、且つハロゲン、ヒドロキシルもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、ここで場合により上記の鎖のいずれかの２個の原子が互いに結合して３－～８－員環を形成していることができ、

ここで

Ｒ$^5$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはハロゲンもしくは最高で４個の炭素原子を有するアルコキシにより置換されていることができ、

ｐは０、１又は２であり、

Ｙが水素、ＮＲ$^8$Ｒ$^9$、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環あるいは３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキルであり、それらはＮを介して結合していることもでき、

ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＳＲ$^6$、ＮＯ$_2$、ＮＲ$^8$Ｒ$^9$、ＮＲ$^7$ＣＯＲ$^{10}$、ＮＲ$^7$ＣＯＮＲ$^7$Ｒ$^{10}$もしくはＣＯＮＲ$^{11}$Ｒ$^{12}$により一－～三置換されていることができ、

ここで

Ｒ$^6$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Ｒ$^7$は存在し得る他のいずれの基Ｒ$^7$とも無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Ｒ$^8$、Ｒ$^9$、Ｒ$^{11}$及びＲ$^{12}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環、８～１８個の炭素原子を有するアリールアルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式ＳＯ$_2$Ｒ$^{13}$の基であり、

ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＯＲ$^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができるか、

あるいは２つの置換基Ｒ$^8$とＲ$^9$又はＲ$^{11}$とＲ$^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮを含有することができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、

ここで

Ｒ$^{13}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、

Ｒ$^{10}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ヒドロキシル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＯＲ$^7$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ、

ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有し、Ｎを介して結合していることもできる芳香族もしくは飽和複素環により一－～三置換されていることができ、それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$SO_2$、$NR^7$、$SO_2NR^7$、$CONR^7$、それぞれ最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、カルボニルアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、ハロゲン、$SR^6$、ＣＮ、$NO_2$、$NR^8R^9$、$CONR^{15}R^{16}$又は$NR^{14}COR^{17}$により一～三置換されていることができ、

ここで

$R^{14}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

$R^{15}$、$R^{16}$は互いに無関係に水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル又は式$SO_2R^{18}$の基であり、

ここで

$R^{18}$は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は６～１０個の炭素原子を有するアリールであり、

ここでアリール基はそれ自身がハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより一－もしくは多置換されていることができ、

$R^{17}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、最高で６個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルキルもしくはハロゲノアルコキシにより置換されていることができ；

ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、$R^3$が水素、ハロゲン、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシであり、

ｍが１～４の整数であり、

Ｗがそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、

Ｕが$-CH_2-$であり、

Ａがフェニル又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環であり、

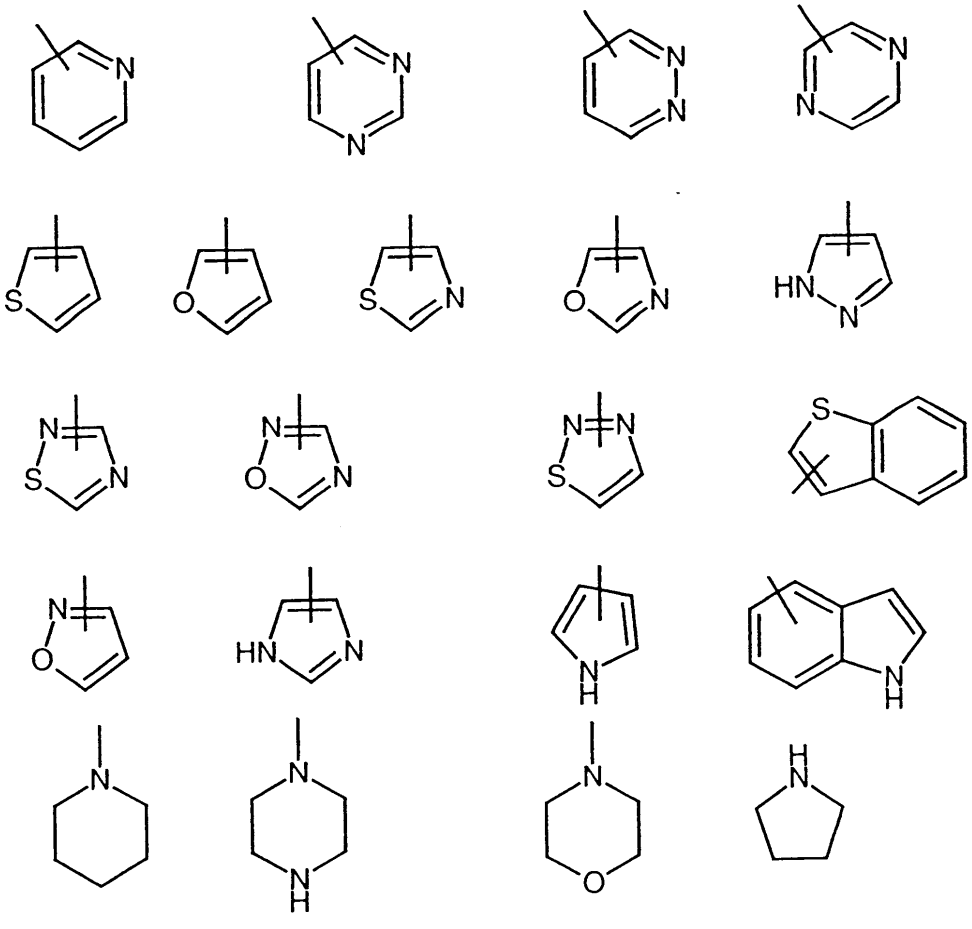
それらは場合によりハロゲン、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより一－～三置換されていることができ、

$R^2$が$COOR^{24}$であり、

ここで

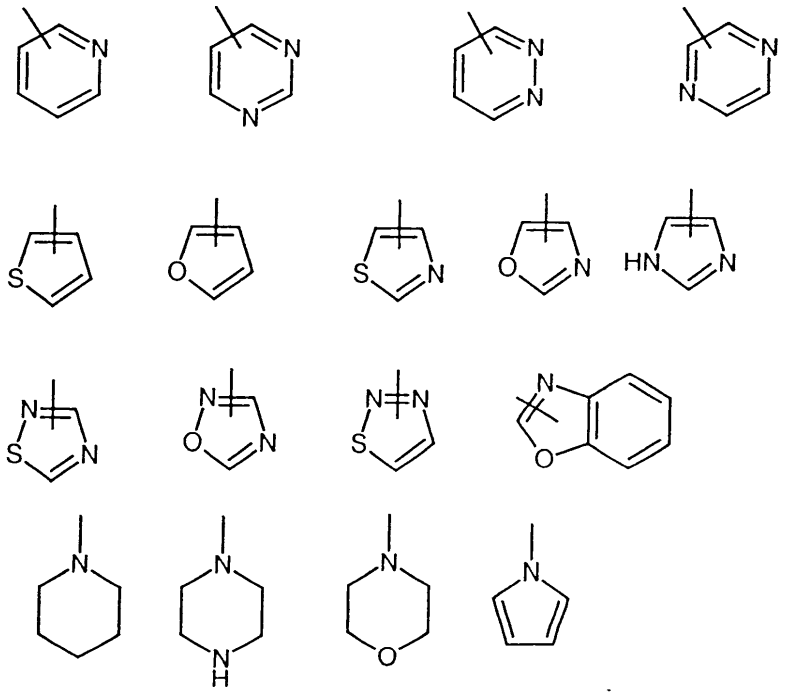
$R^{24}$は水素又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであ

り、
Ｘがそれぞれフェニル、フェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及びＣＯＮＲ$^{29}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、
ここで
Ｒ$^{29}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎが１又は２であり、
Ｒ$^{1}$がＣＯＯＲ$^{30}$であり、
ここで
Ｒ$^{30}$は水素又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルである
式（Ｉ）の化合物が好ましい。
【００２７】
Ｖが不在であるか、Ｏ、Ｓ又はＮＲ$^{4}$であり、
ここで
Ｒ$^{4}$は水素又はメチルであり、
Ｑが不在であるか、最高で９個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレンあるいは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはハロゲンにより一置換されていることができ、
ＹがＨ、ＮＲ$^{8}$Ｒ$^{9}$、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル又は
【００２８】
【化４】



【００２９】
より成る群からの複素環であり、
それらはＮを介して結合していることもでき、
ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$NO_2$、$SR^6$、$NR^8R^9$、$NR^7COR^{10}$もしくは$CONR^{11}R^{12}$により一～三置換されていることができ、
ここで
$R^6$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキルであり、
$R^7$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一～三置換されていることができるか、
あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮにより分断されていることができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、
$R^{10}$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一～三置換されていることができ、
ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、フェニル又は
【００３０】

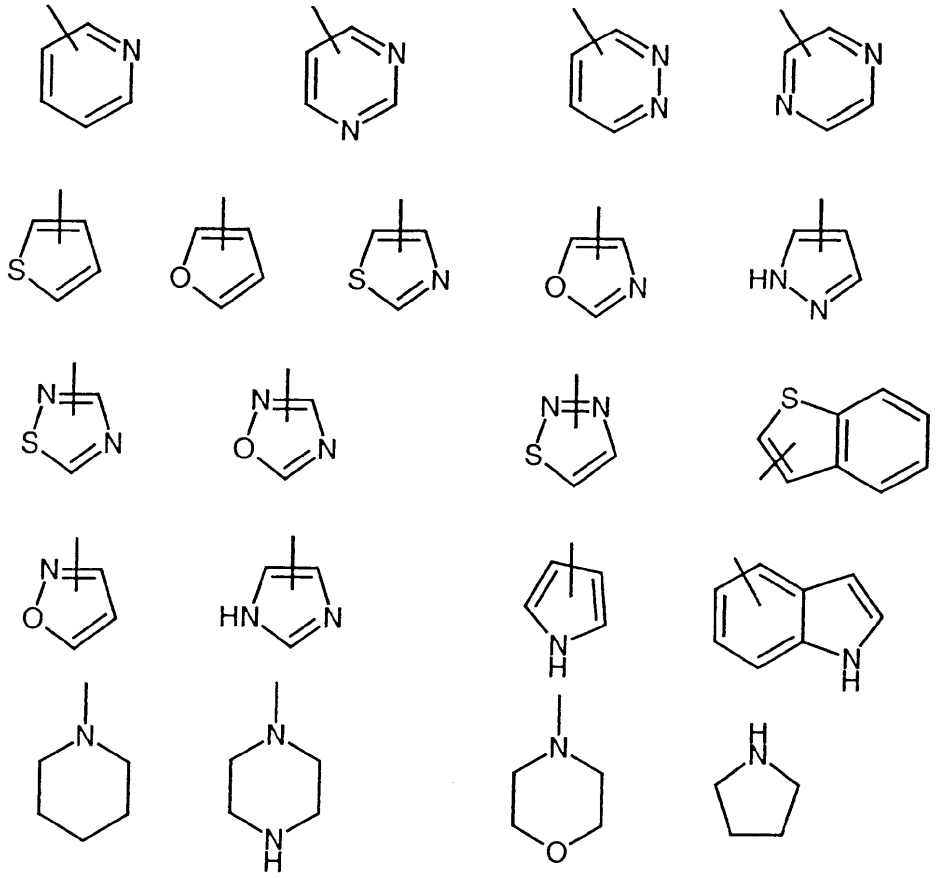
【化５】



【００３１】
より成る群からの複素環により一－～三置換されていることができ、
それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲ$^4$、ＳＯ$_2$ＮＲ$^7$、ＣＯＮＲ$^7$、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＳＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＯ$_2$、ＮＲ$^8$Ｒ$^9$又はＮＲ$^{14}$ＣＯＲ$^{17}$により一～三置換されていることができ、
ここで
Ｒ$^{14}$は水素、最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
Ｒ$^{17}$は水素、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で１２個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～８個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、ＮＯ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$又はＣＮにより置換されていることができ；
ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、
Ｒ$^3$が水素又はフッ素であり、
ｍが１～４の整数であり、
ＷがＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$、ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$であり、

Ｕが－ＣＨ$_2$－であり、
Ａがフェニル、ピリジル、チエニル又はチアゾリルであり、それらは場合によりメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ＣＦ$_3$、メトキシ、エトキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒにより一－～三置換されていることができ、
Ｒ$^2$がＣＯＯＲ$^{24}$であり、
ここで
Ｒ$^{24}$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Ｘがそれぞれフェニル、フェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及びＣＯＮＲ$^{30}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で８個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、
ここで
Ｒ$^{30}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎが１又は２であり、
Ｒ$^1$がＣＯＯＲ$^{35}$であり、
ここで
Ｒ$^{35}$は水素又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルである
式（Ｉ）の化合物が特に好ましい。
【００３２】
本明細書では、
ＶがＯであり、
Ｑが最高で９個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレンあるいは最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキンジイルであり、それらはハロゲンにより一置換されていることができ、
ＹがＨ、シクロヘキシル、フェニル又は
【００３３】

【化６】



【００３４】

より成る群からの複素環であり、

ここで環式基はそれぞれの場合に、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルコキシ、３～６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状シクロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$NO_2$、$SR^6$、$NR^8R^9$、$NR^7COR^{10}$もしくは$CONR^{11}R^{12}$により一～三置換されていることができ、

ここで

$R^6$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキルであり、

$R^7$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、

$R^8$、$R^9$、$R^{11}$及び$R^{12}$は互いに無関係に水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、

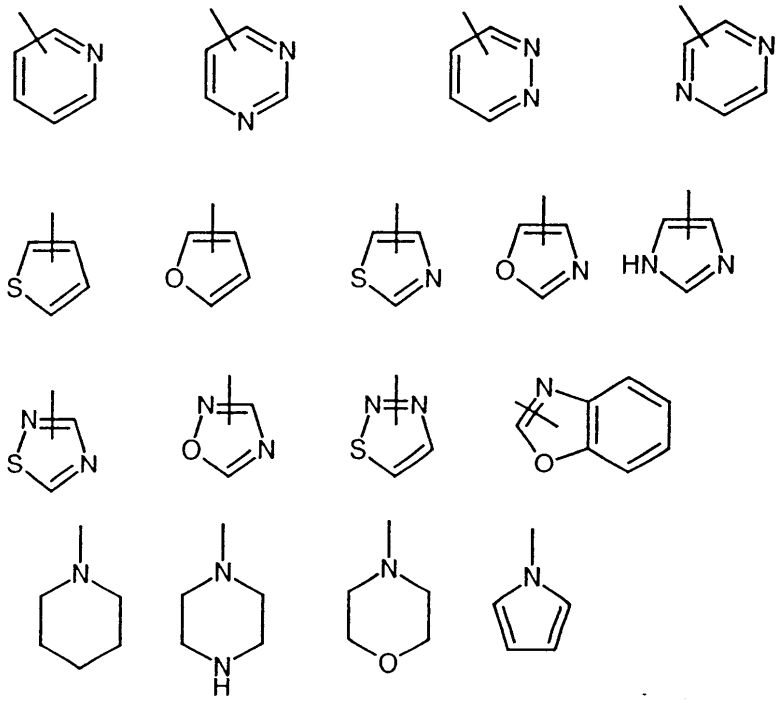
ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一～三置換されていることができるか、

あるいは２つの置換基$R^8$と$R^9$又は$R^{11}$と$R^{12}$は互いに結合してＯもしくはＮにより分断されていることができる５－もしくは６－員環を形成していることができ、

$R^{10}$は水素、最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルであり、

ここでフェニル基はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、

ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより一－～三置換されていることができ、
ならびに／あるいは環式基はそれぞれの場合に、フェニル又は
【００３５】
【化７】



【００３６】
より成る群からの複素環により一－～三置換されていることができ、
それらは直接又は基Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$SO_2$、それぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン、直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状オキシアルキルオキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状スルホニルアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状チオアルキルを介して結合していることができ、且つそれらはそれぞれ最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシアルコキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状ハロゲノアルキル又は直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、$SCH_3$、$OCF_3$、$NO_2$、$NR^8R^9$又は$NR^{14}COR^{17}$により一～三置換されていることができ、
ここで
$R^{14}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
$R^{17}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニル、６～１０個の炭素原子を有するアリール、１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族複素環あるいは３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、それらはさらに場合によりＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、$NO_2$、$CF_3$、$OCF_3$又はＣＮにより置換されていることができ；ならびに／あるいは環式基は１～１０個の炭素原子を有する芳香族もしくは飽和炭素環又は１～９個の炭素原子ならびにＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個の複素原子を有する芳香族もしくは飽和複素環と縮合していることができ、

$R^3$が水素又はフッ素であり、
mが１～２の整数であり、
Wが－$CH_2$－又は－$CH_2CH_2$－であり、
Uが－$CH_2$－であり、
Aがフェニルであり、それは場合によりメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、$CF_3$、メトキシ、エトキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒにより一－～三置換されていることができ、
$R^2$が$COOR^{24}$であり、
ここで
$R^{24}$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルであり、
Xがそれぞれフェニルオキシ、Ｏ、ＣＯ及び$CONR^{30}$より成る群からの１～３個の基を含有していることができる最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキレン又は最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルケンジイルであり、
ここで
$R^{30}$は水素、最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、
ｎが１又は２であり、
$R^1$が$COOR^{35}$であり、
ここで
$R^{35}$は水素又は最高で４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルである
式（Ｉ）の化合物が特別に好ましい。

【００３７】

$R^1$及び$R^2$がそれぞれＣＯＯＨである式（Ｉ）の化合物が本発明に従って特に好ましい。

【００３８】

本発明に従って、
Ｖが Ｏであり、
Ｑが$CH_2$であり、
Ｙがフェニルであり、それは２－フェニルエチル、シクロヘキシル、４－クロロフェニル、４－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－シアノフェニル、４－クロロフェノキシ、４－メトキシフェノキシ、４－トリフルオロメチルフェノキシ、４－シアノフェノキシ、４－メチルフェニルより成る群から選ばれる基により置換されており、
$R^3$が水素又はフッ素であり、
mが１～２の整数であり、
Wが－$CH_2CH_2$－であり、
Uが－$CH_2$－であり、
Aがフェニルであり、
$R^2$が$COOH$であり、ここで$R^2$は基Ｕに対して４－位に位置し、
Xが$(CH_2)_4$であり、
$R^1$が$COOH$である
化合物が特別に好ましい。

【００３９】

本発明に従う一般式（Ｉ）の化合物はそれらの塩の形態でも存在することができる。本明細書では一般に有機もしくは無機塩基又は酸との塩を挙げることができる。

【００４０】

本発明の範囲内では、生理学的に許容され得る塩が好ましい。本発明に従う化合物の生

理学的に許容され得る塩は、無機酸、カルボン酸又はスルホン酸との本発明に従う物質の塩であることができる。例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸又は安息香酸との塩が特に好ましい。

【００４１】

生理学的に許容され得る塩は、遊離のカルボキシル基を有する本発明に従う化合物の金属もしくはアンモニウム塩であることもできる。例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムもしくはカルシウム塩、ならびにアンモニア又は有機アミン類、例えばエチルアミン、ジ－もしくはトリエチルアミン、ジ－もしくはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リシン又はエチレンジアミンから誘導されるアミモニウム塩が特に好ましい。

【００４２】

本発明に従う化合物は立体異性体において存在することができ、それは像と鏡像のようであるか（エナンチオマー）、又は像と鏡像のようでない（ジアステレオマー）。本発明はエナンチオマー又はジアステレオマー及びそれらのそれぞれの混合物の両方に関する。ラセミ体はジアステレオマーと同様に、既知の方法で、例えば光学分割もしくはクロマトグロラフィー分離により立体異性体的に均一な成分に分離され得る。本発明に従う化合物中に存在する二重結合は、シス又はトランス立体配置で存在することができる（Ｚ又はＥ体）。

【００４３】

本発明の範囲内で、他にことわらなければ、置換基は一般に以下の意味を有する：

アルキルは一般に１～２０個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基を示す。挙げることができる例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル及びイソオクチル、ノニル、デシル、ドデシル、エイコシルである。

【００４４】

アルキレンは一般に１～２０個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素架橋を示す。挙げることができる例はメチレン、エチレン、プロピレン、α－メチルエチレン、β－メチルエチレン、α－エチルエチレン、β－エチルエチレン、ブチレン、α－メチルプロピレン、β－メチルプロピレン、γ－メチルプロピレン、α－エチルプロピレン、β－エチルプロピレン、γ－エチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン、ドデシレン及びエイコシレンである。

【００４５】

アルケニルは一般に２～２０個の炭素原子及び１個又はそれより多い、好ましくは１個又は２個の二重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基を示す。挙げることができる例はアリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプテニル、イソヘプテニル、オクテニル、イソオクテニルである。

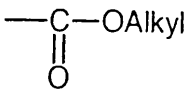
【００４６】

アルキニルは一般に２～２０個の炭素原子及び１個又はそれより多い、好ましくは１個又は２個の三重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基を示す。挙げることができる例はエチニル、２－ブチニル、２－ペンチニル及び２－ヘキシニルである。

【００４７】

アルケンジイルは一般に２～２０個の炭素原子及び１個もしくはそれより多い、好ましくは１個もしくは２個の二重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素架橋を示す。挙げることができる例はエテン－１，２－ジイル、プロペン－１，３－ジイル、プロペン－１，２－ジイル、１－ブテン－１，４－ジイル、１－ブテン－１，３－ジイル、１－ブテン－１，２－ジイル、２－ブテン－１，４－ジイル、２－ブテン－１，３－ジイル、２－ブテン－２，３－ジイルである。

【００４８】
アルキンジイルは一般に２～２０個の炭素原子及び１個もしくはそれより多い、好ましくは１個もしくは２個の三重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素架橋を示す。挙げることができる例はエチン－１，２－ジイル、プロピン－１，３－ジイル、１－ブチン－１，４－ジイル、１－ブチン－１，３－ジイル、２－ブテン－１，４－ジイルである。
【００４９】
アシルは一般に１～９個の炭素原子を有し、カルボニル基を介して結合している直鎖状もしくは分枝鎖状低級アルキルを示す。挙げることができる例は：アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル及びイソブチルカルボニルである。
【００５０】
アルコキシは一般に１～１４個の炭素原子を有し、酸素原子を介して結合している直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基を示す。挙げることができる例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、イソヘプトキシ、オクトキシ又はイソオクトキシである。「アルコキシ」及び「アルキルオキシ」という用語は同義的に用いられる。
【００５１】
アルコキシアルキルは一般に最高で８個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換されている最高で８個の炭素原子を有するアルキル基を示す。
【００５２】
アルコキシカルボニルは、例えば式
【００５３】
【化８】




【００５４】
により描かれ得る。ここでＡｌｋｙｌは一般に１～１３個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基を示す。以下のアルコキシカルボニル基を例として挙げることができる：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル又はイソブトキシカルボニル。
【００５５】
シクロアルキルは一般に３～８個の炭素原子を有する環状炭化水素基を示す。シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが好ましい。挙げることができる例はシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルである。
【００５６】
シクロアルコキシは、本発明の範囲内で、その炭化水素基がシクロアルキル基であるアルコキシ基を示す。シクロアルキル基は一般に最高で８個の炭素原子を有する。挙げることができる例は：シクロプロピルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。「シクロアルコキシ」及び「シクロアルキルオキシ」という用語は同義的に用いられる。
【００５７】
アリールは一般に６～１０個の炭素原子を有する芳香族基を示す。好ましいアリール基はフェニル及びナフチルである。
【００５８】
ハロゲンは、本発明の範囲内で、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。
【００５９】
複素環は一般に、本発明の範囲内で、飽和、不飽和もしくは芳香族３－～１０－員、例えば５－もしくは６－員複素環を示し、それはＳ、Ｎ及びＯより成る群からの最高で３個

の複素原子を含有していることができ、窒素原子の場合にはこの窒素原子を介して結合していることもできる。挙げることができる例は：オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、１，２，３－トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、モルホリニル又はピペリジルである。チアゾリル、フリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル及びテトラヒドロピラニルが好ましい。「ヘテロアリール」（又は「ヘタリール」）という用語は芳香族複素環式基を示す。

【００６０】

本出願において示す複素環構造においては、それぞれの場合に隣接基への１つの結合のみ、例えばＹのために適した複素環構造においては単位Ｑへの結合を示す。しかしながら、示した通り、これらの複素環構造はこれと無関係にさらに別の置換基を有していることができる。

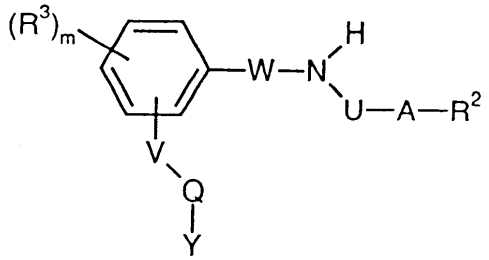
【００６１】

本発明はさらに、

［Ａ］式（ＩＩ）

【００６２】

【化９】



（ＩＩ）

【００６３】

の化合物を式（ＩＩＩ）

Ｅ－Ｘ－Ｒ$^{1}$　　（ＩＩＩ）

［式中、

Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは上記で定義した通りであり、

Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］

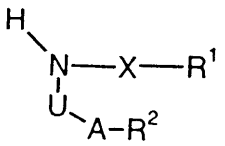
の化合物と反応させるか；

あるいは

［Ｂ］式（ＩＶ）

【００６４】

【化１０】



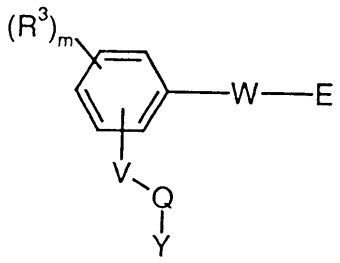
（ＩＶ）

【００６５】

の化合物を式（Ｖ）

【００６６】

【化１１】



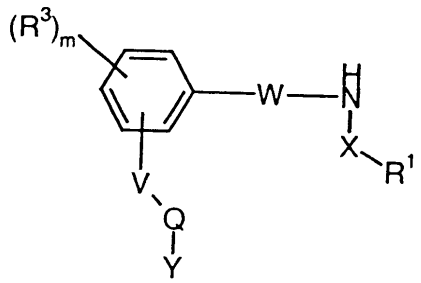
（Ｖ）

【００６７】

［式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは上記で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］
の化合物と反応させるか；
あるいは
［Ｃ］式（ＶＩ）

【００６８】

【化１２】



（ＶＩ）

【００６９】

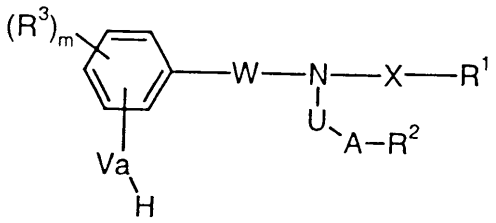
の化合物を式（ＶＩＩ）

Ｅ－Ｕ－Ａ－Ｒ[2]　　（ＶＩＩ）

［式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは上記で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］
の化合物と反応させるか；
あるいは
［Ｄ］式（ＶＩＩＩ）

【００７０】

【化１３】

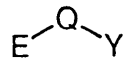


（ＶＩＩＩ）

【００７１】

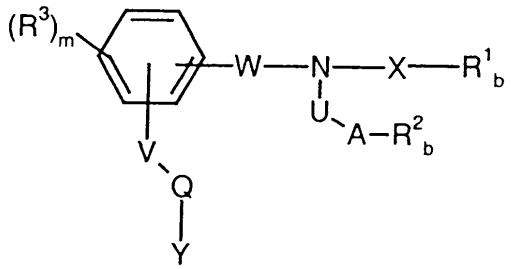
［式中、
ＶａはＯ又はＳであり、

Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、Ｙ、Ｑ、Ｗ、Ｕ、Ａ、Ｘ及びｍは請求項３で定義した通りである］
の化合物を式（ＩＸ）
【００７２】
【化１４】



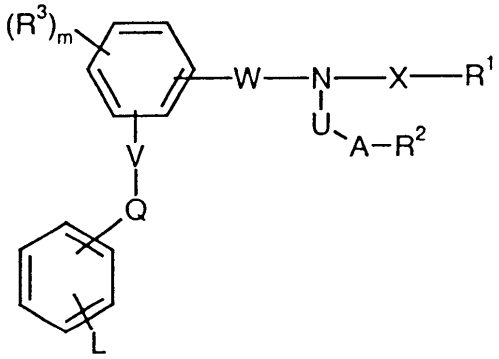
（ＩＸ）

【００７３】
［式中、
Ｑ、Ｙは上記で定義した通りであり、
Ｅは塩基の存在下で置換えられる離脱基あるいは場合により活性化されていることができるヒドロキシル官能基である］
の化合物と反応させるか、
あるいは
［Ｅ］式（Ｘ）
【００７４】
【化１５】



（Ｘ）

【００７５】
［式中、
Ｒ$^{3}$、Ｖ、Ｑ、Ｙ、Ｗ、Ｘ、Ｕ、Ａ及びｍは上記で定義した通りであり、
Ｒ$^{1}{}_{b}$及びＲ$^{2}{}_{b}$は無関係にそれぞれＣＮ又はＣＯＯＡｌｋを示し、ここでＡｌｋは最高で６個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル基を示す］
の化合物を強酸もしくは強塩基の水溶液を用いて対応する遊離のカルボン酸に転換するか；
あるいは
［Ｆ］式（ＸＩ）
【００７６】
【化１６】



（ＸＩ）

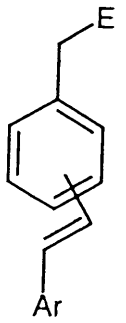
【００７７】
［式中、

$R^1$、$R^2$、$R^3$、V、Q、X、W、U、A及びmは上記で定義した通りであり、
LはBr、I又は基$CF_3SO_2$－Oを示す］
の化合物を式（ＸＩＩ）

M－Z （ＸＩＩ）

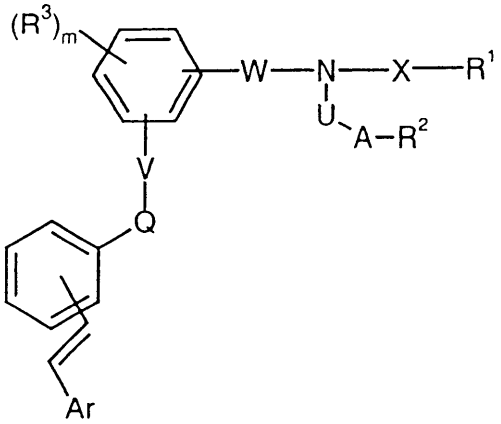
［式中、
Mはアリールもしくはヘテロアリール基、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基又はシクロアルキル基を示すか、あるいはアリールアルキル、アリールアルケニル又はアリールアルキニル基を示し、
Zは基－B（OH）$_2$、－CH≡CH、－CH＝$CH_2$又は－Sn（nBu）$_3$を示す］
の化合物と、パラジウム化合物の存在下に、適宜さらに還元剤及びさらに別の添加剤の存在下に、且つ塩基の存在下において反応させるか；
あるいは
［G］式（ＸＩＩＩ）

【００７８】
【化１７】




（ＸＩＩＩ）

【００７９】
［式中、
Arはアリール又はヘテロアリール基を示し、
Eは塩基の存在下で置換えられる離脱基である］
の化合物を方法Dに従って式（ＶＩＩＩ）の化合物と反応させ、得られる式（ＸＩＶ）
【００８０】
【化１８】

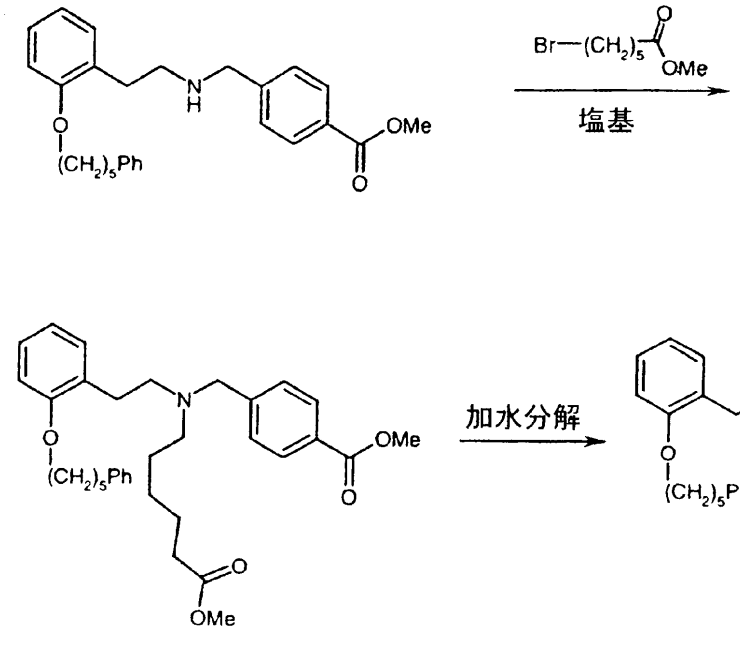



（ＸＩＶ）

【００８１】
の化合物を触媒の存在下で水素を用いて水素化する
ことを特徴とする式（Ｉ）の化合物の製造法に関する。
【００８２】
式（Ｉ）の化合物の製造のための本発明に従う方法を、制限ではない例としての態様を用いて下記に示す：

