

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523902

(P2016-523902A)

(43) 公表日 平成28年8月12日 (2016. 8. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 59/68 (2006. 01)	C O 7 C 59/68	4 C O 5 5
C O 7 D 213/643 (2006. 01)	C O 7 D 213/643 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 213/70 (2006. 01)	C O 7 D 213/70	4 C O 8 6
C O 7 D 213/74 (2006. 01)	C O 7 D 213/74	4 C 2 O 6
C O 7 D 213/65 (2006. 01)	C O 7 D 213/65	4 H O O 6
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 216 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-523650 (P2016-523650)	(71) 出願人	502345599
(86) (22) 出願日	平成26年6月26日 (2014. 6. 26)		エルジー・ライフ・サイエンス・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月16日 (2016. 2. 16)		L G L i f e S c i e n c e s L t d .
(86) 国際出願番号	PCT/KR2014/005688		大韓民国 110-783 ソウル、ジョンノグ、セムンアンロ (シンムンノ2ガ)
(87) 国際公開番号	W02014/209034		、58、エルジー・グワンフワムン・ビルディング
(87) 国際公開日	平成26年12月31日 (2014. 12. 31)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	10-2013-0074927		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		弁理士 森本 靖

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 G P R 1 2 O アゴニストとしてのピアリアル誘導体

(57) 【要約】

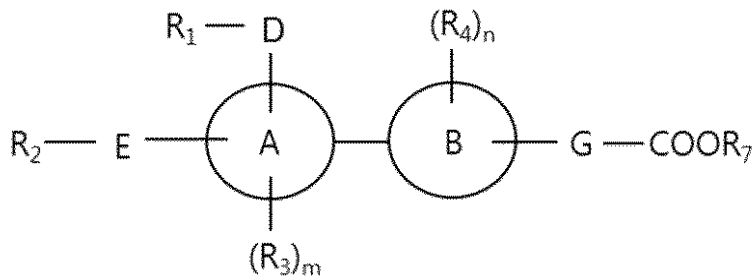
本発明は、式 (1) のピアリアル誘導体、これらの製造方法、これらを含む医薬組成物、およびこれらの使用に関する。本発明による式 (1) のピアリアル誘導体は、G P R 1 2 O アゴニストは、胃腸管で G L P - 1 の形成を促進し、マクロファージ、脂肪細胞などにおける抗炎症作用による肝臓または筋肉におけるインスリン耐性を改善し、これにより糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症または炎症の予防または治療に有用に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)のビアリアル誘導体、または薬学的に許容されるその塩若しくは異性体：

【化 1】



(1)

[式中、A及びBは、それぞれ独立して、フェニルまたはピリジンを表し、

R_1-D- 及び R_2-E- のいずれか一つは存在できなく、DとEは、それぞれ独立して、直接結合であるか、炭素、窒素、酸素または硫黄を表し、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、存在しないか、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル- C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル- C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_1-C_6 -アルキルアリール、ヘテロアリールまたは C_1-C_6 -アルキル- C_5-C_6 -ヘテロアリールを表し、DとEが窒素または炭素のとき、 R_1 と R_2 は、それぞれ互いに同じであるか、異なってもよい2個または3個の置換された C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルキル- C_3-C_{10} -シクロアルキル、アリールまたは C_1-C_6 -アルキルアリールを表すことができ、

Gは、 $-J-(CR_5R_6)_p$ を表し、ここで、Jは酸素または硫黄であり、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル、ヒドロキシまたはアミンを表し、同じ炭素または異なる炭素に置換された R_5 と R_6 が、互いに連結され、任意に置換されていてもよいシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルを形成していてもよく、

R_3 及び R_4 は、mまたはnの個数によって、それぞれ独立して、存在することができなく、水素、ハロゲンまたは任意に置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシを表し、

R_7 は、水素、アルキル、シクロアルキルを表し、

m及びnは、それぞれ、独立して、0~5を表し、

pは、1~6を表す。]

【請求項 2】

下記群から選択される請求項1に記載のビアリアル誘導体、薬学的に許容されるその塩または異性体：

4-[4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2-クロロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2-フルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[4-(6-シクロペンチルスルファニル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロ

10

20

30

40

50

- ーフェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2-メトキシ-フェノキシ] -酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-4-ピリジル) フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロペントキシ) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジメチル-フェノキシ] -酪酸；
- 4- [4- [3- (シクロペントキシ) フェニル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-ピロリジン-1-イル-2-ピリジル) フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- (2-sec-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -酪酸
- 4- [4- [3- (シクロペントキシ) フェニル] -2, 3-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [6- (1-ピペリジル) -2-ピリジル] フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- (6-アニリノ-2-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [6- (N-メチルアニリノ) -2-ピリジル] フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロペンチルアミノ) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロプロピルメチルスルファニル) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- (6-シクロブチルスルファニル-2-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-プロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] 酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロポキシ-2-ピリジル) フェノキシ] 酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-プロポキシ-2-ピリジル) フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロプロピルメトキシ) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロブトキシ) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロブトキシ) -2-ピリジル] -2-メチル-フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- [6- (シクロブトキシ) -2-ピリジル] -2- (トリフルオロメチル) フェノキシ] 酪酸；
- 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ペンタン酸；
- 4- [4- [6- (シクロブトキシ) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ペンタン酸；
- 4- [[5- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2-ピリジル] オキシ] ペンタン酸；
- 4- {2, 6-ジフルオロ-4- [2- (3-メチル-ブチルスルファニル) -ピリジ

ン-3-イル]-フェノキシ}-酪酸

4-{2,6-ジフルオロ-4-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ}-酪酸;

2-[1-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]メチル]シクロプロピル]酢酸;

2-[1-[4-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]メチル]シクロプロピル]酢酸;

4-[6-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸;

4-[6-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸;

4-(2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-[4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-(3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロプロピルメチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロプロピルメチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸;

4-[4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸;

4-(3,5-ジフルオロ-2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-(2'-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-(2'-シクロプロピルメトキシ-3,5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-(2'-シクロペンチルオキシ-3,5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-(2'-シクロペンチルオキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-(2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-(2'-シクロプロピルメトキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸;

4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-2-メチル-酪酸;

10

20

30

40

50

2-〔4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシメチル〕-シクロプロパンカルボン酸;

4-〔4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 5-ジフルオロ-フェノキシ〕-酪酸;

4-〔4-(6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロ-フェノキシ〕-酪酸;

4-〔4-(2-tert-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕-酪酸;

6-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-3-ピリジル)フェノキシ〕ヘキサ酸;

4-{2, 6-ジフルオロ-4-[6-(2-メチル-プロペンイル)-ピリジン-2-イル]}-フェノキシ}-酪酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソブチル-ピリジン-2-イル)-フェノキシ〕-酪酸;

4-〔4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-3, 5-ジフルオロ-フェノキシ〕-酪酸;

4-{2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]}-フェノキシ}-酪酸;

4-{2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]}-フェノキシ}-酪酸;

4-〔4-(2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕-酪酸;

4-{2, 6-ジフルオロ-4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]}-フェノキシ}-酪酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロペンチルアミノ)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロプロピルメチルアミノ)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[6-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-[2-(イソプロピルアミノ)-3-ピリジル]フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロプロピルアミノ)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-[6-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[3-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-[2-(プロピルアミノ)フェニル]フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-[2-(イソプロピルアミノ)フェニル]フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-[2-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]フェノキシ〕ブタン酸;

10

20

30

40

50

- 4- [4- [2- (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [2- (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [2- (シクロブチルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [2- (シクロブチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [3- (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [3- (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (3-ピロリジン-1-イルフェニル) フェノキシ] ブタン酸 ; 10
- 4- [4- [3- (シクロブチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [3- (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [5-クロロ-2- (シクロペンチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [2- (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロフェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- (3-シクロペンチルフェニル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ; 20
- 4- [4- [3- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [6- (シクロペンチルメチル) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [2- (シクロブチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- [3- (シクロブチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ; 30
- 4- [4- [6- (シクロブチルメチル) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- (2-シクロペンチルフェニル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- (6-シクロペンチル-2-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソブチル-3-ピリジル) フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [4- (2-シクロペンチル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ; 40
- 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-ピロール-1-イル-3-ピリジル) フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピラゾール-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-モルホリノ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタン酸 ;
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (テトラヒドロピラン-4-イルメチルアミノ) 50

) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (1 - ピペリジル) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

(4 S) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ;

(4 R) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ;

(4 R) - 4 - [4 - [3 - (シクロブトキシ) フェニル] - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ;

(4 R) - 4 - [4 - (2 - シクロペンチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ; 10

(4 R) - 4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - フェノキシフェニル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

4 - (3 ' - シクロブトキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3 ' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

[1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニルメチル) - シクロプロピル] - 酢酸 ;

4 - (3 ' - シクロペンチルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ; 20

4 - [4 - (2 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (3 ' - フェノキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3 ' - シクロペンチルオキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3 ' - プロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロブトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ; 30

4 - [4 - (6 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - プロポキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロペンチルスルファニル - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (3 ' - シクロブトキシ - 3 , 5 - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ; 40

4 - (3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - プロポキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - プロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ; 50

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロピルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-プロピルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [2-フルオロ-4- (6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (6-シクロブトキシ-ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (6-シクロペンチルオキシ-ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (6-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- (2'-シクロペンチルアミノ-3-フルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル) - 酪酸;

4- (2'-シクロペンチルアミノ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル) - 酪酸;

4- [2'- (シクロプロピルメチル-アミノ)-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル] - 酪酸;

4- [2-フルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル] - 酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル] - 酪酸;

10

20

30

40

50

4- (3, 5-ジフルオロ-2'-イソプロピルアミノ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (3, 5-ジフルオロ-2'-プロピルアミノ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- [4- (2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [4- (6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [2-フルオロ-4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [2-フルオロ-4- (2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [2-フルオロ-4- (2-イソプロピルアミノ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルアミノ-3, 5'-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルアミノ-5'-フルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-5'-フルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3, 5'-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3, 5, 5'-トリフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3-フルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (3-フルオロ-2'-イソプロポキシ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [2-フルオロ-4- (2-イソプロポキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- (3, 5'-ジフルオロ-2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

10

20

30

40

50

4- (3, 3'-ジフルオロ-2'-イソプロポキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (3, 3'-ジフルオロ-5'-メチル-2'-プロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (3-フルオロ-2', 4'-ジプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (6'-シクロペンチルオキシ-3, 2'-ジフルオロ-3'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3, 3'-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3, 3'-ジフルオロ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

5- [4- (2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロプロポキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ペンタン酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

4- [4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

4- [4- [2- (2-ジメチルアミノエチルオキシ)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]ブタン酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ブタン酸;

4- [4- (2-シクロプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ブタン酸;

4- [4- (2-エチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ブタン酸;

4- [4- (2-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ブタン酸;

4- (2'-シクロペンチルアミノ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸;

4- [4- (6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]ブタン酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (3-フェノキシフェニル)フェノキシ]ブタン酸;

4- [4- [6- [3- (ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]ブタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸

5- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ペンタン酸

4- [4- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]ブタン酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル)-3-ピ

10

20

30

40

50

リジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) オキシ - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [4 - [2 - [2 - (アジリジン - 1 - イル) エトキシ] - 3 - ピリジル] - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - フリルメトキシ) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (2 - フリルメトキシ) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メトキシ] - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロブチルメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - 酪酸 ;

4 - (4 - { 2 - [3 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シランイルオキシ) - シクロペンチルオキシ] - ピリジン - 3 - イル } - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 酪酸 ;

4 - { 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - シクロペンチルオキシ) - ピリジン - 3 - イル] - フェノキシ } - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - 酪酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - イソブトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェノキシ] - 酪酸 ;

4 - { 4 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ } - 酪酸 ;

5 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - ペンタン酸 ;

5 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [4 - (2 - シクロペンチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - イソプロピルスルファニル - 3 - ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - プロピルスルファニル - 3 - ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - イソプロピルスルファニル - 2 - ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - イソプロポキシ - 2 - ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - ピリジル] - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - 3 - ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 3 - ピ

10

20

30

40

50

リジル) フェノキシ] ペンタン酸;

4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

4-{2-フルオロ-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニルスルファニル}-酪酸;

4-{2-フルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニルスルファニル}-酪酸;

4-[4-(2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸; 10

4-{2, 6-ジフルオロ-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニルスルファニル}-酪酸;

4-[4-(2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4-[4-(2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸;

4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルアミノ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸;

4-{4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル}-酪酸; 20

5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペンタン酸; 30

5-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペンタン酸; 40

6-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ヘキサ酸;

7-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-ヘプタン酸;

5-[2-フルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェノキシ]-ペンタン酸;

5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ- 50

フェノキシ]ーペンタン酸；

5－[4－(2－シクロペンチルオキシ－ピリジン－3－イル)－2－フルオロ－フェノキシ]ーペンタン酸；

4－[2, 6－ジフルオロ－4－(2－メトキシ－ピリジン－3－イル)－フェノキシ]ー酪酸；

4－[4－(2－アリルオキシ－ピリジン－3－イル)－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ー酪酸；

4－[4－(2－ブチ－2－イニルオキシ－ピリジン－3－イル)－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ー酪酸；

6－[4－[2－(シクロブトキシ)－3－ピリジル]－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ヘキサン酸； 10

6－[4－[2－(シクロブチルメトキシ)－3－ピリジル]－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ヘキサン酸；

6－[4－[2－(シクロプロピルメトキシ)－3－ピリジル]－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ヘキサン酸；

6－[4－(2－シクロブチルスルファニル－3－ピリジル)－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ヘキサン酸；

6－[4－(2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル)－2, 6－ジフルオロ－フェノキシ]ヘキサン酸；

6－[4－(2－シクロペンチルオキシ－ピリジン－3－イル)－2, 6－ジフルオロ－フェニルスルファニル]ーヘキサン酸； 20

6－[4－(2－シクロペンチルスルファニル－ピリジン－3－イル)－2, 6－ジフルオロ－フェニルスルファニル]ーヘキサン酸；

6－[4－(2－シクロブチルスルファニル－ピリジン－3－イル)－2, 6－ジフルオロ－フェニルスルファニル]ーヘキサン酸；及び

6－[2, 6－ジフルオロ－4－(2－プロピルスルファニル－ピリジン－3－イル)－フェニルスルファニル]ーヘキサン酸。

【請求項3】

GPR120アゴニストとして、薬学的に許容される担体と共に、請求項1に記載のビアリアル誘導体、薬学的に許容されるその塩または異性体を含有することを特徴とする医薬組成物。 30

【請求項4】

薬学的に許容される担体と共に、請求項1に記載のビアリアル誘導体、薬学的に許容されるその塩または異性体を含有することを特徴とする糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症または炎症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項5】

薬学的に許容される担体と共に、請求項1に記載のビアリアル誘導体、薬学的に許容されるその塩または異性体を含有することを特徴とする血糖降下用組成物。

【請求項6】

薬学的に許容される担体と、請求項1に記載のビアリアル誘導体、薬学的に許容されるその塩または異性体とを混合する工程を含む、糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症または炎症の予防または治療用組成物を製造する方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GPR120アゴニスト活性を示す新規化合物誘導体、その製造方法、それを活性成分として含む医薬組成物及び用途に関するものである。本明細書でGPR120アゴニストは、胃腸管でGLP-1を促進し、抗炎症作用を有し、糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症または炎症の予防または治療に 50

有用に使われることができる化合物を意味する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、2種類、すなわち、インスリン依存型の1型糖尿病とインスリン非依存型（インスリン抵抗性）の2型糖尿病とに分かれ、糖尿病患者の90%以上を占める。

【0003】

第2型糖尿病の治療剤として可能性を注目されているGPR120アゴニストは、（1）腸内細胞におけるインクレチンホルモン増加により生じる抗糖尿作用、（2）マクロファージでの抗炎症作用、及び（3）脂肪細胞でのインスリン抵抗性改善作用を有することが知られている。さらに、GPR120アゴニストは、膵臓細胞の増殖改善により1型糖尿病の治療を可能するものとして知られている。

10

【0004】

Gタンパク質共役受容体120（GPR120）は、腸、肺、脂肪組織、そして炎症を誘発するマクロファージ内で豊富に発現し、長鎖遊離脂肪酸（FFA）により活性化される。GPR120は、FFAによってグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の分泌を促進する。インクレチンホルモンであるGLP-1は、膵臓で血糖濃度依存的にインスリンの分泌を促進し、インスリン抵抗性改善、ベータ細胞増殖、食欲低下、そして満腹感増大の効果があることが知られている。最近、GPR120は、インスリン抵抗性改善と抗炎症効果に関与することが知られ、インスリン抵抗性、第2型糖尿病、低水準の慢性的炎症が伴う肥満を効率的に改善する薬物開発のターゲットとして期待されている。さらに第1型糖尿病の動物実験において、GPR120アゴニストは、ベータ細胞増殖によるインスリン分泌を改善することが報告されている。

20

【0005】

また、GPR120アゴニストは抗炎症作用を有しているので、炎症と関連した疾患、例えば、脂肪性肝炎、リウマチ関節炎などの治療剤としての開発可能性が報告されている。

【0006】

これらにより、GPR120アゴニストに対する研究が活発に行われている。GPR120アゴニストとして示される代表的な化合物では、二つのアリール基が中央の架橋構造で連結され、その一方のアリール基がカルボン酸で置換されていることが特徴である。GPR120アゴニスト化合物は特許文献1～8に開示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO2011/159297

【特許文献2】WO2010/080537

【特許文献3】WO2010/104195

【特許文献4】WO2010/048207

【特許文献5】WO2009/147990

【特許文献6】WO2008/066131

【特許文献7】WO2008/103500

【特許文献8】WO2008/139879

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、GPR120アゴニストとしての新規ビアリール誘導体を提供することである。

【0009】

本発明の他の目的は、前記ビアリール誘導体を製造する方法を提供することである。

【0010】

50

本発明のさらに別の目的は、有効成分として前記ビアリール誘導体を含む、糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症または炎症の予防または治療用組成物及びその製造方法を提供することである。

【0011】

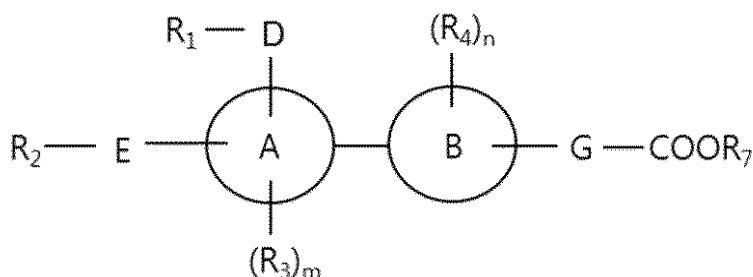
本発明のさらに別の目的は、有効成分として前記ビアリール誘導体を含む、糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症、炎症の予防または治療する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

前記目的を達成するために、本発明では式(1)のビアリール誘導体、薬学的に許容されるその塩または異性体を提供する。

【化1】



(1)

[式中、A及びBは、それぞれ独立して、フェニルまたはピリジンを表し、

R_1-D- 及び R_2-E- のいずれか一つは存在できなく、DとEは、それぞれ独立して、直接結合であるか、炭素、窒素、酸素または硫黄を表し、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、存在しないか、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル- C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル- C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_1-C_6 -アルキルアリール、ヘテロアリールまたは C_1-C_6 -アルキル- C_5-C_6 -ヘテロアリールを表し、DとEが窒素または炭素のとき、 R_1 と R_2 は、それぞれ互いに同じであるか、異なってもよい2個または3個の置換された C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルキル- C_3-C_{10} -シクロアルキル、アリールまたは C_1-C_6 -アルキルアリールを表すことができ、