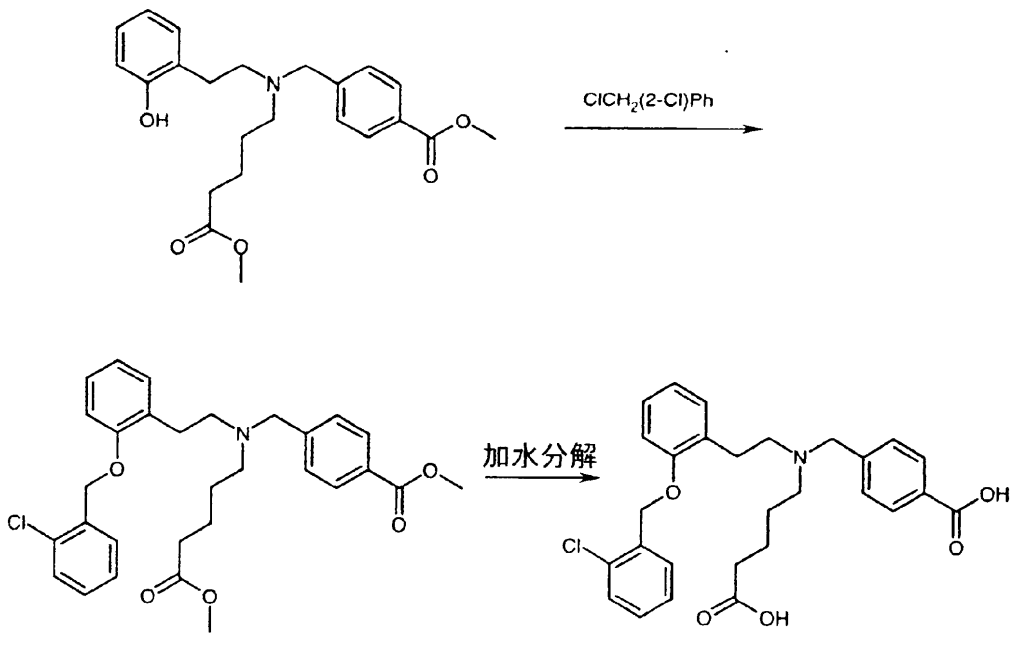
【００８３】
【化１９】

方法A/Eに従う反応順の例:



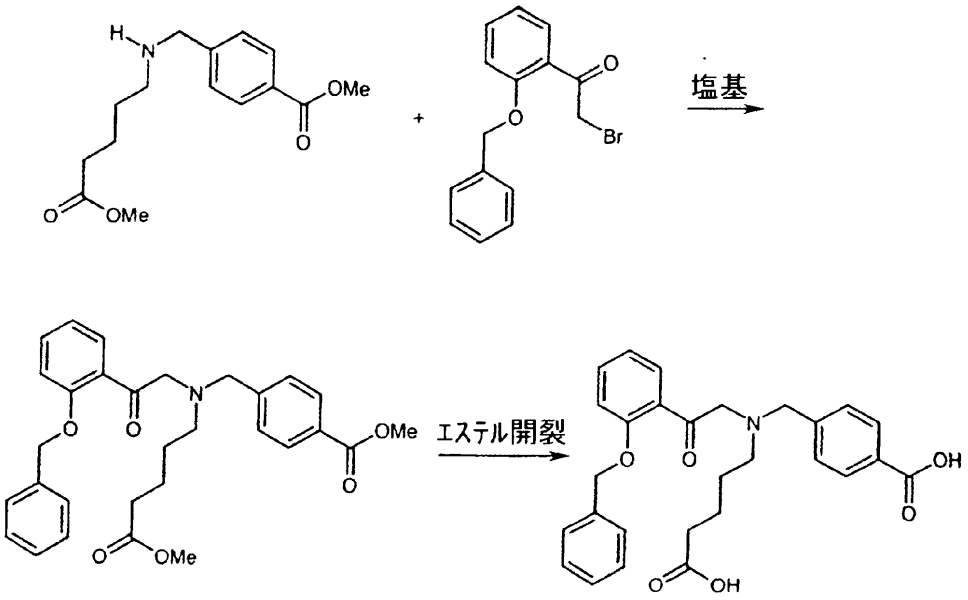

【００８４】
例えば（ＶＩＩＩ）が４－｛［（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを示し、（ＩＸ）が塩化２－クロロフェニルメチルを示す場合、方法Ｄ及びＥは下記のスキームに示す通りに表され得る：
【００８５】
【化２０】

方法D/Eに従う反応順の例:



【００８６】
例えば（ＩＶ）が４－｛［（５－メトキシ－５－オキシペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを示し、（Ｖ）が１－［２－（ベンジルオキシ）フェニル］－２－ブロモ－１－エタノンを示す場合、方法Ｂ及びＥは下記のスキームに示す通りに表され得る：
【００８７】
【化２１】

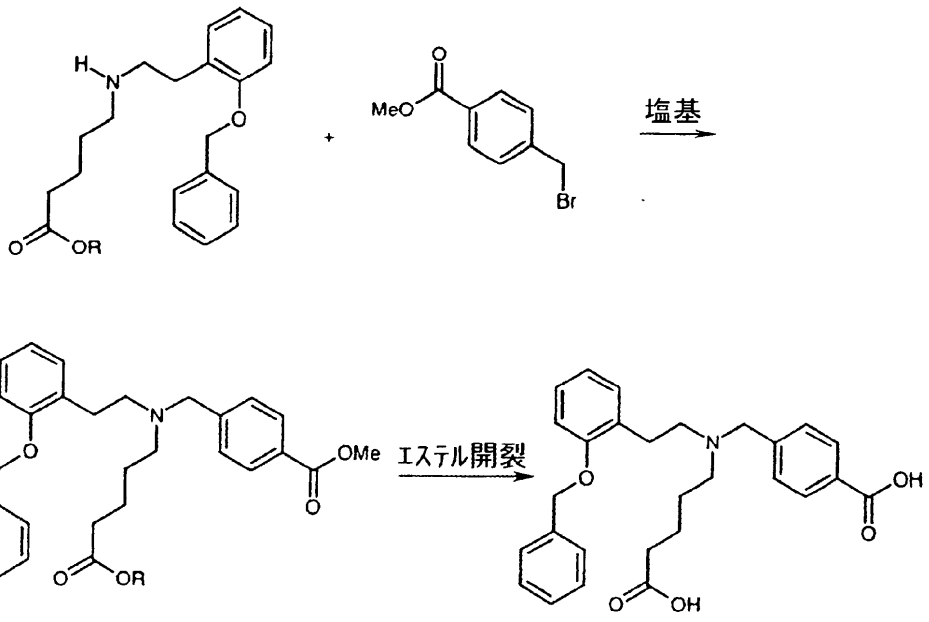
方法B/Eに従う反応順の例:




【００８８】
例えば（ＶＩ）が５－｛［２－（ベンジルオキシ）フェネチル］アミノ｝ペンタン酸メチルを示し、（ＶＩＩ）が４－（ブロモメチル）－安息香酸メチルを示す場合、方法Ｃ及びＥは下記のスキームに示す通りに表され得る：
【００８９】

【化２２】

方法C/Eに従う反応順の例:

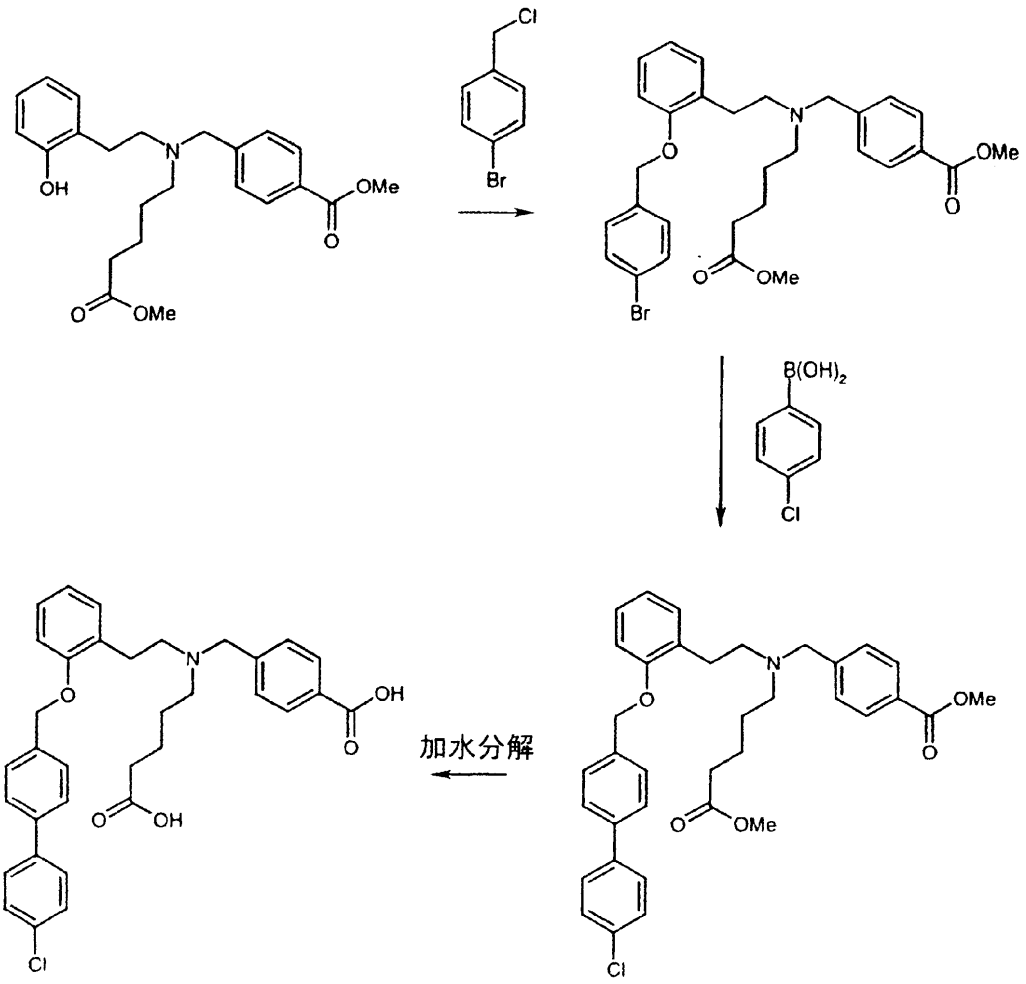



好ましくはR=t/Bu

【００９０】

【化２３】

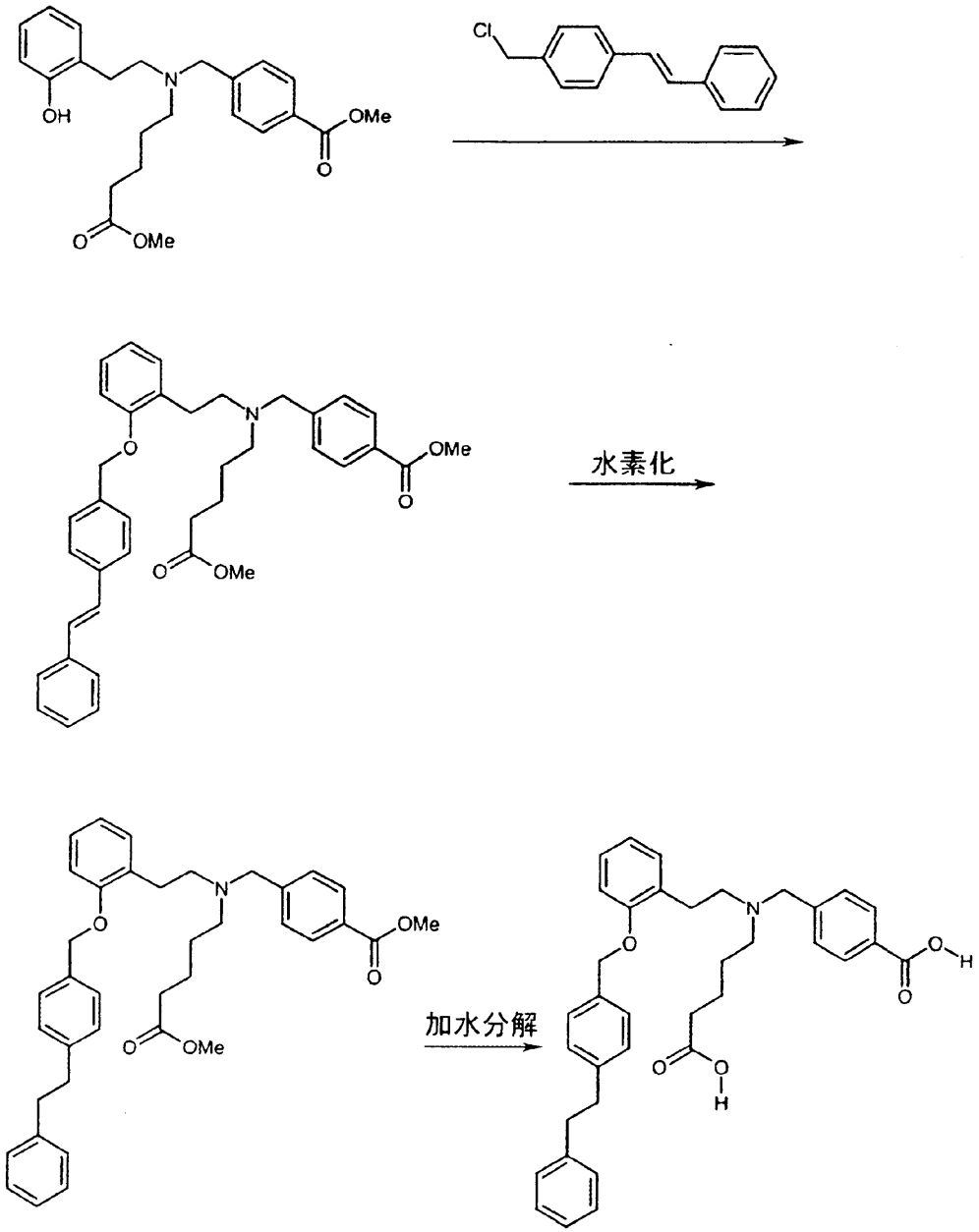
方法D/F/Eに従う反応順の例




【００９１】

【化２４】

方法D/G/Eに従う反応順の例




【００９２】

本発明に従う方法のために好ましい溶媒は、反応条件下で変化しない通常の有機溶媒又は水である。本発明に従う方法のためにはエーテル類、例えばジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル又は炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレンもしくは石油エーテル又はアミド類、例えばジメチルホルムアミドもしくはヘキサメチルリン酸トリアミド又は１，３－ジメチル－イミダゾリジン－２－オン、１，３－ジメチル－テトラヒドロピリミジン－２－オン、アセトニトリル、酢酸エチル又はジメチルスルホキシドを用いるのが好ましい。もちろん上記の溶媒の混合物を用いることもできる。

【００９３】

本発明に従う方法のために好ましい塩基には、塩基性の反応に通常用いられる塩基性化

合物が含まれる。アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム又はアルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドもしくはカリウムｔ－ブトキシド又は炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸セシウムもしくは炭酸カリウム又はアミド類、例えばナトリウムアミドもしくはリチウムジイソプロピルアミド又は有機リチウム化合物、例えばフェニルリチウム、ブチルリチウムもしくはメチルリチウム又はナトリウムヘキサメチルジシラザンを用いるのが好ましい。

【００９４】

本発明に従う方法Ａ～Ｃは好ましくはアセトニトリル中で、それぞれの場合に、それぞれ化合物（ＩＩ）と（ＩＩＩ）、（ＩＶ）と（Ｖ）及び（ＶＩ）と（ＶＩＩ）を塩基、例えば炭酸ナトリウム、$Et_3N$、ＤＡＢＣＯ、$K_2CO_3$、ＫＯＨ、ＮａＯＨ又はＮａＨの存在下で反応させることにより行うことができる。一般に－２０℃～＋９０℃、好ましくは０℃～＋７０℃の温度範囲内で反応を行うことができる。大気圧、加圧もしくは減圧（例えば０．５～５バールの範囲内）で反応を行うことができる。一般に反応は大気圧において行われる。

【００９５】

本発明に従う方法Ａ～Ｃでは、式（ＩＩ）、（ＩＶ）又は（ＶＩ）の化合物の１つのアミン官能基による式（ＩＩＩ）、（Ｖ）又は（ＶＩＩ）の化合物の１つにおける離脱基Ｅの求核的置換（ｎｕｃｌｅｏｐｈｉｌｉｃ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）により式（Ｉ）の化合物が製造される。適した離脱基Ｅは例えば：ハロゲン、トシレート、メシレートあるいはアゾジカルボン酸ジイソプロピル／$PPh_3$のような試薬により活性化されるヒドロキシル官能基（Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ反応）である。

【００９６】

本発明に従う方法Ｄは好ましくはアセトニトリル中で、化合物（ＶＩＩＩ）と（ＩＸ）を塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、$Et_3N$、ＤＡＢＣＯ、$K_2CO_3$、ＫＯＨ、ＮａＯＨ又はＮａＨの存在下で反応させることにより行うことができる。一般に－２０℃～＋９０℃、好ましくは０℃～＋９０℃の温度範囲内で反応を行うことができる。大気圧、加圧もしくは減圧（例えば０．５～５バールの範囲内）で反応を行うことができる。一般に反応は大気圧において行われる。

【００９７】

本発明に従う方法Ｄでは、式（ＶＩＩＩ）の化合物のヒドロキシルもしくはチオール官能基による式（ＩＸ）の化合物中の離脱基Ｅの求核的置換により式（Ｉ）の化合物が製造される。適した離脱基Ｅは例えば：ハロゲン、トシレート、メシレートあるいはアゾジカルボン酸ジイソプロピル／$PPh_3$のような試薬により活性化されるヒドロキシル官能基（Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ反応）である。

【００９８】

本発明に従う方法Ｅでは、化合物（Ｘ）のエステル及び／又はニトリル官能基を対応する遊離のカルボキシル官能基に転換することにより、$R^1$及び$R^2$がそれぞれ遊離のカルボキシル官能基を示す式（Ｉ）の化合物が得られる。この反応は、例えば強酸、例えばＨＣｌ又は$H_2SO_4$あるいは強塩基、例えばＮａＯＨ、ＫＯＨ又はＬｉＯＨの水溶液を加えることにより行うことができる。上記の有機溶媒の１つの中、水中、あるいは有機溶媒の混合物中あるいは有機溶媒と水の混合物中で反応を行うことができる。例えば水とメタノール又はジオキサンの混合物中で反応を行うのが本発明に従って好ましい。一般に－２０℃～＋９０℃、好ましくは０℃～＋９０℃の温度範囲内で反応を行うことができる。大気圧、加圧もしくは減圧（例えば０．５～５バールの範囲内）で反応を行うことができる。一般に反応は大気圧において行われる。

【００９９】

本発明に従う方法Ｆでは、置換え可能な基Ｌを含有する式（ＸＩ）の化合物をパラジウム化合物ならびに適宜還元剤及びさらに別の添加剤の存在下に、塩基性媒体中で式（ＸＩＩ）の化合物と反応させることにより式（Ｉ）の化合物が製造される。形式的には、反応

は例えばL．S．Hegedus，Organometallics in Synthesis，M．Schlosser，Ed．，Wiley & Sons，１９９４に記載されているような式（ＸＩ）及び（ＸＩＩ）の化合物の還元的カップリングである。

【０１００】

式（ＸＩ）の化合物において、置換え可能な基Ｌは例えばハロゲン基、例えばＢｒ又はＩ、あるいは通常の離脱基、例えばトリフレート基であることができる。

【０１０１】

式（ＸＩＩ）の化合物は反応性基Ｚを含有し、それは－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－ＣＨ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$又は－Ｓｎ（ｎＢｕ）$_3$より成る群から選ばれることができる。

【０１０２】

用いられるパラジウム化合物はパラジウム（ＩＩ）化合物、例えばＣｌ$_2$Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$又はＰｄ（ＯＡｃ）$_2$あるいはバラシムウ（０）化合物、例えばＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$又はＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$であることができる。必要ならさらに還元剤、例えばトリフェニルホスフィン又は他の添加剤、例えばＣｕ（Ｉ）Ｂｒ、ＮＢｕ$_4$ＮＣｌ、ＬｉＣｌもしくはＡｇ$_3$ＰＯ$_4$を反応混合物に加えることができる（Ｔ．Ｊｅｆｆｅｒｙ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．１９８５，２６，２６６７－２６７０；Ｔ．Ｊｅｆｆｅｒｙ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．１９８４，１２８７－１２８９；Ｓ．Ｂｒａｅｓｅ，Ａ．ｄｅＭｅｊｉｅｒｅ ｉｎ “Ｍｅｔａｌ－ｃａｔａｌｙｚｅｄ ｃｒｏｓｓ－ｃｏｕｐｌｉｎｇ ｒｅａｃｔｉｏｎｓ”，Ｅｄ．Ｆ．Ｄｉｅｄｅｒｉｃｈ，Ｐ．Ｊ．Ｓｔａｎｇ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ １９９８，９９－１６６を参照されたい）。

【０１０３】

反応は通常の塩基、例えばＮａ$_2$ＣＯ$_3$、ＮａＯＨ又はトリエチルアミンの存在下で行われる。適した溶媒は上記の有機溶媒であり、エーテル類、例えばジメトキシエタンが特に好ましい。一般に－２０℃～＋９０℃、好ましくは０℃～＋９０℃の温度範囲内で反応を行うことができる。大気圧、加圧もしくは減圧（例えば０．５～５バールの範囲内）で反応を行うことができる。一般に反応は大気圧において行われる。

【０１０４】

本発明に従う方法Ｇでは、離脱基Ｅを含有する式（ＸＩＩＩ）の化合物を本発明に従う方法Ｄに従って式（ＶＩＩＩ）の化合物と反応させ、続いて得られる式（ＸＩＶ）の化合物を水素化することにより式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１０５】

かくして方法Ｇの第１段階は方法Ｄと同様に進行するが、この場合には式（ＩＸ）の化合物の代わりに式（ＸＩＩＩ）の化合物を式（ＸＩＩＩ）のアルコールもしくはチオールと反応させる。これは式（ＸＩＶ）の不飽和化合物を与え、それを通常の水素化法により式（Ｉ）の化合物に転換することができる。

【０１０６】

例えばＰｄ／炭素又はＰｔＯのような触媒の存在下で水素を用いる式（ＸＩＶ）の化合物の水素化が本発明に従って好ましい。

【０１０７】

方法Ｇは上記の有機溶媒の１つの中で行うことができる。この場合には酢酸エチルが好ましい。一般に－２０℃～＋９０℃、好ましくは０℃～＋９０℃の温度範囲内で反応を行うことができる。大気圧、加圧もしくは減圧（例えば０．５～５バールの範囲内）で反応を行うことができる。一般に反応は大気圧において行われる。

【０１０８】

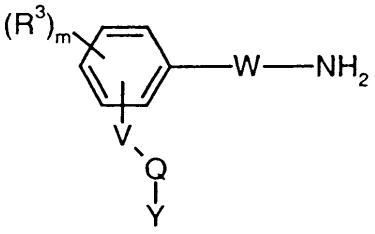
式ＩＩ、ＩＶ及びＶＩのアミンは新規であり、やはり本発明の主題の一部を成す。

【０１０９】

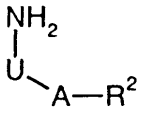
式ＩＩ、ＩＶ及びＶＩの新規な化合物は一般的に既知のやり方で以下の方法により得られ得る：

ａ）式（ＸＶ）、（ＸＶＩ）及び（ＸＶＩＩ）

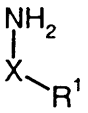
【０１１０】
【化２５】



(XV)

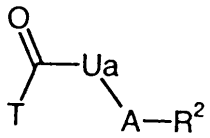


(XVI)

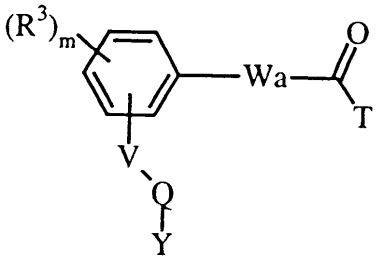


(XVII)

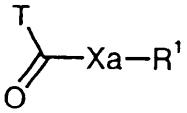
【０１１１】
［式中、基Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、ｍ、Ｖ、Ｑ、Ｕ、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＡは上記で定義した通りである］
のアミンを式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸ）
【０１１２】
【化２６】



(XVIII)



(XIX)



(XX)

【０１１３】
［式中、
Ｕａ、Ｗａ及びＸａはそれぞれＵ、Ｗ及びＸの意味を有するが、１炭素単位だけ短く、
Ｔは水素又はＣ[1]－Ｃ[4]－アルキル官能基を示し、それはＵａ又はＸａに結合して環を形成していることもでき、
他の基は上記で定義した通りである］
のカルボニル化合物と反応させ、最初にＳｃｈｉｆｆ塩基を得、次いでそれを通常の還元

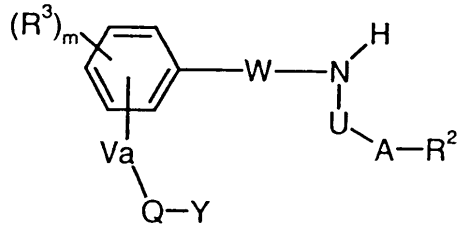
剤、例えば$NaBH_4$、$H_2$／Ｐｄ／Ｃなどを用いて還元するか、あるいは還元剤、例えば$H_2$／Ｐｄ／Ｃ、ＮａＣＮＢＨ$_3$、ＮａＨ（ＯＡｃ）$_3$の存在下に、還元的アルキル化の条件下で直接転換することにより（Ｐａｔａｉ，Ｅｄ．，Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｃａｒｂｏｎ－Ｎｉｔｒｏｇｅｎ Ｄｏｕｂｌｅ Ｂｏｎｄ，ｐｐ．２７６－２９３及びその中に引用されている文献を参照されたい）；
ｂ）式（ＸＶ）、（ＸＶＩ）及び（ＸＶＩＩ）のアミンを式（ＩＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）の化合物と反応させることにより（例えばＪ．Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，１９９２，ｐａｇｅ ４１１及びその中に引用されている文献を参照されたい）。

【０１１４】

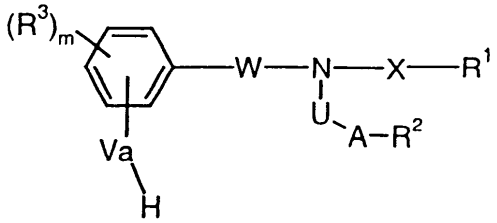
式（ＩＩａ）のアミン及び式（ＶＩＩＩ）の化合物、

【０１１５】

【化２７】



（ＩＩａ）



（ＶＩＩＩ）

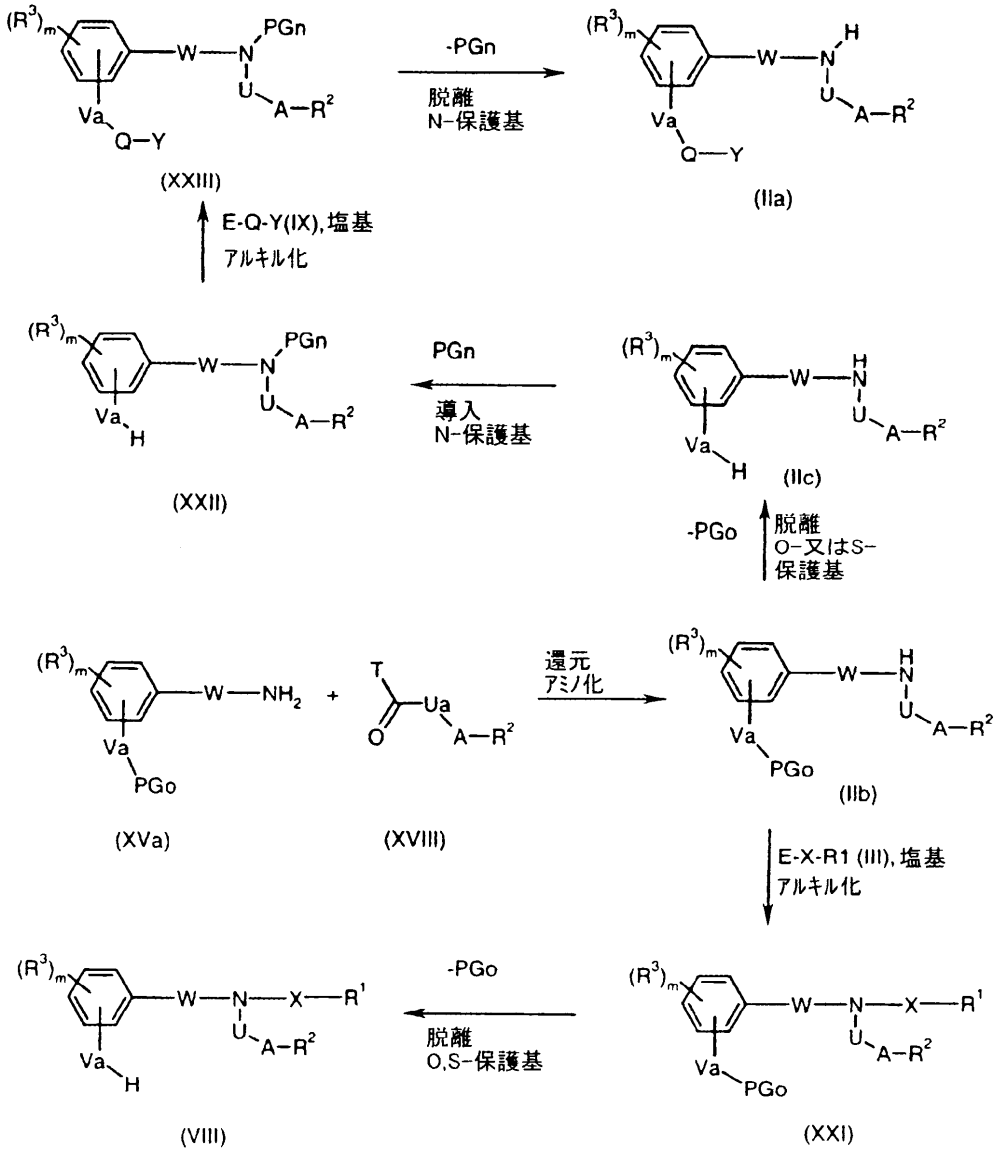
【０１１６】

［式中、ＶａはＯ又はＳを示す］

は、以下の反応スキームにより一般的に既知の方法で得られ得る：

【０１１７】

【化２８】




【０１１８】

上記のスキームにおいて、ＰＧｏは通常のフェノールもしくはチオフェノール保護基、例えば$CH_3$、$CH_2Ph$、$CH_2CH=CH_2$、$CH_2OCH_3$、$CH_2OCH_2SiMe_3$、$SiMe_3$を示し、ＰＧｎはアミン保護基、例えばｔＢｕＯＣＯを示し、Ｔは水素又は$C_1$－$C_4$－アルキル官能基を示し、それはＵａに結合して環を形成していることもでき、ＵａはＵの意味を有するが１$CH_2$基だけ短い。他の基は上記で定義した通りである。

【０１１９】

（ＩＩｂ）は、例えば最初に（ＸＶａ）を（ＸＶＩＩＩ）と反応させてＳｃｈｉｆｆ塩基を得、次いでそれを通常の還元剤、例えば$NaBH_4$、$H_2$／Ｐｄ／Ｃなどを用いて還元するか、あるいは還元剤、例えば$H_2$／Ｐｄ／Ｃ、$NaCNBH_3$もしくは$NaH(OAc)_3$の存在下に、還元的アルキル化の条件下で直接反応させることにより得られる。塩基の存在下で式（ＩＩＩ）の化合物と反応させることにより、化合物（ＩＩｂ）を式（ＸＸＩ）の化合物に転換することができる（方法Ａを参照されたい）。

【０１２０】

適した試薬を用いて（ＩＩｂ）又は（ＸＸＩ）中のＯ－もしくはＳ－保護基を脱離させ

ることができる（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１を参照されたい）。例えば式（ＩＩｂ）又は（ＸＸＩ）において、－Ｖａ－ＰＧｏが－Ｏ－ＣＨ$_3$を示す場合、－７０～２０℃において塩化メチレン中で三臭化ホウ素を用いて、２５～５０℃においてクロロホルム中でヨウ化トリメチルシリルを用いて、あるいは１５０℃においてＤＭＦ中でナトリウムエチルチオレートを用いてメチル基を脱離させ、フェノールを生成させることができる。

【０１２１】

得られる式（ＩＩｃ）の化合物から、アミノ官能基を保護し（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１を参照されたい）、続いて得られる式（ＸＸＩＩ）のアミン－保護化合物を式（ＩＸ）の化合物と反応させることにより（方法Ｄを参照されたい）、式（ＸＸＩＩＩ）の化合物を得ることができる。

【０１２２】

（ＸＸＩＩ）におけるようなＮ－保護基は通常の方法により導入され得、再び除去され得る（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１を参照されたい）。式（ＸＸＩＩ）中のＰＧｎが例えばｔＢｕＯＣＯを示す場合、アミンを極性もしくは非極性溶媒中で０℃～２５℃においてピロ炭酸ｔｅｒｔ－ブチルと反応させることにより保護基を導入することができる。（ＩＩａ）への保護基の除去は多数の酸、例えばＨＣｌ、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$又はＣＦ$_3$ＣＯＯＨを用いて、０℃～２５℃において行うことができる（上記で引用した文献を参照されたい）。

【０１２３】

式（ＩＩＩ）の物質は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法により合成可能である（例えばＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５８，３０６５を参照されたい）。

【０１２４】

式（Ｖ）の物質は文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９，３２，１７５７；Ｉｎｄｉａｎ Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｅｃｔ．Ｂ １９８５，２４，１０１５；Ｒｅｃｌ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．Ｐａｙｓ－Ｂａｓ １９７３，９２，１２８１；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．１９８６，３７，４３２７を参照されたい）。

【０１２５】

式（ＶＩＩ）の物質は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９５９，２４，１９５２；Ｃｏｌｌｅｃｔ Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ １９７４，３９，３５２７；Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ １９７５，５８，６８２；Ｌｉｅｂｉｇｓ Ａｎｎ．Ｃｈｅｍ．１９８１，６２３を参照されたい）。

【０１２６】

式（ＩＸ）の物質は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．ｐｒａｋｔ．Ｃｈｅｍ．１９６０，３４１；Ｆａｒｍａｃｏ Ｅｄ．Ｓｃｉ．１９５６，３７８；Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｈｉｍ．Ｔｈｅｒ．１９８４，１９，２０５；Ｂｕｌｌ．Ｓｏｃ．Ｃｈｉｍ．Ｆｒ．１９５１，９７．Ｌｉｅｂｉｇｓ Ａｎｎ．Ｃｈｅｍ．１９５４，５８６，５２；ＥＰ－Ａ－０ ３３４ １３７を参照されたい）。特に４’－位にさらなる置換基を有している４－クロロメチルビフェニル化合物は、４－（Ｂ（ＯＨ）$_2$－Ｐｈ－ＣＨＯを、パラジウム触媒、例えばＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$又はＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$及び炭酸ナトリウムの存在下で対応する４－置換ブロモフェニル化合物とカップリングさせ、対応するビフェニル化合物を得、続いてＮａＢＨ$_4$を用いて還元してアルコールを得、例えばＳＯＣｌ

$_2$を用いて対応する塩化物に転換することにより製造することができる。
【０１２７】
式（ＩＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩＩ）及び（ＩＸ）中のＥがハロゲンを示す場合、一般的に既知の方法により、例えばアルコールと塩素化剤、例えば塩化チオニル又は塩化スルフリルとの反応により化合物を製造することもできる（例えばＪ．Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，１９９２，ｐａｇｅ １２７４及びその中に引用されている文献を参照されたい）。
【０１２８】
式（ＸＶ）のアミンは商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ １９９７，５３，２０７５；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８４，２７，１３２１；ＷＯ９７／２９０７９；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８２，４７，５３９６を参照されたい）。これらの化合物は、例えば式（ＸＶ）の化合物の基Ｗ－ＮＨ$_2$の代わりに基Ｗ’－Ｈａｌが存在し、ここでＷ’は１個のＣ原子だけ短くされた基Ｗである対応するハライド化合物から、そして特にクロリド化合物から、ハライド基をシアノ基により置換えて対応するニトリル化合物を得、ニトリル基を還元することにより、あるいは式（ＸＶ）の化合物の基Ｗ－ＮＨ$_2$の代わりに基Ｗ’－ＣＨＯが存在し、ここでＷ’は１個のＣ原子だけ短くされている基Ｗである対応するアルデヒド化合物のニトロメタンとの反応及び続く還元により得られ得る。
【０１２９】
式（ＸＶＩ）のアミンは商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９８２，１０４，６８０１；Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１９８４，１７３３；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９８，４１，５２１９；ＤＥ－２０５９９２２を参照されたい）。
【０１３０】
式（ＸＶＩＩ）のアミンは商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９６８，３３，１５８１；Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．１９７３，４６，９６８；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５８，８０，１５１０；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９６１，２６，２５０７；Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．１９８９，１９，１７８７を参照されたい）。
【０１３１】
式（ＸＶ）、（ＸＶＩ）及び（ＸＶＩＩ）のアミンは一般的に既知の方法により、例えば対応するニトリルの還元により、対応するハライドをフタルイミドと反応させ、続いてヒドラジンと反応させることにより、あるいは水の存在下におけるアシルアジドの転位によって製造することもできる（例えばＪ．Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，１９９２，ｐａｇｅ １２７６及びその中に引用されている文献を参照されたい）。
【０１３２】
式（ＸＶＩＩＩ）のカルボニル化合物は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９，３２，１２７７；Ｃｈｅｍ．Ｂｅｒ．１９３８，７１，３３５；Ｂｕｌｌ．Ｓｏｃ．Ｃｈｉｍ．Ｆｒ．１９９６，１２３，６７９を参照されたい）。
【０１３３】
式（ＩＸ）のカルボニル化合物は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＷＯ９６／１１９０２；ＤＥ－２２０９１２８；Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ １９９５；１１３５；Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．１９８５，５８，２１９２を参照されたい）。
【０１３４】

式（ＸＸ）のカルボニル化合物は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＳｙｎｔｈｅｓｉｓ １９８３，９４２；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２，１１４，８１５８を参照されたい）。

【０１３５】

式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）及び（ＸＸ）のカルボニル化合物は一般的に既知の方法により、例えばアルコールの酸化、塩化アシルの還元又はニトリルの還元によっても製造することができる（例えばＪ．Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，１９９２，ｐａｇｅ １２７０及びそに中に引用されている文献を参照されたい）。

【０１３６】

式（ＸＩＩ）の化合物は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えば芳香族ボロン酸（ａｒｏｍａｔｉｃ ｂｏｒｏｎｉｃ ａｃｉｄｓ）に関して：Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｃ １９６６，５６６．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，３８，１９７３，４０１６；あるいはトリブチル錫化合物に関して：Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３１，１９９０，１３４７を参照されたい）。

【０１３７】

式（ＸＩＩＩ）の化合物は商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、又は文献から既知の方法と同様にして合成可能である（例えばＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１７，１９９４，１９１９を参照されたい）。

【０１３８】

本発明に従う化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物は予期され得ぬ有用な薬理学的活性範囲を有する。

【０１３９】

本発明に従う化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物は、血管を弛緩させ、血小板の凝集を阻害し、血圧を下げ、又、冠動脈血流を増加させる。これらの効果は可溶性グアニル酸シクラーゼの直接の刺激及び細胞内ｃＧＭＰ増加を介して媒介される。

【０１４０】

従ってそれらを心臓血管障害の処置のため、例えば高血圧及び心不全、安定及び不安定狭心症、末梢及び心臓血管障害、不整脈の処置のため、血栓塞栓障害及び虚血、例えば心筋梗塞、発作、一過性及び虚血性発作、末梢循環障害の処置のため、血栓崩壊治療、経皮経管動脈形成（ＰＴＡ）、経皮経管冠動脈形成（ＰＴＣＡ）、バイパス後のような再狭窄の予防のため、ならびに又、動脈硬化、線維障害、例えば肝線維症又は肺線維症、ゼンソク性障害及び泌尿生殖器系の障害、例えば前立腺肥大、勃起機能障害、女性の性機能障害及び失禁の処置のため、ならびに又緑内障の処置のための薬剤において用いることができる。

【０１４１】

本発明において記載する化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物は、ＮＯ／ｃＧＭＰ系の撹乱により特徴付けられる中枢神経系の障害の抑制のための活性化合物でもある。特にそれらは認識欠損（ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｄｅｆｉｃｉｔｓ）の排除のため、学習及び記憶性能の向上のため、ならびにアルツハイマー病の処置のために適している。それらは不安、緊張及び抑鬱の状態、睡眠障害及び中枢神経系により引き起こされる性機能障害のような中枢神経系の障害の処置のため、ならびに病理学的摂食障害又は刺激薬及び薬物の使用に伴う障害の調整のためにも適している。

【０１４２】

さらに、活性化合物は脳血行の調整にも適しており、従ってそれらは偏頭痛の抑制のための有効な薬剤である。

【０１４３】

それらは脳梗塞（脳卒中（Ａｐｏｐｌｅｘｉａ ｃｅｒｅｂｒｉ））の後遺症、例えば

発作、脳虚血及び頭蓋－脳損傷の予防及び抑制にも適している。本発明に従う化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物を痛みの抑制のために用いることもできる。

【０１４４】

さらに本発明に従う化合物は抗炎症作用を有し、従って抗炎症薬として用いることができる。

【０１４５】

試験管内における血管弛緩作用

ウサギをチオペンタールナトリウムの静脈注射により麻酔するか、又は殺し（約５０ｍｇ／ｋｇ）、放血させる。伏在動脈（ａｒｔｅｒｉａ　ｓａｐｈｅｎａ）を取り出し、３ｍｍの幅の輪に分ける。０．３ｍｍの強い特別なワイア（Ｒｅｍａｎｉｕｍ$^{R}$）から作られており、末端において開いているそれぞれ１つの三角形のフックの対の上に輪を個別に乗せる。予備張力下で、以下の組成（ｍＭ）：ＮａＣｌ：１１９；ＫＣｌ：４．８；$CaCl_2x2H_2O$：１；$MgSO_4x7H_2O$：１．４；$KH_2PO_4$：１．２；$NaHCO_3$：２５；グルコース：１０；ウシ血清アルブミン：０．００１％を有する３７℃における温かい、カーボゲン－エアレーションされた（ｃａｒｂｏｇｅｎ－ａｅｒａｔｅｄ）Ｋｒｅｂｓ－Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ溶液を含有する５ｍｌの器官浴中に各輪を移す。Ｓｔａｔｈａｍ　ＵＣ２セルを用いて収縮性（ｃｏｎｔｒａｃｔｉｌｉｔｙ）を検出し、増幅し、Ａ／Ｄコンバーター（ＤＡＳ－１８０２　ＨＣ，Ｋｅｉｔｈｌｅｙ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｍｕｎｉｃｈ）によりデジタル化し、線形記録計上で平行に記録する。フェニレフリンの添加により収縮を起こさせる。

【０１４６】

数回（一般に４回）の対照試験サイクルの後、調べられるべき物質をそれぞれの次の回（ｐａｓｓａｇｅ）において用量を増加させて加え、試験物質の影響下で達成される収縮の高さを予備的な回（ｐａｓｓａｇｅ）の最後に達成された収縮の高さと比較する。これから、予備的な対照試験において達成された収縮を５０％減少させるのに必要な濃度（$IC_{50}$）を算出する。標準的投与容積は５μｌである。浴溶液中のＤＭＳＯの割合は０．１％に相当する。

【０１４７】

結果を表１に示す：

【０１４８】

【表１】

表1：試験管内における血管弛緩作用

| 実施例 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 8 | 0.4 |
| 28 | 2.8 |
| 30 | 17 |
| 32 | 6.5 |
| 33 | 0.5 |
| 37 | 830 |
| 56 | 73 |
| 70 | 0.2 |
| 72 | 29 |
| 76 | 29 |
| 86 | 0.4 |
| 87 | 0.5 |
| 88 | 0.4 |
| 98 | 3.4 |
| 102 | 0.2 |
| 103 | 3.9 |
| 186 | 0.90 |

【０１４９】

試験管内における組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）の刺激

以下の参照文献：Ｍ．Ｈｏｅｎｉｃｋａ，Ｅ．Ｍ．Ｂｅｃｋｅｒ，Ｈ．Ａｐｅｌｅｒ，Ｔ．Ｓｉｒｉｃｈｏｋｅ，Ｈ．Ｓｃｈｒｏｅｄｅｒ，Ｒ．Ｇｅｒｚｅｒ ａｎｄ Ｊ．－Ｐ．Ｓｔａｓｃｈ：Ｐｕｒｉｆｉｅｄ ｓｏｌｕｂｌｅ ｇｕａｎｙｌｙｌ ｃｙｃｌａｓｅ ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ ｉｎ ａ ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ／Ｓｆ９ ｓｙｓｔｅｍ：ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ ｂｙ ＹＣ－１，ｎｉｔｒｉｃ ｏｘｉｄｅ，ａｎｄ ｃａｒｂｏｎ ｏｘｉｄｅ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．７７（１９９９）：１４－２３に詳細に記載されている方法により、ニトロプルシドナトリウムを用いて、及び用いずに、ならびにヘム－依存性ｓＧＣ阻害剤１Ｈ－１，２，４－オキサジアゾール－（４．３ａ）－キノキサリン－１－オン（ＯＤＱ）を用いて、及び用いずに、組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）の刺激及び本発明に従う化合物についての研究を行った。

【０１５０】

試料緩衝液にＴｗｅｅｎ ２０を加えることによりヘム－非含有グアニル酸シクラーゼを得た（最終的濃度 ０．５％）。

【０１５１】

試験物質によるｓＧＣの活性化を基礎活性のｎ－倍の刺激として記載する。

【０１５２】

結果を表２に示す。

【０１５３】

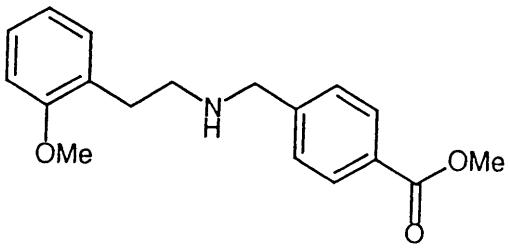
【表２】

表2：試験管内における組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の刺激

| 実施例87<br>濃度<br>(μM) | 刺激(n-倍)<br>ヘム-含有sGC<br>基礎 | + SNP<br>(0.1 μM) | + ODQ<br>(10 μM) | ヘム-非含有sGC<br>基礎 | + ODQ<br>(10 μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 15 | 1 | 1 | 1 |
| 0.1 | 15 | 41 | 132 | 353 | 361 |
| 1.0 | 18 | 47 | 115 | 491 | 457 |
| 10 | 24 | 60 | 181 | 529 | 477 |

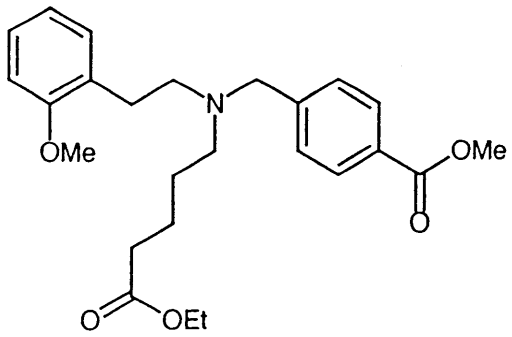
【０１５４】
表２から、ヘム－含有及びヘム－非含有酵素の両方の刺激が達成されることがわかる。さらに、ｓＧＣ刺激物質とＮＯドナーであるニトロプルシドナトリウム（ＳＮＰ）の組合わせは、ヘム－依存性機構を介して作用するｓＧＣ刺激物質の場合に予測されるような相乗効果を示さず、すなわちＳＮＰの効果は力を与えられない。さらに、本発明に従うｓＧＣ刺激物質の効果は、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム－依存性阻害剤、ＯＤＱにより遮断されない。かくして表２の結果は、可溶性グアニル酸シクラーゼの本発明に従う刺激物質の新規な作用機構を示している。
【０１５５】
本発明は無－毒性、不活性な製薬学的に許容され得る賦形剤の他に、本発明に従う化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物を含有する製薬学的調製物ならびに又、これらの調製物の調製法を含む。
【０１５６】
活性化合物は場合により１種もしくはそれより多い上記の賦形剤中で、ならびに又、マイクロカプセル封入された形態で存在することができる。
【０１５７】
治療的に活性な化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物は、混合物全体の約０．１～９９．５、好ましくは約０．５～９５重量％の濃度で上記の製薬学的調製物中に存在しなければならない。
【０１５８】
本発明に従う化合物、特に一般式（Ｉ）の化合物の他に、上記の製薬学的調製物は他の製薬学的に活性な化合物も含有することができる。
【０１５９】
一般に人間の医学及び獣医学の両方において、所望の結果を達成するために、本発明に従う単数もしくは複数の活性化合物を２４時間毎に体重のｋｇ当たり約０．５～約５００、好ましくは５～１００ｍｇの合計量で、適宜数回の個別の投薬量の形態で投与するのが有利であることがわかった。個別の投薬量は本発明に従う単数もしくは複数の活性化合物を、好ましくは体重のｋｇ当たり約１～約８０、特に３～３０ｍｇの量で含有する。
【０１６０】
下記で非－制限的な好ましい実施例を用いて本発明をさらに詳細に示す。他にことわらなければ、示されるすべての量は重量パーセントを指す。
【実施例】
【０１６１】
略字：
ＲＴ：室温

ＥＡ：酢酸エチル
ＢＡＢＡ：酢酸ｎ－ブチル／ｎ－ブタノール／氷酢酸／リン酸塩緩衝液ｐＨ６（５０：９：２５．１５；有機相）
【０１６２】
薄層クロマトグラフィーのための移動相：
Ｔ１Ｅ１：トルエン／酢酸エチル（１：１）
Ｔ１ＥｔＯＨ１：トルエン／メタノール（１：１）
Ｃ１Ｅ１：シクロヘキサン／酢酸エチル（１：１）
Ｃ１Ｅ２：シクロヘキサン／酢酸エチル（１：２）
【０１６３】
出発材料
実施例Ｉ～ＩＶ）式ＶＩＩＩの化合物：
Ｉ．１．　４－｛［（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル
【０１６４】
【化２９】




【０１６５】
３５ｍｌのエタノール中の９．２３ｇ（５６．１６ミリモル）の２－メトキシフェネチルアミン及び９．２１９ｇ（５６．１６ミリモル）の４－ホルミル安息香酸メチルの溶液を２時間加熱還流する。溶媒を減圧下で蒸留し、１７．５ｇのイミンを得、それをそれ以上の精製なしでさらに反応させる。
【０１６６】
１７．５ｇ（５８．８５ミリモル）のイミンを２００ｍｌのメタノール中に溶解し、４．４５ｇ（１１７．７ミリモル）の水素化ホウ素ナトリウムと、１回に少しづつ混合する。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥する。減圧下で蒸留により溶媒を除去すると生成物が油として得られる。
収量：１６．０４ｇ（理論値の９１％）
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝２．７０（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．９０（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｓ，２Ｈ）。
【０１６７】
Ｉ．２．　４－｛［（５－エトキシ－５－オキソペンチル）（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル
【０１６８】

【化３０】




【０１６９】

１５．０ｇ（５０．０ミリモル）の実施例Ｉ．１．からの４－｛［（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル、１１．５２ｇ（５５．０ミリモル）の５－ブロモ吉草酸エチル及び６．３７ｇ（１０６．０ミリモル）の炭酸ナトリウムを３０ｍｌのアセトニトリル中に溶解し、１８時間加熱還流する。冷却後、ほとんどの溶媒を減圧下で蒸留し、残留物を水と混合する。混合物を酢酸エチルで繰り返し抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後に溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲル（０．０４～０．０６３ｎｍ）上のフラッシュクロマトグラフィーにより、移動相シクロヘキサン／酢酸エチル　４／１を用いて精製する。

収量：１７．７７ｇ（理論値の８０．４％）

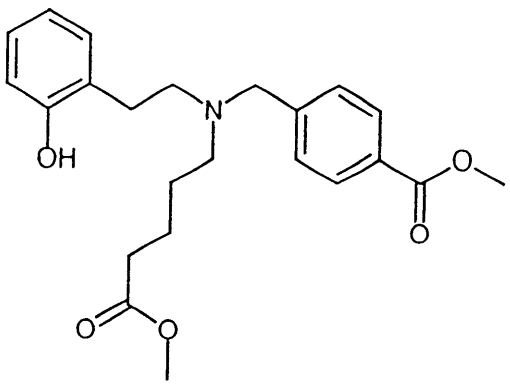
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．１３（ｔ，３Ｈ），１．４５（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｔ，２Ｈ），２．４５（ｔ，２Ｈ），２．５８（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．０５（ｑ，２Ｈ），６．８－６．９（ｍ，２Ｈ），７．０－７．２（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），７．８６（ｄ，２Ｈ）。

【０１７０】

Ｉ．　４－｛［（２－ヒドロキシフェネチル）（５－メトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル

【０１７１】

【化３１】



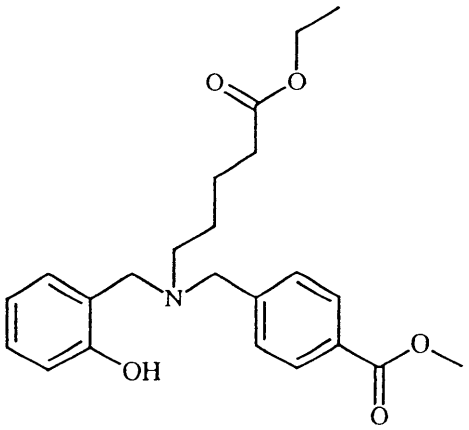

【０１７２】

６０ｍｌの塩化メチレン中の３．００ｇ（７．０２ミリモル）の実施例Ｉ．２からの４－｛［（５－エトキシ－５－オキソペンチル）（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルの溶液を０℃に冷却し、塩化メチル中の１Ｎ三臭化ホウ素溶液の２３．１６ｍｌ（２３．１６ミリモル）を滴下する。溶液を０℃で１時間撹拌する。３０ｍｌの乾燥メタノールを加えた後、バッチを６０℃で１時間加熱する。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を５７ｍｌの酢酸エチルと３ｍｌのメタノールの混合物中に取り上げ、１０％炭酸ナトリウム溶液を用いてアルカリ性とする。酢酸エチル／メタノール　９／１

を用いて水相を繰り返し抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸留により溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル（０．０４～０．０６３ｎｍ）上のフラッシュクロマトグラフィーにより、移動相シクロヘキサン／酢酸エチル　２／１を用いて精製する。
収量：１．８９ｇ（理論値の６４．２％）
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４６（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｔ，２Ｈ），２．４５（ｔ，２Ｈ），２．６０（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．７０（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ）。

【０１７３】
同じ方法で以下の化合物が得られた：
ＩＩ．　４－｛［（５－エトキシ－５－オキソペンチル）（２－ヒドロキシベンジル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル

【０１７４】
【化３２】

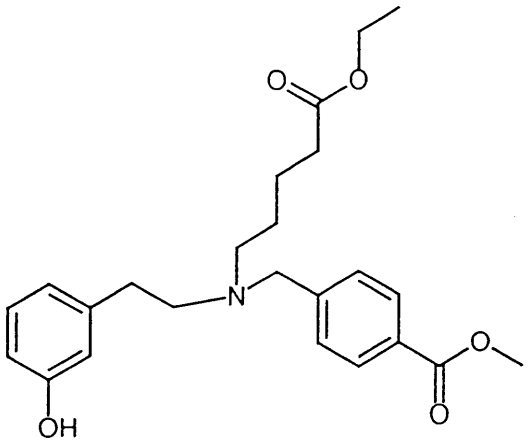



【０１７５】
この化合物は、２－メトキシフェネチルアミンの代わりに２－メトキシベンジルアミンから出発して実施例Ｉと同様にして得ることができる。
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．１５（ｔ，３Ｈ），１．５０（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，４Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｑ，２Ｈ），６．７５（ｔ，２Ｈ），７．０－７．２（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．９４（ｄ，２Ｈ），１０．０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）。

【０１７６】
ＩＩＩ．　４－｛［（５－エトキシ－５－オキソペンチル）（３－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル

【０１７７】

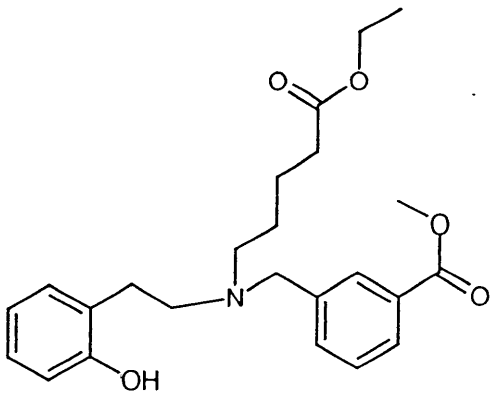
【化３３】



【０１７８】
この化合物は、２－メトキシフェネチルアミンの代わりに３－メトキシフェネチルアミンから出発して実施例Ｉと同様にして得ることができる。
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４６（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｔ，２Ｈ），２．４５（ｔ，２Ｈ），２．６０（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．７０（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ）。

【０１７９】
ＩＶ．　３－｛［（５－エトキシ－５－オキソペンチル）（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル

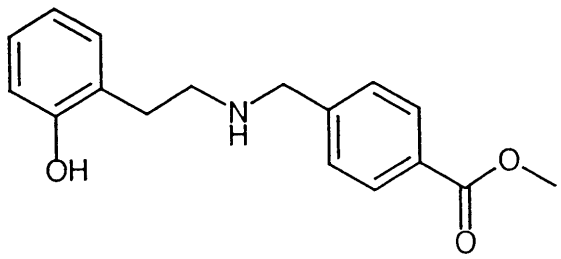
【０１８０】
【化３４】



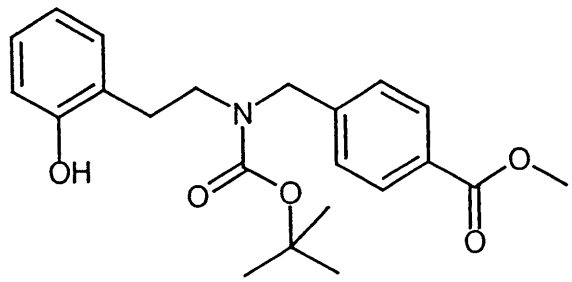
【０１８１】
この化合物は、４－ホルミル安息香酸メチルの代わりに３－ホルミル安息香酸メチルから出発して実施例Ｉと同様にして得ることができる。
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４８（ｍ，４Ｈ），２．２１（ｔ，２Ｈ），２．４７（ｔ，２Ｈ），２．６４（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．７０（ｍ，２Ｈ），７．０－７．７（ｄ，８Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ）。

【０１８２】
実施例Ｖ～ＶＩＩＩ）式ＩＩの化合物：
Ｖ．１．　４－｛［（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル

【０１８３】
【化３５】



【０１８４】
０℃において、塩化メチレン中の１Ｎ三臭化ホウ素溶液の１７６．８ｍｌ（１７６．８ミリモル）を１００ｍｌの塩化メチレン中の実施例Ｉ．１からの１６．０３ｇ（５３．５６１ミリモル）の４－｛［（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルに滴下する。０℃で１時間撹拌した後、１５０ｍｌのメタノールを加え、溶液を４時間加熱還流する。減圧下で溶媒を蒸留し、残留物を１９０ｍｌの酢酸エチルと１０ｍｌのメタノールの混合物中に取り上げる。１０％濃度の炭酸ナトリウム溶液を用いて混合物をアルカリ性とし、酢酸エチル／メタノール　９／１で抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を蒸留する。粗生成物をシリカゲル（０．０４～０．０６３ｎｍ）上のクロマトグラフィーにより、移動相塩化メチレン／メタノール　１００／１を用いて精製する。
収量：６．８０ｇ（理論値の４２．９％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^6$－ＤＭＳＯ）：δ＝２．７３（ｓ，４Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．７（ｍ，２Ｈ），７．０（ｄ，２Ｈ），７．４８（ｄ，２Ｈ），７．９２（ｄ，２Ｈ）。
【０１８５】
Ｖ．２．　４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル
【０１８６】
【化３６】

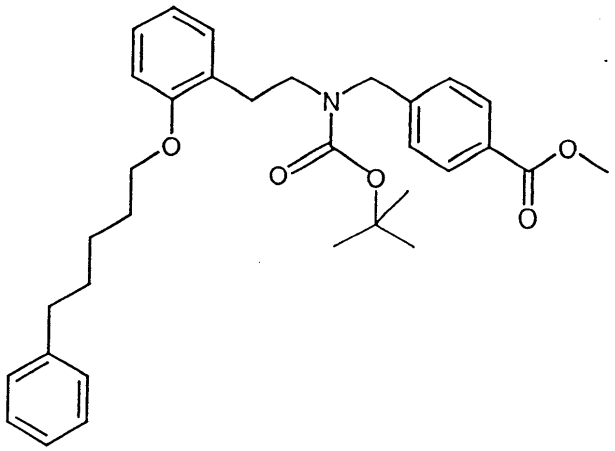


【０１８７】
６．８０ｇ（２３．８２ミリモル）の実施例Ｖ．１．からの４－｛［（２－メトキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを最初に２５ｍｌの塩化メチレン中に入れ、２５ｍｌの塩化メチレン中の５．４６ｇ（２５．０２ミリモル）のピロ炭酸ｔｅｒｔ－ブチルの溶液を０℃において滴下する。２２℃で１８時間撹拌した後、溶媒を減圧下で蒸留する。
収量：９．５６ｇ（理論値の９９％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^6$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．３２（ｓ，９Ｈ），２．７０（ｔ，２Ｈ），３．３５（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），６．６－６．８（ｍ，２Ｈ），７．０（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，２Ｈ），７．９２（ｄ，２Ｈ）。
【０１８８】

Ｖ．３．　４－［（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）｛２－［（５－フェニルペンチル）オキシ］－フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル

【０１８９】

【化３７】



【０１９０】

１５ｍｌのアセトニトリル中の１．７８ｇ（４．６３ミリモル）の実施例Ｖ．２からの４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル、１．０５ｇ（４．６３ミリモル）の５－フェニル－１－ブロモペンタン及び０．７７ｇ（５．５５ミリモル）の炭酸カリウムを１８時間加熱還流する。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留する。固体が得られ、それを精製せずにさらに反応させる。

収量：２．４２ｇ（理論値の８８．８％）

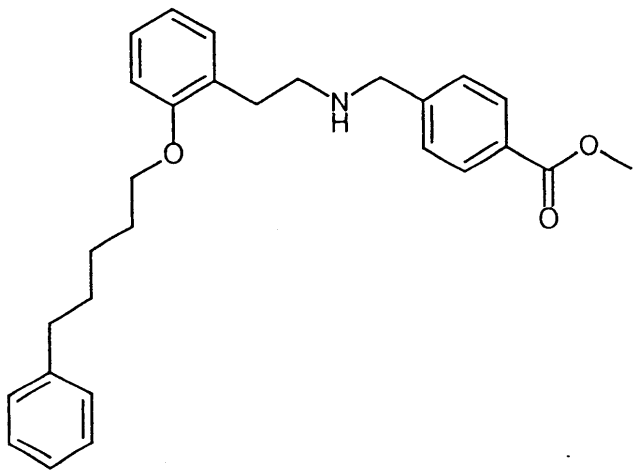
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．３２（ｓ，９Ｈ），１．５５（ｍ，４Ｈ），１．６５（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，２Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），６．８－６．９（ｍ，２Ｈ），７．１－７．３（ｍ，９Ｈ），７．９４（ｄ，２Ｈ）。

【０１９１】

Ｖ．４　４－［（｛２－［（５－フェニルペンチル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル

【０１９２】

【化３８】



【０１９３】

２．４２ｇ（４．５４ミリモル）の実施例Ｖ．３からの４－［（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）｛２－［（５－フェニルペンチル）オキシ］－フェネチル｝アミノ）メチル

］安息香酸メチルを４ｍｌのトリフルオロ酢酸と１２ｍｌの塩化メチレンの混合物中に導入し、混合物を２２℃で１８時間撹拌する。回転蒸発器を用いて溶媒を完全に蒸留し、残留物を水中に取り上げ、酢酸エチルを用いて生成物を繰り返し抽出する。合わせた有機相を２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を用いて２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮する。

収量：８．２５ｇ（理論値の７７％）

$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４０（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｔ，２Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，２Ｈ），６．８－６．９（ｍ，２Ｈ），７．１－７．３（ｍ，７Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ）。

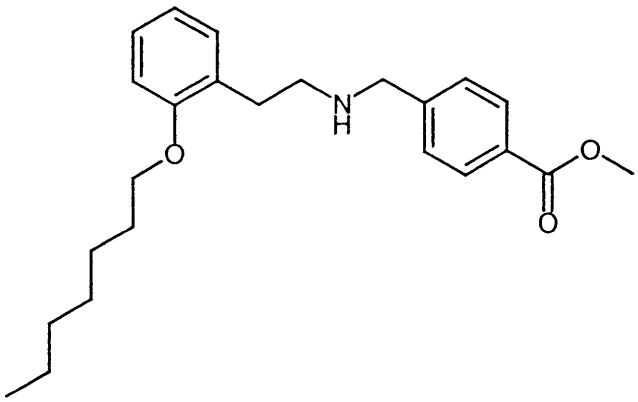
【０１９４】

同じ方法で以下の化合物が得られた：

ＶＩ．　４－（｛［２－（ヘプチルオキシ）フェネチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル

【０１９５】

【化３９】



【０１９６】

この化合物は５－フェニル－１－ブロモペンタンの代わりに臭化ヘプチルから出発して実施例Ｖと同様にして得ることができる。

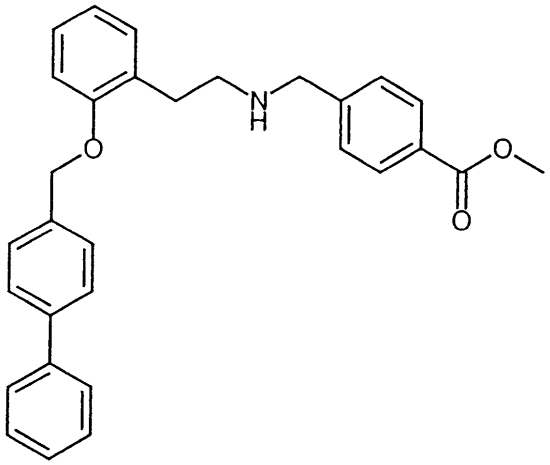
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝０．８５（ｔ，３Ｈ），１．２－１．４（ｍ，８Ｈ），１．６５（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，４Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，２Ｈ），６．７－６．９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ）。