Gは、 $-J-(CR_5R_6)_p$ を表し、ここで、Jは酸素または硫黄であり、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル、ヒドロキシまたはアミンを表し、同じ炭素または異なる炭素に置換された R_5 と R_6 が、互いに連結され、任意に置換されていてもよいシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルを形成していてもよく、

R_3 及び R_4 は、mまたはnの個数によって、それぞれ独立して、存在することができなく、水素、ハロゲンまたは任意に置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシを表し、

R_7 は、水素、アルキル、シクロアルキルを表し、

m及びnは、それぞれ、独立して、0~5を表し、

pは、1~6を表す。]

【0013】

本発明に係る式(1)の化合物は、薬学的に許容される塩を形成することができる。薬学的に許容される塩には、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの無機酸；酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、サリチル酸などの有機酸；またはメタンス

ルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸から形成された酸付加塩が含まれ、薬学的に許容されるアニオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する。また、薬学的に許容されるカルボン酸塩には、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩；リシン、アルギニン、グアニジンなどのアミノ酸塩；ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジエタノールアミン、コリン、トリエチルアミンなどの有機塩が含まれる。本発明に係る式（1）の化合物は、通常の方法によりその塩に変換できる。

【0014】

一方、本発明に係る式（1）の化合物は、不斉炭素中心と不斉軸または不斉平面を有することができるので、EまたはZ異性体、RまたはS異性体、ラセミ体混合物、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在してもよく、これらの全ての異性体および混合物は本発明の範囲に含まれる。

10

【0015】

本明細書では、便宜上、別段の指示がない限り、「式（1）の化合物」は、式（1）の化合物、その薬学的に許容される塩および異性体を全て含む意味として使われる。

【0016】

本明細書で使用される用語は、以下の通りに定義される。

【0017】

ハロゲンまたはハロは、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）またはヨウ素（I）を意味する。

20

【0018】

アルキルは、直鎖状または分岐状炭化水素であり、 C_1-C_6 -アルキルが好ましい。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*tert*-ブチル、アセチレン、ビニル、トリフルオロメチルなどを含むが、これらに限定されない。

【0019】

シクロアルキルは、部分的または全体的に飽和された単一または縮合環炭化水素であり、 C_3-C_{10} -シクロアルキルが好ましい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0020】

アリールは、芳香族炭化水素を意味し、 C_5-C_{10} -アリールが好ましい。例えば、フェニル、ナフチルなどを含むが、これらに限定されない。

【0021】

ヘテロアリールは、N、OおよびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む単一または縮合環をなす芳香族炭化水素を意味し、 C_3-C_9 -ヘテロアリールが好ましい。例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、イソオキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チオフェニル、ベンズチアゾール、ベンズイミダゾール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、チアゾロピリジルなどを含むが、これらに限定されない。

40

【0022】

ヘテロシクリルは、N、OおよびSから選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を含む単一または縮合環をなす芳香族炭化水素を意味し、 C_3-C_{10} -複素環が好ましい。例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフランなどを含むが、これらに限定されない。

【0023】

アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、前記アリールとアルキルおよびヘテロアリールとアルキルの組み合わせで形成された基を意味する。例えば、ベンジル、チ

50

オフエンメチル、ピリミジンメチルなどを含むが、これらに限定されない。

【0024】

前記アミン、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルは、下記基から選ばれた少なくとも一つで置換されてもよい：アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、オキソ、シアノ、ハロ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)NR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRCHO$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-NRC(S)R$ 、 $-NRC(S)NRR$ 、ここで、 R は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選ばれ、二つの R が置換されている場合、これらは互いに連結され、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成してもよい。

10

【0025】

本発明に係る式(1)の代表的な化合物としては、以下の化合物が挙げられるが、これらに限定されない：

4-[4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

20

4-[2-クロロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[2-フルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[4-(6-シクロペンチルスルファニル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸；

4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-4-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

30

4-[4-[6-(シクロペントキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸；

4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ]酪酸；

4-[4-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-ピロリジン-1-イル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸；

4-[4-(2-sec-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

40

4-[4-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-2,3-ジフルオロフェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(1-ピペリジル)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸；

4-[4-(6-アニリノ-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸；

4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(N-メチルアニリノ)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸；

4-[4-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロ

50

フェノキシ] 酪酸；

4- [4- [6- (シクロプロピルメチルスルファニル) - 2- ピリジル] - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] 酪酸；

4- [4- (6- シクロブチルスルファニル- 2- ピリジル) - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] 酪酸；

4- [2, 6- ジフルオロ- 4- (6- プロピルスルファニル- 2- ピリジル) フェノキシ] 酪酸；

4- [2, 6- ジフルオロ- 4- (6- イソプロポキシ- 2- ピリジル) フェノキシ] 酪酸；

4- [2, 6- ジフルオロ- 4- (6- プロポキシ- 2- ピリジル) フェノキシ] 酪酸 10

；
4- [4- [6- (シクロプロピルメトキシ) - 2- ピリジル] - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] 酪酸；

4- [4- [6- (シクロブトキシ) - 2- ピリジル] - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] 酪酸；

4- [4- [6- (シクロブトキシ) - 2- ピリジル] - 2- メチル- フェノキシ] 酪酸；

4- [4- [6- (シクロブトキシ) - 2- ピリジル] - 2- (トリフルオロメチル) フェノキシ] 酪酸；

4- [4- (2- シクロブチルスルファニル- 3- ピリジル) - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] ペンタン酸； 20

4- [4- [6- (シクロブトキシ) - 2- ピリジル] - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] ペンタン酸；

4- [[5- (2- シクロブチルスルファニル- 3- ピリジル) - 2- ピリジル] オキシ] ペンタン酸；

4- {2, 6- ジフルオロ- 4- [2- (3- メチル- ブチルスルファニル) - ピリジン- 3- イル] - フェノキシ} - 酪酸

4- {2, 6- ジフルオロ- 4- [2- (2- フルオロ- エトキシ) - ピリジン- 3- イル] - フェノキシ} - 酪酸；

2- [1- [[4- (2- シクロブチルスルファニル- 3- ピリジル) - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] メチル] シクロプロピル] 酢酸； 30

2- [1- [[4- [3- (シクロブトキシ) フェニル] - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] メチル] シクロプロピル] 酢酸；

4- [[6- [3- (シクロブトキシ) フェニル] - 3- ピリジル] オキシ] 酪酸；

4- [[6- [3- (シクロペンチン) フェニル] - 3- ピリジル] オキシ] 酪酸；

4- (2'- フェノキシ- ビフェニル- 4- イルオキシ) - 酪酸；

4- [4- (2- イソプロピルスルファニル- ピリジン- 3- イル) - フェノキシ] - 酪酸；

4- (3, 5- ジフルオロ- 2'- フェノキシ- ビフェニル- 4- イルオキシ) - 酪酸 40

；
4- [4- (2- シクロペンチルスルファニル- ピリジン- 3- イル) - フェノキシ] - 酪酸；

4- [2, 6- ジフルオロ- 4- (2- イソプロピルスルファニル- ピリジン- 3- イル) - フェノキシ] - 酪酸；

4- [2, 6- ジフルオロ- 4- (2- フェノキシ- ピリジン- 3- イル) - フェノキシ] - 酪酸；

4- [2, 6- ジフルオロ- 4- (2- イソプロポキシ- ピリジン- 3- イル) - フェノキシ] - 酪酸；

4- [4- (2- シクロペンチンオキシ- ピリジン- 3- イル) - 2, 6- ジフルオロ- フェノキシ] - 酪酸； 50

4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフル
 ルオロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフル
 ロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-シクロプロピルメチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-
 ジフルオロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェノキシ] -
 酪酸;

4- [4- (2-シクロプロピルメチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェノ
 キシ] -酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフル
 オロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェノキシ] -酪酸
 ;

4- (3, 5-ジフルオロ-2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルオキシ) -
 酪酸;

4- (2'-シクロブトキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルオキシ) -
 酪酸;

4- (2'-シクロプロピルメトキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルオ
 キシ) -酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルオキ
 シ) -酪酸;

4- (2'-シクロペンチルオキシ-ビフェニル-4-イルオキシ) -酪酸;

4- (2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルオキシ) -酪酸;

4- (2'-シクロプロピルメトキシ-ビフェニル-4-イルオキシ) -酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフル
 オロ-フェノキシ] -2-メチル-酪酸;

2- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフル
 オロ-フェノキシメチル] -シクロプロパンカルボン酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 5-ジフル
 オロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフル
 オロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-tert-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジ
 フルオロ-フェノキシ] -酪酸;

6- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノ
 キシ] ヘキサ酸;

4- {2, 6-ジフルオロ-4- [6- (2-メチル-プロペンイル) -ピリジン-2-
 イル] -フェノキシ} -酪酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソブチル-ピリジン-2-イル) -フェノキ
 シ] -酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -3, 5-ジフル
 オロ-フェノキシ] -酪酸;

4- {2, 6-ジフルオロ-4- [2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ) -
 ピリジン-3-イル] -フェノキシ} -酪酸;

4- {2, 6-ジフルオロ-4- [2- (テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ) -
 ピリジン-3-イル] -フェノキシ} -酪酸;

4- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェ
 ノキシ] -酪酸;

4- {2, 6-ジフルオロ-4- [2- (2-メトキシ-エトキシ) -ピリジン-3-
 イル] -フェノキシ} -酪酸;

10

20

30

40

50

イル] -フェノキシ} -酪酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - 3 - ピリジル) フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロペンチルアミノ) - 3 - ピリジル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - ピリジル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [6 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 2 - ピリジル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸； 10

4 - [4 - [2 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ピリジル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ピリジル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロペンチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [3 - (シクロペンチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸； 20

4 - [4 - [2 - (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロペンチルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロブチルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸； 30

4 - [4 - [2 - (シクロブチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [3 - (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [3 - (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [3 - (シクロブチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸； 40

4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [3 - (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [5 - クロロ - 2 - (シクロペンチルアミノ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [2 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - (3 - シクロペンチルフェニル) - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸；

4 - [4 - [3 - (シクロペンチルメチル) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] ブタン酸； 50

4-〔4-〔2-(シクロペンチルメチル)フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-〔6-(シクロペンチルメチル)-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-〔2-(シクロブチルメチル)フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-〔3-(シクロブチルメチル)フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-〔6-(シクロブチルメチル)-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-(2-シクロペンチルフェニル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-(6-シクロペンチル-2-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソブチル-3-ピリジル)フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-(2-シクロペンチル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔4-〔2-(シクロペンチルメチル)-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-ピロール-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-(4-メチルピラゾール-1-イル)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-モルホリノ-3-ピリジル)フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-(テトラヒドロピラン-4-イルメチルアミノ)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸;

4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-(1-ピペリジル)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸;

(4S)-4-〔4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸;

(4R)-4-〔4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸;

(4R)-4-〔4-〔3-(シクロブトキシ)フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸;

(4R)-4-〔4-(2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸;

(4R)-4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(3-フェノキシフェニル)フェノキシ〕ペンタン酸;

4-(3'-シクロブトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4-(3'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

〔1-(3, 5-ジフルオロ-3'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニルメチル)-シクロプロピル〕-酢酸;

4-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸;

4-〔4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸;

4-〔4-(2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸;

10

20

30

40

50

- 4- (3'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸；
- 4- (3'-シクロペンチルオキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸；
- 4- (3'-プロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸；
- 4- [4- (6-シクロブトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (6-シクロペンチルオキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸； 10
- 4- [4- (6-プロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- (3'-シクロブトキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸；
- 4- (3, 5-ジフルオロ-3'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-プロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸； 20
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロピルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-プロピルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸； 30
- 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸； 40
- 4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [2-フルオロ-4- (6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸；
- 4- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェ 50

ニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロブトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ; 10

4 - [4 - (6 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロペンチルスルファニル - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルアミノ - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルアミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ; 20

4 - [2' - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 3 , 5 - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロピルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2' - イソプロピルアミノ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2' - プロピルアミノ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ; 30

4 - [4 - (2 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - プロピルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (6 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ; 40

4 - [4 - (2 - シクロブトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロピルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルアミノ - 3 , 5' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルアミノ - 5' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ; 50

ニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 5' - メチル - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 5' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 3, 5' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 3, 5, 5' - トリフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 3 - フルオロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3 - フルオロ - 2' - イソプロポキシ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (3, 5' - ジフルオロ - 2' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - (3, 3' - ジフルオロ - 2' - イソプロポキシ - 5' - メチル - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3, 3' - ジフルオロ - 5' - メチル - 2' - プロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (3 - フルオロ - 2', 4' - ジプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (6' - シクロペンチルオキシ - 3, 2' - ジフルオロ - 3' - メチル - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 3, 3' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

4 - (2' - シクロペンチルオキシ - 3, 3' - ジフルオロ - 5' - メチル - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸 ;

5 - [4 - (2 - シクロプロチルメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - ペンタン酸 ;

5 - [4 - (2 - シクロプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ] - ペンタン酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロ - フェニルスルファニル] - 酪酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - ペンタン酸 ;

4 - [4 - (2 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニルスルファニル] - ペンタン酸 ;

4 - [4 - (2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロ

10

20

30

40

50

ーフェニルスルファニル]ーペンタン酸；

4ー[4ー(2ーシクロペンチルスルファニルーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェニルスルファニル]ーペンタン酸；

4ー[4ー[2ー(2ージメチルアミノエチルオキシ)ー3ーピリジル]ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー(2ープロピルスルファニルーピリジンー3ーイル)ーフェノキシ]ーブタン酸；

4ー[4ー(2ーシクロプロピルスルファニルーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ーブタン酸；

4ー[4ー(2ーエチルスルファニルーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ーブタン酸；

4ー[4ー(2ーブチルスルファニルーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ーブタン酸；

4ー(2'ーシクロペンチルアミノービフェニルー4ーイルスルファニル)ー酪酸；

4ー[4ー(2ーシクロペンチルオキシー5ーメチルーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ー酪酸；

4ー[4ー(6ーイソプロピルスルファニルー2ーピリジル)フェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー(3ーフェノキシフェニル)フェノキシ]ブタン酸；

4ー[4ー[6ー[3ー(ジメチルアミノ)ピロリジンー1ーイル]ー2ーピリジル]ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ブタン酸；

5ー[2, 6ージフルオロー4ー(2ーイソプロポキシーピリジンー3ーイル)ーフェノキシ]ーペンタン酸

5ー[4ー(2ーシクロブトキシーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ーペンタン酸

4ー[4ー[2ー(3, 3ージフルオロピロリジンー1ーイル)ー3ーピリジル]ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル)ー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー(5ーメチルイソオキサゾールー3ーイル)オキシー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[4ー[2ー[2ー(アジリジンー1ーイル)エトキシ]ー3ーピリジル]ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー(3ーフリルメトキシ)ー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー(2ーフリルメトキシ)ー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー[(3ーメチルオキセタンー3ーイル)メトキシ]ー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー(テトラヒドロフランー3ーイルメトキシ)ー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[2, 6ージフルオロー4ー[2ー(テトラヒドロフランー2ーイルメトキシ)ー3ーピリジル]フェノキシ]ブタン酸；

4ー[4ー(2ーシクロブチルメトキシーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ー酪酸；

4ー[4ー(2ーシクロプロポキシーピリジンー3ーイル)ー2, 6ージフルオローフェノキシ]ー酪酸；

4ー(4ー{2ー[3ー(tertーブチルージメチルーシランイルオキシ)ーシクロペンチルオキシ]ーピリジンー3ーイル}ー2, 6ージフルオローフェノキシ)ー酪酸；

4ー{2, 6ージフルオロー4ー[2ー(3ーヒドロキシーシクロペンチルオキシ)ーピリジンー3ーイル]ーフェノキシ}ー酪酸；

10

20

30

40

50

4- [4- (2-シクロヘキシルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルメトキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソブトキシ-ピリジン-3-イル) -フェノキシ] -酪酸;

4- {4- [2- (2, 2-ジメチル-プロポキシ) -ピリジン-3-イル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ} -酪酸;

5- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロポキシ-2-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸;

5- [4- [2- (シクロプロピルメトキシ) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

4- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

4- {2-フルオロ-4- [2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニルスルファニル} -酪酸;

4- {2-フルオロ-4- [2- (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニルスルファニル} -酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル) -2-フルオロ-フェニルスルファニル] -酪酸;

4- {2, 6-ジフルオロ-4- [2- (2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニルスルファニル} -酪酸;

4- [4- (2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -酪酸;

4- [4- (2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -酪酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルアミノ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸;

4- {4- [2- (シクロプロピルメチル-アミノ) -ピリジン-3-イル] -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル} -酪酸;

5- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

10

20

30

40

50

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -ペンタン酸;

6- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -ヘキサ酸;

7- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -ヘプタン酸;

5- [2-フルオロ-4- (2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル) -フェノキシ] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2-フルオロ-フェノキシ] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2-フルオロ-フェノキシ] -ペンタン酸;

5- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -2-フルオロ-フェノキシ] -ペンタン酸;

4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-アリルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -酪酸;

4- [4- (2-ブチ-2-イニルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] -酪酸;

6- [4- [2- (シクロブトキシ) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ヘキサ酸;

6- [4- [2- (シクロブチルメトキシ) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ヘキサ酸;

6- [4- [2- (シクロプロピルメトキシ) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ヘキサ酸;

6- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ヘキサ酸;

6- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] ヘキサ酸;

6- [4- (2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -ヘキサ酸;

6- [4- (2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル) -2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -ヘキサ酸;

10

20

30

40

50

6-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ヘキサン酸；及び

6-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ヘキサン酸。

【0026】

本明細書で使われた用語と略語は特に定義されない限り、その本来の意味を有する。

【0027】

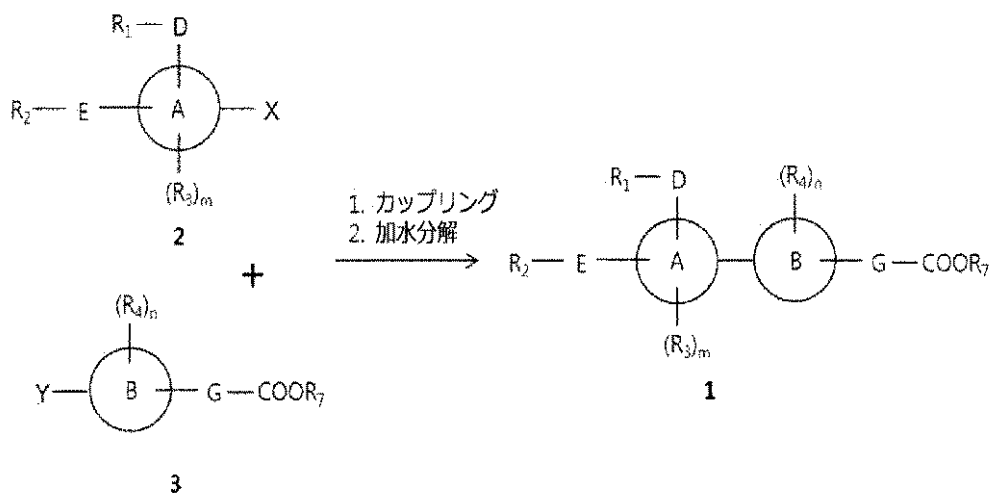
本発明は、また、式(1)の化合物を製造する方法を提供する。以下では、本発明を例示するために、式(1)化合物の製造方法を例示的な反応スキームに基づいて説明する。しかし、当業者は、式(1)の構造を土台に、様々な方法により式(1)の化合物を製造することができ、このような方法は、いずれも本発明の範疇に含まれるものとして解されるべきである。即ち、本明細書に記載される方法、又は先行技術に開示された様々な合成法の任意の組み合わせにより、式(1)の化合物を製造することができ、これらは本発明の範囲内に属する。式(1)化合物の製造方法は、以下の説明のみに制限されるものではない。

【0028】

本発明の式(1)の化合物は、下記反応スキーム1に示されるように、通常、金属触媒下で化合物2と化合物3の炭素-炭素結合反応を通して製造するか、必要に応じて、さらに加水分解を通して化合物1を得ることができる。

(反応スキーム1)

【化2】

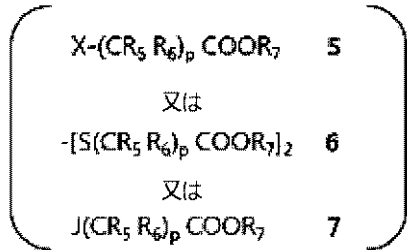


【0029】

また、本発明の式(1)の化合物は、下記反応スキーム2に示されるように、通常、塩基またはカップリング物質の存在下で化合物4を化合物5、化合物6または化合物7と結合反応させ、必要に応じて、さらに加水分解を通して得ることができる。反応スキーム2において、化合物4及び7の $Z-R_7$ 及びJは、ハロゲン、OH、SHまたはO-アルキルを表し、 $Z-R_7$ がO-アルキルのとき、カップリング反応をする前に、脱アルキル化反応によりOHに転換される。

(反応スキーム2)

—————→ **1**



本発明の式（１）の化合物は、下記反応スキーム３に示されるように、多段階の反応を経て、様々な置換基を有する式（１）の化合物に製造することもできる。即ち、式（１）の化合物を通常の還元剤を用いて、化合物１－１に還元し、次いで、酸化剤を用いてアルデヒド化合物１－２に酸化させることができる。次に、HWE（H o r n e r－W a d s w o r t h－E m m o n s）反応のような通常のオレフィン化反応を用いて化合物１－３を製造することができる。化合物１－３は還元及び加水分解して、様々な置換基を有する式（１）の化合物に転換され得る。

The diagram illustrates a chemical reaction scheme for the synthesis of a 1,3-dicarbonyl compound (1-3) from a 1,5-dicarbonyl compound (1) via a 1,5-dicarbonyl alcohol intermediate (1-1) and a 1,5-dicarbonyl aldehyde intermediate (1-2).

Structure 1 (1,5-dicarbonyl compound): A molecule with two carbonyl groups, A and B, connected by a chain G. Substituents include R₁-D, (R₄)_n, (R₃)_m, R₂-E, and a COOR₇ group.

Reaction 1 (還元反応): Reduction of structure 1 to structure 1-1.

Structure 1-1 (1,5-dicarbonyl alcohol): The COOR₇ group is reduced to a primary alcohol group, -CH₂OH.

Reaction 2 (酸化反応): Acidification of structure 1-1 to structure 1-2.

Structure 1-2 (1,5-dicarbonyl aldehyde): The primary alcohol group is oxidized to an aldehyde group, -CHO.

Reaction 3 (HWE反応): Wittig-Horner-Emmons reaction of structure 1-2 to structure 1-3.

Structure 1-3 (1,3-dicarbonyl compound): The aldehyde group is converted to an α,β-unsaturated ester group, -CH=CHCOOR₇.

Summary of Reactions:

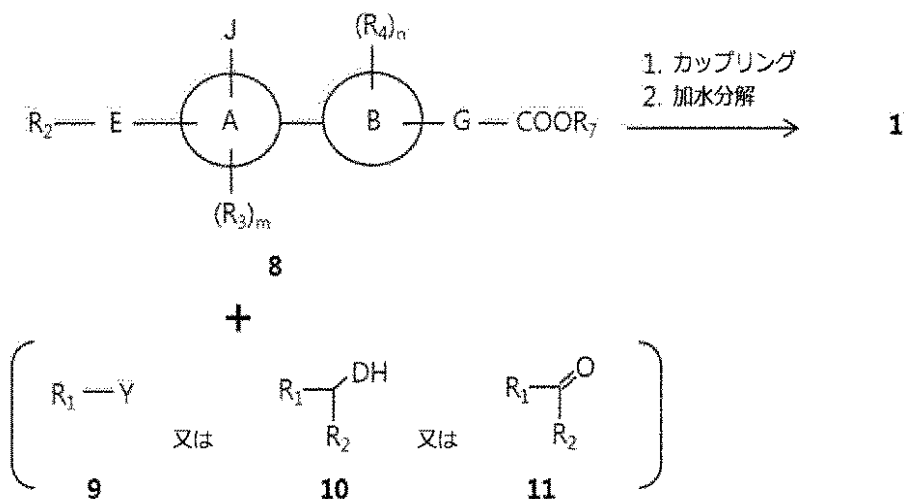
1. 還元反応 (Reduction)
2. 酸化反応 (Acidification)
3. HWE反応 (Wittig-Horner-Emmons reaction)

40

本発明の式(1)の化合物は、また、下記反応スキーム4に示されるように、Jラジカルで置換された化合物8と、通常の塩基、金属触媒またはカップリング物質存在下で、化合物9または化合物10と反応させて製造することができる。ここで、J及びYは、ハロゲン、OH、SHまたはNH₂を表し、Jがアミンのとき、化合物8と化合物11との間に「還元ーアミノ化反応」が遂行される。

50

【化 5】



10

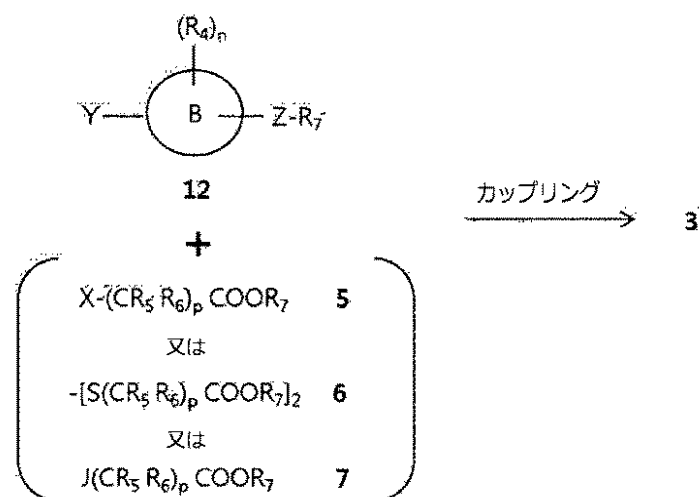
【0032】

前記反応スキーム 1 において、化合物 3 は、下記反応スキーム 5 に示されるように、化合物 12 を通常の塩基またはカップリング物質の存在下で化合物 5、化合物 6 または化合物 7 とカップリング反応させて製造することができる。ここで、J と Z-R₇ は前記反応スキーム 2 に記載の定義と同義である。

20

(反応スキーム 5)

【化 6】



30

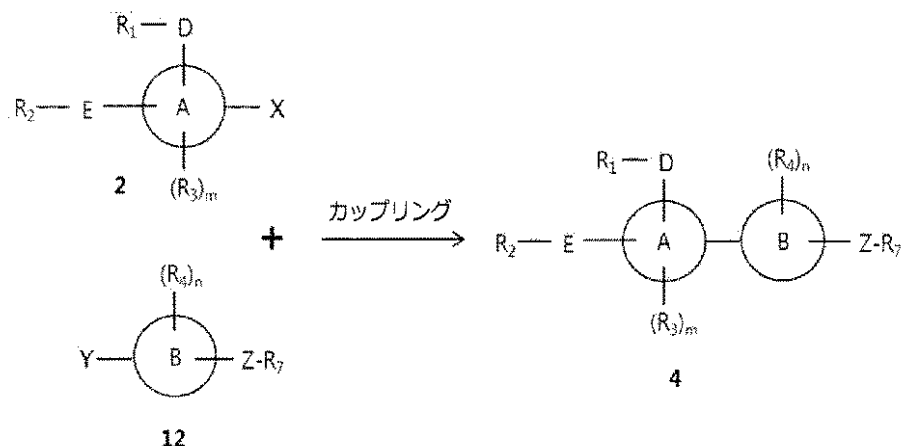
【0033】

前記反応スキーム 2 において、化合物 4 は、下記反応スキーム 6 に示されるように、化合物 2 と化合物 12 を金属触媒のような通常のカップリング物質の存在下で、カップリング反応を通して製造することができる。

40

(反応スキーム 6)

【化 7】



10

(前記反応スキーム 1～6 中、
 X は、ハロゲン、ボロン酸、または $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を表し、
 Y は、ボロン酸、ハロゲン、またはボロン酸エステルを表し、
 A、B、D、E、G、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、m、n 及び p は前記式 (1) に記載の定義と同義である。)

20

【0034】

前記反応において、通常の金属触媒としてパラジウム (Pd) のような遷移金属などを使用することができる。前記反応は、また、反応に悪影響をおよぼさない通常の溶媒中で行うことができる。好ましい溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルスルホキシド、エチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルムおよびそれらの混合物を含むが、これらに制限されるものではない。

【0035】

前記反応において、本明細書の製造方法で特に説明されない化合物は、それ自体として公知された化合物であるか、公知の合成法またはこれと同様の方法で公知化合物から容易に得られる化合物である。

30

【0036】

前記方法により得られた式 (1) の化合物は、反応生成物から再結晶化、電気泳動法、シリカゲルカラム・クロマトグラフィーまたはイオン交換樹脂クロマトグラフィーなどの従来の方法により分離または精製することができる。

【0037】

前述のように、本発明に係る化合物、その製造のための出発物質または中間体などは様々な方法により合成でき、このような方法は本発明の範疇に含まれるものと解釈すべきである。

【0038】

本発明に係る式 (1) の化合物は、GPR120 アゴニストとしての効果を有する。これにより、本発明は式 (1) の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体を有効成分として含有することを特徴とする GPR120 アゴニスト用医薬組成物を提供する。また、生体内で目的に応じて式 (1) の化合物に転換される様々な形態のプロドラッグも本発明の範囲に含まれる。

40

【0039】

本発明に係る GPR120 アゴニスト用医薬組成物により予防または治療できる疾患としては、糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症及び炎症などの代謝性疾患が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0040】

50

また、本発明は有効成分として、式（１）の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体を薬学的に許容される担体と混合する工程を含む糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨粗鬆症または炎症などの代謝性疾患の予防または治療用組成物の製造方法を提供する。

【００４１】

本発明によれば、「医薬組成物」または「血糖降下用組成物」は、本発明に係る有効成分に加えて、担体、希釈剤、賦形剤などのような他の化学成分を含んでもよい。従って、前記医薬組成物には、必要に応じて、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、またはこれらの組み合わせを含有してもよい。医薬組成物は、生体内に化合物が投与されるのを容易にする。化合物を投与する数多くの方法としては、経口、注射、エアゾール、非経口、および局所投与などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【００４２】

本明細書における「担体」とは、細胞または組織への化合物の添加を容易にする化合物を意味する。例えば、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）は、生細胞または組織内への様々な有機化合物の投入を容易にする通常の担体である

【００４３】

本明細書における「希釈剤」とは、対象化合物の生物学的活性形態を安定化させるだけでなく、化合物を溶解する水に希釈される化合物を意味する。緩衝液に溶解した塩は、当該分野で希釈剤として利用される。通常用いられる緩衝液は、ヒト体液の塩形態を模倣するリン酸緩衝食塩水である。緩衝液は低い濃度で溶液のｐＨを制御することができるので、緩衝希釈剤が化合物の生物学的活性を変化させることはほとんどない。

20

【００４４】

本明細書における「薬学的に許容される」とは、化合物の生物学的活性および物性を損なわない性質を意味する。

【００４５】

本発明の化合物は、目的に応じて、様々な薬学的投与形態として製剤化することができる。本発明に係る医薬組成物を製造する際には、有効成分、具体的に式（１）の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体を、製造すべき投薬形態に応じて選択される様々な薬学的に許容される担体と混合する。例えば、本発明に係る医薬組成物は、目的に応じて、注射用製剤、経口用製剤等として製剤化することができる。

30

【００４６】

本発明の化合物は、公知の医薬用担体と賦形剤を利用する従来公知の方法により製剤化され、一回投与形態または複数回投与形態の容器に導入できる。製剤の形態は、油性または水性の媒体中における溶液、懸濁液または乳化液とすることができ、通常分散剤、懸濁剤または安定化剤を含有していてもよい。さらに、例えば、使用前に、無菌で発熱物質を含まない水に溶解される乾燥粉末であってもよい。また、本発明の化合物は、カカオバターまたは他のグリセリドなどの通常の坐剤基剤を利用する坐剤形態に製剤化できる。経口投与用固体形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。カプセル剤と錠剤が好ましい。好ましくは、錠剤および丸剤は、腸溶性である。固体形態は、本発明の化合物と、ショ糖、乳糖、デンプンなどの不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤、崩壊剤、結合剤から選ばれる少なくとも１つの担体とを混合することにより、製造される。

40

【００４７】

必要に応じて、本発明に係る化合物は、他の薬剤、例えば、他の糖尿治療剤と組み合わせて投与することもできる。

【００４８】

本発明の化合物の投与量は、患者の体重、年齢、疾患の状態を考慮して、医師の処方に依存する。しかし、成人の一般的な投与量は、投与の頻度および強度に応じて、通常は一日あたり約０．３～５００ｍｇの範囲である。筋肉内または静脈内投与の成人の一般的な投与量は、一日あたり約１～３００ｍｇの範囲であり、別々の単位用量で投与できる。あ

50

る患者は、より多い一日投与量を必要とすることもある。

【0049】

本発明は、GPR120アゴニストの有効成分として、式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体の有効量を用いることによって疾患を予防または治療する方法を提供する。GPR120アゴニストにより治療できる代表的な疾患は、前記言及された糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎または骨粗鬆症または炎症などの代謝性疾患が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書における「治療」は、疾患症状の発現を示す患者において、疾患の進行を中断、遅延または改善することを意味する為に使用される。用語「予防」は、疾患症状の発現を示さなくとも、疾患の症状の危険性が高い患者において、発病の兆候を中断、遅延または改善することを意味する為に使用される。

10

【発明の効果】

【0050】

本発明に係る式(1)のピアリアル誘導体は、胃腸管でGLP-1形成を促進し、抗炎症作用による、マクロファージ、脂肪細胞等での抗炎症作用により肝や筋肉などでインスリン抵抗性を改善し、糖尿病、糖尿病の合併症、肥満、非アルコール性脂肪肝、脂肪性肝炎骨粗鬆症または炎症などの代謝性疾患の予防および治療に有効に使用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0051】

以下、製造例および実施例により、本発明をより具体的に説明する。しかしながら、それらは、本発明を例示することを意図したものであり、本発明の範囲は、これらに限定されない。

20

【0052】

下記の製造例および実施例において、Mはモル濃度を意味し、Nは規定濃度を意味する。また、下記製造例および実施例において使用される略語は下記通りである：

BBr₃：三臭化ホウ素

BINAP：2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

Br₂：ブロミン

CH₃CN：アセトニトリル

CS₂CO₃：炭酸セシウム

DCM：ジクロロメタン

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DPPF：1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EtOAc：酢酸エチル

EtOH：エタノール

Et₂O：ジエチルエーテル

HCl：塩酸

Hex：ノルマルヘキサン

K₂CO₃：炭酸カリウム

LAH：水素化アルミニウムリチウム

MeOH：メタノール

MgSO₄：硫酸マグネシウム

NaBH₄：水素化ホウ素ナトリウム

NaCl：塩化ナトリウム

Na₂CO₃：炭酸ナトリウム

NaH：水素化ナトリウム

NaOH：水酸化ナトリウム

NBS：N-ブロモスクシンイミド

30

40

50

Pd/C：パラジウム／カーボン

PdCl₂(dppf)-DCM：1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン

PdCl₂(PPh₃)₂：ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド

Pd₂(dba)₃：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）

Pd(PPh₃)₄：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）

SOCl₂：塩化チオニル

SPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル

TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

XPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル

10

【実施例】

【0053】

製造例1：4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程A：4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

20

4-クロロフェノール（2 g、15.5 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（5.92 g、23.3 mmol）、酢酸カリウム（4.58 g、46.6 mmol）及びXPhos（0.3 g、0.62 mmol）を30 mLの1, 4-ジオキサランに溶かし、混合物を5分間、N₂ガスでチャージした。Pd₂(dba)₃（0.14 g、0.15 mmol）を添加し、混合物を110℃で、1時間攪拌した。混合物をセライトろ過した後、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（3.4 g、99%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.71 (2H, d), 6.82 (2H, d), 5.00 (1H, s), 1.33 (12H, s)

【0054】

工程B：4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

30

工程Aで得られた4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール（0.32 g、1.4 mmol）を5 mLのDMFに溶かした。K₂CO₃（0.39 g、2.8 mmol）と4-ブロモ酪酸エチルエステル（0.22 mL、1.54 mmol）を添加し、混合物を60℃で、1時間攪拌した。固体を除去し、混合物をカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.38 g、82%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.14 (2H, q), 4.03 (2H, t), 2.51 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)

【0055】

40

製造例2：4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程A：4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノール

2, 6-ジフルオロフェノール（1.02 g、7.8 mmol）を15 mLのDMFに溶かし、0℃でNBS（1.40 g、7.84 mmol）を添加した。反応液を室温で24時間攪拌し、濃縮した。水50 mLを添加し、混合物をEt₂Oで抽出し、MgSO₄で乾燥して、表題化合物（1.41 g、86%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (2H, m), 5.42 (1H, brs)

【0056】

工程B：2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ

50

オキサボロラン-2-イル)フェノール

工程Aで得られた4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノール(1.414g、6.76mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.8g、7.09mmol)、酢酸カリウム(2.66g、27mmol)及びDPPF(0.19g、0.34mmol)を23mLの1,4-ジオキサランに溶かし、混合物を5分間、N₂ガスでチャージした。PdCl₂(dppf)-DCM(0.27g、0.34mmol)を添加し、混合物を3時間、80℃で攪拌した。混合物をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(1.366g、79%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33 (2H, m), 5.25 (1H, s), 1.32 (12H, s)

【0057】

10

工程C: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程Bで得られた2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(1.87g、7.3mmol)、Cs₂CO₃(4.76g、14.6mmol)及び4-ブromo酪酸エチルエステル(1.42g、7.3mmol)を24mLのDMFに溶かした。混合物を室温で、24時間攪拌した。固体をろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(1.66g、61%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29 (2H, m), 4.21 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.56 (2H, t), 2.07 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)

20

【0058】

製造例3: 4-[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程A: 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

4-ブromo-2-クロロフェノール(2.0g、9.6mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(2.81g、11mmol)、酢酸カリウム(3.78g、38.5mmol)及びDPPF(0.27g、0.49mmol)を32mLの1,4-ジオキサランに溶かした。混合物を5分間N₂ガスでチャージした。PdCl₂(dppf)-DCM(0.4g、0.49mmol)を添加し、3時間還流攪拌した。混合物をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(1.91g、77%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 5.73 (1H, s), 1.36 (12H, s)

【0059】

工程B: 4-[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程Aで得られた2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(0.43g、1.7mmol)と4-ブromo酪酸エチルエステル(0.25mL、1.7mmol)及びCs₂CO₃(0.66g、2mmol)を5mLのDMFに溶かした。反応混合物を室温で、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.47g、75%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 4.15 (2H, t), 4.10 (2H, q), 2.56 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.25 (3H, t)