【０１９７】

ＶＩＩ．　４－（｛［２－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメトキシ）フェネチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル

【０１９８】

【化４０】



【０１９９】

この化合物は５－フェニル－１－ブロモペンタンの代わりに臭化４－フェニルベンジルから出発して実施例Ｖと同様にして得ることができる。

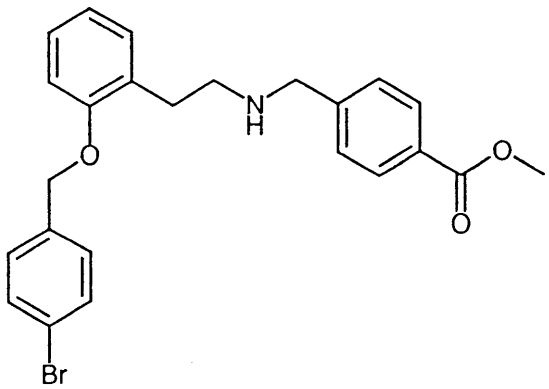
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^6$－ＤＭＳＯ）：δ＝２．７５（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），６．７－７．６（ｍ，１５Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ）。

【０２００】

ＶＩＩＩ．　４－［（｛２－［（４－ブロモベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル

【０２０１】

【化４１】



【０２０２】

この化合物は５－フェニル－１－ブロモペンタンの代わりに臭化４－ブロモベンジルから出発して実施例Ｖと同様にして得ることができる。

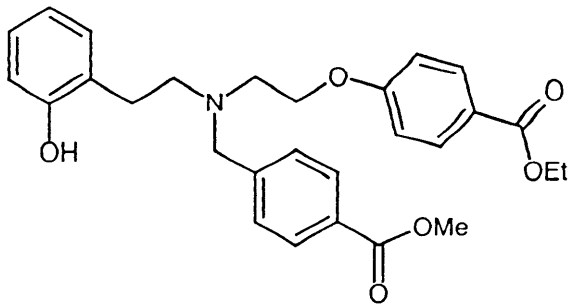
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^6$－ＤＭＳＯ）：δ＝２．７５（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），６．７－７．６（ｍ，１０Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ）。

【０２０３】

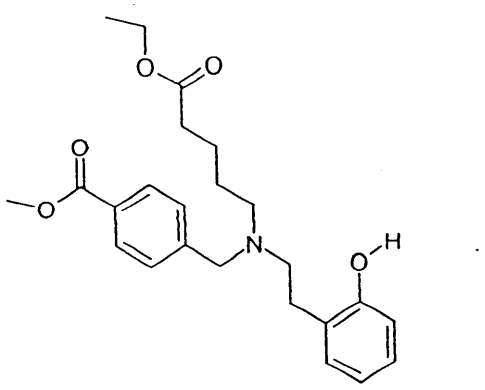
ＩＸ．　４－｛［｛２－［４－（エトキシカルボニル）フェノキシ］エチル｝（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル安息香酸メチル

【０２０４】

【化４２】

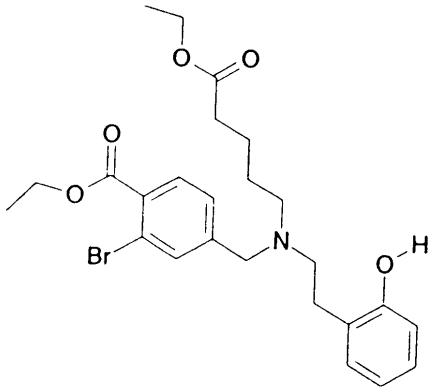



【０２０５】
２５０ｍｇ（０．８８ミリモル）の実施例Ｖ．１．からの４－｛［（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル、３１１ｍｇ（１．１４ミリモル）の４－（２－ブロモエトキシ）安息香酸エチル（Ｅａｓｔｍａｎ　Ｋｏｄａｋ　ＣＯ，ＵＳ－２７９０８２）及び２５０ｍｇ（２．３７ミリモル）の炭酸ナトリウムを３ｍｌのアセトニトリル中に溶解し、混合物を１８時間加熱還流する。冷却後、減圧下で溶媒を蒸留し、残留物をシリカゲル（０．０４～０．０６３ｎｍ）上で移動相シクロヘキサン／酢酸エチル９／１を用いて精製する。収量：２７４ｍｇ（理論値の６５．５％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝１．１３（ｔ，３Ｈ），２．８０－３．０５（ｍ，６Ｈ），３．８０－４．３５（ｍ，９Ｈ），６．７０－８．００（ｍ，１２Ｈ），１１．４０（ｂｓ，１Ｈ）。
【０２０６】
Ｘ：　４－（｛（５－エトキシ－５－オキソペンチル）［２－（２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル
【０２０７】
【化４３】




【０２０８】
この化合物は、用いられるアルキル化剤が４－（２－ブロモエトキシ）安息香酸エチルの代わりにブロモ吉草酸エチルであることを除いて、実施例ＩＸと同様にして製造された。
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．２０（ｔ，３Ｈ），１．６０（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｔ，２Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，１Ｈ），６．９５（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），８．００（ｄ，２Ｈ），１２．１（ｂｓ，１Ｈ）。
【０２０９】
ＸＩ：　２－ブロモ－４－（｛（５－エトキシ－５－オキソペンチル）［２－（２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル
【０２１０】

【化４４】



【０２１１】

この化合物は、用いられるアルキル化剤が４－（２－ブロモエトキシ）安息香酸エチルの代わりにブロモ吉草酸エチルであること、ならびに２－ブロモ－４－｛［（２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル（実施例Ｖ．１と同様にして２－メトキシフェネチルアミン及び３－ブロモ－４－ホルミル安息香酸エチルから得た［３－ブロモ－４－ホルミル安息香酸エチルは２－ブロモテレフタル酸ジエチルから１当量の塩化アルミニウムリチウムを用いる還元及び得られるアルコールの二酸化マンガンを用いる酸化により製造することができる］）を用いて反応を行うことを除いて、実施例ＩＸと同様にして製造された。

$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．２０（ｔ，３Ｈ），１．４０（ｔ，３Ｈ），１．６０（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｔ，２Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），４．４０（ｑ，２Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｍ，１Ｈ），１１．７０（ｂｓ，１Ｈ）。

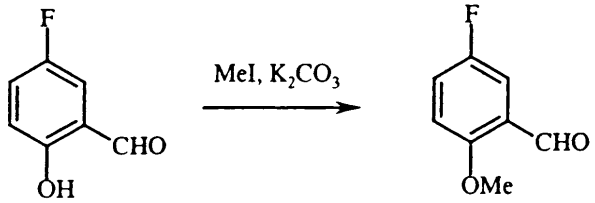
【０２１２】

ＸＩＩ：　４－（｛（５－メトキシ－５－オキソペンチル）［２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル

ＸＩＩ．１．　５－フルオロ－２－メトキシベンズアルデヒド

【０２１３】

【化４５】




【０２１４】

２０．０ｇ（０．１４３モル）の５－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒドを２５０ｍｌのアセトニトリル中に溶解し、８１．０４ｇ（０．５７モル）のヨードメタン及び３９．５ｇ（２８５モル）の炭酸カリウムを加え、懸濁液を３時間加熱還流する。懸濁液を濾過し、母液を酢酸エチルで希釈し、水で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。

収量：２０．０ｇ（理論値の９０．９％）

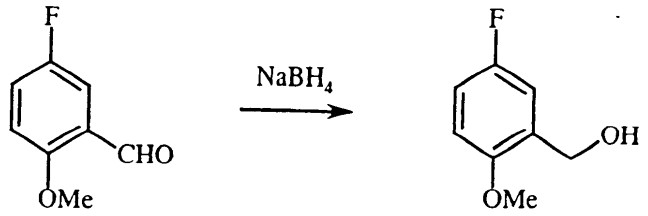
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．９０（ｓ，３Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），１０．４０（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ）

【０２１５】

ＸＩＩ．２．　（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）メタノール

【０２１６】

【化４６】




【０２１７】

２０．０ｇ（０．１３モル）の５－フルオロ－２－メトキシベンズアルデヒドを２０５ｍｌのメタノール中に溶解する。アルゴン下に、２．４５ｇ（５４．９モル）の水素化ホウ素ナトリウムを少しづつ加える。溶液を室温で４時間撹拌する。溶液を濃縮し、残留物を水中に取り上げ、３０分間撹拌する。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させる。

収量：１９．０ｇ（理論値の９３．８％）

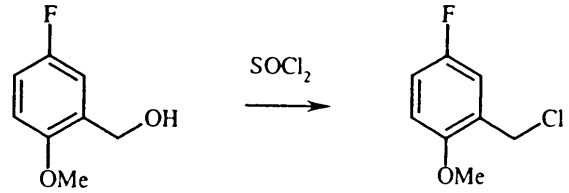
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．８０（ｓ，３Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ）

【０２１８】

ＸＩＩ．３．　２－（クロロメチル）－４－フルオロ－１－メトキシベンゼン

【０２１９】

【化４７】




【０２２０】

１９．０ｇ（０．１２モル）の（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）メタノールを１０５ｍｌのジクロロメタン中に溶解する。１滴のＤＭＦを加え、次いで２６．６ｍｌ（０．３７モル）の塩化チオニルをゆっくり加える。溶液を室温で２時間撹拌し、減圧下で蒸発させる。残留物を酢酸エチル中に取り上げ、混合物を冷却し、水と混合し、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させる。

収量：１８．０ｇ（理論値の８４．５％）

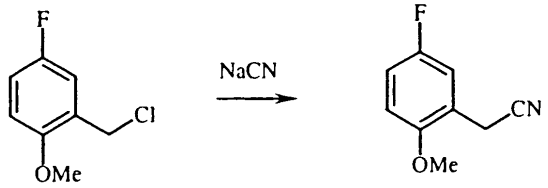
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．８５（ｓ，３Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ）

【０２２１】

ＸＩＩ．４．　（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）アセトニトリル

【０２２２】

【化４８】




【０２２３】

１８．０ｇ（０．１０３モル）の２－（クロロメチル）－４－フルオロ－１－メトキシベンゼンをＤＭＦ：水（５：１）中に溶解し、３０．３ｇ（０．６２モル）のシアン化ナトリウム及びスパチュラの先のヨウ化カリウムを加える。溶液を１２０℃で終夜撹拌する。次いで溶液を室温に冷却し、水を加え、溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させる。残留物をシリカゲル上で移動相シクロヘキサン：酢酸エチル（７：３）を用いてクロマトグラフィーにかける。

収量：１４．５ｇ（理論値の８５．２％）

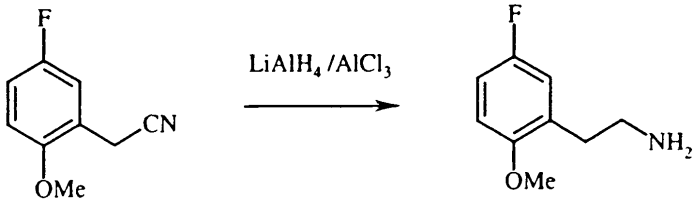
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．７０（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ）

【０２２４】

ＸＩＩ．５．　２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチルアミン

【０２２５】

【化４９】




【０２２６】

アルゴン下に、１７．６ｇ（１３２ミリモル）の三塩化アルミニウムをＴＨＦ中に溶解し、混合物を０℃に冷却する。８７ｍｌの水素化アルミニウムリチウム溶液（ＴＨＦ中の１Ｍ）をゆっくり滴下する。１００ｍｌ中の１４．５ｇ（８７．８ミリモル）の（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）アセトニトリルの溶液をゆっくり加える。反応混合物を室温で２時間撹拌する。次いで０℃において氷／水を加え、水酸化ナトリウム溶液を用いて混合物をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出し、抽出物を乾燥し、回転蒸発器を用いて濃縮する。

収量：１０．２ｇ（理論値の６８．７％）

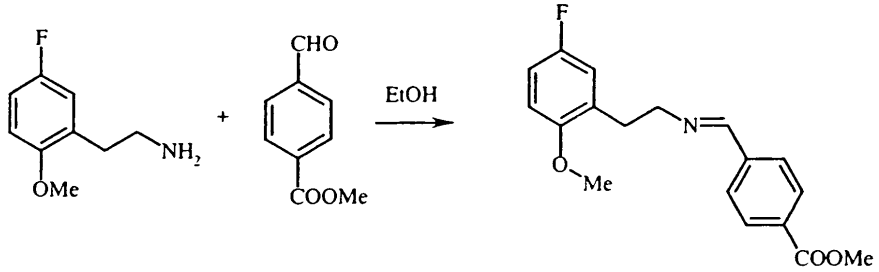
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．３０（ｂｓ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），６．７０－６．９０（ｍ，３Ｈ）

【０２２７】

ＸＩＩ．６．　４－（｛［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル］イミノ｝メチル）安息香酸メチル

【０２２８】

【化５０】




【０２２９】

９．００ｇ（５３ミリモル）の２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチルアミン及び８．７３ｇ（５３ミリモル）の４－ホルミル安息香酸メチルを４５０ｍｌのエタノール中に溶解し、混合物を２時間加熱還流し、次いで溶媒を減圧下で蒸発させる。

収量：１７．０ｇ（理論値の１００％）

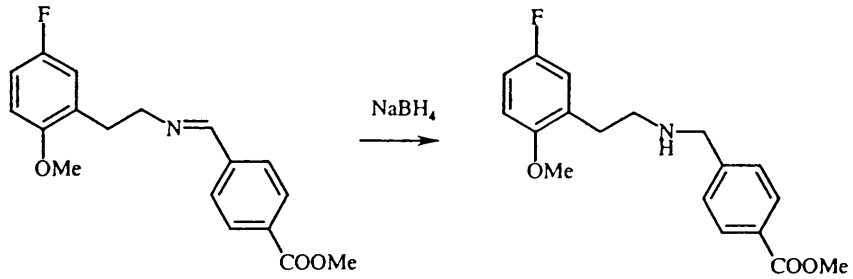
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．００（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｔ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．７０－６．９０（ｍ，３Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ），８．１０（ｄ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ）

【０２３０】

ＸＩＩ．７．　４－（｛［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル

【０２３１】

【化５１】




【０２３２】

５．３０ｇ（１６．８ミリモル）の４－（｛［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル］イミノ｝メチル）安息香酸メチルを４８．４ｍｌのメタノール中に溶解し、１．２７ｇ（３３．６ミリモル）の水素化ホウ素ナトリウムを加える。溶液を室温で２時間撹拌し、次いで水を加え、溶液を酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチル中に取り上げ、希ＨＣｌで抽出する。水相をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出し、抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。

収量：４．７９ｇ（理論値の８９．８％）

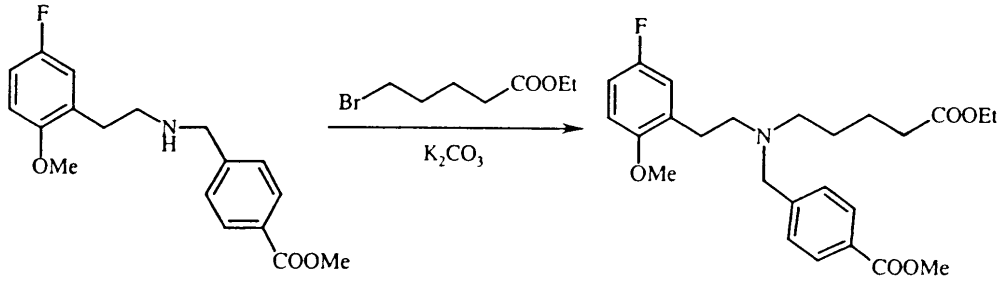
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．００（ｂｓ，４Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．１０（ｂｓ，２Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），８．００（ｄ，２Ｈ），１０．２０（ｂｓ，１Ｈ）

【０２３３】

ＸＩＩ．８．　４－（｛［５－エトキシ－５－オキソペンチル）［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル

【０２３４】

【化５２】




【０２３５】

アルゴン下に、４．７０ｇ（１４．８ミリモル）の４－（｛［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチルを２５ｍｌのアセトニトリル中に溶解する。３．２５ｇ（１５．６ミリモル）のブロモ吉草酸エチル、７．２４ｇ（２２．２ミリモル）の炭酸セシウム及びスパチュラの先のヨウ化カリウムを加え、懸濁液を終夜加熱還流する。固体を濾過し、溶液を濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける（シクロヘキサン：酢酸エチル（４：１））。

収量：３．８ｇ（理論値の５７．６％）

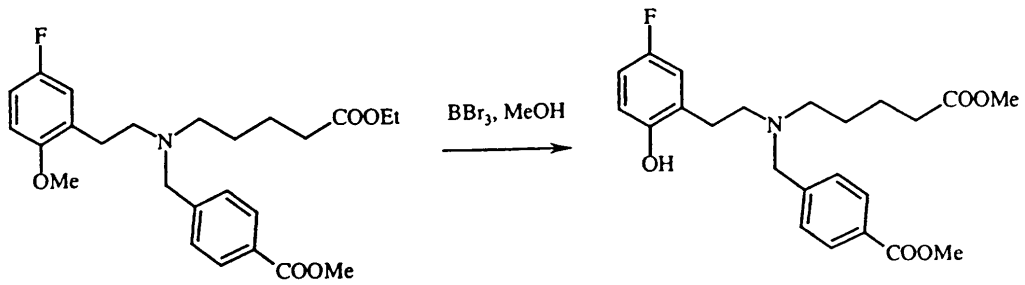
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．２０（ｔ，３Ｈ），１．５０（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｔ，２Ｈ），２．５０（ｔ，２Ｈ），２．６０－２．８０（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ）

【０２３６】

ＸＩＩ：　４－（｛（５－メトキシ－５－オキソペンチル）［２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル

【０２３７】

【化５３】




【０２３８】

２．６ｇ（５．８４ミリモル）の４－（｛（５－エトキシ－５－オキソペンチル）［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチルを５０ｍｌのジクロロメタン中に溶解し、混合物を０℃に冷却し、１９．３ｍｌ（１９．３ミリモル）のジクロロメタン中の三臭化ホウ素の１Ｎ溶液を滴下する。溶液を０℃で１時間撹拌する。５０ｍｌのメタノールを０℃においてゆっくり滴下し、反応混合物を終夜加熱還流する。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させる。残留物を酢酸エチル中に取り上げ、炭酸ナトリウムで洗浄し、水相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける（シクロヘキサン：酢酸エチル（５：１）から酢酸エチル：メタノール（９：１））。

収量：８４０ｍｇ（理論値の３４．５％）

$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．６０（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．６５（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｍ，２Ｈ），

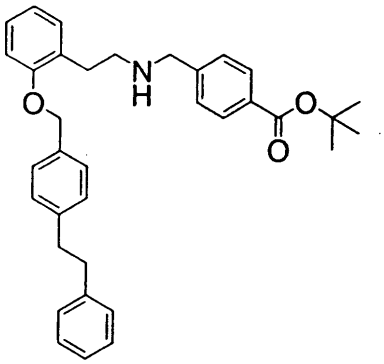
７．４０（ｄ，２Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ），１１．９０（ｂｓ，１Ｈ）

【０２３９】

ＸＩＩＩ：　４－（｛［２－（２－｛［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］オキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２４０】

【化５４】



【０２４１】

この化合物は実施例Ｉ．１と同様にして２－（２－｛［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］オキシ｝フェニル）エチルアミン及び４－ホルミル安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルから製造された。

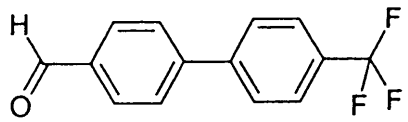
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：１．５０（ｓ，９Ｈ），２．６０（ｍ，４Ｈ），２．８０（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，１Ｈ），７．１０－７．４０（ｍ，１３Ｈ），７．８０（ｄ，２Ｈ）

【０２４２】

ＸＩＶ：　４’－（トリフルオロメチル）－１，１’－ビフェニル－４－カルバルデヒド

【０２４３】

【化５５】



【０２４４】

１ｇ（４．４５ミリモル）の１－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン及び０．７３ｇ（４．９ミリモル）の４－ホルミル安息香酸を３０ｍｌのジメトキシエタンに加え、１５ｍｌの１Ｍ炭酸ナトリウム溶液と混合する。１１０ｍｇのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）を加え、次いで混合物を１８時間還流温度で加熱する。反応溶液を冷却し、ジクロロメタン及び水を加え、Ｅｘｔｒｅｌｕｔを介して混合物を濾過し、溶媒を減圧下で蒸留する。

収率：８７％

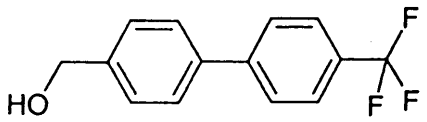
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．７０（ｍ，６Ｈ），８．００（ｄ，２Ｈ），１０．００（ｓ，１Ｈ）。

【０２４５】

ＸＶ：　［４’－（トリフルオロメチル）－１，１’－ビフェニル－４－イル］メタノール

【０２４６】

【化５６】



【０２４７】

９７０ｍｇ（３．８８ミリモル）のアルデヒドＸＩＶをメタノール中に溶解し、１５０ｍｇ（３．８８ミリモル）の水素化ナトリウムを加え、混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮し、水を加える。混合物を３０分間撹拌し、固体を濾過する。

収率：９０％

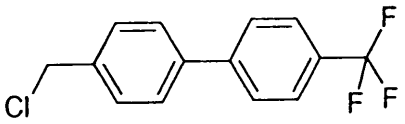
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：１．７５（ｔ，１Ｈ），４．８０（ｄ，２Ｈ），７．４０－７．９０（ｍ，８Ｈ）。

【０２４８】

ＸＶＩ：　４－（クロロメチル）－４’－（トリフルオロメチル）－１，１’－ビフェニル

【０２４９】

【化５７】



【０２５０】

８８３ｍｇ（３．４９ミリモル）のアルコールＸＶをジクロロメタン中に溶解し、２．５ｍｌ（３５ミリモル）のＰＯＣｌ$_{3}$を加え、溶液を室温で２時間撹拌する。溶液を水で洗浄し、乾燥し、濃縮する。

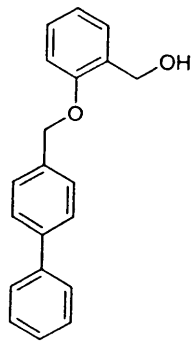
収率：８５％

【０２５１】

ＸＶＩＩａ：　［２－（１，１’－ビフェニル－４－イルメトキシ）フェニル］メタノール

【０２５２】

【化５８】



【０２５３】

６０ｍｌのアセトン中の２．９２ｇ（２３．４９ミリモル）の２－ヒドロキシベンジルアルコール、５．００ｇ（２４．６７ミリモル）の塩化４－フェニルベンジル及び３．４１ｇ（２４．６７ミリモル）の炭酸カリウムの混合物を終夜加熱還流した。生成する沈殿を濾過した。残留物を１ＮのＮａＯＨ中に取り上げ、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥し、溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーにより精製した（シリカゲル、シクロヘキサン／酢酸エチル　１０：１）。

収量：４．２７ｇ（６２．７％）

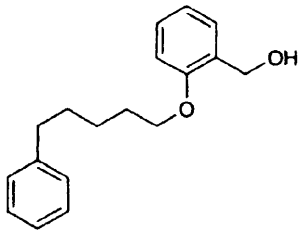
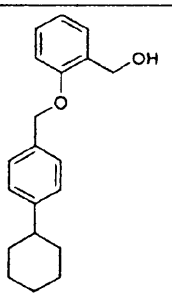
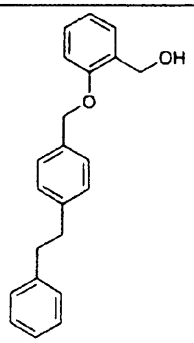
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝２．２６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），６．８８－７．０２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．６６（ｍ，１１Ｈ）。

【０２５４】

同様にして以下の化合物を製造した：

【０２５５】

【表３】

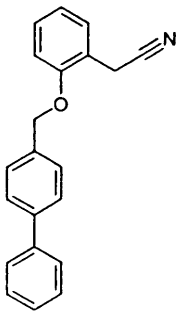
| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択)あるいはLC/MS質量/保持時間[分]) |
|---|---|---|---|
| XVIIb (5-ﾌﾞﾛﾓ-ﾍﾟﾝﾁﾙ-ﾍﾞﾝｾﾞﾝから) |  | 86.4 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 – 1.58 (m, 2H), 1.62 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.93 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 – 6.97 (m, 2H), 7.10 – 7.34 (m, 7H). |
| XVIIc (塩化4-ｼｸﾛ-ﾍｷｼﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 90.2 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 – 2.59 (m, 12H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80 – 7.39 (m, 8H). |
| XVIId (塩化4-ﾌｪﾆﾙ-ｴﾁﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 56.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.30 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 4.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91 – 6.99 (m, 2H), 7.14 – 7.35 (m, 11H). |

【０２５６】

ＸＶＩＩＩａ：　［２－（１，１’－ビフェニル－４－イルメトキシ）フェニル］アセトニトリル

【０２５７】

【化５９】



【０２５８】

３００ｍｌのベンゼン中の１５．２０ｇ（５２．３５ミリモル）のＸＶＩＩａの溶液を１５０ｍｌのベンゼン中の６．４９ｍｌ（８８．９９ミリモル）の塩化チオニルの溶液に滴下した。溶液を２時間加熱還流した。溶媒を除去し、残留物を３５０ｍｌのＤＭＦ中に取り上げた。２５．６５ｇ（５２３．４８ミリモル）のＮａＣＮを加え、混合物を１６時間加熱還流した。混合物が室温に冷却された後、それを水と混合し、沈殿を吸引濾過した。

収量：１３．６ｇ（８１．５％）

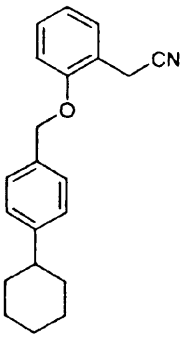
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝３．７４（ｓ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），６．９３－７．０３（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．６７（ｍ，１１Ｈ）。

【０２５９】

同様にして以下の化合物を製造した：

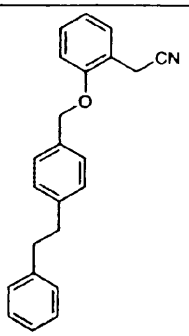
【０２６０】

【表４】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択)あるいはLC/MS質量/保持時間[分]) |
|---|---|---|---|
| XVIIIb (XVIIcから) |  | 47.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 – 1.95 (m, 10H), 2.43 – 2.60 (m,1H), 3.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.41 (m, 6H). |

【０２６１】

【表５】

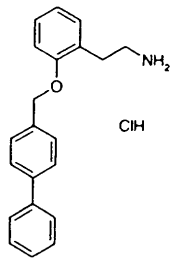
| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択)あるいはLC/MS質量/保持時間[分]) |
|---|---|---|---|
| XVIIIc (XVIIdから) |  | 75.0 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.93 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.89 – 7.03 (m, 2H), 7.12 – 7.43 (m, 11H). |

【０２６２】

ＸＩＸａ：　２－［２－（１，１’－ビフェニル－４－イルメトキシ）フェニル］エタナミン塩酸塩

【０２６３】

【化６０】



【０２６４】

８０ｍｌのＴＨＦ中の７．９０ｇ（２６．３９ミリモル）のＸＶＩＩＩａの溶液を５２．９３ｍｌ（５２．９３ミリモル）のＢＨ$_3$・ＴＨＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ）の溶液に滴下した。溶液を２時間加熱還流した。溶液が室温に冷却された後、それを１５０ｍｌの６Ｍ塩酸と非常に注意深く混合し、混合物を室温で１６時間撹拌した。生成した沈殿を濾過し、高真空下で乾燥した。

収量：６．７２ｇ（７４．９％）

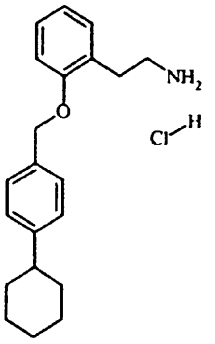
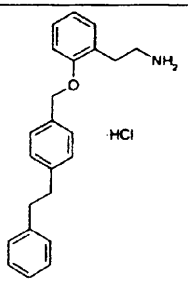
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝２．８９－３．０１（ｍ，４Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），６．８５－７．７８（ｍ，１３Ｈ），７．９９（ｂｓ，３Ｈ）。

【０２６５】

同様にして以下の化合物を製造した：

【０２６６】

【表６】

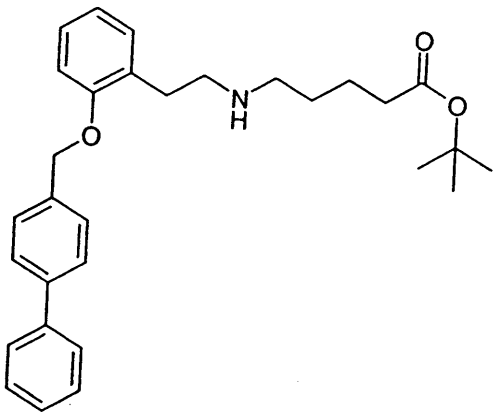
| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択)あるいはLC/MS質量/保持時間[分]) |
|---|---|---|---|
| XIXb<br>(XVIIIbから) |  | 70.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.09 – 1.46 (m, 6H), 1.57 – 1.85 (m, 5H), 2.75 – 2.95 (m, 2H), 2.96 – 3.05 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.77 – 7.44 (m, 8H), 7.77 (bs, 3H). |
| XIXc<br>(XVIIIcから) |  | 83.1 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 2.69 – 3.06 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.83 – 7.42 (m, 13H), 7.95 (bs, 3H). |

【０２６７】

ＸＸａ：　５－（｛２－［２－（１，１’－ビフェニル－４－イルメトキシ）フェニル］－エチル｝アミノ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２６８】

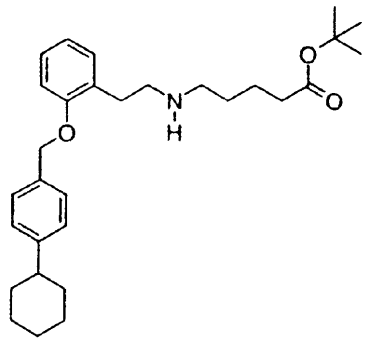
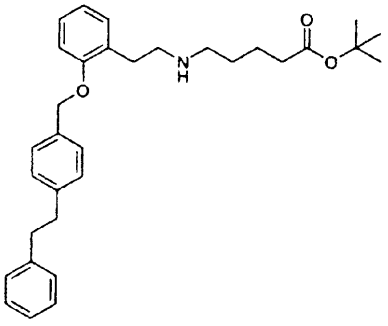
【化６１】



【０２６９】

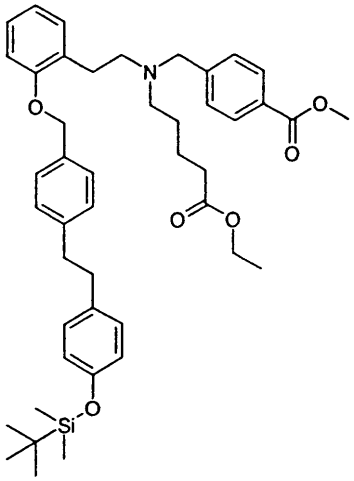
１３．４０ｇ（１３２．４０ミリモル）のトリエチルアミン及び１．０５ｇ（４．４１ミリモル）のブロモ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチルを５０ｍｌのＤＭＦ中の３．００ｇ（８．８３ミリモル）のＸＶＩＩＩａの溶液に加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、薄－層クロマトグラフィーにより反応を監視した。溶液を水と混合し、酢酸エチル／シクロヘキサ

ン　１：１で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥し、溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーにより精製した（シリカゲル、$CH_2Cl_2$／ＭｅＯＨ　２０：１）。
収量：０．８５ｇ（４１．９％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝１．３１－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．９１（ｍ，５Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），６．８２－７．７５（ｍ，１３Ｈ）。
【０２７０】
同様にして以下の化合物を製造した：
【０２７１】
【表７】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理データ $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択)あるいはLC/MS質量/保持時間[分]) |
|---|---|---|---|
| XXb (XIXbから) |  | 68.5 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16 – 1.95 (m, 21H), 2.19 (t, J 0 7.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.66 (m, 4H), 2.76 – 3.00 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.82 – 7.42 (m, 8H). |
| XXc (XIXcから) |  | 90.4 | LC/MS: 4.04 分 [488 (M+H)]. |

【０２７２】
ＸＸＩ：　４－｛［｛２－［２－（｛４－［２－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）エチル］ベンジル｝オキシ）フェニル］エチル｝（５－エトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル
【０２７３】

【化６２】



【０２７４】

１６６ｍｇ（０．４０３ミリモル）の４－（｛（５－エトキシ－５－オキソペンチル）－［２－（２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル及び１６０ｍｇ（０．４４３ミリモル）のｔｅｒｔ－ブチル（４－｛２－［４－（クロロメチル）フェニル］エチル｝フェノキシ）ジメチルシラン（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ベンズアルデヒド及び［４－（メトキシカルボニル）－ベンジル］（トリフェニル）ホスホニウムクロリドから、Ｗｉｔｔｉｇ反応、続く二重結合の水素化、水素化アルミニウムリチウムを用いる還元及びＸＶＩと同様の塩素化を介して製造）を６ｍｌのアセトニトリル中に溶解する。２６３ｍｇ（０．８１ミモル）の炭酸セシウム及びスパチュラの先のヨウ化カリウムを加え、混合物を終夜加熱還流する。懸濁液を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける（シクロヘキサン：酢酸エチル＝５：１）。

収量：２７ｍｇ（理論値の９．１％）

ＬＣ／ＭＳ：７３８（Ｍ＋１），Ｒｔ＝３．７６

条件：カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　２．１＊１５０ｍｍ；移動相：アセトニトリル＋０．６ｇの３０％濃度ＨＣｌ／１リットルの$H_2O$；勾配：１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル；流量：０．６ｍｌ／分；検出器：ＵＶ　２１０ｎｍ

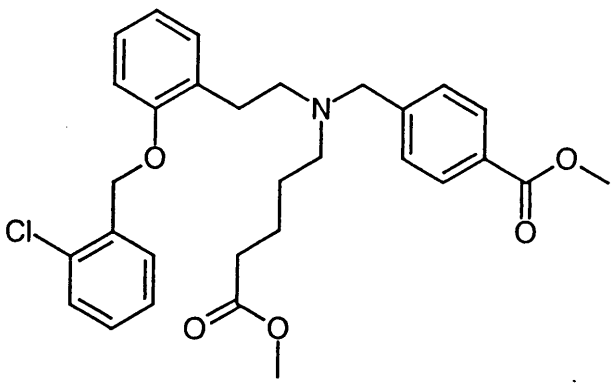
【０２７５】

合成実施例

実施例１：　４－｛［｛２－［（２－クロロベンジル）オキシ］フェネチル｝（５－メトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル（方法Ｄにより）

【０２７６】

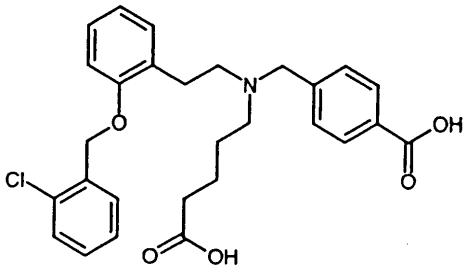
【化６３】



【０２７７】
２．０ｍｌのアセトニトリル中の１９３．２ｍｇ（０．４８４ミリモル）の実施例Ｉからの４－｛［（２－ヒドロキシフェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル、７７．９ｍｇ（０．４８４ミリモル）の塩化２－クロロベンジル及び８０．２ｍｇ（０．５８０ミリモル）の炭酸カリウムを１８時間加熱還流する。バッチを水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留により除去した後、粗生成物をシリカゲル（０．０４～０．０６３ｎｍ）上のフラッシュクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル　２／１を移動相として用いて精製する。
収量：２４５．２ｍｇ（理論値の８３．５％）
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４０（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｔ，２Ｈ），２．４０（ｄｄ，２Ｈ），２．５７（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），６．９－７．５（ｍ，１０Ｈ），７．８２（ｄ，２Ｈ）。

【０２７８】
実施例２：　４－［（（４－カルボキシブチル）｛２－［（２－クロロベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸（方法Ｅにより）

【０２７９】
【化６４】

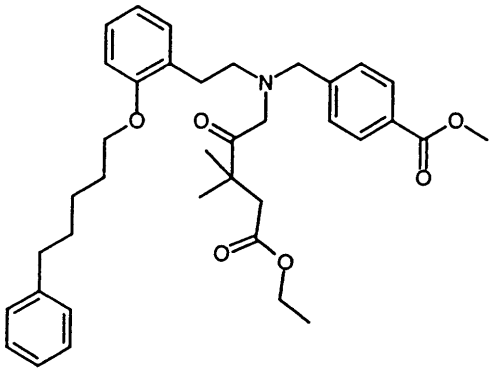



【０２８０】
１２４．８ｍｇ（０．２３８ミリモル）の実施例１からの４－｛［｛２－［（２－クロロベンジル）オキシ］フェネチル｝（５－メトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを最初に０．３ｍｌのメタノール及び０．１７ｍｌの水の中に入れ、０．２ｍｌの４０％濃度水酸化ナトリウム溶液と混合する。混合物を６０℃で１時間撹拌し、次いで冷却し、メタノールを減圧下で蒸留する。クエン酸／水酸化ナトリウム水溶液緩衝液の添加により水相をｐＨ４に調整し、得られる沈殿を分離する。沸騰シクロヘキサンを用いる摩砕は微結晶性の生成物を与える。
収量：６５．７０ｍｇ（理論値の５４．４％）
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．３５（ｂｅ．ｍ　４Ｈ），１．９８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ），２．３７（ｍ，（２Ｈ），２．５８（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），６．８－７．６（ｍ，１０Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ），１３．５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）。

【０２８１】
実施例３：　４－［（（５－エトキシ－３，３－ジメチル－２，５－ジオキソペンチル）｛２－［（５－フェニルペンチル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル（方法Ａにより）

【０２８２】

【化６５】



【０２８３】

１ｍｌのアセトニトリル中の２００．０ｍｇ（０．４６３ミリモル）の実施例Ｖからの４－［（｛２－［（５－フェニルペンチル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル、１１６．４ｍｇ（０．４６３ミリモル）のエチル５－ブロモ－３，３－ジメチルレブリネート（ｅｔｈｙｌ　５－ｂｒｏｍｏ－３，３－ｄｉｍｅｔｈｙｌｌａｅｖｕｌｉｎａｔｅ）及び５８．９ｍｇ（０．５６ミリモル）の炭酸ナトリウムを６０℃で１８時間加熱する。回転蒸発器を用いて溶媒を蒸留し、残留物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。粗生成物をシリカゲル（０．０４～０．０６３ｎｍ）上のクロマトグラフィーによりシクロヘキサン／酢酸エチル　１０／１を用いて精製する。

収量：１６３．１ｍｇ（理論値の５８．５％）

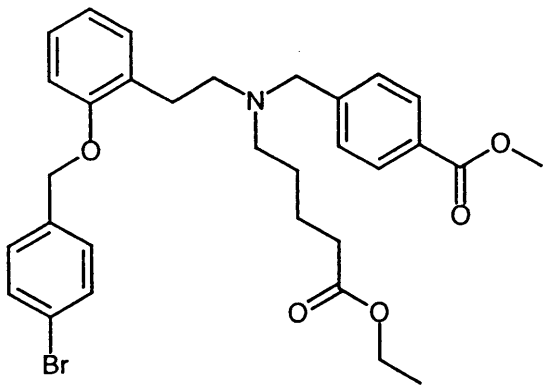
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．０９（ｓ，６Ｈ），１．１０（ｔ，３Ｈ），１．３５（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｑ，２Ｈ），６．７－６．９（ｍ，２Ｈ），７．０－７．３（ｍ，７Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ）。

【０２８４】

実施例４：　４－｛［｛２－［（４－ブロモベンジル）オキシ］フェネチル｝（５－エトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル（方法Ｄにより）

【０２８５】

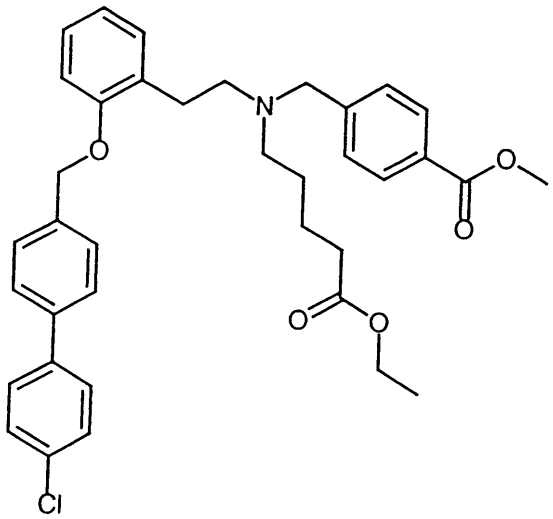
【化６６】



【０２８６】

３０ｍｌのアセトニトリル中の５．００ｇ（１１．０ミリモル）の実施例ＶＩＩＩからの４－［（｛２－［（４－ブロモベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル、２．３０ｇ（１１．０ミリモル）の５－ブロモ吉草酸エチル及び１．１０９ｇ（１３．２１ミリモル）の重炭酸ナトリウムを１８時間加熱還流する。反応混合物を水と混合し、塩化メチレンで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マ

グネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留する。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより移動相塩化メチレン／メタノール　１００／１を用いて精製する。
収量：５．６９ｇ（理論値の８８．１％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^6$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．１（ｍ，２Ｈ），１．４（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｔ，３Ｈ），２．４（ｔ，２Ｈ），２．６（ｍ，２Ｈ），２．８（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），４．０（ｑ，２Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｔ，２Ｈ），７．０－７．２（ｍ，８Ｈ），７．４－７．８（ｍ），７．９（ｄ，２Ｈ）
【０２８７】
実施例５：　４－｛［｛２－［（４’－クロロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メトキシ］フェネチル｝（５－エトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル（方法Ｆにより）
【０２８８】
【化６７】

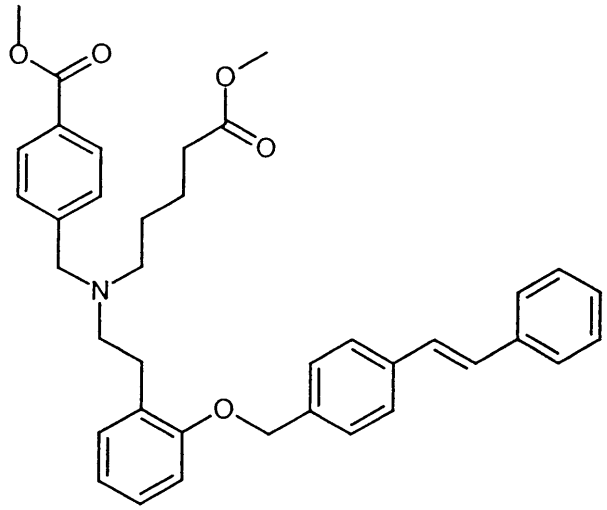



【０２８９】
３００．０ｍｇ（０．５１ミリモル）の実施例４からの４－｛［｛２－［（４－ブロモベンジル）オキシ］フェネチル｝（５－エトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを最初に３ｍｌのジメトキシエタン中に入れ、１０１．７ｍｇ（０．６２ミリモル）の４－クロロフェニルボロン酸及び０．５７ｍｌの２Ｍ炭酸ナトリウム溶液と連続的に混合する。１０．０ｍｇのジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）を加え、次いで混合物を還流温度で１８時間加熱する。反応溶液を冷却し、２０ｍｌの酢酸エチルと混合し、５％濃度リン酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を蒸留する。粗生成物をシリカゲル上で、移動相シクロヘキサン／酢酸エチル＝１０：１を用いてクロマトグラフィーにかける。
収量：２４０．５ｍｇ（理論値の７４．３％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚ，ｄ$^6$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．１０（ｔ，３Ｈ），１．４３（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｔ，２Ｈ），２．４５（ｔ，２Ｈ），２．６２（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｑ，２Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｔ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ）７．１３（ｄｄ，２Ｈ），７．３６（ｄ，２Ｈ），７．５－７．７（ｍ，８Ｈ），７．８３（ｄ，２Ｈ）。
【０２９０】
実施例６：　４－（｛（５－メトキシ－５－オキソペンチル）［２－（｛４－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ベンジル｝オキシ）フェネチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチ

ル（方法Ｄにより）

【０２９１】

【化６８】



【０２９２】

１０．０ｍｌのアセトニトリル中の１．０ｇ（２．５０ミリモル）の実施例Ｉからの４－｛［（２－ヒドロキシフェネチル）－（５－メトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル、０．６８７ｇ（３．００ミリモル）の４－（クロロメチル）スチルベン及び０．５２０ｇ（３．７５ミリモル）の炭酸カリウムを１８時間加熱還流する。溶液を濾過し、溶媒を減圧下で蒸留する。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、移動相シクロヘキサン／酢酸エチル　４／１を用いて精製する。

収量：１．３２ｇ（理論値の７９．９％）

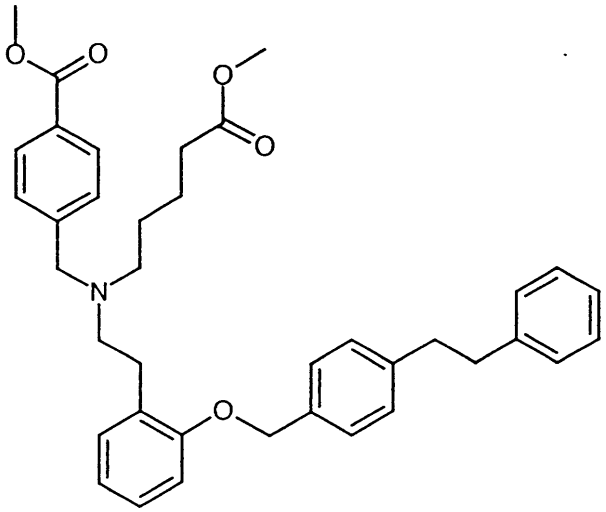
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４－１．６（ｍ，４Ｈ），２．１７（ｔ，２Ｈ），２．４３（ｔ，２Ｈ），２．６（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ，３．５５（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），６．７－７．４（ｍ，１１Ｈ），７．５５（ｔ，４Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ）。

【０２９３】

実施例７：　４－［（（５－メトキシ－５－オキソペンチル）｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチル（方法Ｇにより）

【０２９４】

【化６９】



【０２９５】

１０ｍｌの酢酸エチル中の７８１．８ｍｇ（１．３４ミリモル）の実施例６からの４－（｛（５－メトキシ－５－オキソペンチル）［２－（｛４－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ベンジル｝オキシ）フェネチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル及び８０．０ｍｇの活性炭上の１０％パラジウムを大気圧下で水素化する。１時間後、計算された量の水素が吸収されてしまう。溶液を濾過し、溶媒を減圧下で蒸留する。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、移動相シクロヘキサン／酢酸エチル＝１０：１を用いて精製する。

収量：３０９ｍｇ（理論値の３８．９％）

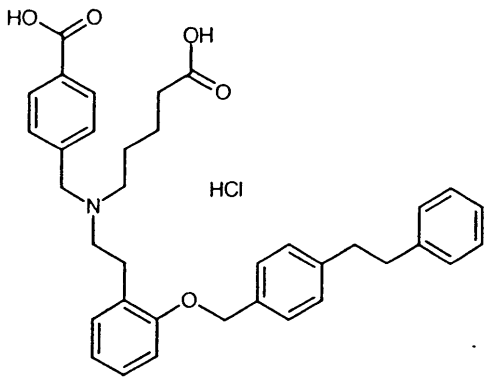
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４２（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｔ，２Ｈ），２．４１（ｔ，２Ｈ），２．５７（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，４Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），６．８－７．４（ｍ，１５Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ）。

【０２９６】

実施例８：　４－［（（４－カルボキシブチル）－｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸塩酸塩（方法Ｅにより）

【０２９７】

【化７０】



【０２９８】

２６２．６０ｍｇ（０．４４２ミリモル）の実施例７からの４－［（（５－メトキシ－５－オキソペンチル）｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸メチルを最初に２ｍｌのジオキサン中に入れ、０．２ｍｌの４５パー

セント濃度ＮａＯＨと混合し、混合物を６０℃で１８時間加熱する。減圧下でジオキサンを蒸留し、残留物を水中に取り上げ、２ＮのＨＣｌを用いてｐＨ４に調整する。得られる沈殿を濾過し、乾燥する。５０ｍｇの生成物を２ｍｌの塩化メチレン及び１ｍｌのメタノールの中に溶解し、混合物をジオキサン中のＨＣｌの４Ｎ溶液の１ｍｌと混合し、室温で１時間撹拌する。溶媒を減圧下で蒸留し、残留物をエーテル／石油エーテルと一緒に撹拌する。

収量：３４．０ｍｇ（理論値の５６．２）の白色の結晶

$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄ$^{4}$－メタノール）：δ＝１．５２（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｔ，２Ｈ），２．９０（ｍ，４Ｈ），３．１５（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｍ，４Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），６．８－７．３（ｍ，１３Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ），８．０５（ｄ，２Ｈ）。

【０２９９】

実施例８ａ：　４－［（（４－カルボキシブチル）－｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸

同じ経路により、しかし最後の段階、すなわちＨＣｌとの反応なしで遊離のカルボン酸を製造した：

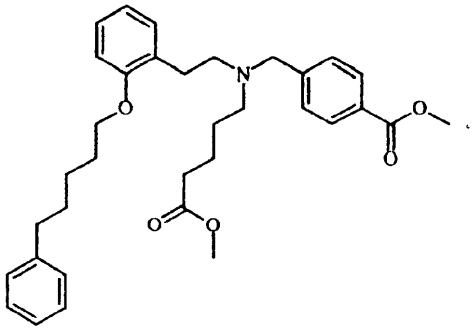
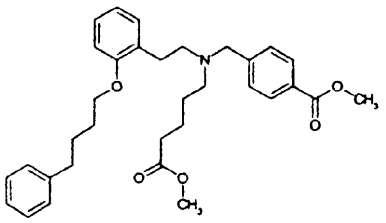
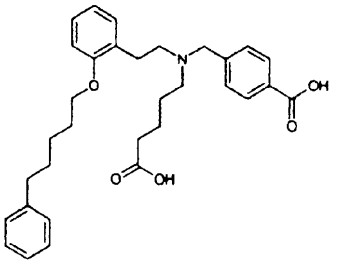
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．４５（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ），２．３０－３．６０（ｍ），５．０８（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｍ，１Ｈ），７．００－７．５０（ｍ，１３Ｈ），１２．５（ｂｓ）。

【０３００】

同様にして以下の化合物を製造することができる：

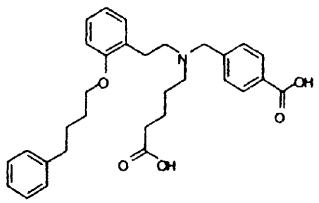
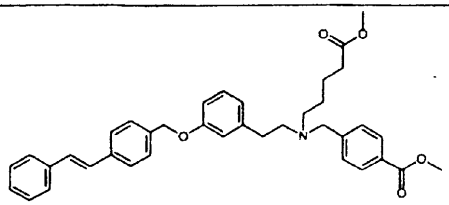
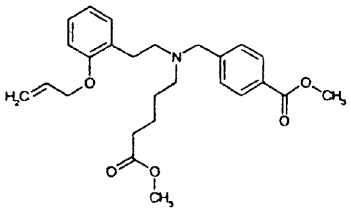
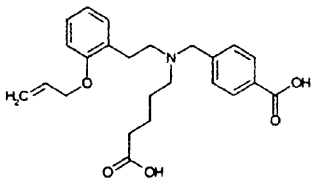
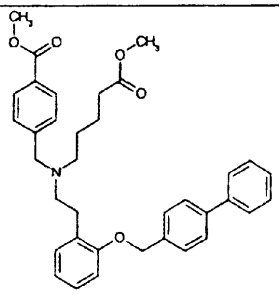
【０３０１】

【表８】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 9<br>(Ｉ及び1-臭化5-ﾌｪﾆﾙﾍﾟﾝﾁﾙから方法Dにより) |  | 2.40(dd), 2.57(m),<br>2.72(m), 3.53(s),<br>3.60(s), 3.82(s), 3.82(s) |
| 10<br>(Ｉ及び1-臭化4-ﾌｪﾆﾙﾌﾞﾁﾙから方法Dにより) |  | 2.41(dd), 2.59(m),<br>2.73(m), 3.54(s),<br>3.63(s), 3.84(s), 3.83(s) |
| 11<br>(9から方法Eにより) |  | 2.45(dd), 2.55(m),<br>2.68(m), 3.62(s),<br>3.85(t), 12.3(br.s) |

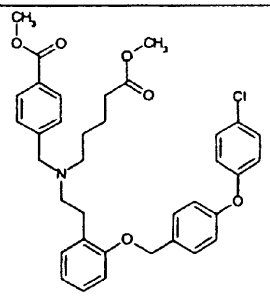
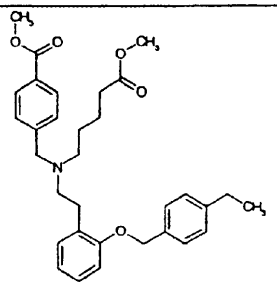
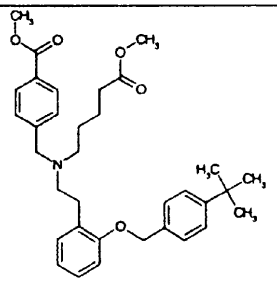
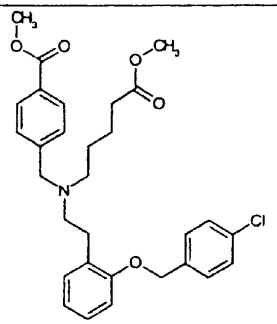
【０３０２】

【表９】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 12<br>(10から<br>方法Eにより) |  | 2.43(dd), 2.57(m),<br>2.66(m), 3.64(s),<br>3.87(t), 12.3(br.s) |
| 13<br>(Ⅲ及び4-<br>(ｸﾛﾛ-ﾒﾁﾙ)<br>ｽﾁﾙﾍﾞﾝから<br>方法Dにより) |  | 592 (M+1), Rt=4.23 |
| 14<br>(Ⅰ及び臭化<br>ｱﾘﾙから<br>方法Dにより) |  | 2.40(dd), 2.57(m),<br>2.72(m), 3.53(s),<br>3.60(s), 3.82(s), 3.89(d) |
| 15<br>(14から<br>方法Eにより) |  | 2.44(dd), 2.56(m),<br>2.65(m), 3.65(s),<br>3.87(d), 12.3(br.s) |
| 16<br>(Ⅰ及び4-(ｸﾛﾛ<br>ﾒﾁﾙ)ﾋﾞﾌｪﾆﾙから<br>方法Dにより) |  | 2.40(dd), 2.57(m),<br>2.72(m), 3.53(s),<br>3.60(s), 3.82(s), 5.08(s) |

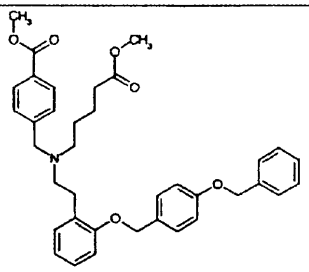
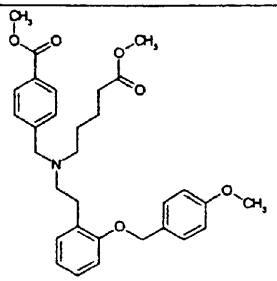
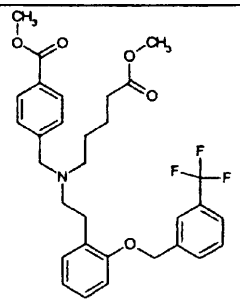
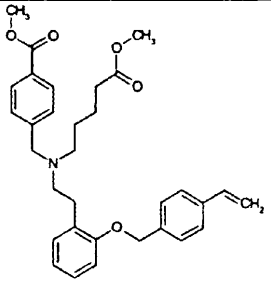
【０３０３】

【表１０】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 17<br>(Ｉ及び塩化4-(4'-ｸﾛﾛ)-ﾌｪﾉｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s) |
| 18<br>(Ｉ及び塩化4-ｴﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s) |
| 19<br>(Ｉ及び塩化4-t-ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s) |
| 20<br>(Ｉ及び塩化4-ｸﾛﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s) |

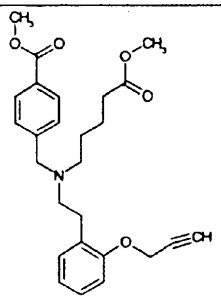
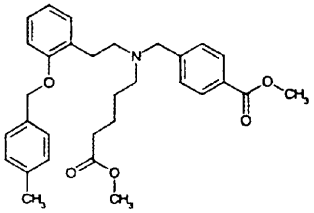
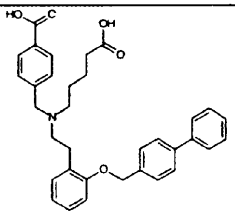
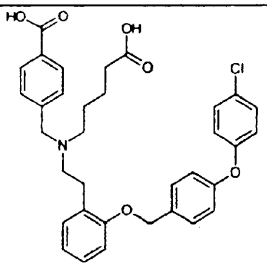
【０３０４】

【表１１】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 21<br>(Ｉ及び塩化4-<br>ﾌｪﾆﾙﾒﾁﾙｵｷｼ<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 2.44(dd), 2.58(m),<br>2.69(m), 3.55(s),<br>3.64(s), 3.83(s), 5.06(s) |
| 22<br>(Ｉ及び塩化4-<br>ﾒﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 2.39(dd), 2.59(m),<br>2.70(m), 3.55(s),<br>3.62(s), 3.84(s), 5.10(s) |
| 23<br>(Ｉ及び塩化3-<br>ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 2.42(dd), 2.59(m),<br>2.73(m), 3.54(s),<br>3.62(s), 3.84(s), 5.10(s) |
| 24<br>(Ｉ及び塩化4-<br>ｱﾘﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 2.41(dd), 2.55(m),<br>2.70(m), 3.55(s),<br>3.62(s), 3.84(s), 5.08(s) |

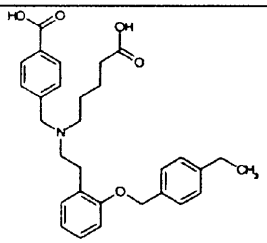
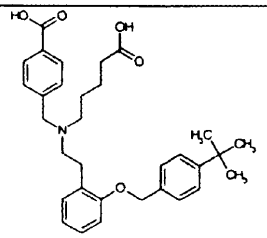
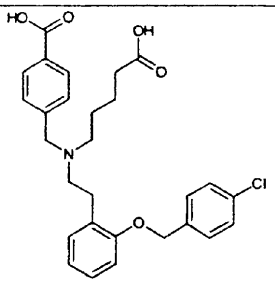
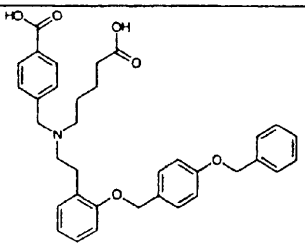
【０３０５】

【表１２】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 25<br>(Ｉ及び3-ﾌﾞﾛﾓ-1-ﾌﾟﾛﾋﾟﾝから方法Dにより) |  | 2.40(dd), 2.57(m),<br>2.72(m), 3.53(s),<br>3.60(s), 3.82(s), 3.91(d) |
| 26<br>(Ｉ及び塩化4-ﾒﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 2.40(dd), 2.57(m),<br>2.72(m), 3.53(s),<br>3.60(s), 3.82(s), 5.08(s) |
| 27<br>(16から方法Eにより) |  | 2.37(dd), 2.58(m),<br>2.72(m), 3.61(s),<br>5.12(s), 12.3(br.s) |
| 28<br>(17から方法Eにより) |  | 2.43(dd), 2.61(m),<br>2.75(m), 3.61(s),<br>5.03(s), 12.3(br.s) |

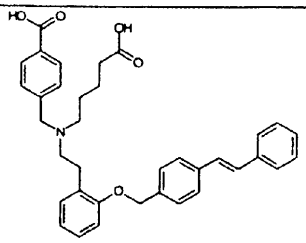
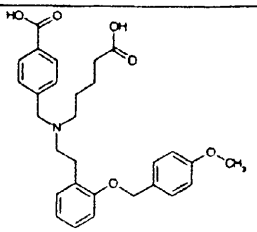
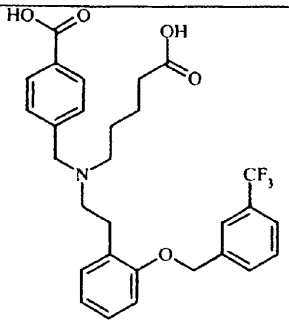
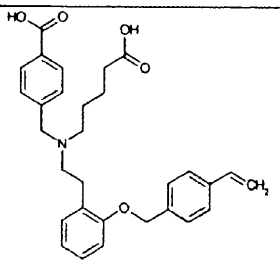
【０３０６】

【表１３】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 29<br>(18から<br>方法Eにより) |  | 2.40(dd), 2.62(m),<br>2.72(m), 3.63(s),<br>5.05(s), 12.3(br.s) |
| 30<br>(19から<br>方法Eにより) |  | 2.37(dd), 2.58(m),<br>2.72(m), 3.61(s),<br>5.12(s), 12.3(br.s) |
| 31<br>(20から<br>方法Eにより) |  | 2.43(dd), 2.61(m),<br>2.75(m), 3.61(s),<br>5.03(s), 12.3(br.s) |
| 32<br>(21から<br>方法Eにより) |  | 2.43(dd), 2.61(m),<br>2.75(m), 3.61(s),<br>5.03(s), 12.3(br.s) |

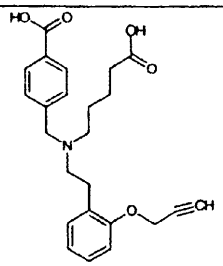
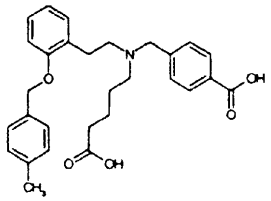
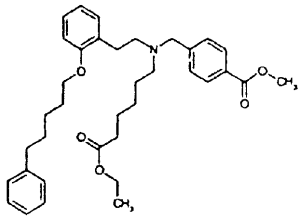
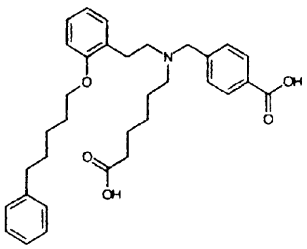
【０３０７】

【表１４】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 33<br>(6から<br>方法Eにより) |  | 2.37(dd), 2.58(m),<br>2.72(m), 3.61(s),<br>5.12(s), 12.3(br.s) |
| 34<br>(22から<br>方法Eにより) |  | 2.43(dd), 2.61(m),<br>2.75(m), 3.61(s),<br>5.03(s), 12.3(br.s) |
| 35<br>(23から<br>方法Eにより) |  | 2.37(dd), 2.58(m),<br>2.72(m), 3.61(s), 5.12(s) |
| 36<br>(24から<br>方法Eにより) |  | 2.43(dd), 2.61(m),<br>2.75(m), 3.61(s),<br>5.03(s), 12.3(br.s) |

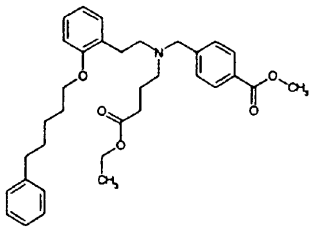
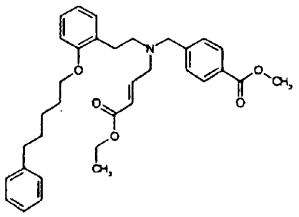
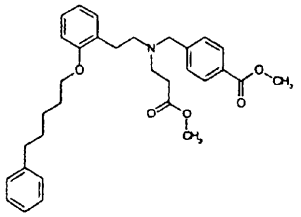
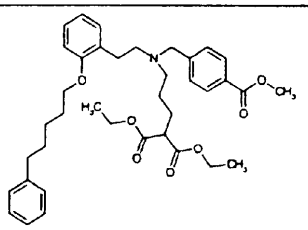
【０３０８】

【表１５】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 37<br>(25から<br>方法Eにより) |  | 2.44(dd), 2.56(m),<br>2.65(m), 3.65(s),<br>3.90(d), 12.3(br.s) |
| 38<br>(26から<br>方法Eにより) |  | 2.37(dd), 2.58(m),<br>2.72(m), 3.61(s),<br>5.12(s), 12.3(br.s) |
| 39<br>(V及び6-ﾌﾞﾛﾓﾍｷｻﾝ酸ｴﾁﾙ<br>から<br>方法Aにより) |  | 1.00-1.20 (m), 1.30-1.60 (m), 2.20 (t), 2.30-2.70 (m), 3.60 (s), 3.80 (m), 4.00 (q), 6.80 (m), 7.00-7.30 (m), 7.40 (d), 7.90 (d) |
| 40<br>(39から<br>方法Eにより) |  | 1.22 (m), 1.40 (m), 1.60 (m), 2.15 (t), 2.40-2.60 (m), 2.70 (m), 3.65 (s), 3.86 (t), 6.75-6.9 (m), 7.0-7.3 (m), 7.35 (d), 7.90 (d), 12.30 (bs). |