【0060】

製造例4: 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程A: 2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

50

4-ブロモ-2-フルオロフェノール (1.9 g、9.9 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.9 g、11.4 mmol)、酢酸カリウム (3.90 g、39.7 mmol) 及び DPPF (0.27 g、0.49 mmol) を 32 mL の 1, 4-ジオキサンに溶かした。混合物を 5 分間 N₂ ガスでチャージした。PdCl₂(dppf)-DCM (0.4 g、0.49 mmol) を添加し、混合物を 4 時間還流撹拌した。混合物をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (2.2 g、93%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49 (2H, m), 6.98 (1H, t), 5.31 (1H, brs), 1.33 (12H, s)

【0061】

工程 B: 4-[2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程 A で得られた 2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (0.56 g、2.3 mmol) と 4-ブロモ酪酸エチルエステル (0.34 mL、2.3 mmol) 及び Cs₂CO₃ (0.92 g、2.8 mmol) を 8 mL の DMF に溶かした。混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.52 g、63%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49 (2H, m), 6.93 (1H, t), 4.15 (2H, t), 4.10 (2H, q), 2.53 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.25 (3H, t)

【0062】

製造例 5: 2-クロロ-6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン

2, 6-ジクロロピリジン (3.08 g、20.7 mmol) 及び Cs₂CO₃ (6.8 g、20.7 mmol) を 40 mL の DMF に溶かした。シクロペンチルチオール (2.17 mL、20.7 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 16 時間撹拌した。固体をろ過し、ろ過液を濃縮して、表題化合物 (4.24 g、95%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (1H, t), 7.06 (1H, d), 6.97 (1H, d), 4.01 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.64 (4H, m)

【0063】

製造例 6: 4-[2-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

4-ブロモ-2-メトキシフェノール (0.41 g、2.02 mmol) と 4-ブロモ酪酸エチルエステル (0.39 g、2.02 mmol) を製造例 4 の工程 B 方法と同様に反応して、4-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-酪酸エチルエステル (0.55 g、86%) を得た。

4-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-酪酸エチルエステル (130 mg、0.41 mmol) とビス(ピナコラート)ジボロン (125 mg、0.49 mmol) を製造例 4 の工程 A 方法と同様に反応して、表題化合物 (80 mg、54%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39(1H, d), 7.28(1H, s), 6.88(1H, d), 4.14(2H, q), 4.09(2H, t), 3.89(3H, s), 2.52(2H, t), 2.14(2H, m), 1.33(12H, s), 1.26(3H, t)

【0064】

製造例 7: 4-[4-(2-クロロ-4-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 2 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.1 g、0.27 mmol)、2-クロロ-4-ヨードピリジン (0.078 g、0.32 mmol) 及び K₂CO₃ (0.112 g、0.81 mmol) に 2 mL の THF と 0.5 mL の水を添加した。混合物を 5 分間 N₂ ガスでチャージした。PdCl₂(dppf)-DCM (0.011 g、0.013 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 16 時間撹拌した。水を添加し、反応混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.084 g、87%) を得た

。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.17 (2H, m), 4.26 (2H, t), 4.17 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0065】

製造例8：2-クロロ-6-(シクロペントキシ)ピリジン

6-クロロ-2-ピリジンオール (1.95 g、15 mmol) と K_2CO_3 (4.16 g、30 mmol) を 50 mL の DMF に溶かした。シクロペンチルブロミド (1.94 mL、18 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 24 時間攪拌した。固体を除去し、ろ過液を濃縮して、表題化合物 (2.92 g、98%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.51 (1H, d), 5.38 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.62 (2H, m)

【0066】

製造例9：1-ブロモ-3-(シクロペントキシ)ベンゼン

3-ブロモフェノール (2.31 g、13.3 mmol) 及び K_2CO_3 (1.84 g、13.3 mmol) に 44 mL の CH_3CN を添加し、混合物を 1 時間還流攪拌した。ブロモシクロペンタン (1.43 mL、13.3 mmol) を添加し、反応混合物を 16 時間還流攪拌した。反応液をセライトろ過した後、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.5 g、46%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (1H, t), 7.02 (2H, m), 6.80 (1H, dd), 4.72 (1H, m), 1.94-1.73 (6H, m), 1.62 (2H, m),

【0067】

製造例10：2-クロロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン

2,6-ジクロロピリジン (2.08 g、14 mmol)、ピロリジン (1.0 g、14 mmol) 及び Cs_2CO_3 (4.58 g、14 mmol) を 28 mL の DMF に溶かし、混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物をセライトろ過した後、減圧下濃縮し、水で希釈した。混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を MgSO_4 で乾燥して、表題化合物 (2.31 g、90%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 6.49 (1H, d), 6.20 (1H, d), 3.43 (4H, m), 1.99 (4H, m)

【0068】

製造例11：4-[2,6-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノール (1.0 g、4.97 mmol) と 4-ブロモ酪酸エチルエステル (0.97 g、4.97 mmol) を製造例4の工程B方法と同様に反応して、4-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)-酪酸エチルエステル (1.4 g、89%) を得た。

4-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)-酪酸エチルエステル (200 mg、0.63 mmol) とビス(ピナコラート)ジボロン (193 mg、0.76 mmol) を製造例4の工程A方法と同様に反応して、表題化合物 (60 mg、26%) を得た。

。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47(2H, s), 4.16(2H, q), 3.80(2H, t), 2.60(2H, t), 2.25(6H, s), 2.14(2H, m), 1.32(12H, s), 1.27(3H, t)

【0069】

製造例12：4-(4-ブロモ-2,3-ジフルオロフェノキシ)酪酸エチルエステル

4-ブロモ-2,3-ジフルオロフェノール (0.45 g、2 mmol) を 10 mL の DMF に溶かし、溶液を 0 °C に冷却した。NaH (60% 鉱油、0.11 g、2.6 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。4-ブロモ酪酸エチルエステル (0.37 mL、2.4 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、塩化アンモニウム水溶液を添加し、EtOAc で抽出した。有機層を分離

し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.533 g、76%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.19 (1H, m), 6.66 (1H, m), 4.16 (2H, q), 4.09 (2H, t), 2.52 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0070】

製造例13：4-〔2, 3-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシフェニル)フェノキシ〕酪酸エチルエステル

製造例12で得られた4-(4-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェノキシ)酪酸エチルエステル（0.108 g、0.33 mmol）と3-ヒドロキシフェニル硼酸（0.059 g、0.43 mmol）を1.7 mLの1, 4-ジオキサンと2 M Na_2CO_3 水溶液（0.5 mL、1 mmol）に溶かした。混合物を5分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.019 g、0.016 mmol）を添加し、反応混合物を1時間還流撹拌した。有機層をEtOAcで抽出し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.089 g、79%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29 (1H, t), 7.06 (2H, m), 6.98 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.78 (1H, m), 5.15 (1H, brs), 4.16 (4H, m), 2.56 (2H, t), 2.17 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0071】

製造例14：2-クロロ-6-(1-ピペリジル)ピリジン

2, 6-ジクロロピリジン（2.0 g、13.5 mmol）、ピペリジン（1.33 mL、13.5 mmol）及び Cs_2CO_3 （4.4 g、13.5 mmol）を27 mLのDMFに溶かし、混合物を80℃で16時間撹拌した。混合物をセライトろ過し、減圧下濃縮し、水で希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（1.91 g、72%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (1H, t), 6.52 (1H, d), 6.47 (1H, d), 3.52 (4H, m), 1.64 (6H, m)

【0072】

製造例15：6-クロロ-N-フェニル-ピリジン-2-アミン

2, 6-ジクロロピリジン（2.0 g、13.5 mmol）、アニリン（1.23 mL、13.5 mmol）、BINAP（0.33 g、0.53 mmol）及びナトリウムtert-ブトキシド（1.82 g、18.9 mmol）を27 mLのトルエンに溶かし、混合物を5分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.25 g、0.27 mmol）を添加し、混合物を80℃で3時間撹拌した。混合物をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（1.32 g、48%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.27 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.57 (1H, brs)

【0073】

製造例16：6-クロロ-N-シクロペンチル-ピリジン-2-アミン

2, 6-ジクロロピリジン（2 g、13.5 mmol）を14 mLのピリジンに溶かし、シクロペンチルアミン（4 mL、40.5 mmol）を添加した。反応混合物を24時間還流撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（1.2 g、44%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (1H, t), 6.54 (1H, d), 6.25 (1H, d), 4.69 (1H, brs), 3.91 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.47 (2H, m)

【0074】

製造例17：2-tert-ブチルスルファニル-6-クロロピリジン

2, 6-ジクロロピリジン（2.0 g、13.5 mmol）と Cs_2CO_3 （8.8 g、27 mmol）を27 mLのDMFに溶かした。2-メチル-2-プロパンチオール（1.68 mL、14.8 mmol）を加え、混合物を80℃で16時間撹拌した。固体をろ過し、減圧下濃縮して、表題化合物（2.4 g、88%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42 (1H, t), 7.15 (1H, d), 7.04 (1H, d), 1.56 (9H, s)

【0075】

製造例 18：2-クロロ-6-(シクロプロピルメチルスルファニル)ピリジン

工程 A：6-クロロピリジン-2-チオール

製造例 17 で得られた 2-tert-ブチルスルファニル-6-クロロピリジン (1.98 g、9.8 mmol) を 50 mL の塩化アセチルに溶かし、塩化アセチルと酢酸の各 2.5 mL に溶かした 0.05 mL (0.098 mmol) の Br_2 をゆっくり添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、減圧下濃縮して、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.787 g、55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.57 (2H, m), 7.15 (1H, m)

10

【0076】

工程 B：2-クロロ-6-(シクロプロピルメチルスルファニル)ピリジン

工程 A で得られた 6-クロロピリジン-2-チオール (0.2 g、1.3 mmol) を 4.6 mL の DMF に溶かした。 Cs_2CO_3 (0.9 g、2.6 mmol) 及び (ブromoメチル)シクロプロパン (0.16 mL、1.6 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間、70 °C で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.206 g、75%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 7.08 (1H, d), 6.98 (1H, d), 3.12 (2H, d), 1.15 (1H, m), 0.59 (2H, m), 0.33 (2H, m)

【0077】

20

製造例 19：2-クロロ-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン

製造例 18 の工程 A で得られた 6-クロロピリジン-2-チオール (0.2 g、1.3 mmol) を 4.6 mL の DMF に溶かした。 Cs_2CO_3 (0.9 g、2.6 mmol) 及びブromシクロブタン (0.16 mL、1.6 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間、70 °C で 4 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.16 g、58%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 6.98 (2H, m), 4.30 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.08 (4H, m)

【0078】

製造例 20：2-クロロ-6-プロピルスルファニル-ピリジン

30

製造例 18 の工程 A で得られた 6-クロロピリジン-2-チオール (0.2 g、1.3 mmol) を 4.6 mL の DMF に溶かした。 Cs_2CO_3 (0.9 g、2.6 mmol) 及びヨードプロパン (0.16 mL、1.6 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間、70 °C で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.18 g、70%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 7.07 (1H, d), 6.97 (1H, d), 3.14 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.04 (3H, t)

【0079】

製造例 21：2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン

40

イソプロパノール (0.97 g、16.1 mmol) を 45 mL の THF に溶かし、0 °C に冷却した。 NaH (鉱油中 55%、0.7 g、16 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に 2,6-ジクロロピリジン (2.0 g、13.5 mmol) を添加し、16 時間還流攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) を添加し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.917 g、82%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.29 (1H, m), 1.34 (6H, d)

【0080】

製造例 22：2-クロロ-6-プロポキシ-ピリジン

6-クロロ-2-ピリドール (2.0 g、15 mmol)、1-ヨードプロパン (2.

50

7.5 g、16 mmol) 及び K_2CO_3 (4.27 g、30 mmol) に 30 mL の DMF を添加し、反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、水を添加した後、EtOAc で抽出した。分離された有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.146 g、43%) を得た。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.24 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t)

【0081】

製造例 23: 2-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-ピリジン

6-クロロ-2-ピリドール (1.0 g、7.7 mmol)、 K_2CO_3 (2.13 g、15.4 mmol) 及び (ブロモメチル) シクロプロパン (1.1 g、8.1 mmol) に 15 mL の DMF を添加し、反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.65 g、45%) を得た。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.12 (2H, d), 1.26 (1H, m), 0.62 (2H, m), 0.36 (2H, m)

【0082】

製造例 24: 2-クロロ-6-(シクロブトキシ)-ピリジン

6-クロロ-2-ピリドール (0.2 g、1.5 mmol)、ブロモシクロブタン (0.26 g、1.8 mmol) 及び K_2CO_3 (0.43 g、3.3 mmol) に 5 mL の DMF を添加し、反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.28 g、98%) を得た。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.49 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.59 (1H, d), 5.16 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.66 (1H, m)

【0083】

製造例 25: 4-[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程 A: 4-ブromo-2-メチルフェノール

o-クレゾール (1.04 g、9.6 mmol) を 9.6 mL の酢酸に溶かした混合液に、4.8 mL の DMSO に溶かした 48% HBr 水溶液 (4.8 mL) をゆっくり添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、 $NaHCO_3$ 水溶液をゆっくり添加した。混合物を Et_2O で抽出し、抽出物を $MgSO_4$ で乾燥して、表題化合物 (1.82 g、99%) を得た。

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.62 (1H, brs), 7.22 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 2.09 (3H, s)

【0084】

工程 B: 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

工程 A で得られた 4-ブromo-2-メチルフェノール (0.26 g、1.4 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.39 g、1.5 mmol) 及び酢酸カリウム (0.41 g、4.1 mmol) に 4.6 mL の 1,4-ジオキサンを添加した。混合物を 5 分間、 N_2 ガスでチャージした。 $PdCl_2(dppf)-DCM$ (0.057 g、0.07 mmol) を添加し、混合物を 16 時間還流攪拌した。固体を除去し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.228 g、70%) を得た。

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.70 (1H, brs), 7.37 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 2.09 (3H, s), 1.25 (12H, s)

【0085】

工程 C: 4-[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程 B で得られた 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (0.228 g、0.97 mmol) を 3.2 mL

10

20

30

40

50

LのDMFに溶かした。 Cs_2CO_3 (0.8 g、2.43 mmol)と4-ブロモ-酪酸エチルエステル (0.15 mL、1.06 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。固体を除去し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.268 g、79%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.13 (2H, q), 4.03 (2H, t), 2.53 (2H, t), 2.20 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.25 (3H, t)

【0086】

製造例26: 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程A: 4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノール

2-ヒドロキシベンゾトリフルオリド (1.0 g、6.2 mmol)を20 mLのクロロホルムに溶かした。 Br_2 (0.98 g、6.2 mmol)をゆっくり添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加し、混合物をDCMで抽出した。分離された有機層を MgSO_4 で乾燥して、表題化合物 (0.97 g、65%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (1H, brs), 7.63 (2H, m), 6.99 (1H, dd)

【0087】

工程B: 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノール

工程Aで得られた4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノール (0.97 g、4 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.13 g、4.4 mmol)、酢酸カリウム (1.18 g、12 mmol)及びDPPF (0.11 g、0.2 mmol)に13 mLの1,4-ジオキサンを添加した。混合物を N_2 ガスで5分間チャージした。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (0.164 g、0.2 mmol)を添加し、混合物を1時間還流攪拌した。混合物をセライトろ過して固体を除去した後、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.76 g、65%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (1H, brs), 7.72 (2H, m), 7.02 (1H, dd), 1.27 (12H, s)

【0088】

工程C: 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

工程Bで得られた4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノール (0.36 g、1.26 mmol)を4.2 mLのDMFに溶かした。 Cs_2CO_3 (0.81 g、2.52 mmol)と4-ブロモ-酪酸エチルエステル (0.2 mL、1.38 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。固体を除去し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.374 g、74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.99 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 4.13 (4H, m), 2.54 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.25 (3H, t)

【0089】

製造例27: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタン酸メチルエステル

工程A: 4-ヒドロキシペンタン酸

r-バレロラクトン (0.97 g、9.68 mmol)を10 mLの1,4-ジオキサンに溶かした。1N NaOH水溶液 (10.6 mL、10.6 mmol)を添加し、混合物を1時間攪拌した。1N HCl水溶液を用いて、反応混合物のpHを5に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥して、表題化合物 (0.88 g、74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.89 (1H, m), 2.51 (2H, t), 1.82 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.24 (3H, d)

10

20

30

40

50

【0090】

工程B：4-ヒドロキシペンタン酸メチルエステル

工程Aで得られた4-ヒドロキシペンタン酸（0.62g、5.25mmol）を17mLのTHFに溶かし、ジアゾメタン（0.25MのEt₂O、31mL、7.88mmol）をゆっくり添加した。混合物を1時間室温で攪拌した後、減圧下濃縮した。濃縮物をカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.42g、60%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.84 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.46 (2H, t), 1.82 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.21 (3H, d)

【0091】

工程C：4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタン酸メチルエステル 10

工程Bで得られた4-ヒドロキシペンタン酸メチルエステル（0.05g、0.39mmol）、製造例2の工程Bで得られた2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール（0.1g、0.39mmol）及びトリフェニルホスフィン（0.1g、0.39mmol）を4mLのTHFに溶かし、混合物を0℃にゆっくり冷却した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.077mL、0.39mmol）をゆっくり添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.1g、70%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31 (2H, m), 4.38 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, d) 20

【0092】

製造例28：4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]ペンタン酸メチルエステル

工程A：4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]ペンタン酸メチルエステル

5-ブロモ-2-(1H)-ピリドン（0.05g、0.29mmol）、4-ヒドロキシペンタン酸メチルエステル（0.047g、0.29mmol）及びトリフェニルホスフィン（0.075g、0.29mmol）を3mLのTHFに溶かした。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.056mL、0.29mmol）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.051g、62%）を得た。 30

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.60 (1H, m), 6.58 (1H, d), 5.18 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.41 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.31 (3H, d)

【0093】

工程B：メチル4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]ペンタン酸メチルエステル

工程Aで得られた4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]ペンタン酸メチルエステル（0.05g、0.17mmol）、ビス(ピナコラート)ジボロン（0.048g、0.19mmol）及び酢酸カリウム（0.067g、0.68mmol）を1mLの1,4-ジオキサンに溶かし、混合物を5分間N₂ガスでチャージした。PdCl₂(dppf)-DCM（0.007g、0.009mmol）を添加し、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物をセライトろ過した、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.038g、65%）を得た。 40

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, m), 7.89 (1H, m), 6.64 (1H, d), 5.30 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.44 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.26 (12H, s)

【0094】

製造例29：2-(4-ブロモフェニルスルファニル)-プロピオン酸メチルエステル

4-ブロモベンゼンチオール（0.5g、2.64mmol）、NaH（鉱油中の60%、0.11g、2.64mmol）及びメチル2-ブロモプロピオネート（0.3 50

2 mL、2.91 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.58 g、80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (2H, d), 7.30 (2H, d), 3.76 (1H, q), 3.66 (3H, s), 1.47 (3H, d).