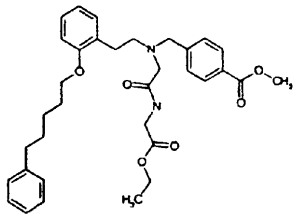
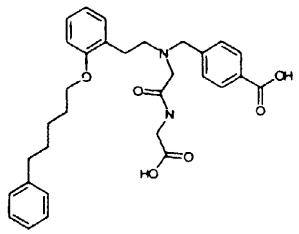
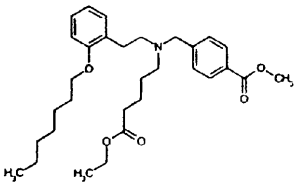
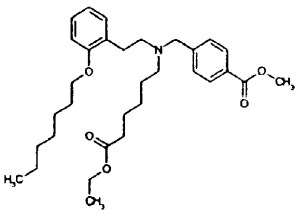
【０３０９】

【表１６】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 41<br>(V及び4-ﾌﾞﾛﾓﾌﾞﾀﾝ酸ｴﾁﾙから<br>方法Aにより) |  | 546 (M+1), Rt=4.01 |
| 42<br>(V及び4-ﾌﾞﾛﾓ-2-ﾌﾞﾃﾝ酸ｴﾁﾙから<br>方法Aにより) |  | 544 (M+1), Rt=4.12 |
| 43<br>(V及び3-ﾌﾞﾛﾓ-ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ酸ｴﾁﾙから<br>方法Aにより) |  | 518(M+1), Rt=4.27 |
| 44<br>(V及び2-(3-ﾌﾞﾛﾓ-ﾌﾟﾛﾋﾟﾙ)ﾏﾛﾝ酸ｼﾞｴﾁﾙから<br>方法Aにより) |  | 518(M+1), Rt=4.25 |

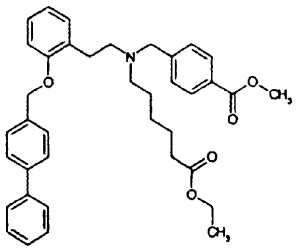
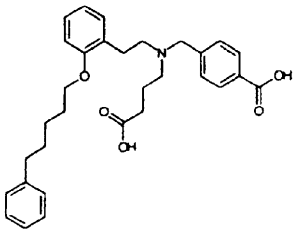
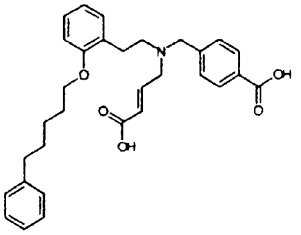
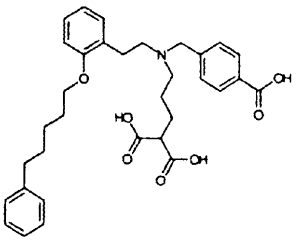
【０３１０】

【表１７】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 45<br>(V及びN-ｴﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙﾒﾁﾙ)-2-ｸﾛﾛｱｾﾄｱﾐﾄﾞから方法Aにより) |  | 575(M+1), Rt=4.34 |
| 46<br>(45から方法Eにより) |  | 1.35 (m), 1.60 (m), 2.45 (s), 2.60 (m), 2.75 (m), 3.15 (s), 3.75 (s), 3.85 (t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1 (m), 7.3 (d), 7.45 (d), 7.85 (d) |
| 47<br>(VI及び5-ﾌﾞﾛﾓﾍﾟﾝﾀﾝ酸ｴﾁﾙから方法Aにより) |  | 1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d) |
| 48<br>(VI及び6-ﾌﾞﾛﾓﾍｷｻﾝ酸ｴﾁﾙから方法Aにより) |  | 1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d) |

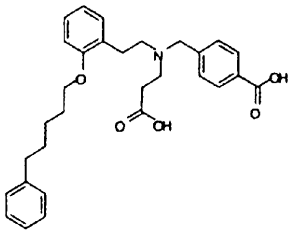
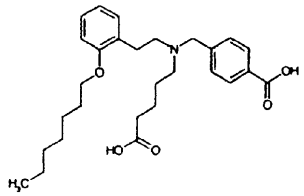
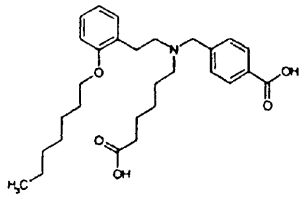
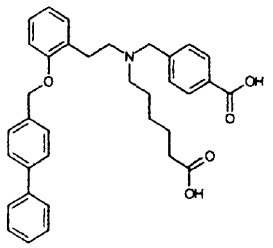
【０３１１】

【表１８】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 49<br>(Ⅶ及び6-ﾌﾞﾛﾓﾍｷｻﾝ酸ｴﾁﾙから方法Aにより) |  | 1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d) |
| 50<br>(41から方法Eにより) |  | 504 (M+1), Rt=3.30 |
| 51<br>(42から方法Eにより) |  | 502 (M+1), Rt=3.34 |
| 52<br>(44から方法Eにより) |  | 562 (M+1), Rt=3.31 |

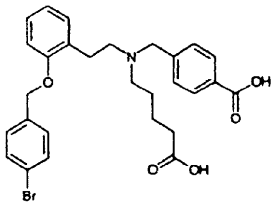
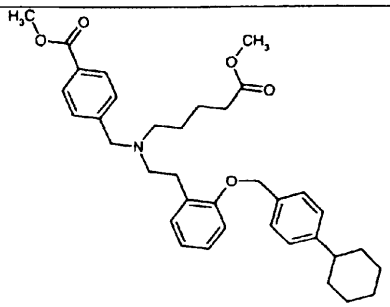
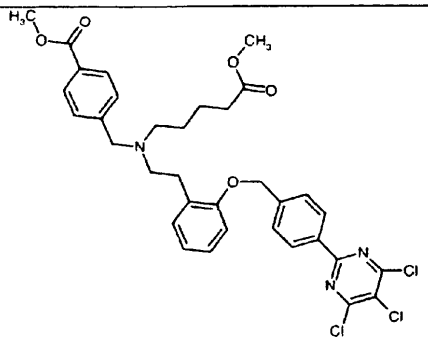
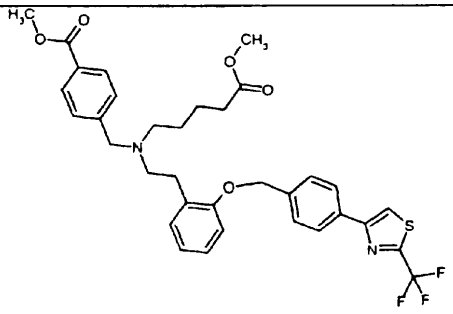
【０３１２】

【表１９】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 53 (43から 方法Eにより) |  | 490 (M+1), Rt=3.34 |
| 54 (47から 方法Eにより) |  | 1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S) |
| 55 (48から 方法Eにより) |  | 1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S) |
| 56 (49から 方法Eにより) |  | 1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s) |

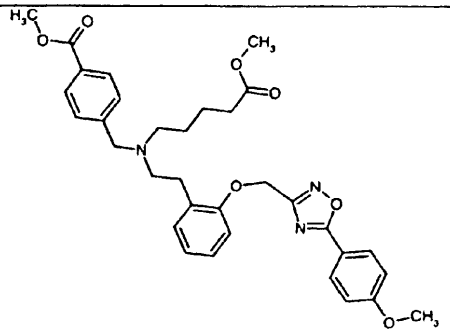
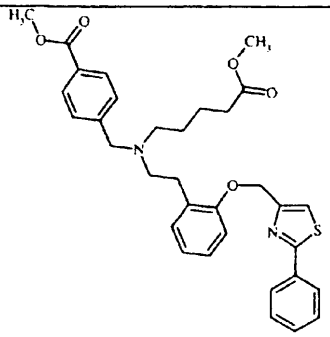
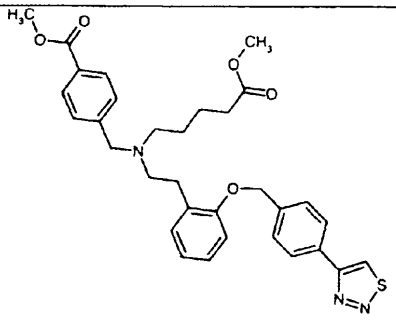
【０３１３】

【表２０】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ.選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[ 分 ])[2] |
|---|---|---|
| 57<br>(4から<br>方法Eにより) |  | 1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s) |
| 58<br>(I及び塩化4-<br>ｼｸﾛﾍｷｼﾙ<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 572 (M+1), Rt=3.43 |
| 59<br>(I及び塩化4-<br>(4,5,6-ﾄﾘｸﾛﾛ-<br>ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ-2-ｲﾙ)<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 670 (M+1), Rt=3.39 |
| 60<br>(I及び塩化4-<br>(2-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ<br>ﾁｱｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 641 (M+1), Rt=3.79 |

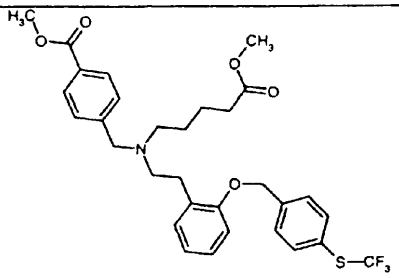
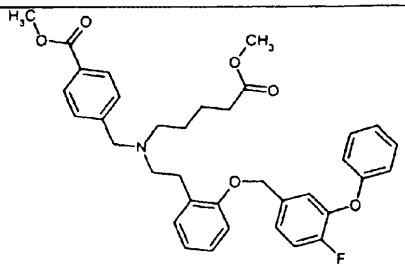
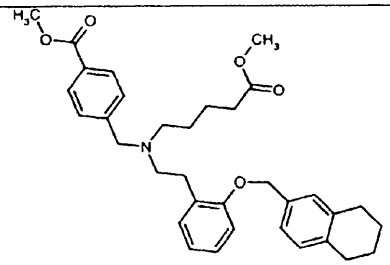
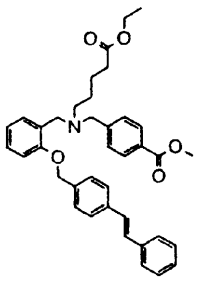
【０３１４】

【表２１】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 61<br>(Ｉ及び5-(4-ﾒﾄｷｼﾌｪﾆﾙ)-3-ｸﾛﾛﾒﾁﾙ1,2,4-ｵｷｻｼﾞｱｿﾞｰﾙから方法Dにより) |  | 588 (M+1), Rt=3.45 |
| 62<br>(Ｉ及び2-ﾌｪﾆﾙ-4-ｸﾛﾛﾒﾁﾙ-ﾁｱｿﾞｰﾙから方法Dにより) |  | 573 (M+1), Rt=3.51 |
| 63<br>(I及び塩化4-1,2,3-ﾁｱｼﾞｱｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 574 (M+1), Rt=3.40 |

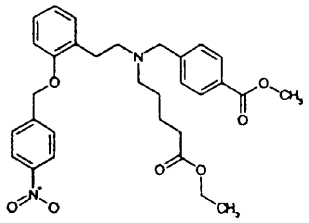
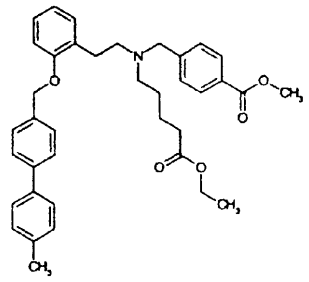
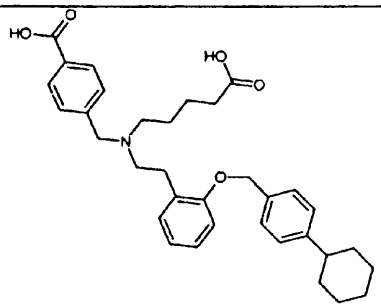
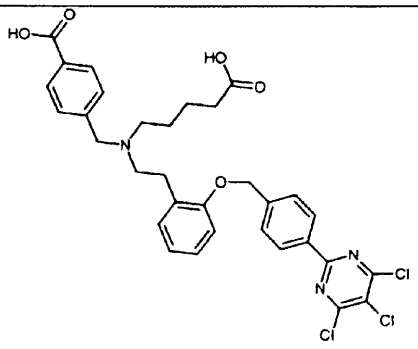
【０３１５】

【表２２】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 64<br>(Ｉ及び塩化4-<br>ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ<br>-ﾒﾙｶﾌﾟﾁﾙ-<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 590 (M+1), Rt=3.74 |
| 65<br>(Ｉ及び塩化4-<br>ﾌﾙｵﾛ-3-ﾌｪﾉｷｼ<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 600 (M+1), Rt=3.72 |
| 66<br>(Ｉ及び2-<br>ｸﾛﾛﾒﾁﾙ-<br>5,6,7,8-<br>ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾅﾌﾀﾚﾝ<br>から<br>方法Dにより) |  | 544 (M+1), Rt=3.74 |
| 67<br>(Ⅱ及び(4-ｸﾛﾛ-<br>ﾒﾁﾙ)ｽﾁﾙﾍﾞﾝ<br>から<br>方法Dにより) |  | 592 (M+1), Rt=3.70 |

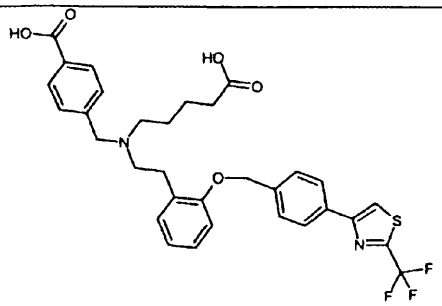
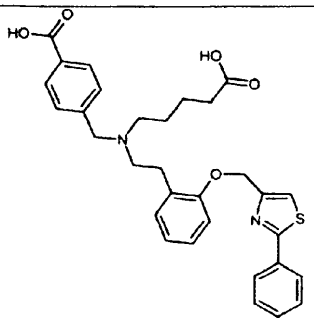
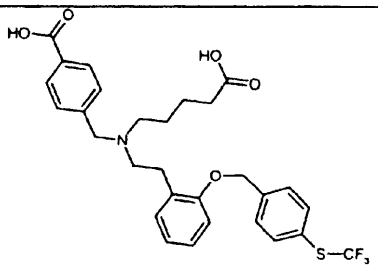
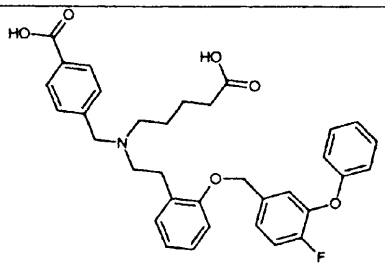
【０３１６】

【表２３】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 68 (Ｉ及び塩化4-ﾆﾄﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙから 方法Dにより) |  | 1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d) |
| 69 (4及び4-ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から 方法Fにより) |  | 594 (M+1), Rt=3.39 |
| 70 (58から 方法Eにより) |  | 544 (M+1), Rt=3.62 |
| 71 (59から 方法Eにより) |  | 643 (M+1), Rt=3.30 |

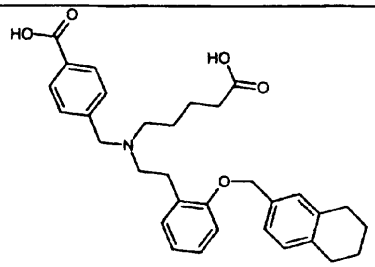
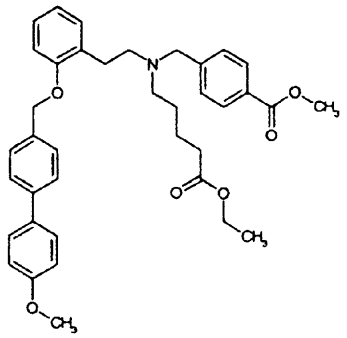
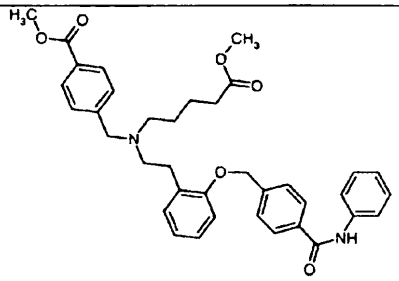
【０３１７】

【表２４】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 72<br>(60から<br>方法Eにより) |  | 612 (M+1), Rt=3.47 |
| 73<br>(62から<br>方法Eにより) |  | 545 (M+1), Rt=3.18 |
| 74<br>(64から<br>方法Eにより) |  | 562 (M+1), Rt=3.39 |
| 75<br>(65から<br>方法Eにより) |  | 572 (M+1), Rt=3.40 |

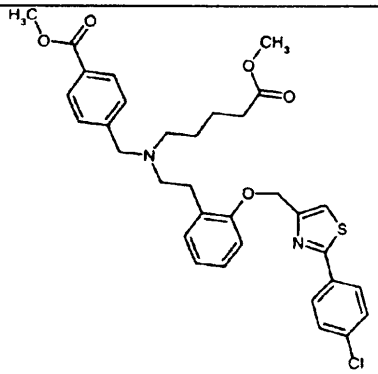
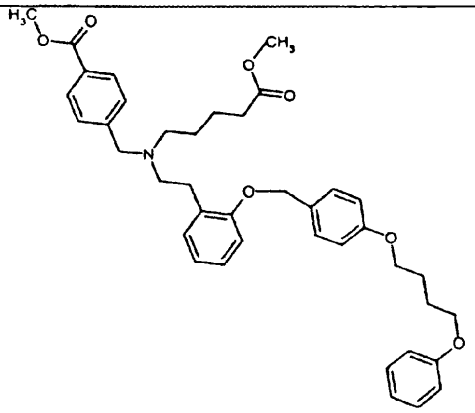
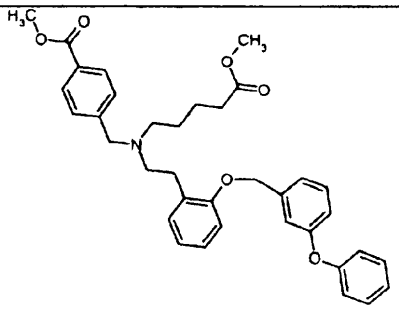
【０３１８】

【表２５】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 76<br>(66から<br>方法Eにより) |  | 516 (M+1), Rt=3.38 |
| 77<br>(4及び4-ﾒﾄｷｼﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸<br>から<br>方法Fにより) |  | 610 (M+1), Rt=3.41 |
| 78<br>(Ｉ及び塩化4-<br>ﾌｪﾆﾙｱﾐﾉ<br>ｶﾙﾎﾞﾆﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ<br>方法Dにより) |  | 609 (M+1), Rt=3.39 |

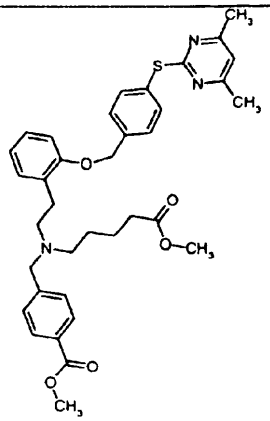
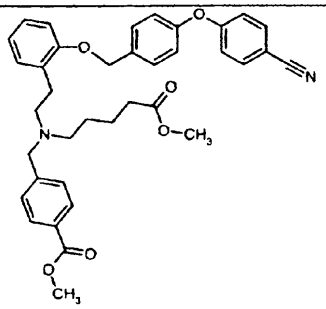
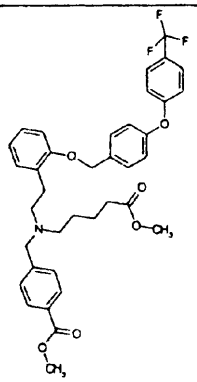
【０３１９】

【表２６】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 79<br>(I及び2-(4-ｸﾛﾛ-ﾌｪﾆﾙ)-4-ｸﾛﾛﾒﾁﾙ<br>ﾁｱｿﾞｰﾙから<br>方法Dにより) |  | 608 (M+1), Rt=3.43 |
| 80<br>(I及び塩化4-ﾌｪﾉｷｼﾌﾟﾁﾙｵｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 654 (M+1), Rt=3.45 |
| 81<br>(I及び塩化3-ﾌｪﾉｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙ<br>から<br>方法Dにより) |  | 582 (M+1), Rt=3.34 |

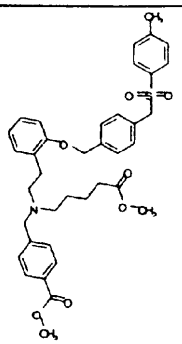
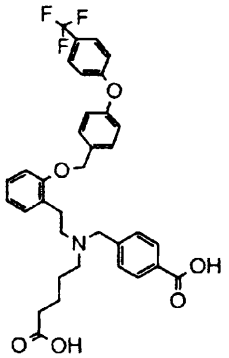
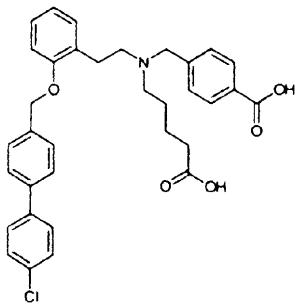
【０３２０】

【表２７】

| 実施例 | 構造 | 物理データ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 82<br>(I及び塩化4-(4,6-ジクロロ-ピリミジン-2-イル)-メルカプトベンジルから<br>方法Dにより) |  | 628 (M+1), Rt= 3.19 |
| 83<br>(I及び塩化4-(4-シアノフェノキシ)-ベンジルから<br>方法Dにより) |  | 607 (M+1), Rt=3.22 |
| 84<br>(I及び塩化4-(4-トリフルオロメチルフェノキシベンジルから<br>方法Dにより) |  | 650 (M+1), Rt= 4.01 |

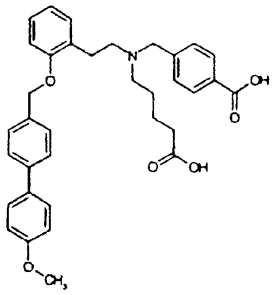
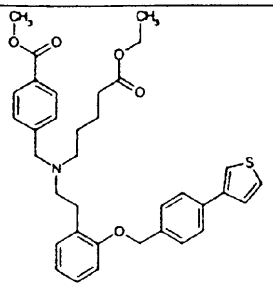
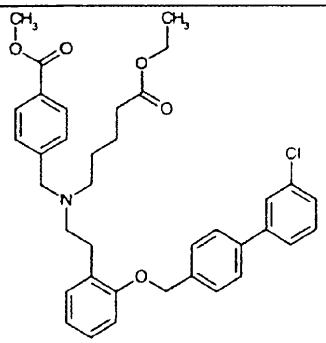
【０３２１】

【表２８】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 85<br>(Ｉ及び臭化4-<br>(4-ﾄﾘﾙ-ｽﾙﾎﾆﾙ-<br>ﾒﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 658 (M+1), Rt= 3.85 |
| 86<br>(84から<br>方法Eにより) |  | 622 (M+1), Rt= 3.62 |
| 87<br>(5から<br>方法Eにより) |  | 1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s) |

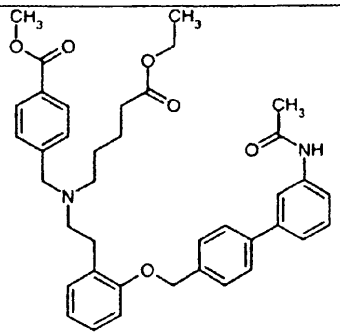
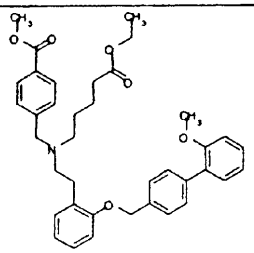
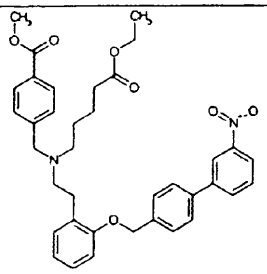
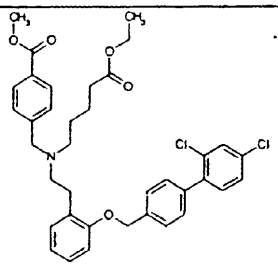
【０３２２】

【表２９】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおける δ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間 [分])[2] |
|---|---|---|
| 88 (77から 方法Eにより) |  | 1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s) |
| 89 (4及び3-ﾁｵﾌｪﾝ-ﾎﾞﾛﾝ酸から 方法Fにより) |  | 586 (M+1), Rt=4.21 |
| 90 (4及び3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ ﾎﾞﾛﾝ酸から 方法Fにより) |  | 615 (M+1), Rt= 4.19 |

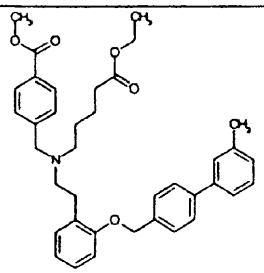
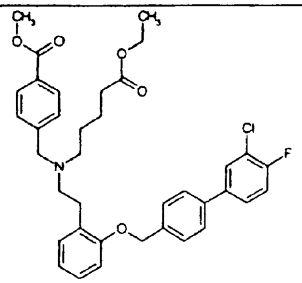
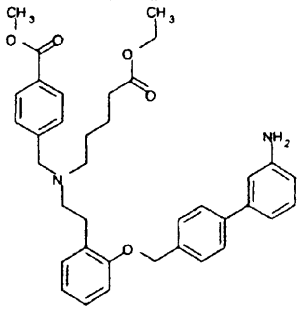
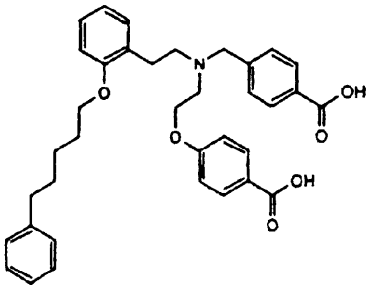
【０３２３】

【表３０】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 91<br>(4及び3-メチルカルボニルアミノフェニル-ボロン酸から方法Fにより) |  | 637 (M+1), Rt= 4.30 |
| 92<br>(4及び2-メトキシフェニルボロン酸から方法Fにより) |  | 610 (M+1), Rt= 4.25 |
| 93<br>(4及び3-ニトロフェニルボロン酸から方法Fにより) |  | 625 (M+1), Rt= 4.19 |
| 94<br>(4及び2,4-ジクロロフェニル-ボロン酸から方法Fにより) |  | 649 (M+1), Rt= 4.25 |

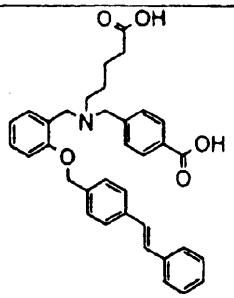
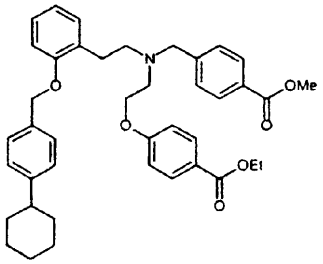
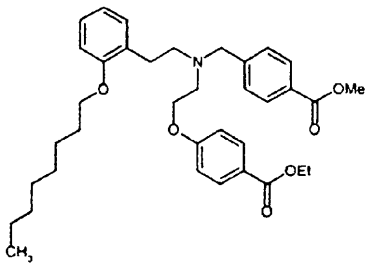
【０３２４】

【表３１】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 95<br>(4及び3-ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から方法Fにより) |  | 594 (M+1), Rt= 4.33 |
| 96<br>(4及び3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から方法Fにより) |  | 633 (M+1), Rt= 4.23 |
| 97<br>(4及び3-ｱﾐﾉﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から方法Fにより) |  | 595 (M+1), Rt= 3.23 |
| 98<br>(V及び4-(2-ﾌﾞﾛﾓ-ｴﾁﾙｵｷｼ安息香酸ﾒﾁﾙから方法A及びEにより) |  | 582 (M+1), Rt=3.45 |

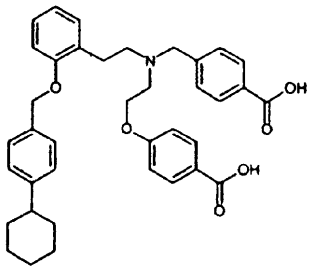
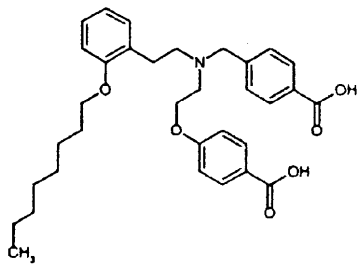
【０３２５】

【表３２】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 99<br>(67から<br>方法Eにより) |  | 550 (M+1), Rt= 3.38 |
| 100<br>(IX及び塩化4-<br>ｼｸﾛﾍｷｼﾙ-<br>ﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m, 4H). |
| 101<br>(IX及び<br>塩化ｵｸﾁﾙから<br>方法Dにより) |  | 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). |

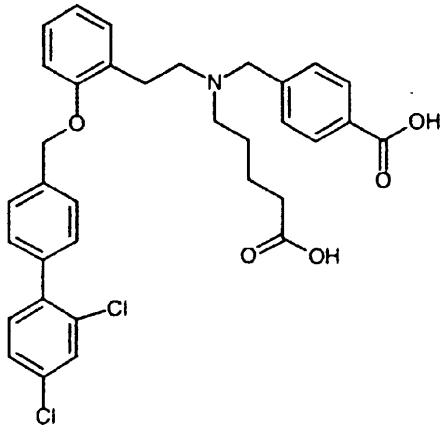
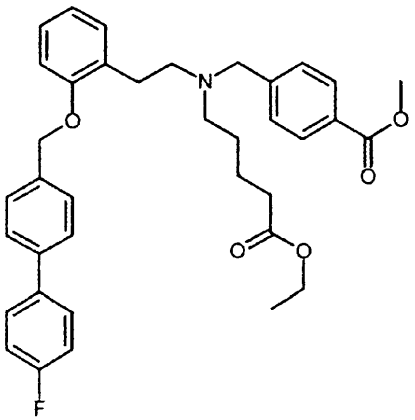
【０３２６】

【表３３】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 102<br>(100から<br>方法Eにより) |  | 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H). |
| 103<br>(101から<br>方法Eにより) |  | 0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H). |

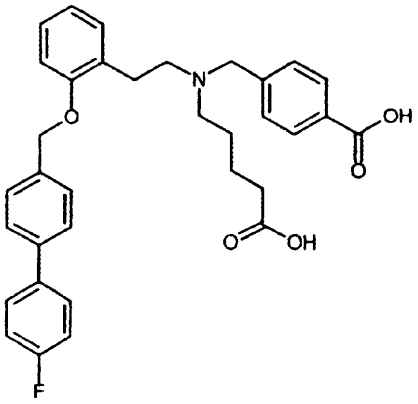
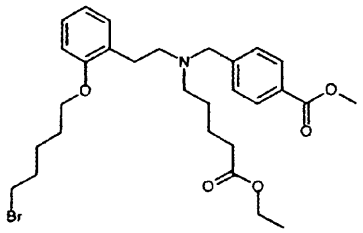
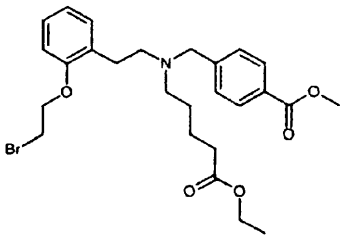
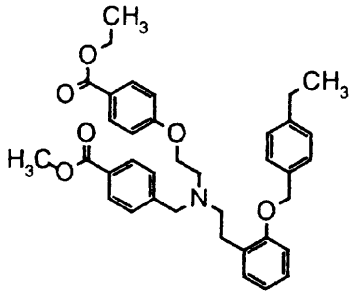
【０３２７】

【表３４】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 104<br>(94から<br>方法Eにより) |  | 2.37(dd),2.58(m),<br>2.72(m), 3.61(s),<br>5.12(s), 12.3(br.s) |
| 105<br>(4及び4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Fにより) |  | 1.1 (m), 1.4 (m), 2.15<br>(t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8<br>(m), 3.63 (s), 3.80 (s),<br>4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t),<br>7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m),<br>7.9 (d) |

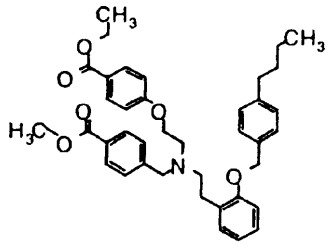
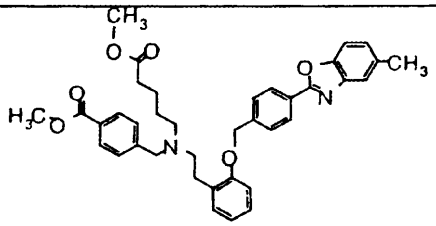
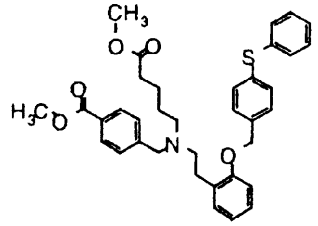
【０３２８】

【表３５】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 106<br>(105から<br>方法Eにより) |  | 555 (M+1), Rt=3.32 |
| 107<br>(I及び1,5-ｼﾞﾌﾞﾛﾓﾍﾟﾝﾀﾝから<br>方法Dにより) |  | 561 (M+1), Rt=3.53 |
| 108<br>(I及び1,2-ｼﾞﾌﾞﾛﾓｴﾀﾝから<br>方法Dにより) |  | 519 (M+1), Rt=3.65 |
| 109<br>(IX及び塩化4-ｴﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). |