【0095】

製造例 30: 2-[1-[[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] アセトニトリル

工程 A: [1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メタノール

LAH (0.28 g、7.52 mmol) を 10 mL の THF に溶かし、溶液を -18°C に冷却した。7 mL の THF に溶かしたジエチル 1, 1-シクロプロパンジカルボキシレート (1.0 g、5.37 mmol) をゆっくり添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。0.3 mL の水を添加し、0.3 mL の 4 M NaOH 水溶液を添加した。混合物をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.2 g、35%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.62 (4H, s), 2.35 (2H, brs), 0.53 (4H, s)

【0096】

工程 B: [1-[(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] シクロプロピル] メタノール

工程 A で得られた [1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メタノール (0.2 g、1.96 mmol)、4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノール (0.314 g、1.5 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.393 g、1.5 mmol) を 24 mL の THF に溶かした。ジイソプロピルアゾカルボキシレート (0.3 mL、1.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.307 g、70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 4.08 (2H, s), 3.68 (2H, d), 1.84 (1H, t, OH), 0.62 (4H, m)

【0097】

工程 C: [1-[(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] シクロプロピル] メチルメタンスルホネート

工程 B で得られた [1-[(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] シクロプロピル] メタノール (0.3 g、1 mmol) を 5 mL の DCM に溶かし、溶液を 0°C に冷却した。メタンスルホニルクロリド (0.09 mL、1.12 mmol) と TEA (0.21 mL、1.5 mmol) を順に添加し、混合物を 0°C で 40 分間攪拌した。5 mL の水を添加し、混合物を DCM で抽出して、表題化合物 (0.4 g、99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.05 (3H, s), 0.77 (2H, m), 0.73 (2H, m)

【0098】

工程 D: 2-[1-[(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] シクロプロピル] アセトニトリル

工程 C で得られた [1-[(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] シクロプロピル] メチルメタンスルホネート (0.4 g、1 mmol) を 5 mL の DMF に溶かした。シアン化ナトリウム (0.054 g、1.1 mmol) を添加し、反応混合物を 60°C で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.205 g、63%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (2H, m), 3.98 (2H, s), 2.72 (2H, s), 0.75 (2H, m), 0.70 (2H, m)

【0099】

工程 E: 2- [1- [[2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] アセトニトリル

工程 D で得られた 2- [1- [(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] シクロプロピル] アセトニトリル (0.2 g、0.67 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (0.172 g、0.67 mmol)、酢酸カリウム (0.266 g、2.71 mmol) 及び DPPF (0.019 g、0.033 mmol) を 4 mL の 1, 4-ジオキサンに溶かした。混合物を 5 分間、N₂ ガスでチャージした。PdCl₂ (dppf)-DCM (0.027 g、0.033 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.185 g、79%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32 (2H, m), 4.04 (2H, s), 2.75 (2H, s), 1.33 (12H, s), 0.73 (2H, m), 0.68 (2H, m)

【0100】

製造例 31: 4- [[6- (3-ヒドロキシフェニル) -3-ピリジル] オキシ] 酪酸エチルエステル

工程 A: 4- [(6-ブロモ-3-ピリジル) オキシ] 酪酸エチルエステル

2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン (1.07 g、6.18 mmol) を 20 mL の DMF に溶かした。K₂CO₃ (1.7 g、12.4 mmol) と 4-ブロモ酪酸エチルエステル (1.2 g、6.18 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出して、表題化合物 (1.67 g、94%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.09 (1H, m), 4.15 (2H, q), 4.04 (2H, t), 2.51 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0101】

工程 B: 4- [[6- (3-ヒドロキシフェニル) -3-ピリジル] オキシ] 酪酸エチルエステル

工程 A で得られた 4- [(6-ブロモ-3-ピリジル) オキシ] 酪酸エチルエステル (0.3 g、1 mmol) 及び 3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.172 g、1.25 mmol) を 3 mL の 1, 2-ジメトキシにテインと Na₂CO₃ (2 M 水溶液、1.6 mL、3.2 mmol) に溶かした。混合物を 5 分間、N₂ ガスでチャージした。PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.036 g、0.052 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.129 g、41%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.29 (1H, t), 7.25 (1H, m), 6.85 (1H, m), 5.75 (1H, brs), 4.16 (2H, q), 4.10 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0102】

製造例 32: 2'-フェノキシビフェニル-4-オール

2-フェノキシフェニルボロン酸 (0.033 g、0.15 mmol) と 4-ヨードフェノール (0.034 g、0.15 mmol) を 3 mL の H₂O に溶かし、混合物を 5 分間、N₂ ガスでチャージした。Pd/C (触媒量) と K₂CO₃ (0.064 g、0.46 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。1 N HCl を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。分離された有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、表題化合物 (0.022 g、55%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (3H, m), 7.25 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.00 (2H, 6.90 (2H, m), 6.89 (2H, m), 4.65 (1H, s)

【0103】

製造例 33 : 4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール

工程 A : 3-クロロ-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン

イソプロピルチオール (0.102 g、1.351 mmol) を乾燥 DMF (2 mL) に溶かし、0℃で NaH (60%) (0.07 g、1.75 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を 30 分間攪拌し、2,3-ジクロロピリジン (0.53 g、3.58 mmol) がチャージされたフラスコに添加し、室温で 1 時間攪拌した。NH₄Cl 水溶液を添加後、EtOAc で抽出して有機層を分離した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、表題化合物 (0.062 g、24%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.35(1H, m), 7.52(1H, m), 6.94(1H, m), 4.05(1H, m), 1.43(6H, d)

【0104】

工程 B : 2-イソプロピルスルファニル-3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン

工程 A で得られた 3-クロロ-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン (0.02 g、0.10 mmol) と (4-メトキシフェニル)-ボロン酸 (0.024 g、0.15 mmol) を DMF に溶かした。混合物を 5 分間、N₂ ガスでチャージした。Pd₂(dba)₃ (触媒量) と SPhos (触媒量) を添加し、反応混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。NaCl 水溶液を添加し、反応混合物を EtOAc で抽出した。分離された有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、表題化合物 (0.01 g、37%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41(1H, m), 7.35(3H, m), 7.02(1H, m), 6.95(2H, m), 4.06(1H, m), 3.84(3H, s), 1.35(6H, d)

【0105】

工程 C : 4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール

工程 B で得られた 2-イソプロピルスルファニル-3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン (0.02 g、0.07 mmol) を DCM (3 mL) に溶かし、溶液を -78℃に冷却した。BBr₃ (1.0 M DCM、0.116 mL、0.11 mmol) をゆっくり添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応が終了すれば、混合物を -20℃に冷却した。残渣にメタノールを添加して希釈した。混合物を DCM で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/3) で精製して、表題化合物 (15 mg、75%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41(1H, m), 7.34(1H, m), 7.26(2H, m), 7.02(1H, m), 6.89(2H, m), 4.79(1H, s), 4.05(1H, m), 1.35(6H, d)

【0106】

製造例 34 : 3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシビフェニル-4-オール

工程 A : 3,5-ジフルオロ-4-メトキシ-2'-フェノキシビフェニル

2-フェノキシフェニルボロン酸 (0.045 g、0.21 mmol) と 5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン (0.031 g、0.14 mmol) をイソプロピルアルコール/水 (1/1) に溶かした。Pd/C (触媒量) と Na₃PO₄ 12H₂O (0.186 g、0.49 mmol) を添加し、混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。混合物をセライトろ過し、EtOAc で抽出して、有機層を分離した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/20) で精製して、表題化合物 (0.026 g、40%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40(1H, m), 7.30(3H, m), 7.20(1H, m), 7.11(2H, m), 7.05(1H, m), 6.97(1H, m), 6.91(2H, m), 4.00(3H, s)

【0107】

工程 B : 3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシビフェニル-4-オール

工程 A で得られた 3,5-ジフルオロ-4-メトキシ-2'-フェノキシビフェニル

(0.026 g、0.083 mmol)を製造例33の工程Cと同様の方法で反応して、表題化合物(0.018 g、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40(1H, m), 7.30(3H, m), 7.20(1H, m), 7.11(2H, m), 7.05(1H, m), 6.96(1H, m), 6.91(2H, m), 5.08(1H, s)

【0108】

製造例35：4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール

工程A：3-クロロ-2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン

シクロペンチルチオール(0.477 g、4.67 mmol)を乾燥DMF(2 mL)に溶かし、溶液を0℃に冷却した。 NaH (60%)(0.24 g、6.03 mmol)をゆっくり滴下し、混合物を30分間攪拌した。混合物を2, 3-ジクロロピリジン(0.69 g、4.67 mmol)がチャージされたフラスコにゆっくり添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、 NH_4Cl 水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出して有機層を分離した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー(溶離液、EtOAc/Hex=1/4)で精製して、表題化合物(0.61 g、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33(1H, m), 7.51(1H, m), 6.92(1H, m), 4.09(1H, m), 2.23(2H, m), 1.79(2H, m), 1.66(4H, m)

【0109】

工程B：2-シクロペンチルスルファニル-3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン

工程Aで得られた3-クロロ-2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン(0.057 g、0.266 mmol)を、製造例33の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.046 g、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41(1H, m), 7.36(3H, m), 7.01(1H, m), 6.96(2H, m), 4.08(1H, m), 3.85(3H, s), 2.19(2H, m), 1.70(2H, m), 1.66(4H, m)

【0110】

工程C：4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール

工程Bで得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン(0.046 g、0.161 mmol)を、製造例33の工程Cと同様の方法で反応して、表題化合物(0.024 g、55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.33(3H, m), 7.01(1H, m), 6.98(2H, m), 4.87(1H, s), 4.09(1H, m), 2.18(2H, m), 1.70(2H, m), 1.66(4H, m)

【0111】

製造例36：3-ヨード-2-フェノキシピリジン

2-フルオロ-3-ヨードピリジン(0.054 g、0.24 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.158 g、0.266 mmol)及びフェノール(0.025 g、0.266 mmol)を2 mLのDMFに溶かした。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。 NaCl 水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出して有機層を分離した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー(溶離液、EtOAc/Hex=1/7)で精製して、表題化合物(0.058 g、71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15(1H, m), 8.08(1H, m), 7.40(2H, m), 7.26(1H, m), 7.15(2H, m), 6.75(1H, m)

【0112】

製造例37：3-ヨード-2-イソプロポキシピリジン

イソプロピルアルコール(0.043 g、0.17 mmol)を乾燥DMF(3 mL)に溶かし、0℃で NaH (60%)(0.03 g、0.71 mmol)をゆっくり滴下した。混合物を30分間攪拌した。反応混合物を2-フルオロ-3-ヨードピリジン(0.10 g、0.44 mmol)がチャージされたフラスコにゆっくり添加し、室温で1時間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出して有機層を分離した

。有機層を無水MgSO₄で乾燥してカラム・クロマトグラフィー（溶離液、EtOAc／Hex＝1／4）で精製して、表題化合物（0.029g、24％）を得た

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08(1H, m), 8.00(1H, m), 6.59(1H, m), 5.27(1H, m), 1.38(6H, d)

【0113】

製造例38：2-シクロペントキシ-3-ヨード-ピリジン

シクロペンタノールと2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン（0.10g、0.44mmol）を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物（0.091g、70％）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09(1H, m), 7.99(1H, m), 6.59(1H, m), 5.43(1H, m), 2.00(2H, m), 1.94(4H, m), 1.66(2H, m)

10

【0114】

製造例39：2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン（0.065g、0.29mmol）、Cs₂CO₃（0.19g、0.58mmol）及びシクロペンチルチオール（0.03g、0.291mmol）を2mLのDMFに溶かした。反応混合物を80℃で2時間撹拌した。NaCl水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出して有機層を分離した。有機層をMgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー（溶離液、EtOAc／Hex＝1／4）で精製して、表題化合物（0.053g、65％）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38(1H, m), 7.89(1H, m), 6.68(1H, m), 4.00(1H, m), 2.22(2H, m), 1.80(2H, m), 1.66(4H, m)

20

【0115】

製造例40：2-シクロプロピルメトキシ-3-ヨード-ピリジン

シクロプロピルメタノール（0.089g、1.23mmol）を乾燥DMF（2mL）に溶かし、0℃でNaH（60％）（0.054g、1.35mmol）をゆっくり滴下した。混合物を30分間撹拌し、2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン（0.137g、0.617mmol）がチャージされたフラスコにゆっくり添加した後、室温で1時間撹拌した。NH₄Cl水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出して有機層を分離した。有機層をMgSO₄で乾燥してカラム・クロマトグラフィー（溶離液、EtOAc／Hex＝1／5）で精製して、表題化合物（0.141g、83％）を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07(1H, m), 8.00(1H, m), 6.61(1H, m), 4.20(2H, d), 1.32(1H, m), 0.60(2H, m), 0.39(2H, m)

【0116】

製造例41：2-シクロプロピルメチルスルファニル-3-（3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-ピリジン

工程A：3-ヨード-2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン（0.42g、1.8mmol）と（4-メトキシフェニル）メタンチオール（0.43g、2.8mmol）を製造例12と同様の方法で反応して、表題化合物（0.56g、84％）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.43 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.74 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.79 (3H, s)

40

【0117】

工程B：3-（3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-ピリジン

工程Aで得られた3-ヨード-2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-ピリジン（0.1g、0.28mmol）と製造例238で得られた2-（3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン（0.11g、0.42mmol）を、実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物（0.08g、77％）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.47 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.30 (2H, d), 7.07 (1H, m), 6.96

50

(2H, m), 6.81 (2H, d), 4.38 (2H, s), 4.03 (3H, s), 3.78 (3H, s)

【0118】

工程C：3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-ピリジン-2-チオール

工程Bで得られた3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-ピリジン（0.033 g、0.097 mmol）をTFA（2 mL）に溶かした。アニソール（0.5 mL）とトリフリック酸（0.2 mL）をゆっくり添加し、混合物を70℃で1時間攪拌した。0℃で、重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧蒸留し、Et₂Oで再結晶化して、表題化合物（0.033 g、61%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.72(1H, m), 7.57(1H, m), 7.42(2H, m), 6.84(1H, m), 3.96 (3H, s)

【0119】

工程D：2-シクロプロピルメチルスルファニル-3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-ピリジン

工程Cで得られた3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-ピリジン-2-チオール（0.033 g、0.13 mmol）を乾燥DMF（1.5 mL）に溶かし、0℃でNaH（60%）（0.01 g、0.195 mmol）をゆっくり滴下した。混合物を30分間攪拌した。プロモメチルシクロプロパン（0.021 g、0.156 mmol）を0℃でゆっくり添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出して有機層を分離した。有機層をMgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー（溶離液、EtOAc/Hex = 1/5）で精製して、表題化合物（0.032 g、82%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42(1H, m), 7.33(1H, m), 7.00(3H, m), 4.06(3H, s), 3.12(2H, d), 1.12(1H, m), 0.57(2H, m), 0.29(2H, m)

【0120】

製造例42：2-シクロブチルスルファニル-3-（4-メトキシフェニル）-ピリジン

工程A：2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-3-（4-メトキシフェニル）-ピリジン

製造例41の工程Aで得られた3-ヨード-2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-ピリジン（0.1 g、0.28 mmol）と（4-メトキシフェニル）ボロン酸（0.085 g、0.56 mmol）を、実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物（0.075 g、79%）を得た

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.44 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.33 (4H, m), 7.05 (1H, m), 6.93 (2H, d), 6.80 (2H, d), 4.36 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.76 (3H, s)

【0121】

工程B：3-（4-メトキシフェニル）-ピリジン-2-チオール

工程Aで得られた2-（4-メトキシベンジルスルファニル）-3-（4-メトキシフェニル）-ピリジン（0.212 g、0.628 mmol）を、製造例41の工程Cと同様の方法で反応して、表題化合物（0.109 g、80%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.65(1H, m), 7.55(2H, d), 7.48(1H, m), 6.93(2H, d), 6.82(1H, m), 3.78 (3H, s)

【0122】

工程C：2-シクロブチルスルファニル-3-（4-メトキシフェニル）-ピリジン

工程Bで得られた3-（4-メトキシフェニル）-ピリジン-2-チオール（0.212 g、0.628 mmol）、NaH（0.012 g、0.294 mmol）及びプロモシクロブタン（0.024 g、0.176 mmol）を、製造例41の工程Dと同様の方法で反応して、表題化合物（0.0094 g、24%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.37(1H, m), 7.34(3H, m), 7.02(3H, m), 4.42(1H, m), 3.86(3H,

s), 2.49(2H, m), 2.03(4H, m)

【0123】

製造例43: 2-シクロプロピルメチルスルファニル-3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン

製造例42の工程Aで得られた2-(4-メトキシベンジルスルファニル)-3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン(0.04g、0.184mmol)を、製造例41の工程C及びDと同様の方法で反応して、表題化合物(0.02g、44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.37(3H, m), 7.02(3H, m), 4.09(2H, m), 3.86(3H, s), 1.09(1H, m), 0.54(2H, m), 0.27(2H, m)

【0124】

製造例44: 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン

工程A: シクロブタンチオール

マグネシウム(0.99g、40.74mmol)をTHF(20mL)に溶かした。50℃で、シクロブチルプロミド(5.0g、37.03mmol)をTHF(5mL)に溶かしてゆっくり添加し、混合物を2時間還流撹拌した。0℃で、硫黄(1.06g、33.33mmol)をゆっくり添加し、混合物を50℃で2時間撹拌した。0℃でLAH(0.843g、22.22mmol)をゆっくり添加した後30分間還流撹拌した。0℃で塩化アンモニウム水溶液(20mL)と1N HCl(20mL)を用いて反応を終了させた。混合物を Et_2O (30mL $\times$ 3)で有機層を分離抽出して有機層を分離した。有機層を MgSO_4 で乾燥して次の反応に用いた。

【0125】

工程B: 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン

工程Aで得られたシクロブタンチオール(0.069g、0.782mmol)と2-フルオロ-3-ヨードピリジン(0.1g、0.43mmol)をDMF(3mL)に溶かした。 Cs_2CO_3 (0.26g、0.86mmol)を添加し、反応混合物を80℃に加熱しながら撹拌した。 NaCl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥して、カラム・クロマトグラフィー(溶離液、 $\text{EtOAc}/\text{Hex}=1/4$)で精製して、表題化合物(0.115g、91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.36(1H, m), 7.90(1H, m), 6.69(1H, m), 4.33(1H, m), 2.54(2H, m), 2.14(2H, m), 2.05(2H, m)

【0126】

製造例45: 3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピルスルファニル-ピリジン

製造例42の工程Bで得られた3-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-2-チオール(0.053g、0.243mmol)、 NaH (0.02g、0.487mmol)、1-ヨードプロパン(0.049g、0.292mmol)を、製造例41の工程Dと同様の方法で反応して、表題化合物(0.023g、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.36(3H, m), 7.03(1H, m), 6.98(2H, m), 3.86(3H, s), 3.13(2H, m), 1.68(2H, m), 1.01(3H, m)

【0127】

製造例46: 1-ブロモ-2-イソプロポキシベンゼン

2-ブロモフェノール(0.373g、2.15mmol)と2-ブロモプロパン(0.291g、2.371mmol)を、製造例44の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.257g、55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52(1H, m), 7.25(1H, m), 6.91(1H, m), 6.80(1H, m), 4.54(1H, m), 1.38(6H, d)

【0128】

製造例47: 1-ブロモ-2-シクロブトキシベンゼン

2-ブロモフェノール(0.235g、1.35mmol)とブロモシクロブタン(0.201g、1.49mmol)を、製造例44の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.061g、19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53(1H, m), 7.19(1H, m), 6.76(1H, m), 6.80(1H, m), 4.68(1H, m), 2.46 (2H, m), 2.27(2H, m), 1.88(1H, m), 1.68(1H, m)

【0129】

製造例 48 : 1-ブロモ-2-シクロプロピルメトキシベンゼン

2-ブロモフェノール (0.235 g、1.35 mmol) とプロモメチル-シクロプロパン (0.201 g、1.49 mmol) を、製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.267 g、86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54(1H, m), 7.22(1H, m), 6.90(1H, m), 6.83(1H, m), 3.89 (2H, d), 1.31(1H, m), 0.63(2H, m), 0.40(2H, m)