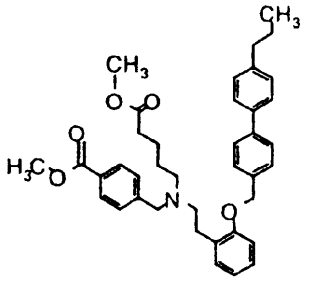
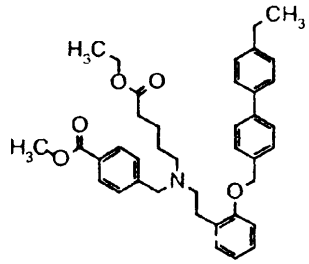
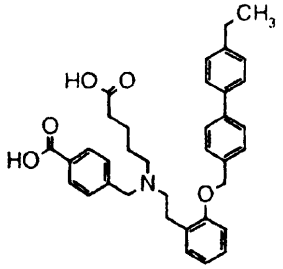
【０３２９】

【表３６】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 110<br>(Ｉ Ｘ及び塩化4-ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). |
| 111<br>(Ｉ 及び2-[4-(ｸﾛﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-5-ﾒﾁﾙ-1,3-ﾍﾞﾝｽﾞｵｷｻｿﾞｰﾙから方法Dにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 9H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |
| 112<br>(Ｉ 及び塩化4-ﾌｪﾆﾙﾁｵﾍﾞﾝｼﾞﾙから方法Dにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.90 (d, 2H) |

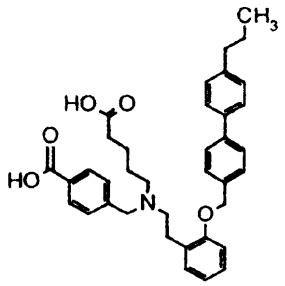
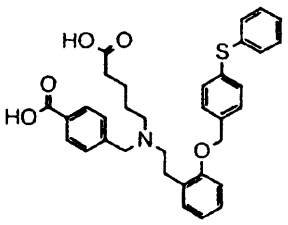
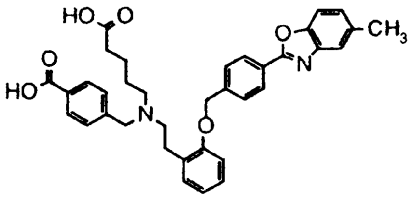
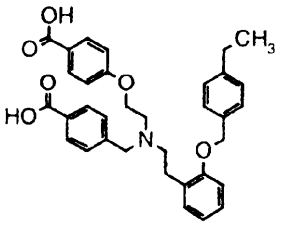
【０３３０】

【表３７】

| 実施例 | 構造 | 物理データ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 113<br>(X及び4-(クロロメチル)-4'-プロピル-1,1'-ビフェニルから方法Dにより) |  | 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m,4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) |
| 114<br>(I及び4-(クロロメチル)-4'-プロピル-1,1'-ビフェニルから方法Dにより) |  | 1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) |
| 115<br>(114から方法Eにより) |  | 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H) |

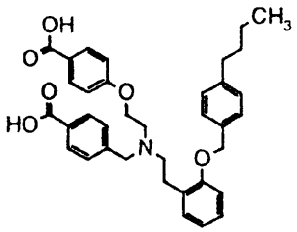
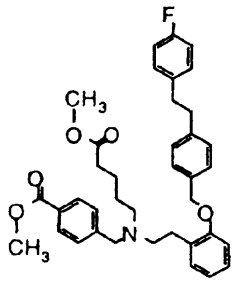
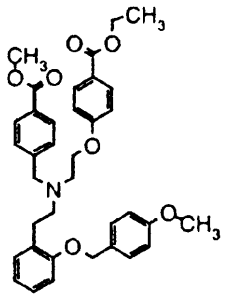
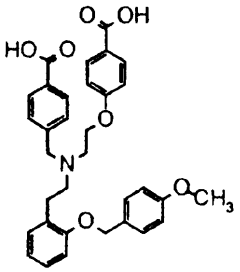
【０３３１】

【表３８】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 116<br>(113から<br>方法Eにより) |  | 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) |
| 117<br>(112から<br>方法Eにより) |  | 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 17H) |
| 118<br>(111から<br>方法Eにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |
| 119<br>(109から<br>方法Eにより) |  | 1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H). |

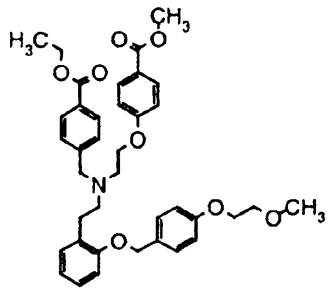
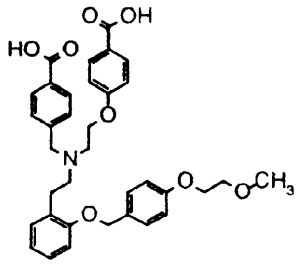
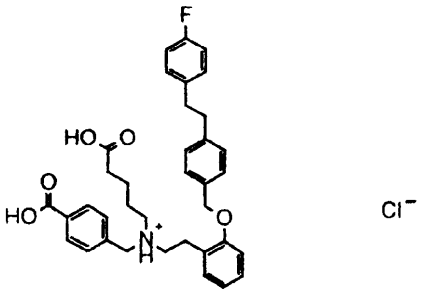
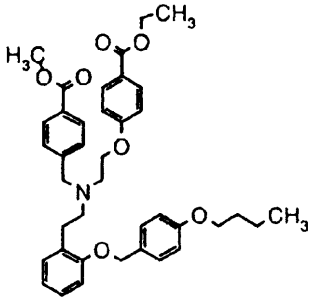
【０３３２】

【表３９】

| 実施例 | 構造 | 物理データ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 120<br>(110から<br>方法Eにより) |  | 1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H). |
| 121<br>(I及び1-(クロロメチル)-4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-ベンゼンから<br>方法Dにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) |
| 122<br>(IX及び塩化4-メトキシベンジルから<br>方法Dにより) |  | 1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |
| 123<br>(122から<br>方法Eにより) |  | 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |

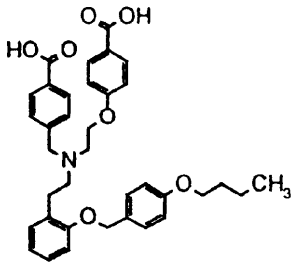
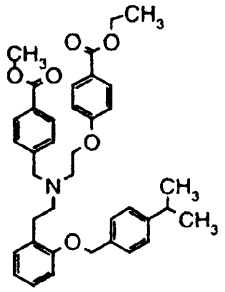
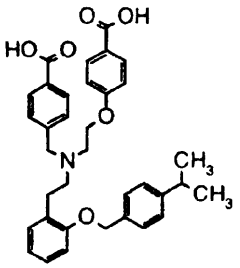
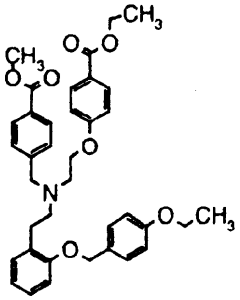
【０３３３】

【表４０】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 124<br>(IX及び塩化4-ﾒﾄｷｼｴﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |
| 125<br>(124から<br>方法Eにより) |  | 3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |
| 126<br>(121から<br>方法Eにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.20 (m, 10H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) |
| 127<br>(IX及び塩化4-ﾌﾞﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.50 (m, 10H), 2.90 (m, 6H), 3.95 (m, 9H), 4.30 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |

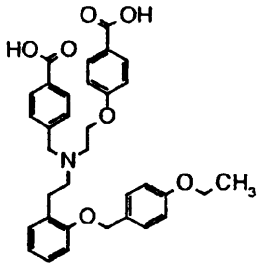
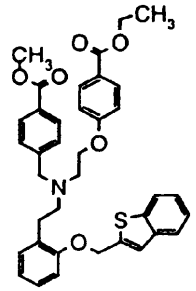
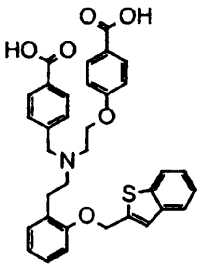
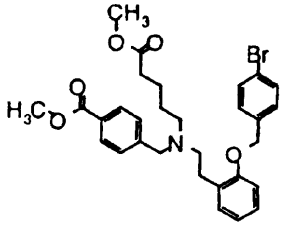
【０３３４】

【表４１】

| 実施例 | 構造 | 物理データ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 128<br>(127から<br>方法Eにより) |  | 1.20 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |
| 129<br>(IX及び塩化4-イソプロピルベンジルから<br>方法Dにより) |  | 1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). |
| 130<br>(129から<br>方法Eにより) |  | 1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H). |
| 131<br>(IX及び塩化4-エトキシベンジルから<br>方法Dにより) |  | 1.40 (m, 6H), 2.70 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). |

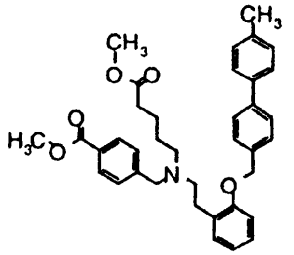
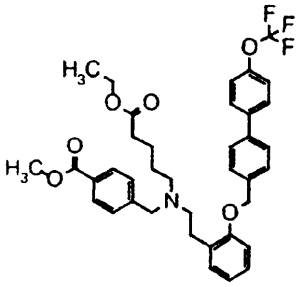
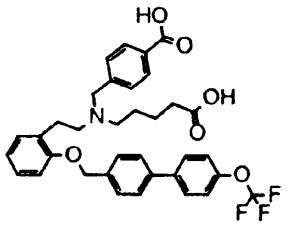
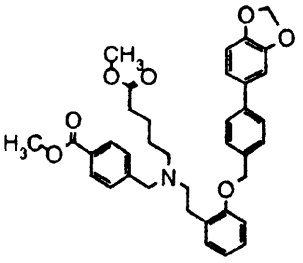
【０３３５】

【表４２】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 132<br>(131から<br>方法Eにより) |  | 1.30 (m, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H). |
| 133<br>(X及び2-<br>(ｸﾛﾛﾒﾁﾙ)-<br>1-ﾍﾞﾝｿﾞﾁｵﾌｪﾝ<br>から<br>方法Dにより) |  | 624 (M+1) |
| 134<br>(133から<br>方法Eにより) |  | 582 (M+1) |
| 135<br>(X及び臭化4-<br>ﾌﾞﾛﾓﾍﾞﾝｼﾞﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 2H) |

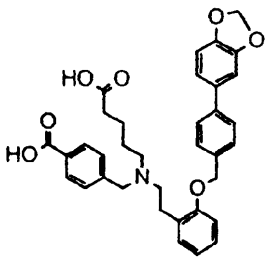
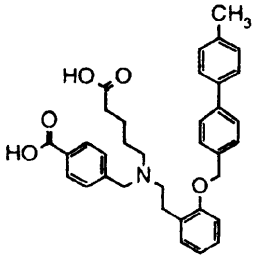
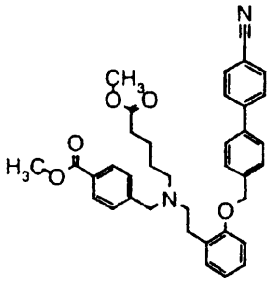
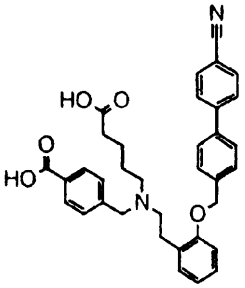
【０３３６】

【表４３】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 136<br>(135及び4-ﾒﾁﾙ<br>ﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Fにより) |  | 580 (M+1) |
| 137<br>(Ｉ及び4-<br>(ｸﾛﾛﾒﾁﾙ)-<br>4'-ﾄﾘﾌﾙｵﾛ<br>ﾒﾄｷｼﾌｪﾆﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) |
| 138<br>(137から<br>方法Eにより) |  | 1.70 (m, 4H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) |
| 139<br>(135及び1,3-<br>ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｵｷｿｰﾙ-<br>5-ｲﾙ-ﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Fにより) |  | 610 (M+1), Rt=3.51[3] |

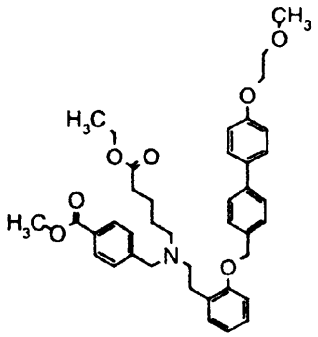
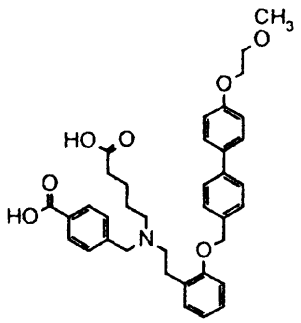
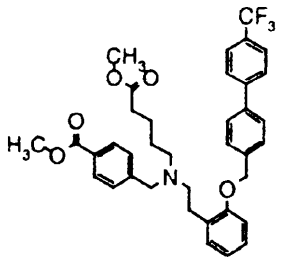
【０３３７】

【表４４】

| 実施例 | 構造 | 物理データ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 140<br>(139から<br>方法Eにより) |  | 582 (M+1) |
| 141<br>(136から<br>方法Eにより) |  | 552 (M+1) |
| 142<br>(135及び4-<br>シアノベンジル<br>ボロン酸から<br>方法Fにより) |  | 591 (M+1), Rt=3.42 [3] |
| 143<br>(142から<br>方法Eにより) |  | 563 (M+1) |

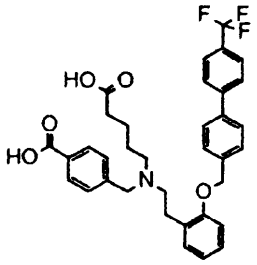
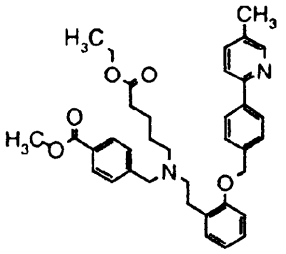
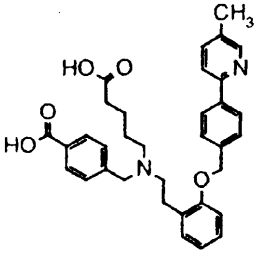
【０３３８】

【表４５】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間 [分])[2] |
|---|---|---|
| 144 (I及び4-(クロロメチル)-4'-メトキシ-エトキシトキシ-フェニルから 方法Dにより) |  | 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-8.00 (m, 16H) |
| 145 (144から 方法Eにより) |  | 1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 11H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H) |
| 146 (135及び4-トリフルオロメチルボロン酸から 方法Fにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) |

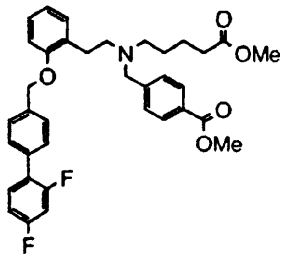
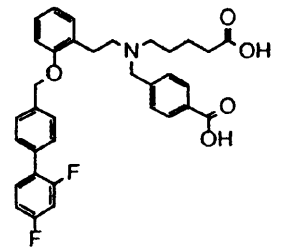
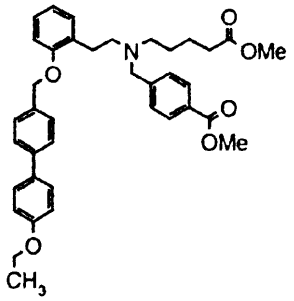
【０３３９】

【表４６】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 147<br>(146から<br>方法Eにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H) |
| 148<br>(I及び2-[4-<br>(クロロ-メチル)フェニル]<br>-5-メチルピリジン<br>から<br>方法Dにより) |  | 1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (m, 4H), 8.50 (m, 1H) |
| 149<br>(148から<br>方法Eにより) |  | 553 (M+1), Rt=2.29 |

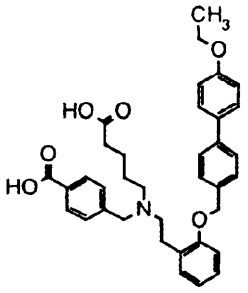
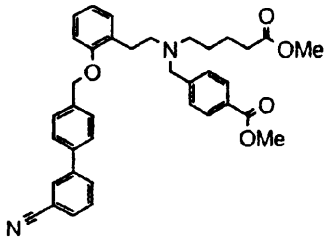
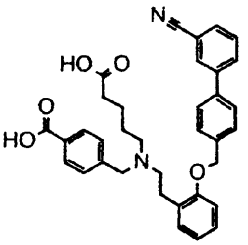
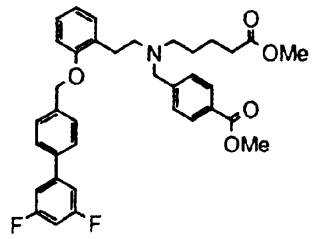
【０３４０】

【表４７】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 150<br>(135及び2,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛ-ﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Dにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H) |
| 151<br>(150から<br>方法Eにより) |  | 574 (M+1), Rt=3.24 |
| 152<br>(135及び4-ｴﾄｷｼﾌｪﾆﾙ-ﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Fにより) |  | 1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H) |

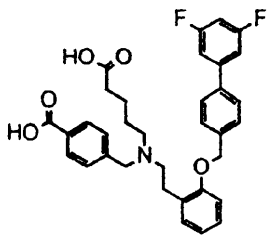
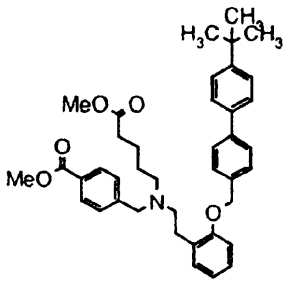
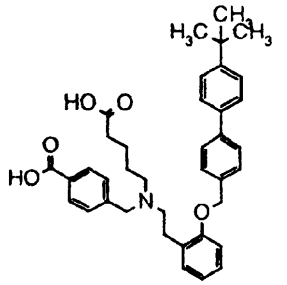
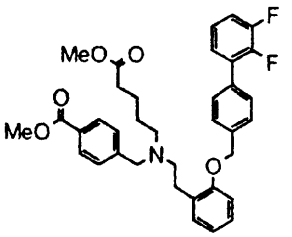
【０３４１】

【表４８】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 153 (152から 方法Eにより) |  | 1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 3.40 (m), 4.10 (q, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H) |
| 154 (135及び3-ｼｱﾉﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から 方法Fにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H) |
| 155 (154から 方法Eにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H) |
| 156 (135及び3,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸から 方法Fにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H) |

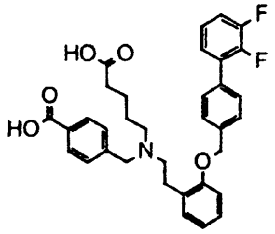
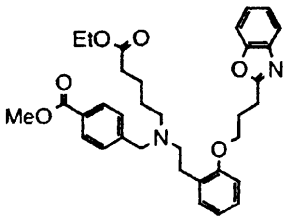
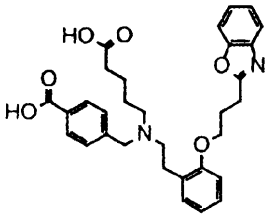
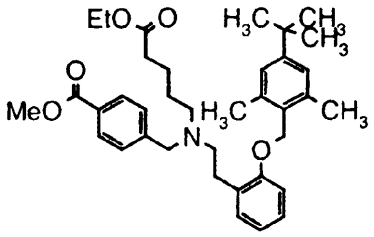
【０３４２】

【表４９】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 157<br>(156から<br>方法Eにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H) |
| 158<br>(135及び4-tert-ﾌﾞﾁﾙﾌｪﾆﾙ<br>ﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Fにより) |  | 1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H) |
| 159<br>(158から<br>方法Eにより) |  | 1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H) |
| 160<br>(135及び2,3-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ<br>ﾎﾞﾛﾝ酸から<br>方法Fにより) |  | 602 (M+1), Rt=3.56 [3] |

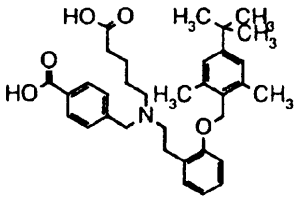
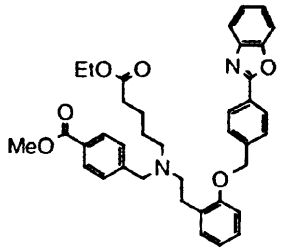
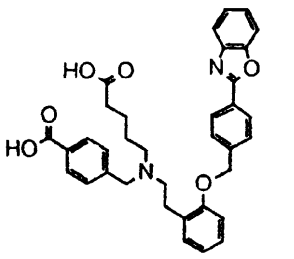
【０３４３】

【表５０】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 161<br>(160から<br>方法Eにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.00-3.50 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H) |
| 162<br>(X及び2-(3-ｸﾛﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ)-1,3-ﾍﾞﾝｽﾞｵｷｻｿﾞｰﾙ<br>から<br>方法Dにより) |  | 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H), 2.20-2.80 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 6.80-8.00 (m, 12H) |
| 163<br>(162から<br>方法Eにより) |  | 531 (M+1), Rt=2.95 [3] |
| 164<br>(X及び塩化4-tert-ﾌﾞﾁﾙ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙ<br>から<br>方法Dにより) |  | 1.40 (m, 16H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H) |

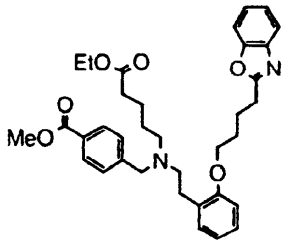
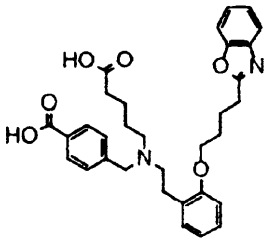
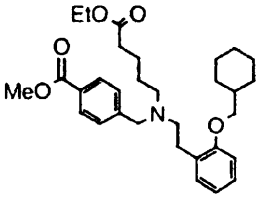
【０３４４】

【表５１】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 165<br>(164から<br>方法Eにより) |  | 1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.80 (m), 3.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H) |
| 166<br>(X及び2-[4-(ｸﾛﾛｰﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-1,3-ﾍﾞﾝｽﾞｵｷｻｿﾞｰﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 12H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |
| 167<br>(166から<br>方法Eにより) |  | 579 (M+1), Rt=3.42 |

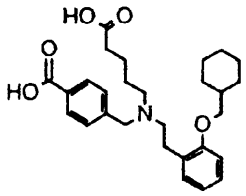
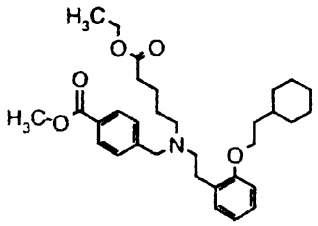
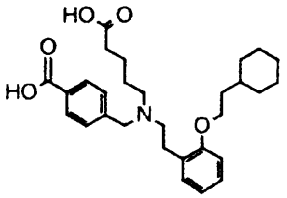
【０３４５】

【表５２】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 168<br>(X及び2-(3-ｸﾛﾛﾌﾟﾁﾙ)-1,3-ﾍﾞﾝｽﾞｵｷｻｿﾞｰﾙから方法Dにより) |  | 587 (M+1), Rt=3.44 [3] |
| 169<br>(168から方法Eにより) |  | 545 (M+1), Rt=3.19 |
| 170<br>(X及び(ﾌﾞﾛﾓﾒﾁﾙ)-ｼｸﾛﾍｷｻﾝから方法Dにより) |  | 1.00-1.70 (m, 18H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H) |

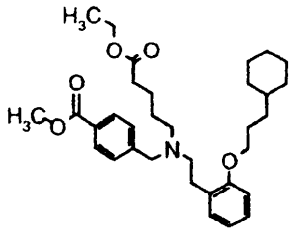
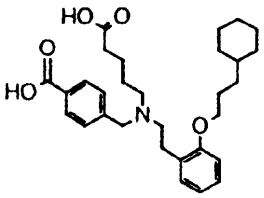
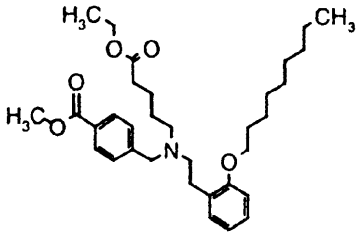
【０３４６】

【表５３】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 171<br>(170から<br>方法Eにより) |  | 1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |
| 172<br>(X及び(ﾌﾞﾛﾓｴﾁﾙ)-ｼｸﾛﾍｷｻﾝから<br>方法Dにより) |  | 1.00-1.70 (m, 20H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H) |
| 173<br>(172から<br>方法Eにより) |  | 1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |

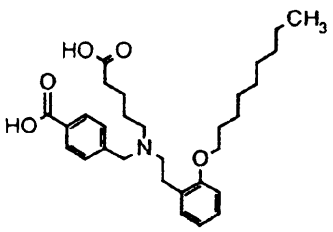
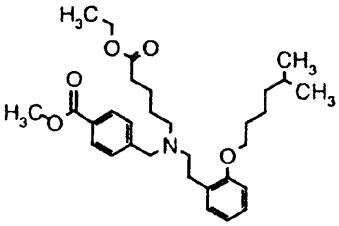
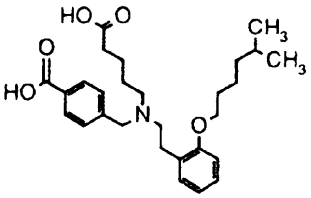
【０３４７】

【表５４】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 174<br>(X及び(ﾌﾞﾛﾓﾌﾟﾛﾋﾟﾙ)-ｼｸﾛﾍｷｻﾝから方法Dにより) |  | 0.80-1.70 (m, 22H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H) |
| 175<br>(174から方法Eにより) |  | 1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 7H), 1.70 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |
| 176<br>(X及び臭化ﾉﾆﾙから方法Dにより) |  | 0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H) |

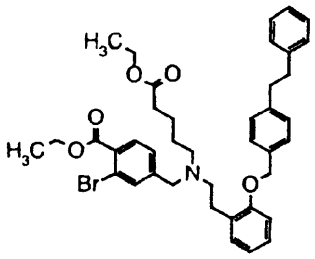
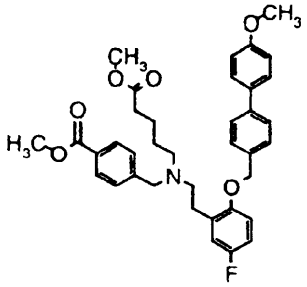
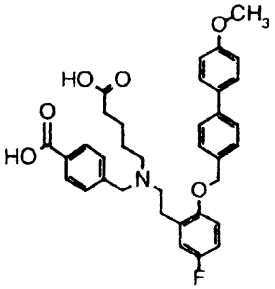
【０３４８】

【表５５】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 177<br>(176から<br>方法Eにより) |  | 0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |
| 178<br>(X及び臭化5-メチルヘキシルから<br>方法Dにより) |  | 0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m, 14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H) |
| 179<br>(178から<br>方法Eにより) |  | 0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) |

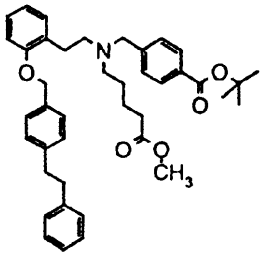
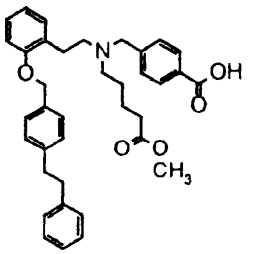
【０３４９】

【表５６】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 180<br>(XI及び1-<br>(ｸﾛﾛﾒﾁﾙ)-<br>4-(2-ﾌｪﾆﾙ-ｴﾁﾙ)<br>ﾍﾞﾝｾﾞﾝから<br>方法Dにより) |  | 1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.60 (m, 2H) |
| 181<br>(XII及び4-<br>(ｸﾛﾛﾒﾁﾙ)-<br>4'-ﾒﾄｷｼ-1,1'-<br>ﾋﾞﾌｪﾆﾙから<br>方法Dにより) |  | 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d, 2H) |
| 182<br>(181から<br>方法Eにより) |  | 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.50 (m, 8H), 8.00 (d, 2H) |

【０３５０】

【表５７】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 183<br>(Ⅷ及び5-ﾌﾞﾛﾓ-吉草酸ﾒﾁﾙから Ⅰ.2と同様にして) |  | 1.50 (m, 13H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.80 (m, 2H) |
| 184<br>(183から トリフルオロ 酢酸を用いて) |  | 580 (M+1), Rt=3.87 |

【０３５１】

１）ＮＭＲ条件：ｄ６－ＤＭＳＯ，３００ＭＨｚ

２）ＬＣ／ＭＳ条件：カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　２．１＊１５０ｍｍ；移動相：アセトニトリル／０．６ｇのＨＣｌ　３０％濃度／$H_2O$；勾配：１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル；流量：０．６ｍｌ／分；検出器：ＵＶ　２１０ｎｍ

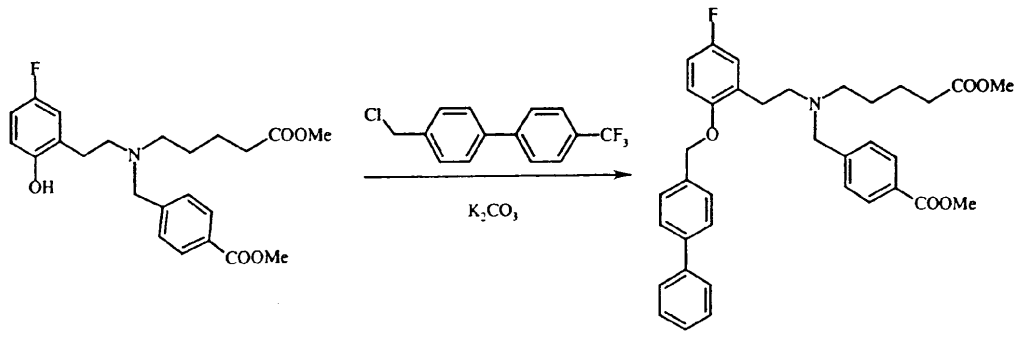
３）ＬＣ／ＭＳ条件：カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　２．１＊１５０ｍｍ；移動相：アセトニトリル／$H_2O$（０．１％ギ酸）；勾配：１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル；流量：０．５ｍｌ／分；検出器：ＵＶ　２１０ｎｍ

【０３５２】

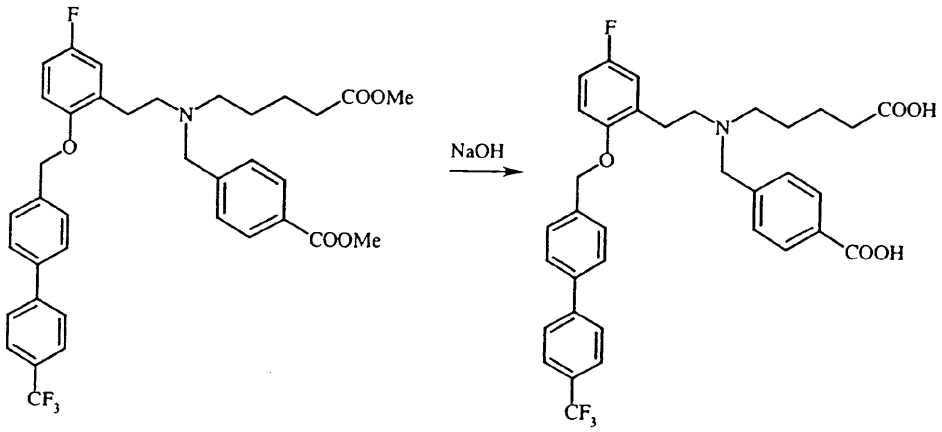
実施例１８５：　４－｛［（２－｛５－フルオロ－２－［（４’－メチル－１，１’－ビフェニル－４－イル）メトキシ］フェニル｝エチル）（５－メトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル

【０３５３】

【化７１】

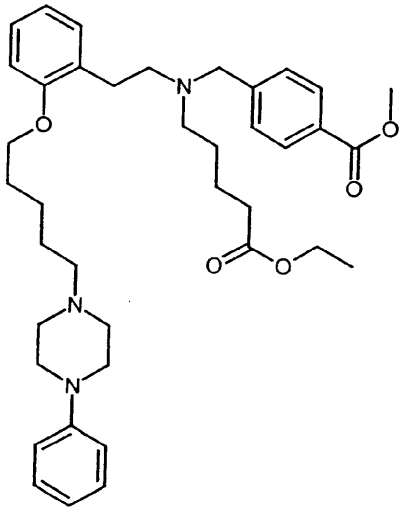


【０３５４】
４４７ｍｇ（０．９３ミリモル）の実施例ＸＩＩからの４－（｛（５－メトキシ－５－オキソペンチル）［２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝メチル）安息香酸メチル及び２７７ｍｇ（１．０２ミリモル）の４－（クロロメチル）－４’－（トリフルオロメチル）－１，１’－ビフェニルを１０ｍｌのアセトニトリル中に溶解する。４５５ｍｇ（１．４０ミリモル）の炭酸セシウム及びスパチュラの先のヨウ化カリウムを加え、混合物を４８時間加熱還流する。懸濁液を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲル上でシクロヘキサン：酢酸エチル（５：１）を用いてクロマトグラフィーにかける。
収量：４４７ｍｇ（理論値の７３．６％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ，３００ＭＨｚ）：１．００（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｔ，２Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｍ，４Ｈ），２．８０（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｍ，５Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），６．８０－７．００（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｄ，４Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），７．７０（ｍ，４Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ）。
【０３５５】
実施例１８６：　４－｛［（４－カルボキシブチル）（２－｛５－フルオロ－２－［（４’－メチル－１，１’－ビフェニル－４－イル）メトキシ］フェニル｝エチル）アミノ］メチル｝安息香酸
【０３５６】
【化７２】