【0130】

製造例 49 : 1-ブロモ-2-シクロペントキシベンゼン

2-ブロモフェノール (0.366 g、2.11 mmol) とブロモ-シクロペンタン (0.341 g、2.32 mmol) を、製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.369 g、72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51(1H, m), 7.25(1H, m), 6.88(1H, m), 6.78(1H, m), 4.80(1H, m), 1.88(6H, m), 1.65(2H, m)

【0131】

製造例 50 : 4-ブロモ-2-メチル-酪酸エチルエステル

工程 A : (E)-4-ベンジルオキシ-2-メチル-2-ブテン酸エチルエステル

ベンジルオキシアセトアルデヒド (0.95 g、6.35 mmol) をベンゼン (21 mL) に溶かし、室温で、(1-エトキシカルボニルエチリデン)トリフェニルホスホラン (2.76 g、7.63 mmol) を添加した。混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応完結後、混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、表題化合物 (1.31 g、94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35(5H, m), 6.86(1H, m), 4.54(2H, s), 4.19(4H, m), 1.81(3H, m), 1.28(3H, m)

【0132】

工程 B : 4-ヒドロキシ-2-メチル-酪酸エチルエステル

工程 A で得られた (E)-4-ベンジルオキシ-2-メチル-2-ブテン酸エチルエステル (1.31 g、5.97 mmol) を EtOAc/MeOH (8/2) (20 mL) に溶かし、10% Pd/C (0.13 g) を添加した。混合物を水素気圧下、室温で 12 時間攪拌した。反応完結後、混合物をセライトろ過し、減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/2) で精製して、表題化合物 (0.726 g、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13(2H, m), 3.68(2H, m), 2.62(1H, m), 1.19(1H, m), 1.70(1H, m), 1.56(1H, m), 1.24(3H, m), 1.18(3H, d)

【0133】

工程 C : 4-ブロモ-2-メチル-酪酸エチルエステル

NBS (2.14 g、12.05 mmol) を DCM (10 mL) に溶かし、トリフェニルホスフィン (2.94 g、11.22 mmol) を添加した。混合物を 10 分間攪拌した。ピリジン (0.38 g、4.80 mmol) を添加した後、工程 B で得られた 4-ヒドロキシ-2-メチル-酪酸エチルエステル (0.586 g、4.00 mmol) を添加した。混合物を 16 時間攪拌した。反応完結後、混合物を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、少量の表題化合物 (0.061 g、7.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13(2H, m), 3.41(2H, m), 2.67(1H, m), 2.27(1H, m), 1.91(1H, m), 1.26(3H, m), 1.19(3H, d)

【0134】

製造例 51 : 4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノール

10

20

30

40

50

製造例 44 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン (0.193 g、0.66 mmol) と製造例 2 の工程 B で得られた 2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (0.254 g、0.992 mmol) を実施例 50 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.078 g、40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39(1H, m), 7.30(1H, m), 6.98(3H, m), 5.15(1H, s), 4.40(1H, m), 2.49(2H, m), 2.02(4H, m)

【0135】

製造例 52: 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシメチル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

工程 A: (E/Z)-4-ベンジルオキシブテン-2-酸エチルエステル

ベンジルオキシアセトアルデヒド (0.95 g、6.35 mmol) とエチル 2-(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (1.36 g、3.92 mmol) を製造例 50 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (E/Z 混合物) (0.043 g、40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34(5H, m), 6.96(0.62H, m), 6.42(0.38H, m), 6.13(0.62H, m), 5.82(0.38H, m), 4.56(2H, s), 4.19(4H, m), 1.27(3H, m)

【0136】

工程 B: 2-ベンジルオキシメチル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

工程 A で得られた (E/Z)-4-ベンジルオキシブテン-2-酸エチルエステル (0.36 g、1.63 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、ジアゾメタン (30 mL、8.23 mmol、0.25 M Et₂O) 溶液を添加した。反応液を 0~5℃ に冷却し、酢酸パラジウム (II) (0.022 g、0.098 mmol) をゆっくり添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完結後、反応液に水を添加して抽出した。有機層を減圧下濃縮した。残渣をカラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、表題化合物 (0.119 g、31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32(5H, m), 4.51(2H, s), 4.10(2H, m), 3.41(2H, m), 1.70(1H, m), 1.55(1H, m), 1.24(4H, m), 0.85(1H, m)

【0137】

工程 C: 2-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

工程 B で得られた 2-ベンジルオキシメチル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (0.119 g、0.50 mmol) 製造例 50 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.067 g、91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13(2H, s), 3.60(1H, m), 3.50(1H, m), 1.70(1H, m), 1.55(2H, m), 1.20(4H, m), 0.85(1H, m)

【0138】

工程 D: 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシメチル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

工程 C で得られた 2-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (0.067 g、0.46 mmol) と製造例 2 の工程 B で得られた 2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (0.118 g、0.46 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.121 g、0.46 mmol) を 5 mL の THF に溶かし、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (0.1 mL、0.46 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.084 g、47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28(2H, m), 4.11(3H, m), 4.00(1H, m), 1.85(1H, m), 1.60(1H, m), 1.29(12H, s), 1.25(4H, m), 0.85(1H, m)

10

20

30

40

50

【0139】

製造例53：4-[2, 5-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロ-2-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル
工程A：4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェノール

2, 5-ジフルオロフェノール (0.70 g, 2.4 mmol) をクロロホルム (18 mL) に溶かし、0℃で、臭素 (0.431 g, 5.4 mmol) をクロロホルム (2 mL) に溶かしてゆっくり滴下した。混合物を室温で16時間反応し、Na₂S₂O₃ 水溶液を添加して反応を終了させた。反応液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、次の工程に進んだ。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.25(1H, m), 6.83(1H, m), 5.23(1H, s)

10

【0140】

工程B：4-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェノキシ)-酪酸エチルエステル
工程Aで得られた4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェノール (0.865 g, 4.13 mmol) を実施例38の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物 (1.07 g, 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24(1H, m), 6.78(1H, m), 4.15(2H, q), 4.05(2H, t), 2.53(2H, t), 2.13(2H, m), 1.25(3H, t)

【0141】

工程C：4-[2, 5-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル

20

工程Bで得られた4-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェノキシ)-酪酸エチルエステル (1.07 g, 3.31 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.88 g, 3.47 mmol)、酢酸カリウム (1.30 g, 13.24 mmol) 及びDPPF (0.092 g, 0.16 mmol) を20 mLの1, 4-ジオキサンに溶かし、混合物を5分間、N₂ ガスでチャージした後、PdCl₂ (dppf)-DCM (0.135 g, 0.16 mmol) を添加した。反応液を16時間、80℃で攪拌し、セライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.727 g, 59%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.37(1H, m), 6.16(1H, m), 4.13(2H, q), 4.06(2H, t), 2.52(2H, t), 2.14(2H, m), 1.30(12H, s), 1.25(3H, t)

30

【0142】

製造例54：4-[3, 5-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

4-ブロモ-3, 5-ジフルオロフェノール (1.1 g, 5.26 mmol)、4-ブロモ酪酸エチルエステル (1.03 g, 5.26 mmol) を製造例4の工程B方法と同様に反応して、4-(4-ブロモ-3, 5-ジフルオロフェノキシ)-酪酸エチルエステル (0.90 g, 54%) を得た。

次に、4-(4-ブロモ-3, 5-ジフルオロフェノキシ)-酪酸エチルエステル (0.37 g, 1.15 mmol) とビス(ピナコラート)ジボロン (0.35 g, 1.37 mmol) を製造例4の工程A方法と同様に反応して、表題化合物 (0.10 g, 24%) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.38(2H, m), 4.15(2H, q), 3.98(2H, t), 2.49(2H, t), 2.11(2H, m), 1.35(12H, s), 1.26(3H, t)

【0143】

製造例55：4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノール

製造例38で得られた2-シクロペントキシ-3-ヨード-ピリジン (0.52 g, 1.8 mmol) と製造例2の工程Bで得られた2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (0.46 g, 1.8 mmol) を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.35 g, 6

50

7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14(1H, m), 7.56(1H, m), 7.17(2H, m), 6.93(1H, m), 5.96(1H, bs), 5.51(1H, m), 1.94(2H, m), 1.82(2H, m), 1.74(2H, m), 1.63(2H, m)

【0144】

製造例 56 : 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] 酪酸

製造例 109 で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (1.7 g、5.01 mmol) を実施例 1 の工程 B と同様に反応して、表題化合物 (1.5 g、96 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.22(1H, m), 7.82(1H, m), 7.29(1H, m), 7.15(2H, m), 4.27(2H, t), 2.68(2H, t), 2.14(2H, m)

10

【0145】

製造例 57 : 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-ホルミル-ピリジン-2-イル) -フェノキシ] -酪酸エチルエステル

6-ブロモ-ピリジン-2-カルバルデヒド (0.50 g、2.7 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (1.0 g、2.7 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.40 g、43 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.1 (1H, s), 7.93(2H, m), 7.86(1H, d), 7.69(2H, m), 4.27(2H, t), 4.16(2H, q), 2.62(2H, t), 2.13(2H, m), 1.28(3H, t)

20

【0146】

製造例 58 : 3-ヨード-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ) -ピリジン テトラヒドロ-ピラン-4-オール (0.45 g、4.44 mmol) と 2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.66 g、2.96 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.80 g、89 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07(1H, d), 8.01(1H, d), 6.63(1H, m), 5.30(1H, m), 4.01(2H, m), 3.68(2H, m), 2.04(2H, m), 1.85(2H, m)

【0147】

製造例 59 : 3-ヨード-2- (テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ) -ピリジン テトラヒドロ-フラン-3-オール (0.39 g、4.44 mmol) と 2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.66 g、2.96 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.68 g、80 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08(1H, m), 8.03(1H, m), 6.65(1H, m), 5.53(1H, m), 4.12(1H, m), 4.06(1H, m), 3.94(2H, m), 2.23(2H, m)

【0148】

製造例 60 : 1-シクロブトキシ-3-ヨード-ベンゼン

3-ヨードフェノール (0.5 g、2.27 mmol) を CH_3CN (5 mL) に溶かした後、 Cs_2CO_3 (2.22 g、6.81 mmol) とプロモシクロブタン (0.21 mL、2.27 mmol) を添加した。混合物を 80~85 °C で 10 時間攪拌し、反応液を冷却し、セライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液 $\text{EtOAc}/\text{Hex} = 1/10$) で精製して、表題化合物 (0.45 g、72 %) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20(m, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.92(t, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 4.59-4.50(m, 1H), 2.44-2.33(m, 2H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.88-1.77(m, 1H), 1.70-1.57(m, 1H)

【0149】

製造例 61 : 2-シクロブチルメトキシ-3-ヨード-ピリジン

シクロブチル-メタノール (0.37 g、4.31 mmol) と 2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.60 g、2.69 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して

50

、表題化合物（0.75 g、96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, m), 8.02 (1H, m), 6.63 (1H, m), 4.29 (2H, d), 2.79 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.96 (4H, m)

【0150】

製造例62：2-シクロプロポキシ-3-ヨード-ピリジン

シクロプロパノール（0.20 g、3.43 mmol）と2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン（0.51 g、2.29 mmol）を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物（0.30 g、50%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, d), 8.01 (1H, d), 6.68 (1H, m), 4.30 (1H, m), 0.82 (4H, m)

10

【0151】

製造例63：2, 6-ジフルオロ-4-（2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル）-フェノール

工程A：3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル）-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン

製造例33の工程Aで得られた3-クロロ-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン（0.04 g、0.213 mmol）と製造例238で得られた2-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（0.086 g、0.139 mmol）を製造例33の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物（0.015 g、24%）を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.05 (4H, m), 1.37 (6H, d)

【0152】

工程B：2, 6-ジフルオロ-4-（2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル）-フェノール

工程Aで得られた3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル）-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン（0.015 g、0.05 mmol）を製造例33の工程Cと同様の方法で反応して、表題化合物（0.012 g、85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.00 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.06 (1H, m), 1.37 (6H, d)

30

【0153】

製造例64：N-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン-2-アミン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン（0.3 g、1.34 mmol）、シクロペンチルアミン（0.34 g、4 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0.46 mL、2.68 mmol）を3.3 mLの CH_3CN に溶かし、マイクロ波を用いて110℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.155 g、40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, d), 7.80 (1H, d), 6.28 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 4.30 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.48 (2H, m)

40

【0154】

製造例65：6-クロロ-N-（シクロプロピルメチル）ピリジン-2-アミン

2, 6-ジクロロピリジン（0.15 g、1.0 mmol）、シクロプロピルメタンアミン（1.3 mL、15 mmol）、（2-ビフェニル）ダイ-tert-ブチルホスフィン（0.15 g、0.5 mmol）及びナトリウムtert-ブトキシド（1.44 g、15 mmol）を50 mLのトルエンに溶かし、酢酸パラジウム（II）（0.11 g、0.05 mmol）をゆっくり添加し、混合物を80℃で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.21 g、8.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (1H, t), 6.56 (1H, d), 6.24 (1H, d), 3.10 (2H, m), 1.06 (1H, m), 0.54 (2H, m), 0.25 (2H, m)

50

【0155】

製造例66：3-ヨード-N-イソプロピル-ピリジン-2-アミン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.15g、0.67mmol)とプロパン-2-アミン(0.17mL、2mmol)を製造例64と同様の方法で反応して、表題化合物(0.047g、27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (1H, m), 7.80 (1H, d), 6.28 (1H, m), 4.73 (1H, brs), 4.20 (1H, m), 1.25 (6H, d)

【0156】

製造例67：N-シクロプロピル-3-ヨード-ピリジン-2-アミン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.15g、0.67mmol)とシクロプロパンアミン(0.14mL、2mmol)を製造例64と同様の方法で反応して、表題化合物(0.013g、8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.82 (1H, m), 6.37 (1H, m), 5.17 (1H, brs), 2.78 (1H, m), 0.86 (2H, m), 0.56 (2H, m)

【0157】

製造例68：tert-ブチルN-(6-ブロモ-2-ピリジル)カルバメート

6-ブロモ-ピリジン-2-イルアミン(0.717g、4.14mmol)、TEA(0.75mL、5.39mmol)及びジメチルアミノピリジン(0.1g、0.83mmol)を6mLのDCMに溶かし、1.4mLのDCMに溶解されたtert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカーボネート(1.08g、4.96mmol)を室温で添加した。混合物を3時間、室温で攪拌し、減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.648g、57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.20 (1H, brs), 7.12 (1H, d), 1.51 (9H, s)

【0158】

製造例69：tert-ブチルN-(6-ブロモ-2-ピリジル)-N-イソプロピル-カルバメート

製造例68で得られたtert-ブチルN-(6-ブロモ-2-ピリジル)カルバメート(0.2g、0.73mmol)を2.5mLのDMFに溶かした後、NaH(鉱油中60%、0.048g、1.1mmol)をゆっくり添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。2-ブロモプロパン(0.14mL、1.46mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化アンモニウム水溶液を添加した後、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.06g、26%)を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.21 (1H, d), 4.55 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.30 (6H, d)

【0159】

製造例70：N-シクロペンチル-2-ヨード-アニリン

2-ヨードアニリン(0.39g、1.78mmol)を6mLのジクロロにティンに溶かした後、シクロペンタンオン(0.15g、1.78mmol)と酢酸(0.11mL、1.96mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.56g、2.67mmol)を添加し、混合物を5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.12g、23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (1H, d), 7.18 (1H, t), 6.60 (1H, d), 6.40 (1H, t), 4.14 (1H, brs), 3.80 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.53 (2H, m)

【0160】

製造例71：3-ブロモ-N-シクロペンチル-アニリン

3-ブロモアニリン(0.306g、1.78mmol)とシクロペンタンオン(0.15g、1.78mmol)を製造例70と同様の方法で反応して、表題化合物(0.3

4.7 g、81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.98 (1H, t), 6.77 (1H, d), 6.72 (1H, m), 6.49 (1H, m), 3.77 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.45 (2H, m)

【0161】

製造例 72: 2-ヨード-N-プロピル-アニリン

2-ヨードアニリン (0.5 g、2.3 mmol) とプロパナール (0.22 mL、3.0 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.39 g、60%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.56 (1H, d), 6.42 (1H, t), 4.15 (1H, brs), 3.12 (2H, q), 1.70 (2H, m), 1.03 (3H, t)

10

【0162】

製造例 73: N-(シクロプロピルメチル)-2-ヨード-アニリン

2-ヨードアニリン (0.5 g、2.3 mmol) とシクロプロパンカルバルデヒド (0.2 mL、2.76 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.5 g、80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.54 (1H, d), 6.43 (1H, t), 4.27 (1H, brs), 3.00 (2H, m), 1.15 (1H, m), 0.60 (2H, m), 0.28 (2H, m)

【0163】

製造例 74: 2-ヨード-N-イソプロピル-アニリン

2-ヨードアニリン (0.5 g、2.3 mmol) とアセトン (0.25 mL、3.42 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.4 g、66%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.60 (1H, d), 6.45 (1H, t), 4.03 (1H, brs), 3.70 (1H, m), 1.31 (6H, d)

【0164】

製造例 75: 2-ブロモ-N-シクロブチル-アニリン

1,2-ジブロモベンゼン (0.3 g、1.27 mmol)、シクロブチルアミン (0.22 mL、2.54 mmol)、Cs₂CO₃ (0.83 g、2.54 mmol) 及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.073 mg、0.13 mmol) を 12 mL の 1,4-ジオキサンに溶かし、Pd₂(dba)₃ (0.03 g、0.03 mmol) を添加し、混合物を 16 時間還流撹拌した。反応液をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.136 g、47%) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (1H, d), 7.15 (1H, t), 6.54 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 3.92 (1H, m), 2.45 (2H, m), 1.87 (4H, m)

【0165】

製造例 76: 3-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル) アニリン

3-ブロモアニリン (0.5 g、2.9 mmol) とシクロプロパンカルバルデヒド (0.26 mL、3.48 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.413 g、62%) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.99 (1H, t), 6.79 (1H, d), 6.73 (1H, m), 6.51 (1H, m), 3.86 (1H, brs), 2.93 (2H, d), 1.07 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.24 (2H, m)

【0166】

製造例 77: 3-ブロモ-N-イソプロピル-アニリン

3-ブロモアニリン (0.5 g、2.9 mmol) とアセトン (0.43 mL、5.8 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.6 g、96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (1H, t), 6.77 (1H, d), 6.70 (1H, m), 6.46 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.51 (1H, brs), 1.20 (6H, d)

【0167】

50

製造例 78 : 1-(3-ブロモフェニル)ピロリジン

1, 3-ジブロモベンゼン (1.0 g、4.24 mmol)、ピロリジン (0.43 mL、5.0 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.14 g、11.87 mmol) 及び BINAP (0.2 g、0.32 mmol) を 17 mL のトルエンに溶かし、Pd₂(dba)₃ (0.097 g、0.1 mmol) を添加し、混合物を 4 時間還流撹拌した。反応液をセライトろ過し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.52 g、54%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.05 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.67 (1H, m), 6.45 (1H, m), 3.26 (4H, m), 2.00 (4H, m)

【0168】

10

製造例 79 : 3-ブロモ-N-プロピルアニリン

3-ブロモアニリン (1.45 g、8.42 mmol) とプロパナール (0.49 g、8.42 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.22 g、12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.99 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.72 (1H, m), 6.50 (1H, m), 3.70 (1H, brs), 3.05 (2H, t), 1.66 (2H, m), 1.00 (3H, t)

【0169】

製造例 80 : 3-ブロモ-N-シクロブチルアニリン

1, 3-ジブロモベンゼン (0.45 mL、3.7 mmol) とシクロブチルアミン (0.53 g、7.45 mmol) を製造例 75 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.028 g、3% 収率) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (1H, t), 6.79 (1H, d), 6.66 (1H, m), 6.45 (1H, m), 3.87 (2H, m), 2.42 (2H, m), 1.81 (4H, m)

【0170】

製造例 81 : 2-ブロモ-4-クロロ-N-シクロペンチルアニリン

2-ブロモ-4-クロロアニリン (0.508 g、2.46 mmol) とシクロペンタンオン (0.207 g、2.46 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.083 g、12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.25 (1H, brs), 3.76 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.50 (2H, m)

30

【0171】

製造例 82 : N-シクロペンチル-4-フルオロ-2-ヨードアニリン

4-フルオロ-2-ヨードアニリン (2.0 g、18 mmol) とシクロペンタンオン (0.195 g、2.32 mmol) を製造例 70 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.19 g、27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.52 (1H, m), 3.93 (1H, brs), 3.75 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.51 (2H, m)

【0172】

製造例 83 : シクロペンテン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート

シクロペンタンオン (0.3 g、3.6 mmol) を 10 mL の THF に溶かし、-78 °C に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1.0 M、3.3 mL、3.3 mmol) をゆっくり添加し、混合物を 50 分間撹拌した。N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.17 g、3.27 mmol) をゆっくり添加し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を添加した。Et₂O で抽出した。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製し、20 °C で減圧下濃縮して、表題化合物 (0.196 g、27% 収率) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.63 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.03 (2H, m)

【0173】

製造例 84 : 1-(シクロペンテン-1-イル)-3-ニトロベンゼン

50

製造例 83 で得られたシクロペンテン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (0.525 g、2.43 mmol) 及び (3-ニトロフェニル) ボロン酸 (0.81 g、0.86 mmol) に 1N NaOH 水溶液 (7.29 mL、7.29 mmol) と 24 mL の 1,4-ジオキサンを添加した後、混合物を 5 分間、N₂ ガスでチャージし、次に PdCl₂ (dppf)-DCM (0.10 g、0.12 mmol) と DPPF (0.067 g、0.12 mmol) を添加し、混合物を 16 時間還流撹拌した。反応液に水を添加した後、EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥した。カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.055 g、12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.24 (1H, m), 8.04 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, t), 6.35 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.07 (2H, m)

10

【0174】

製造例 85 : 3-シクロペンチルアニリン

製造例 84 で得られた 1-(シクロペンテン-1-イル)-3-ニトロベンゼン (0.073 g、0.39 mmol) を製造例 50 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.06 g、95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.05 (1H, t), 6.66 (1H, d), 6.58 (1H, m), 6.52 (1H, m), 3.59 (2H, brs), 2.90 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.55 (2H, m)

【0175】

製造例 86 : 1-シクロペンチル-3-ヨードベンゼン

製造例 85 で得られた 3-シクロペンチルアニリン (0.06 g、0.37 mmol) を 6M HCl 水溶液 1.9 mL に溶かし、0℃で、亜硝酸ナトリウム (0.5M 水溶液、1.2 mL、0.6 mmol) をゆっくり添加した。混合物を 0℃で、10 分間撹拌し、ヨウ化カリウム (1.0M 水溶液、0.9 mL、0.9 mmol) をゆっくり添加した後、混合物を 40 分間撹拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を添加して pH 10 に調節し、反応液を EtOAc で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥して、表題化合物 (0.07 g、70%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.58 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.00 (1H, t), 2.92 (1H, m), 2.04 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.58 (2H, m)

【0176】

製造例 87 : 1-ブロモ-3-(シクロペンチルメチル)ベンゼン

30

0℃で、シクロペンチルマグネシウムブロミ (Et₂O 中 2.0M、2.4 mL、4.8 mmol) に触媒量のヨウ化銅 (I) を添加し、混合物を 30 分間撹拌した。10 mL の THF に溶解された 1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン (1.0 g、4 mmol) をゆっくり添加し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応液にリン酸二水素カリウム水溶液を添加し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.116 g、12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.33 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.12 (1H, t), 7.09 (1H, m), 2.57 (2H, d), 2.06 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.17 (2H, m)

【0177】

製造例 88 : 1-ブロモ-2-(シクロペンチルメチル)ベンゼン

40

1-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゼン (1.0 g、4 mmol) を製造例 87 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.24 g、25%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.51 (1H, d), 7.20 (2H, m), 7.03 (1H, m), 2.74 (2H, d), 2.20 (1H, m), 1.68 (4H, m), 1.26 (4H, m)

【0178】

製造例 89 : 2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ピリジン

(6-ブロモ-2-ピリジル)メタノール (0.768 g、4.08 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.12 g、4.28 mmol) を 7 mL の DCM に溶かし、0℃で、四臭化炭素 (1.48 g、4.45 mmol) を添加した後、混合物を 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.

50

5.27 g、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, t), 7.42 (2H, m), 4.49 (2H, s)

【0179】

製造例90: 2-ブロモ-6-(ジエトキシホスホリルメチル)ピリジン

製造例89で得られた2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ピリジン(0.527 g、2.1 mmol)とトリエチルホスファイト(0.36 mL、2.1 mmol)を4 mLのトルエンに溶かし、混合物を5日間還流撹拌した後、減圧下濃縮して、表題化合物(0.718 g、99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, t), 7.37 (2H, m), 4.10 (4H, m), 3.38 (2H, d), 1.29 (6H, t)

10

【0180】

製造例91: 2-ブロモ-6-(シクロペンチリデンメチル)ピリジン

製造例90で得られた2-ブロモ-6-(ジエトキシホスホリルメチル)ピリジン(0.24 g、0.7 mmol)とシクロペンタンオン(0.058 mg、0.7 mmol)を3.5 mLのTHFに溶かした後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0 M、0.84 mL、0.84 mmol)をゆっくり添加し、混合物を4時間撹拌した。反応液に水を添加した後、EtOAcで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.115 g、68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.12 (1H, d), 6.40 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.52 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.68 (2H, m)

20

【0181】

製造例92: 1-ブロモ-2-(シクロブチルメチル)ベンゼン

1-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゼン(0.4 g、1.6 mmol)とシクロブチル臭化マグネシウム(THF中1.0 M)を製造例87と同様の方法で反応して、表題化合物(0.06 g、17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.16 (1H, m), 7.03 (1H, m), 2.83 (2H, d), 2.67 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.75 (2H, m)

【0182】

製造例93: 1-ブロモ-3-(シクロブチルメチル)ベンゼン

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン(0.4 g、1.6 mmol)とシクロブチル臭化マグネシウム(THF中1.0 M)を製造例87と同様の方法で反応して、表題化合物(0.03 g、8%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.05 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.55 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.71 (2H, m)

【0183】

製造例94: 2-ブロモ-6-(シクロブチリデンメチル)ピリジン

製造例90で得られた2-ブロモ-6-(ジエトキシホスホリルメチル)ピリジン(0.225 g、0.73 mmol)とシクロブタノン(0.051 g、0.73 mmol)を製造例91と同様の方法で反応して、表題化合物(0.1 g、61%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.18 (1H, m), 3.13 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.13 (2H, m)

【0184】

製造例95: 1-(シクロペンテン-1-イル)-2-ニトロベンゼン

製造例83で得られたシクロペンテン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.196 g、0.9 mmol)と(2-ニトロフェニル)ボロン酸(0.226 g、1.36 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.085 g、50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.35 (2H, m), 5.84 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.02 (2H, m)

【0185】

50

製造例 96 : 2-シクロペンチルアニリン

製造例 95 で得られた 1-(シクロペンテン-1-イル)-2-ニトロベンゼン (0.085 g、0.45 mmol) を製造例 85 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.061 g、84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.13 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.75 (1H, t), 6.68 (1H, d), 3.66 (2H, brs), 2.98 (1H, m), 2.04 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.69 (4H, m)

【0186】

製造例 97 : 1-シクロペンチル-2-ヨードベンゼン

製造例 96 で得られた 2-シクロペンチルアニリン (0.061 g、0.38 mmol) を製造例 86 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.067 g、65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, m), 7.27 (2H, m), 6.87 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.53 (2H, m)

【0187】

製造例 98 : 2-ブロモ-6-シクロペンチル-ピリジン

2,6-ジブロモピリジン (0.41 g、1.73 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.078 g、0.41 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0.167 g、0.20 mmol) を 3.5 mL の THF に溶かした後、混合物を N_2 ガスで 5 分間チャージした。反応液にシクロペンチルジンクプロミド (THF 中 0.5 M、4.1 mL、2.05 mmol) をゆっくり添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応液に Hex を添加し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.175 g、44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.12 (1H, d), 3.14 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.79 (6H, m)

【0188】

製造例 99 : 3-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン

2-メチルピリジン-3-オール (1.25 g、11 mmol) に 32 mL の CH_3CN とテトラブチルアンモニウムヒドロキシド (40 wt% 水溶液、2.97 g、11 mmol) を添加した後、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ブロモメチルベンゼン (1.37 mL、11 mmol) と 63 mL の CH_3CN を添加し、混合物を 4 時間還流攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.94 g、88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, m), 7.41 (4H, m), 7.35 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.07 (1H, m), 5.09 (2H, s), 2.53 (3H, s)

【0189】

製造例 100 : 3-ベンジルオキシピリジン-2-カルバルデヒド

製造例 99 で得られた 3-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン (0.36 g、1.8 mmol) を 30 mL の 1,4-ジオキサランに溶かした後、セレンウムジオキシド (0.4 g、3.6 mmol) を添加し、混合物を 4 日間還流攪拌した。反応液に重炭酸ナトリウム水溶液を添加した後、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.29 g、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.44 (1H, s), 8.41 (1H, m), 7.40 (7H, m), 5.26 (2H, s)

【0190】

製造例 101 : 3-ベンジルオキシ-2-(2-メチルプロ-1-フェニル)ピリジン

イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨード (0.7 g、1.6 mmol) に 10 mL の THF を添加し、0°C に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1.0 M、1.6 mL、1.6 mmol) をゆっくり添加し、混合物を 10 分間攪拌し、製造例 100 で得られた 3-ベンジルオキシピリジン-2-カルバルデヒド (0.29 g、1.35 mmol) を 5 mL の THF に溶かし、ゆっくり添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液を添加した後、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥してカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.0

3 g、9%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.19 (1H, m), 7.37 (5H, m), 7.14 (1H, d), 7.02 (1H, m), 6.57 (1H, s), 5.09 (2H, s), 2.08 (3H, s), 1.97 (3H, s)

【0191】

製造例102: 2-イソブチルピリジン-3-オール

製造例101で得られた3-ベンジルオキシ-2-(2-メチルプロ-1-フェニル)ピリジン(0.03g、0.12mmol)を製造例50の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.023g、99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.34 (1H, m), 2.90 (2H, d), 2.54 (1H, m), 0.94 (6H, d)

10

【0192】

製造例103: (2-イソブチル-3-ピリジル)トリフルオロメタンスルホネート

製造例102で得られた2-イソブチルピリジン-3-オール(0.023g、0.15mmol)に、0.8mLのDCM、TEA(0.023mL、0.17mmol)及びN-フェニルピス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(0.06g、0.17mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応液に水を添加し、DCMで抽出した後、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.017g、40%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.25 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.22 (1H, m), 0.95 (6H, d)

20

【0193】

製造例104: 3-ベンジルオキシ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ピリドール(10g、57mmol)とブロモメチルベンゼン(7.2mL、60mmol)を製造例8と同様の方法で反応して、表題化合物(15g、99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, m), 7.44 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.18 (2H, m), 5.19 (2H, s)

【0194】

製造例105: 3-ベンジルオキシ-2-シクロペンチルピリジン

製造例104で得られた3-ベンジルオキシ-2-ブロモピリジン(1.32g、5mmol)に、10mLのトルエン、酢酸パラジウム(II)(0.17g、0.75mmol)及びSPhos(0.62g、1.5mmol)を添加した後、0℃に冷却した。反応液にシクロペンチルジニクプロミド(THF中0.5M、15mL、7.5mmol)をゆっくり添加し、室温で4時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を添加し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.832g、65%)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.42 (4H, m), 7.40 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.05 (1H, m), 5.08 (2H, s), 3.64 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.85 (4H, m), 1.67 (2H, m)

【0195】

製造例106: (2-シクロペンチル-3-ピリジル)トリフルオロメタンスルホネート

40

製造例105で得られた3-ベンジルオキシ-2-シクロペンチルピリジン(0.5g、2mmol)を、製造例50の工程B及び製造例103と同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.376g、66%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.58 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.22 (1H, m), 3.49 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.72 (2H, m)

【0196】

製造例107: 3-ベンジルオキシ-2-(シクロペンチリデンメチル)ピリジン

製造例100で得られた3-ベンジルオキシピリジン-2-カルバルデヒド(0.3g、1.4mmol)とシクロペンチルトリフェニルホスホニウムブロミド(0.87g、

50

2. 11 mmol) を製造例 101 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.096 g、26%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.19 (1H, m), 7.42 (4H, m), 7.32 (1H, m), 7.10 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.83 (1H, m), 5.09 (2H, s), 2.84 (2H, m), 2.54 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.68 (2H, m)

【0197】

製造例 108: [2-(シクロペンチルメチル)-3-ピリジル] トリフルオロメタンスルホネート

製造例 107 で得られた 3-ベンジルオキシ-2-(シクロペンチリデンメチル) ピリジン (0.096 g、0.36 mmol) を、製造例 50 の工程 B 及び製造例 103 と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.04 g、36%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.25 (1H, m), 2.92 (2H, d), 2.37 (1H, m), 1.72 (4H, m), 1.56 (2H, m), 1.26 (2H, m)

【0198】

製造例 109: エチル 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.394 g、1.77 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.72 g、1.94 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.55 g、92%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.15 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.59 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0199】

製造例 110: 4-(3-ヨード-2-ピリジル) モルホリン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) とモルホリン (0.35 g、4 mmol) を製造例 64 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.12 g、28%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.27 (1H, m), 8.07 (1H, m), 6.68 (1H, m), 3.88 (4H, m), 3.28 (4H, m)

【0200】

製造例 111: 3-ヨード-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピリジン-2-アミン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) と 4-アミノメチルテトラヒドロピラン (0.46 g、4 mmol) を製造例 64 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.24 g、56%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, m), 7.81 (1H, m), 6.32 (1H, m), 5.00 (1H, brs), 4.00 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.36 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.38 (2H, m)

【0201】

製造例 112: メチル(2R)-2-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) プロパノエート

製造例 2 の工程 A で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノール (2.57 g、12.3 mmol) と (S)-メチルラクテート (1.28 g、12.3 mmol) を製造例 27 の工程 C と同様の方法で反応して、表題化合物 (3.28 g、90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.08 (2H, m), 4.79 (1H, m), 3.77 (3H, s), 1.62 (3H, d)

【0202】

製造例 113: (2R)-2-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) プロパン-1-オール

製造例 112 で得られた メチル(2R)-2-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェ

10

20

30

40

50

エノキシ) プロパノエート (3.28 g、11.1 mmol) を製造例 30 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (2.80 g、94%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.10 (2H, m), 4.33 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.08 (1H, brs), 1.31 (3H, d)

【0203】

製造例 114: (2R) - 2 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) プロパナール

75 mL の DCM に塩化オキサリル (1.08 mL、12.6 mmol) を添加し、 -78°C に冷却した。37 mL の DCM に溶解された DMSO (1.93 mL、27.3 mmol) をゆっくり添加し、混合物を 2 時間攪拌した。製造例 113 で得られた (2R) - 2 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) プロパン-1-オール (2.80 g、10.48 mmol) を 37 mL の DCM に溶かした溶液と TEA (7.0 mL、50 mmol) を順にゆっくり添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、1N HCl 水溶液を添加した後、DCM で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (2.28 g、58%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.85 (1H, s), 7.13 (2H, m), 4.51 (1H, m), 1.48 (3H, d)

【0204】

製造例 115: メチル (Z, 4R) - 4 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) ペント-2-エノエート

ビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メトキシカルボニルメチル) ホスホネート (1.2 g、3.77 mmol) を 30 mL の THF に溶かし、 0°C に冷却し、ヨウ化ナトリウム (0.67 g、4.52 mmol) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] 7-ウンデセン (0.62 mL、4.15 mmol) を順に添加した。10 分後、混合物を -78°C に冷却し、製造例 114 で得られた (2R) - 2 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) プロパナール (1.0 g、3.77 mmol) を THF 8 mL に溶かし、ゆっくり添加した。反応液を 0°C で 1 時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液を添加した後、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.7 g、58%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.05 (2H, m), 6.37 (1H, m), 5.81 (2H, m), 3.68 (3H, s), 1.51 (3H, d)

【0205】

製造例 116: メチル (4R) - 4 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) ペンタノエート

製造例 115 で得られたメチル (Z, 4R) - 4 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) ペント-2-エノエート (0.66 g、2 mmol) を製造例 50 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.45 g、70%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 4.28 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.58 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.27 (3H, d)

【0206】

製造例 117: メチル (4R) - 4 - [2, 6-ジフルオロ-4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ペンタノエート

製造例 116 で得られたメチル (4R) - 4 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) ペンタノエート (0.45 g、1.4 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.062 g、13%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31 (2H, m), 4.38 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, d)

【0207】

製造例 118: メチル (2S) - 2 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) プロパノエート

製造例 2 の工程 A で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノール (1.0 g

10

20

30

40

50

、4.7 mmol)と(R)-メチルラクテート(0.49 g、4.7 mmol)を製造例27の工程Cと同様の方法で反応して、表題化合物(1.17 g、83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 4.79 (1H, m), 3.77 (3H, s), 1.62 (3H, d)

【0208】

製造例119: (2S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)プロパン-1-オール

製造例118で得られたメチル(2S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)プロパノエート(1.17 g、4.0 mmol)を製造例30の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.9 g、85%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, m), 4.33 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.08 (1H, brs), 1.31 (3H, d)

10

【0209】

製造例120: (2S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)プロパナール

製造例119で得られた(2S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)プロパン-1-オール(0.9 g、3.3 mmol)を製造例114と同様の方法で反応して、表題化合物(0.61 g、68%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.85 (1H, s), 7.13 (2H, m), 4.51 (1H, m), 1.48 (3H, d)

【0210】

製造例121: エチル(E,4S)-4-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)ペンタ-2-ニノエート

20

製造例120で得られた(2S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)プロパナール(0.61 g、2.3 mmol)とエチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(0.8 g、2.3 mmol)を製造例50の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.69 g、90%、E/Z=2/1)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (Z-isomer) 7.05 (2H, m), 6.34 (1H, m), 5.81 (2H, m), 4.14 (2H, q), 1.51 (3H, d), 1.26 (3H, t)

(E-isomer) δ 7.08 (2H, m), 6.93 (1H, m), 6.03 (1H, d), 4.83 (1H, m), 4.20 (2H, q), 1.48 (3H, d), 1.29 (3H, t)

【0211】

30

製造例122: エチル(4S)-4-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)ペンタノエート

製造例121で得られたエチル(E,4S)-4-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)ペンタ-2-ニノエート(0.49 g、1.4 mmol)を製造例50の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.326 g、71%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.14 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.27 (6H, m)

【0212】

製造例123: エチル(4S)-4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート

40

製造例122で得られたエチル(4S)-4-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェノキシ)ペンタノエート(0.326 g、1 mmol)を製造例1の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.237 g、62%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (2H, m), 4.37 (1H, m), 4.13 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.27 (6H, m)

【0213】

製造例124: 1-(6-クロロ-2-ピリジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

2,6-ジクロロピリジン(1 g、6.75 mmol)とN,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.77 g、6.75 mmol)を製造例5と同様の方法で反応して、表

50

題化合物 (1.42 g、90%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (1H, t), 6.52 (1H, m), 6.20 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.23 (1H, m), 1.93 (1H, m)

【0214】

製造例 125: 2-クロロ-6-イソプロピルスルファニル-ピリジン

2, 6-ジクロロピリジン (3.0 g、20.3 mmol) とプロパン-2-チオール (1.88 mL、20.3 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (3.63 g、95%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 7.05 (1H, t), 6.98 (1H, t), 4.00 (1H, m), 1.40 (6H, d)

【0215】

製造例 126: 2-クロロ-6-フェノキシ-ピリジン

2, 6-ジクロロピリジン (2.0 g、13.5 mmol) とフェノール (1.4 mL、14.9 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (3.5 g、84%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.62 (1H, t), 7.41 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.14 (2H, d), 6.74 (2H, d)

【0216】

製造例 127: 2-ブロモ-5-メトキシ-フェノール

3-メトキシ-フェノール (1 g、8.05 mmol) を 4 mL の CS_2 に溶かした後、 Br_2 (0.4 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を添加した後、 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、固体状の表題化合物 (1.05 g、64%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.31 (1H, d), 6.59 (1H, m), 6.40 (1H, m), 5.45 (1H, s), 3.79 (3H, s).