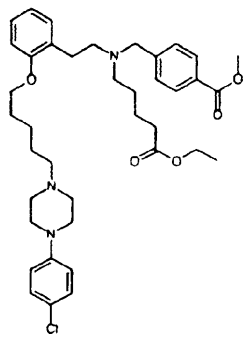
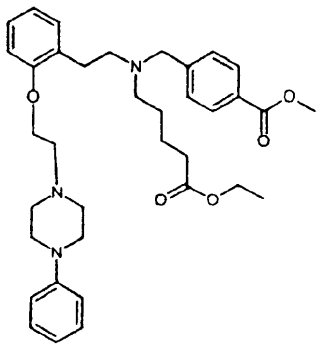

【０３５７】
０．４５ｇ（０．６９ミリモル）の実施例１８５からの４－｛［（２－｛５－フルオロ－２－［（４’－メチル－１，１’－ビフェニル－４－イル）メトキシ］フェニル｝エチル）（５－メトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを８ｍｌのメタノール中に溶解する。０．５ｍｌの水酸化ナトリウム水溶液（４５％）及び１．５ｍｌのジクロロメタンを加え、溶液を室温で８時間撹拌する。反応物をジエチルエーテルで抽出し、硫酸を用いて水相を酸性化し、酢酸エチルで抽出し、抽出物をＥｘｔｒｅｌｕｔを介して濾過し、濃縮する。
収量：２４５ｍｇ（理論値の５７．３％）
$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：１．６０（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｔ，２Ｈ），３．００（ｍ，４Ｈ），３．２０（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），７．００（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｍ，４Ｈ），７．７０（ｍ，６Ｈ），７．９０（ｄ，２Ｈ）。
【０３５８】
実施例１８７：　４－｛［（５－エトキシ－５－オキソペンチル）（２－｛［５－（４－フェニルピペラジノ）ペンチル］オキシ｝フェネチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル
【０３５９】

【化７３】



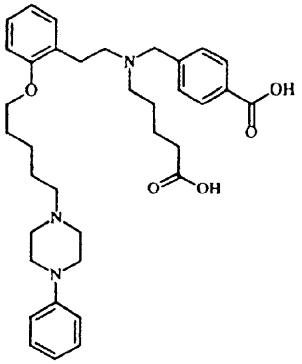
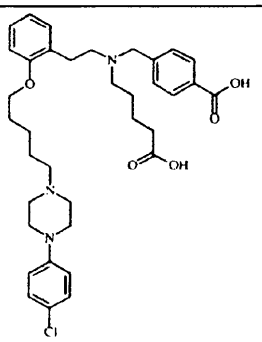
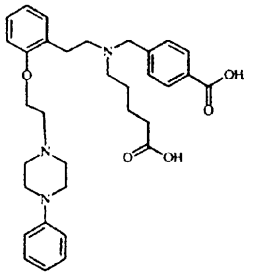
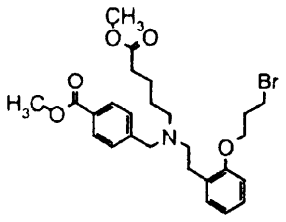
【０３６０】
２ｍｌのテトラヒドロフラン中の２００．０ｍｇ（０．３５５ミリモル）の実施例１０７からの４－｛［｛２－［（５－ブロモペンチル）オキシ］フェネチル｝（５－エトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチル、６９．２１ｍｇのＮ－フェニルピペラジン及び７１．９５ｍｇ（０．７１１ミリモル）のトリエチルアミンを１８時間加熱還流する。反応溶液を水で洗浄し、濃縮し、シリカゲル上で移動相酢酸エチル／メタノール　１０／１を用いてクロマトグラフィーにかける。
収量：６６．０ｍｇ（理論値の２８．８３％）
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄ$^{6}$－ＤＭＳＯ）：δ＝１．１２（ｔ，３Ｈ），１．４４（ｍ，８Ｈ），１．６５（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｔ，２Ｈ），４．０５（ｍ，２Ｈ），６．７０－６．９０（ｍ，５Ｈ），７．０－７．２（ｍ，４Ｈ），７．４（ｄ，２Ｈ），７．８（ｄ，２Ｈ）。
【０３６１】
同様にして以下の化合物を得ることができる：
【０３６２】

【表５８】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 188<br>(107及びN-(4-ｸﾛﾛ-ﾌｪﾆﾙ)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから) |  | 679 (M+1), Rt=3.60 |
| 189<br>(108及びN-ﾌｪﾆﾙ-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから) |  | 602 (M+1), Rt=3.60 |

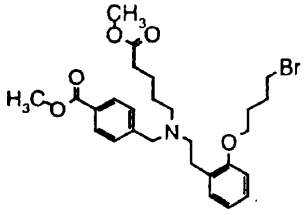
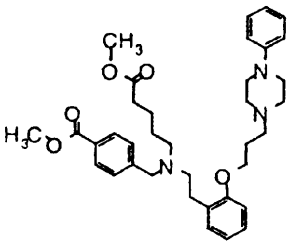
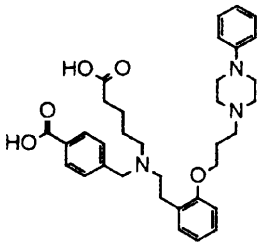
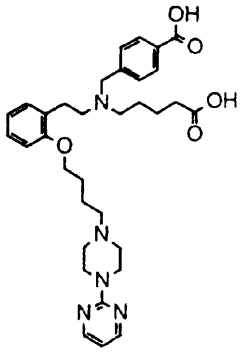
【０３６３】

【表５９】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 190<br>(187から<br>方法Eにより) |  | 601 (M+1), Rt=2.43 |
| 191<br>(188から<br>方法Eにより) |  | 635 (M+1), Rt=2.58 |
| 192<br>(189から<br>方法Eにより) |  | 559 (M+1), Rt=2.11 |
| 193<br>(Ｉ及び1,3-ｼﾞﾌﾞﾛﾓﾌﾟﾛﾊﾟﾝから<br>方法Dにより) |  | 1.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m,2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H) |

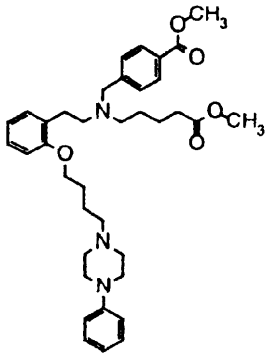
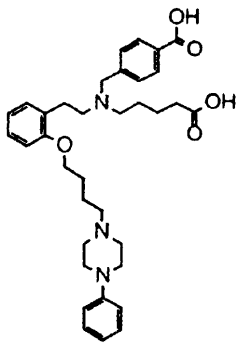
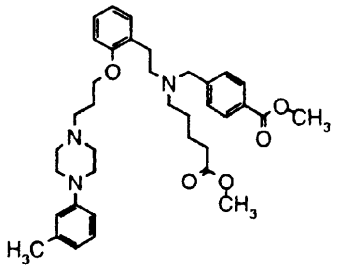
【０３６４】

【表６０】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける δ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間 [ 分 ])[2] |
|---|---|---|
| 194<br>(Ｉ及び1,3-ｼﾞﾌﾞﾛﾓﾌﾞﾀﾝから<br>方法Dにより) |  | 1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H) |
| 195<br>(193及び<br>N-ﾌｪﾆﾙ-<br>ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから) |  | 1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H) |
| 196<br>(195から<br>方法Eにより) |  | 574 (M+1) |
| 197<br>(194及びN-2-ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ-<br>ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから<br>且つ<br>方法Eにより) |  | 1.50-2.80 (m, 20H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H) |

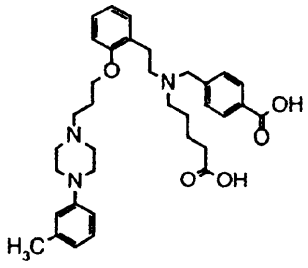
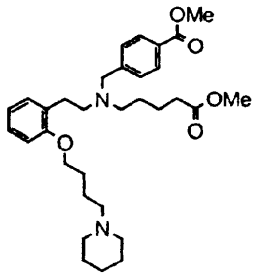
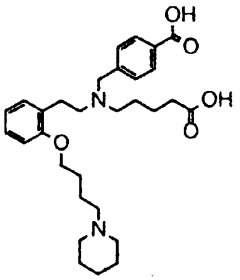
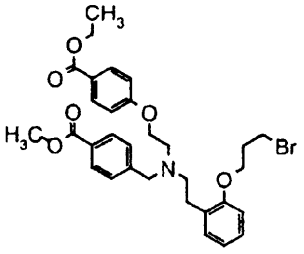
【０３６５】

【表６１】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 198<br>(194及びN-<br>ﾌｪﾆﾙ-<br>ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから) |  | 1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 12H), 3.10 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H) |
| 199<br>(198から<br>方法Eにより) |  | 1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.80-2.50 (m, 12H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H) |
| 200<br>(193及び<br>N-2-ﾒﾁﾙ-<br>ﾌｪﾆﾙ<br>ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから |  | 1.50-3.20 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H) |

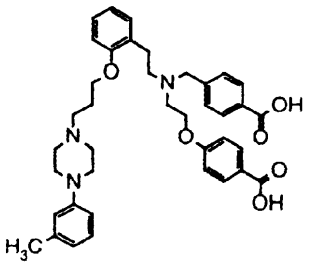
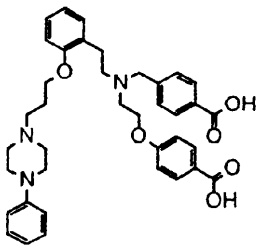
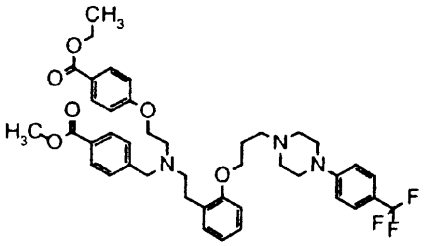
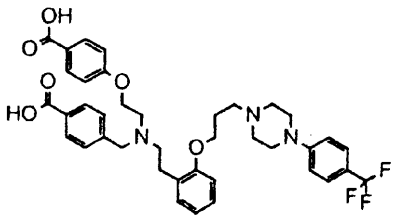
【０３６６】

【表６２】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 201<br>(200から<br>方法Eにより) |  | 1.50 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.80-2.50 (m), 3.20 (m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H) |
| 202<br>(194及び<br>ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝから) |  | 1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H) |
| 203<br>(202から<br>方法Eにより) |  | 1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H) |
| 204<br>(IX及び<br>1,3-ｼﾞﾌﾞﾛﾓｰﾌﾟﾛﾊﾟﾝから<br>方法Dにより) |  | 1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). |

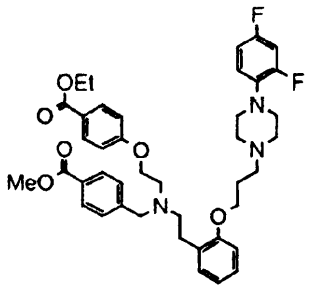
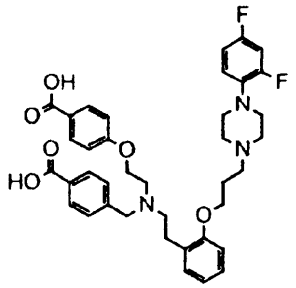
【０３６７】

【表６３】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ:<br>$^1$H-NMR(ppmにおける<br>δ,選択[1])あるいはLC/MS<br>質量/保持時間<br>[分])[2] |
|---|---|---|
| 205<br>(204及びN-2-<br>ﾒﾁﾙ-ﾌｪﾆﾙ<br>ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから<br>且つ<br>方法Eにより) |  | 652 (M+1), Rt=2.53 [3] |
| 206<br>(204及びN-<br>ﾌｪﾆﾙ<br>ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから<br>且つ<br>方法Eにより) |  | 638 (M+1), Rt=2.39 [3] |
| 207<br>(204及びN-4-<br>ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ<br>ﾌｪﾆﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ<br>から) |  | 1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H). |
| 208<br>(207から<br>方法Eにより) |  | 706 (M+1), Rt=2.64 [3] |

【０３６８】

【表６４】

| 実施例 | 構造 | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|
| 209 (204及びN-2,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝから) |  | 1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (m, 6H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 8.00 (m, 4H). |
| 210 (209から方法Eにより) |  | 674 (M+1); Rt=2,60 [2] |

【０３６９】

１）ＮＭＲ条件：ｄ６－ＤＭＳＯ，３００ＭＨｚ

２）ＬＣ／ＭＳ条件：カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　２．１＊１５０ｍｍ；移動相：アセトニトリル／０．６ｇのＨＣｌ　３０％濃度／$H_2O$；勾配：１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル；流量：０．６ｍｌ／分；検出器：ＵＶ　２１０ｎｍ

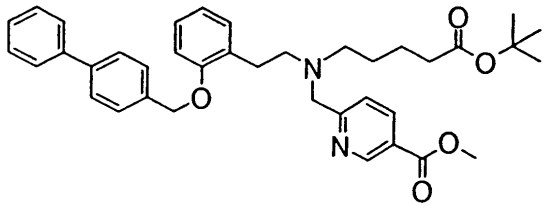
３）ＬＣ／ＭＳ条件：カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　２．１＊５０ｍｍ；移動相：アセトニトリル／$H_2O$（０．１％ギ酸）；勾配：１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル；流量：０．５ｍｌ／分；検出器：ＵＶ　２１０ｎｍ

【０３７０】

２１１：　６－｛［｛２－［２－（１，１’－ビフェニル－４－イルメトキシ）フェニル］エチル｝（５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－５－オキソペンチル）－アミノ］メチル｝ニコチン酸メチル

【０３７１】

【化７４】



【０３７２】

３ｍｌのＤＭＦ中の１３２．０ｍｇ（０．２９ミリモル）のＸＸａの溶液を１９８ｍｇ（１．４４ミリモル）の炭酸カリウム、１２１．１ｍｇ（０．３２ミリモル）のメチル－６－（ブロモメチル）ニコチネート及び触媒量のＫＩと混合した。混合物を室温で１６時間撹拌し、薄－層クロマトグラフィーにより反応を監視した。溶液を水と混合し、酢酸エチル／シクロヘキサン　１：１で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥し、溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーにより精製した（シリカゲル、シクロヘキサン／酢酸エチル　１０：１）。

収率：５５．８％

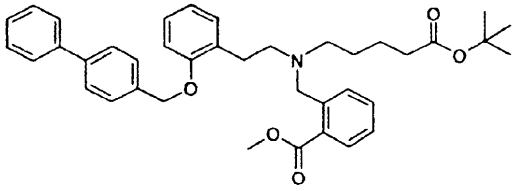
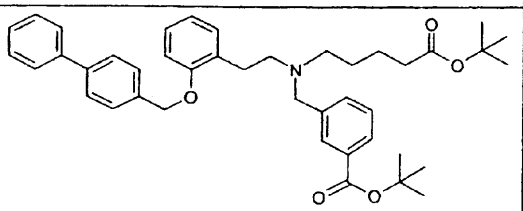
$^1$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝１．１６－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．９２（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），６．８２－７．６２（ｍ，１４Ｈ），８．０４－８．１７（ｍ，１Ｈ），９．０２－９．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０３７３】

同様にして以下の化合物を製造した：

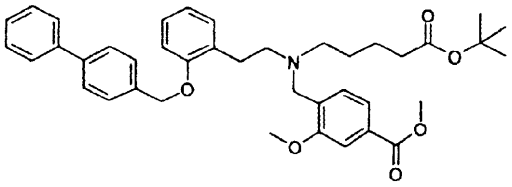
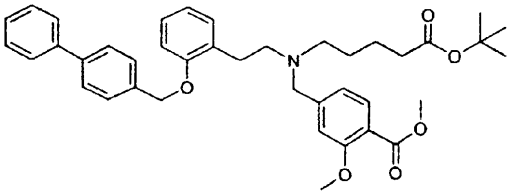
【０３７４】

【表６５】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 212 (XXa及び塩化2-ﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 66.4 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (s, 9H), 1.45 – 1.52 (m, 4H), 2.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.6.Hz, 2H), 2.65 – 2.75 (m, 2H), 2.77 – 2.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.78 – 7.80 (m, 17H). |
| 213 (XXa及び塩化3-t-ﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 85.5 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 – 1.64 (m, 4H), 1.40(s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.76 (m, 2H), 2.79 – 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.92 (m, 17H). |

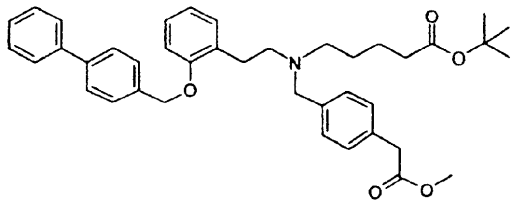
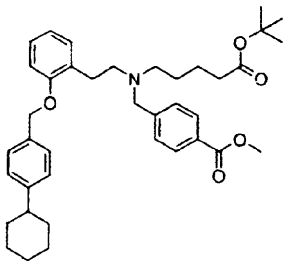
【０３７５】

【表６６】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 214 (ＸＸａ及び塩化2-ﾒﾄｷｼ-4-ﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 42.8 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 – 1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68–2.78 (m,2H), 2.81 –2.92 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.81–7.64 (m, 16H). |
| 215 (ＸＸａ及び塩化3-ﾒﾄｷｼ-4-ﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 55.6 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 – 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.03–2.16 (m, 2H), 2.35 – 2.55 (m, 2H), 2.64 – 2.76 (m, 2H), 2.77 – 2.93 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s,2H), 6.73–7.73 (m, 16H). |

【０３７６】

【表６７】

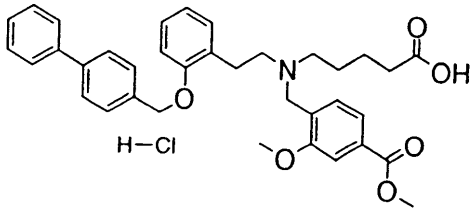
| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 216 (XXa及び塩化4-ﾒﾄｷｼｰｶﾙﾎﾞﾆﾙｰﾒﾁﾙｰﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 57.7 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 – 1.59 (m,4H), 1.40 (s,9H), 2.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.62–2.74 (m, 2H), 2.78 –2.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s,3H), 5.05 (s,2H), 6.80 – 7.64 (m, 17H). |
| 217 (XXb及び塩化4-ﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｰﾍﾞﾝｼﾞﾙから) |  | 50.1 | LC/MS: 4.52 分 , m/z = 614 (M+1). |

【０３７７】

２１８：　５－｛｛２－［２－（１，１’－ビフェニル－４－イルメトキシ）フェニル］エチル｝［２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－ベンジル］－アミノ｝ペンタン酸塩酸塩

【０３７８】

【化７５】

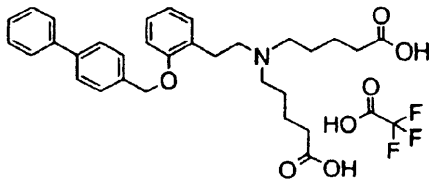
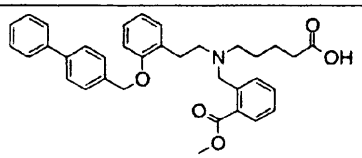
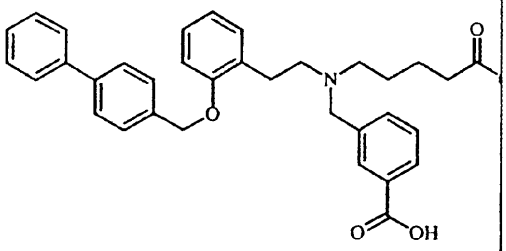


【０３７９】

３ｍｌのジオキサン中の９６．７ｍｇ（０．１５ミリモル）の実施例２１４からの化合物の溶液をジオキサン中の１Ｍ　ＨＣｌの５ｍｌと混合した。混合物を室温で撹拌し、薄

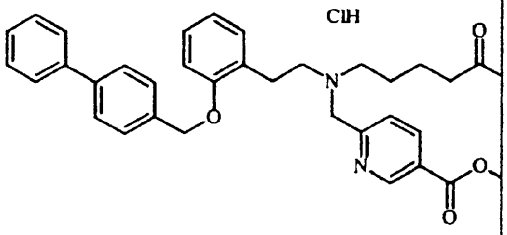
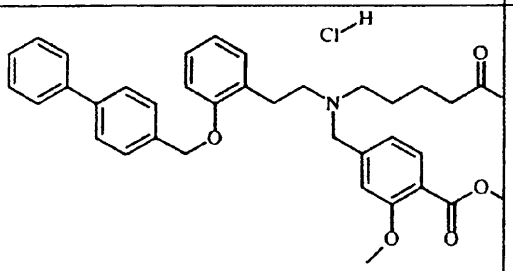
一層クロマトグラフィーにより反応を監視した。反応が終了した後、溶媒を除去し、生成物をクロマドラフィーにより精製した（シリカゲル、$CH_2Cl_2$／ＭｅＯＨ　１０：１）。
収量：５１．８ｍｇ（５５．２％）
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ＝１．３７－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．８０（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．９５－３．３７（ｍ，６Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），６．８２－７．７７（ｍ，１６Ｈ），９．４５（ｂｓ，１Ｈ），１２．０８（ｂｓ，１Ｈ）。
【０３８０】
同様の方法で以下の化合物を製造し、その場合モノエステルのさらなる加水分解は以下の方法で行われた：
０．０７８ミリモルのモノエステル、１ｍｌの水、２００μｌの４５％濃度ＮａＯＨ及び２ｍｌのジオキサンの混合物を室温で１６時間撹拌した。１ＮのＨＣｌを用いて混合物を酸性化し、溶媒を除去した。残留物をエタノール中に取り上げ、生成する塩化ナトリウムを濾過した。生成物をクロマトグラフィーにより精製した（分取薄－層クロマトグラフィー、ＥｔＯＨ）。
【０３８１】

【表６８】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 219 (ＸＸa及び5-ﾌﾞﾛﾓﾍﾟﾝﾀﾝ酸ｴﾁﾙから211及び218と同様にして) |  | 69.4 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.38 – 1.77 (m, 8H), 2.21 – 2.35 (m, 4H), 3.02 – 3.26 (m, 6H), 3.27 – 3.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 – 7.69 (m, 13H), 9,14 (bs, 1H), 12.10 (bs, 2H). |
| 220 (212から) |  | 77.3 | LC/MS: 3.61 分 [m/z = 552 (M+H)] |
| 221 (213から) |  | 39.8 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.58 – 1.86 (m, 2H), 2.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.86 – 3.25 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.67 – 8.33 (m, 17H), 12.18 (bs, 1H), 13.12 (bs,1H). |

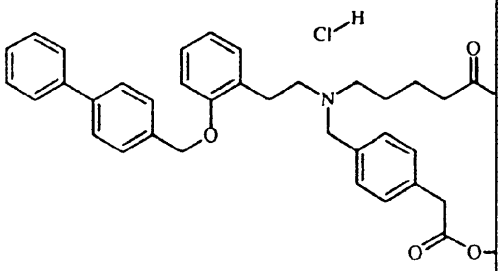
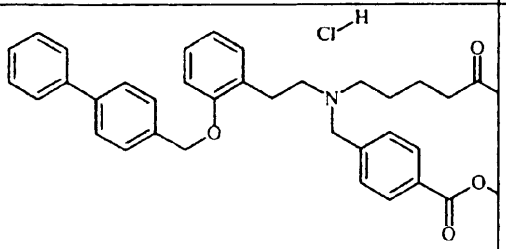
【０３８２】

【表６９】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理データ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 222 (211から) |  | 44.6 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.38 – 1.49 (m, 2H), 1.62 – 1.75 (m, 2H), 2.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.12 – 3.21 (m, 2H), 3.22 – 3.46 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.82 – 8.39 (m, 16H), 9.08 (bs, 1H). |
| 223 (215から) |  | 32.8 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.28 – 1.53 (m, 2H), 1.60 – 1.83 (m, 2H), 2.08 – 2.25 (m, 2H), 2.93 – 3.39 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.77 – 7.80 (m, 16H), 10.26 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H). |

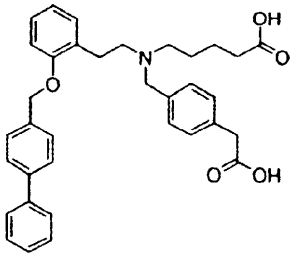
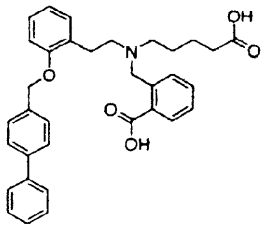
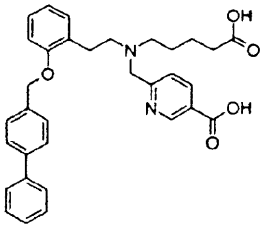
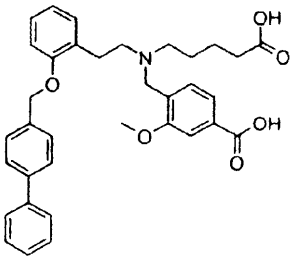
【０３８３】

【表７０】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 224 (216から) |  | 48.8 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.34 – 1.51 (m, 2H), 1.58 – 1.80 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.91 – 3.23 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 17H), 10.12 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H). |
| 225 (XXa及び塩化4-ﾒﾄｷｼｰｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ﾍﾞﾝｼﾞﾙから211及び218と同様にして) |  | 70.0 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1.36 – 1.52 (m, 2H), 1.59 – 1.79 (m, 2H), 2.04 – 2.24 (m, 2H), 2.89 – 3.26 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.76 – 8.13 (m, 17H), 10.24 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H). |

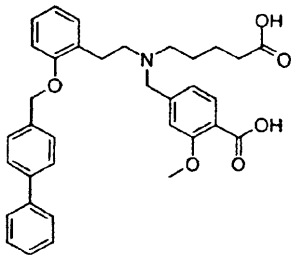
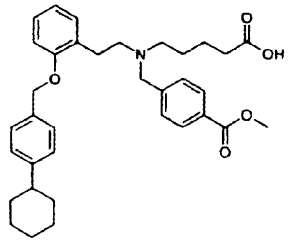
【０３８４】

【表７１】

| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS 質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 226 (216から) |  | 100 | LC/MS = 4.09 分 , m/z = 552 (M+H). |
| 227 (212から) |  | 76.9 | LC/MS = 3.60 分 , m/z = 538 (M+H). |
| 228 (211から) |  | 78.9 | LC/MS = 3.29 分 , m/z = 539 (M+H). |
| 229 (214から) |  | 76.2 | LC/MS = 3.42 分 , m/z = 568 (M+H). |

【０３８５】

【表７２】

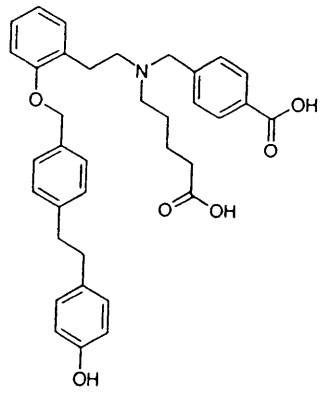
| 実施例 | 構造 | 収率(%) | 物理ﾃﾞｰﾀ: $^1$H-NMR(ppmにおけるδ,選択[1])あるいはLC/MS質量/保持時間[分])[2] |
|---|---|---|---|
| 230 (215から) |  | 79.2 | LC/MS = 3.32 分, m/z = 568 (M+H). |
| 231 (217から) |  | 76.2 | LC/MS: 3.99 分, m/z = 558 (M+H). |

【０３８６】

２３２：　４－［（（４－カルボキシブチル）｛２－［２－（｛４－［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］ベンジル｝オキシ）フェニル］エチル｝アミノ）メチル］安息香酸

【０３８７】

【化７６】



【０３８８】

２７ｍｇ（０．０３７ミリモル）の実施例ＸＸＩからの４－｛［｛２－［２－（｛４－［２－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）エチル］ベンジル｝オキシ）フェニル］エチル｝（５－エトキシ－５－オキソペンチル）アミノ］メチル｝安息香酸メチルを１０ｍｌのＴＨＦ中に溶解する。０．０３ｍｌのフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液）を加え、溶液を室温で１時間撹拌する。溶媒を減圧下で蒸発させる。残留物を２ｍｌのメタノール中に溶解する。０．０５ｍｌの水酸化ナトリウム水溶液、４５％及び０．２ｍｌのジクロロメタンを加え、溶液を室温で８時間

撹拌する。混合物を濃縮し、水を加え、硫酸を用いて溶液を酸性化する。固体を濾過し、乾燥する。
収量：２０ｍｇ（理論値の９３％）
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：δ＝１．４５（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｔ，２Ｈ），２．８０（ｍ，４Ｈ），３．００－３．４０（ｍ），４．８０（ｓ，２Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），６．６０（ｍ，２Ｈ），６．９０－７．３０（１０Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），８．００（ｄ，２Ｈ）。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ　7/02* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 9/12 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｐ　9/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 7/02 | | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｐ　1/16* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 9/00 | | ４Ｃ２０６ |
| *Ａ６１Ｋ　31/24* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 1/16 | | ４Ｈ００６ |
| *Ａ６１Ｋ　31/197* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/24 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 239/30* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/197 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/505* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 239/30 | ＣＳＰ | |
| *Ｃ０７Ｄ 277/24* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/505 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/426* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 277/24 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 271/06* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/426 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/4245* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 271/06 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 285/06* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4245 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/433* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 285/06 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 239/38* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/433 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/277* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 239/38 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 333/16* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/277 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/381* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 333/16 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 263/56* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/381 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/423* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 263/56 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 333/56* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/423 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 213/30* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 333/56 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/44* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 213/30 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 295/08* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/44 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/495* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 295/08 | Ａ | |
| *Ｃ０７Ｄ 239/42* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/495 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/506* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 239/42 | Ｚ | |
| *Ａ６１Ｋ　31/445* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/506 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 213/80* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 295/08 | Ｚ | |
| *Ａ６１Ｋ　31/455* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/445 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 229/38* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 213/80 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 237/12* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/455 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 323/19* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 229/38 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 235/56* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 237/12 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 255/54* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 323/19 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 317/14* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 235/56 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 233/25* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 255/54 | | |
| *Ｃ０７Ｃ 229/16* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 317/14 | | |
| | | Ｃ０７Ｃ | 233/25 | | |
| | | Ｃ０７Ｃ | 229/16 | | |

(72)発明者　デイートマー・フルバツハー
ドイツ・デー－４０７２４ヒルデン・バルデルシユトラーセ３５２
(72)発明者　パウル・ナープ
ドイツ・デー－４２２８７ブツペルタール・アマリエンシユトラーセ２９
(72)発明者　ヨゼフ・ペルネルシユトルフアー
ドイツ・デー－４２１０３ブツペルタール・アルゼンシユトラーセ１９
(72)発明者　ヨハネス－ペーター・シユタシユ

ドイツ・デー－４２６５１ゾーリンゲン・アルフレート－ノベル－シユトラーセ１０９
(72)発明者　フランク・ブンダー
ドイツ・デー－４２１１５ブツペルタール・ビクトリアシユトラーセ９１
(72)発明者　クラウス・デムボウスキ
アメリカ合衆国マサチユセツツ州０２１１６ボストン・シヨーマトアベニユー２８９
(72)発明者　エリザベト・ペルツボルン
ドイツ・デー－４２３２７ブツペルタール・アムテシヤーブツシユ１３
(72)発明者　エルケ・シユタール
ドイツ・デー－５１４６７ベルギツシユグラートバツハ・ロイターシユトラーセ１２４

Ｆターム(参考)
4C023 BA07
4C033 AD09 AD10 AD17 AD20
4C036 AD04 AD17 AD27 AD30
4C055 AA01 BA02 BA06 BA08 BA16 BA27 BB02 BB04 BB08 BB10
BB11 CA02 CA05 CA06 CA57 CB01 CB02 DA01
4C056 AA01 AB01 AC02 AC05 AD01 AD03 AE03 CA06 CC01 CD02
FA08 FB01 FC01
4C084 AA17 NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZA75 ZC19
4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC17 BC19 BC21 BC42 BC50 BC70
BC71 BC82 BC85 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA54
ZA75 ZC19
4C206 AA01 AA02 AA03 FA51 HA14 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42
ZA45 ZA54 ZA75 ZC19
4H006 AA01 AB23 BJ10 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BM73 BP30
BP60 BR10 BS10 BS30 BT12 BT32 BU26 BU40 BU46 BV22
BV25 BV74 TA02 TA04