【0217】

製造例 128: 1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンゼン

製造例 127 で得られた 2-ブロモ-5-メトキシ-フェノール (0.2 g、0.98 mmol)、ブロモ-シクロペンタン (0.16 mL) 及び CS_2CO_3 (0.96 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.26 g、96%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.38 (1H, d), 6.47 (1H, m), 6.36 (1H, m), 4.75 (1H, m), 3.79 (3H, s), 1.88 (6H, m), 1.61 (2H, m).

【0218】

製造例 129: 2-ブロモ-1-シクロペンチルオキシ-4-フルオロ-ベンゼン

2-ブロモ-4-フルオロ-フェノール (0.3 g、1.57 mmol)、ブロモ-シクロペンタン (0.25 mL) 及び CS_2CO_3 (1.53 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.38 g、93%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.27 (1H, m), 6.94 (1H, m), 6.82 (1H, m), 4.73 (1H, m), 1.86 (6H, m), 1.62 (2H, m).

【0219】

製造例 130: 3-ブロモ-5-メチル-ピリジン-2-オール

5-メチル-ピリジン-2-オール (1 g、9.16 mmol) 及び Br_2 (0.47 mL) を製造例 127 と同様の方法で反応して、表題化合物 (1.7 g、98%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.73 (1H, s), 7.22 (1H, s), 2.10 (3H, s).

【0220】

製造例 131: 3-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン

製造例 130 で得られた 3-ブロモ-5-メチル-ピリジン-2-オール (0.5 g、

10

20

30

40

50

2. 66 mmol)、ブロモシクロペンタン (0. 43 mL) 及び Cs_2CO_3 (2. 6 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 25 g、37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.86 (1H, s), 7.60 (1H, s), 5.38 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.82 (4H, m), 1.61 (2H, m).

【0221】

製造例 132: 1-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メトキシベンゼン

製造例 127 で得られた 2-ブロモ-5-メトキシフェノール (0. 2 g、0. 98 mmol)、2-ブロモプロパン (0. 14 mL) 及び Cs_2CO_3 (0. 96 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 23 g、94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (1H, d), 6.48 (1H, m), 6.39 (1H, m), 4.51 (1H, m), 3.77 (3H, s), 1.37 (6H, d).

【0222】

製造例 133: 3-ブロモ-2-イソプロポキシ-5-メチルピリジン

製造例 130 で得られた 3-ブロモ-5-メチルピリジン-2-オール (0. 3 g、2. 66 mmol)、2-ブロモプロパン (0. 22 mL) 及び Cs_2CO_3 (1. 56 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 09 g、25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, s), 7.62 (1H, s), 5.26 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.35 (6H, d).

【0223】

製造例 134: 2-ブロモ-4-フルオロ-1-イソプロポキシベンゼン

2-ブロモ-4-フルオロフェノール (0. 3 g、1. 57 mmol)、2-ブロモプロパン (0. 22 mL) 及び Cs_2CO_3 (1. 53 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 33 g、89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (1H, m), 6.94 (1H, m), 6.88 (1H, m), 4.44 (1H, m), 1.32 (6H, d).

【0224】

製造例 135: 3-ブロモ-6-メチルピリジン-2-オール

6-メチルピリジン-2-オール (0. 3 g、2. 7 mmol) 及び Br_2 (0. 14 mL) を製造例 127 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 09 g、18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (1H, d), 6.32 (1H, d), 2.43 (3H, s).

【0225】

製造例 136: 3-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-6-メチルピリジン

製造例 135 で得られた 3-ブロモ-6-メチルピリジン-2-オール (0. 09 g、0. 50 mmol)、ブロモシクロペンタン (0. 08 mL) 及び Cs_2CO_3 (0. 49 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 12 g、93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, d), 6.40 (1H, d), 5.30 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.61 (2H, m).

【0226】

製造例 137: 2-ブロモ-6-フルオロ-4-メチルフェノール

2-フルオロ-4-メチルフェノール (0. 4 g、3. 17 mmol) 及び Br_2 (0. 16 mL) を製造例 127 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 37 g、56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.07 (1H, s), 6.87 (1H, m), 5.32 (1H, s), 2.26 (3H, s).

【0227】

製造例 138: 1-ブロモ-3-フルオロ-2-イソプロポキシ-5-メチルベンゼン

ン

製造例 1 3 7 で得られた 2-ブロモ-6-フルオロ-4-メチルフェノール (0.10 g、0.49 mmol)、2-ブロモプロパン (0.07 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.48 g) を製造例 4 4 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.11 g、88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (1H, s), 6.84 (1H, m), 4.45 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.34 (6H, d).

【0228】

製造例 1 3 9 : 1-ブロモ-3-フルオロ-5-メチル-2-プロポキシベンゼン

製造例 1 3 7 で得られた 2-ブロモ-6-フルオロ-4-メチルフェノール (0.10 g、0.49 mmol)、1-ブロモプロパン (0.07 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.48 g) を製造例 4 4 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.10 g、85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (1H, s), 6.83 (1H, m), 3.99 (2H, t), 2.26 (3H, s), 1.80 (2H, m), 1.05 (3H, t).

【0229】

製造例 1 4 0 : 1-ブロモ-2,4-ジプロポキシベンゼン

4-ブロモベンゼン-1,3-ジオール (0.1 g、0.53 mmol)、1-ブロモプロパン (0.10 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.52 g) を製造例 4 4 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.13 g、93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, d), 6.46 (1H, m), 6.36 (1H, m), 3.94 (2H, t), 3.86 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.06 (3H, t), 1.02 (3H, t).

【0230】

製造例 1 4 1 : 2-ブロモ-3-フルオロ-4-メチルフェノール

3-フルオロ-4-メチルフェノール (0.3 g、2.38 mmol) 及び Br_2 (0.12 mL) を製造例 1 2 7 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.37 g、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.03 (1H, m), 6.83 (1H, m), 5.35 (1H, s), 2.26 (3H, s).

【0231】

製造例 1 4 2 : 2-ブロモ-1-シクロペンチルオキシ-3-フルオロ-4-メチルベンゼン

製造例 1 4 1 で得られた 2-ブロモ-3-フルオロ-4-メチルフェノール (0.10 g、0.49 mmol)、プロモシクロペンタン (0.08 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.48 g) を製造例 4 4 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.09 g、67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (1H, m), 6.84 (1H, m), 4.66 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.90 (4H, m), 1.75 (2H, m), 1.60 (2H, m).

【0232】

製造例 1 4 3 : 2-ブロモ-6-フルオロフェノール

2-フルオロフェノール (0.32 g、2.85 mmol) 及び Br_2 (0.14 mL) を製造例 1 2 7 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.53 g、97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, m), 7.14 (1H, d), 6.88 (1H, t), 5.20 (1H, s).

【0233】

製造例 1 4 4 : 1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-3-フルオロベンゼン

製造例 1 4 3 で得られた 2-ブロモ-6-フルオロフェノール (0.10 g、0.52 mmol)、プロモシクロペンタン (0.08 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.51 g) を製造例 4 4 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.13 g、96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.83 (1H, t), 4.75 (1H, m), 1.89-

10

20

30

40

50

1.78 (6H, m), 1.63 (2H, m).

【0234】

製造例145: 1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-3-フルオロ-5-メチル-ベンゼン

製造例137で得られた2-ブロモ-6-フルオロ-4-メチル-フェノール(0.10g、0.49mmol)、ブロモ-シクロペンタン(0.08mL)及びCs₂CO₃(0.48g)を製造例44の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.12g、87%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.13 (1H, s), 6.84 (1H, d), 4.87 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (4H, m), 1.75 (2H, m), 1.60 (2H, m).

10

【0235】

製造例146: エチル6-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ヘキサノエート

製造例2の工程Bで得られた2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(1.11g、4.34mmol)、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.97g、4.34mmol)及びCs₂CO₃(2.83g、8.68mmol)に15mLのCH₃CNを添加し、混合物を2時間還流撹拌した。残渣を分離し、減圧下濃縮して、表題化合物(1.4g、80%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.31 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.14 (2H, q), 2.32 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.24 (3H, t)

20

【0236】

製造例147: 5-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル

製造例4の工程Aで得られた2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(0.50g、2.10mmol)、エチル5-ブロモペンタノエート(0.53g、2.52mmol)及びCs₂CO₃(1.37g、4.20mmol)に7mLのCH₃CNを添加し、混合物を2時間還流撹拌した。残渣を分離し、減圧下濃縮して、表題化合物(0.40g、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (2H, t), 6.92 (1H, t), 4.13 (2H, q), 4.06 (2H, t), 2.39 (2H, t), 1.92-1.77 (4H, m), 1.32 (12H, s), 1.24 (3H, t)

30

【0237】

製造例148: 4-(4-ブロモフェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル

4-ブロモベンゼンチオール(0.5g、2.64mmol)、NaH(鉱油中60%、0.11g、2.64mmol)及び4-ブロモ酪酸エチルエステル(0.42mL、2.91mmol)を製造例12と同様の方法で反応して、表題化合物(0.80g、99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.38 (2H, d), 7.19 (2H, d), 4.13 (2H, q), 2.93 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.24 (3H, t).

【0238】

40

製造例149: 4-(3'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル

製造例148で得られた4-(4-ブロモフェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル(0.92g、3.04mmol)、3-ヒドロキシフェニル硼酸(0.42g、3.04mmol)、3mLの2M Na₂CO₃溶液及びPd(PPh₃)₄(0.18g、0.15mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.27g、28%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.48 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.28 (1H, t), 7.13 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.81 (1H, m), 5.00 (1H, s), 4.13 (2H, q), 2.99 (2H, t), 2.49 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.25 (3H, t).

50

【0239】

製造例150：[1-(1-メトキシカルボニルメチル-シクロプロピルメチルダイスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸メチルエステル

(1-メルカプトメチル-シクロプロピル)-酢酸メチルエステル(1g、6.2mmol)を20mLのメタノールに溶かし、 I_2 (0.79g、3.1mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水を添加した後、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.80g、40%)を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 3.68 (6H, s), 2.89 (4H, s), 2.44 (4H, s), 0.62 (4H, m), 0.56 (4H, m).

10

【0240】

製造例151：[1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニルスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸メチルエステル

製造例150で得られた[1-(1-メトキシカルボニルメチル-シクロプロピルメチルダイスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸メチルエステル(0.40g、1.25mmol)と4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニルアミン(0.2g、0.96mmol)を75℃で、 N_2 ガスでチャージした。亜硝酸イソペンチル(0.33mL、2.50mmol)をゆっくり滴下し、混合物を75℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.10g、29%)を得た。

20

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.10 (2H, d), 3.66 (3H, s), 2.99 (2H, s), 2.55 (2H, s), 0.45 (2H, m), 0.36 (2H, m).

【0241】

製造例152：[1-(3,5-ジフルオロ-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イルスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸メチルエステル

製造例151で得られた[1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニルスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸メチルエステル(0.10g、0.28mmol)、3-ヒドロキシフェニル硼酸(0.04g、0.28mmol)、0.3mLの2M Na_2CO_3 溶液及びPd(PPh_3)₄(0.02g、0.01mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.02g、19%)を得た。

30

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (1H, t), 7.12 (3H, m), 7.03 (1H, s), 6.89 (1H, m), 5.51 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.00 (2H, s), 2.57 (2H, s), 0.45-0.39 (4H, m).

【0242】

製造例153：メトキシカルボニルメチルダイスルファニル-酢酸メチルエステル

メルカプト-酢酸メチルエステル(1g、9.4mmol)と I_2 (1.19g、4.7mmol)を製造例150と同様の方法で反応して、表題化合物(0.50g、25%)を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 3.75 (6H, s), 3.58 (4H, s).

【0243】

製造例154：(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル)-酢酸メチルエステル

製造例153で得られたメトキシカルボニルメチルダイスルファニル-酢酸メチルエステル(0.9g、4.28mmol)、4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニルアミン(0.5g、2.40mmol)及び亜硝酸イソペンチル(0.84mL、6.25mmol)を製造例151と同様の方法で反応して、表題化合物(0.30g、42%)を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.13 (2H, d), 3.67 (3H, s), 3.52 (2H, s).

【0244】

製造例155：(3,5-ジフルオロ-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イルスルファニル)-酢酸メチルエステル

50

製造例 154 で得られた (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル)-酢酸メチルエステル (0.12 g、0.40 mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.06 g、0.40 mmol)、0.4 mL の 2 M Na_2CO_3 溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 g、0.02 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.04 g、30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.11 (1H, m), 7.00 (1H, s), 6.88 (1H, m), 4.84 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.58 (2H, s).

【0245】

製造例 156 : (3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-酢酸メチルエステル

製造例 155 で得られた (3, 5-ジフルオロ-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イルスルファニル)-酢酸メチルエステル (0.037 g、0.12 mmol)、ブromo-シクロペンタン (0.02 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.12 g、0.36 mmol) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.035 g、77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (1H, t), 7.16 (2H, d), 7.07 (1H, m), 7.02 (1H, s), 6.90 (1H, m), 4.80 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, s), 1.92-1.80 (6H, m), 1.63 (2H, m).

【0246】

製造例 157 : 2-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-エタノール

製造例 156 で得られた (3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-酢酸メチルエステル (0.034 g、0.09 mmol) を 1 mL の THF に溶かし、0 °C で、 LiBH_4 (0.09 g、0.18 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を添加した後 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.027 g、87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (1H, t), 7.16 (2H, d), 7.07 (1H, m), 7.02 (1H, s), 6.91 (1H, m), 4.81 (1H, m), 3.65 (2H, q), 3.04 (2H, t), 2.24 (1H, t), 1.92-1.80 (6H, m), 1.63 (2H, m).

【0247】

製造例 158 : 4-(2-クロロエチルスルファニル)-3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロビフェニル

製造例 157 で得られた 2-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-エタノール (0.027 g、0.08 mmol) を 1 mL の CH_3CN に溶かし、0 °C で、 SOCl_2 (0.01 mL、0.15 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、表題化合物 (0.028 g、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (1H, t), 7.17 (2H, d), 7.08 (1H, m), 7.03 (1H, s), 6.91 (1H, m), 4.81 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.17 (2H, t), 1.93-1.81 (6H, m), 1.64 (2H, m).

【0248】

製造例 159 : 4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル

製造例 148 で得られた 4-(4-ブロモフェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル (0.83 g、2.7 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.76 g、3.0 mmol)、酪酸カリウム (0.67 g、6.8 mmol) 及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (0.20 g、0.27 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.73 g、75%) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2H, d), 7.27 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.99 (2H, t), 2.44 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.24 (3H, t).

【0249】

製造例 160: 4-(4-メトキシベンジルスルファニル)-酪酸エチルエステル (4-メトキシフェニル)-メタンチオール (0.5 g、3.24 mmol)、NaH (鉱油中 60%、0.13 g、3.24 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸エチルエステル (0.51 mL、3.57 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.70 g、80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (2H, d), 6.83 (2H, d), 4.12 (2H, q), 3.79 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.43 (2H, t), 2.38 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.24 (3H, t).

10

【0250】

製造例 161: 4-メルカプト酪酸エチルエステル

製造例 160 で得られた 4-(4-メトキシベンジルスルファニル)-酪酸エチルエステル (0.7 g、2.61 mmol) を 5 mL の TFA に溶かし、アニソール (1.5 mL) とトリフルオロメタンスルホン酸 (0.5 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に NaHCO_3 水溶液を添加した後 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.37 g、95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13 (2H, q), 3.11 (2H, t), 2.41 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.26 (3H, t).

20

【0251】

製造例 162: 3', 4', 5'-トリフルオロビフェニル-3-オール

5-ブロモ-1, 2, 3-トリフルオロベンゼン (0.20 g、0.95 mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.13 g、0.95 mmol)、0.9 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.055 g、0.05 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.18 g、83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (1H, t), 7.17 (2H, m), 7.06 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.85 (1H, m), 4.91 (1H, s).

【0252】

製造例 163: 3'-シクロブトキシ-3, 4, 5-トリフルオロビフェニル

製造例 162 で得られた 3', 4', 5'-トリフルオロビフェニル-3-オール (0.05 g、0.22 mmol)、ブロモシクロブタン (0.03 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.22 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.04 g、64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.15 (2H, m), 7.04 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.82 (1H, m), 4.68 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.71 (1H, m).

30

【0253】

製造例 164: 3, 4, 5-トリフルオロ-3'-イソプロポキシビフェニル

製造例 162 で得られた 3', 4', 5'-トリフルオロビフェニル-3-オール (0.05 g、0.22 mmol)、2-ブロモプロパン (0.03 mL) 及び Cs_2CO_3 (0.22 g) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.06 g、100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.18 (2H, m), 7.03 (1H, m), 6.99 (1H, s), 6.89 (1H, m), 4.60 (1H, m), 1.35 (6H, d).

40

【0254】

製造例 165: 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン

5-ブロモ-1, 2, 3-トリフルオロベンゼン (0.50 g、2.37 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.66 g、2.61 mmol)、酢酸カリウム (0.58 g、5.92 mmol) 及び トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)

50

パラジウム (I I) (0.17 g、0.24 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.24 g、39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (2H, m), 1.35 (12H, s).

【0255】

製造例 166: 2-プロポキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.03 g、0.12 mmol)、製造例 227 で得られた 2-ブロモ-6-プロポキシピリジン (0.027 g、0.13 mmol)、0.2 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.007 g、0.006 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.023 g、74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (3H, m), 7.23 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.35 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.05 (3H, t).

【0256】

製造例 167: 2-イソプロポキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.054 g、0.21 mmol)、製造例 228 で得られた 2-ブロモ-6-イソプロポキシピリジン (0.050 g、0.23 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.012 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (3H, m), 7.22 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.44 (1H, m), 1.40 (6H, d).

【0257】

製造例 168: 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンチオール

工程 A: 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド

CuCl_2 (0.77 g、5.77 mmol) を 200 mL の水に溶かし、0℃で、 SOCl_2 (29 mL、0.40 mol) を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。4-ブロモ-2, 6-ジフルオロアニリン (20 g、0.096 mol) を 240 mL の HCl と 900 mL の水に溶かし、0℃で NaNO_2 (7 g、0.10 mol) を 200 mL の水に溶かした溶液を添加した。混合物を塩化チオニル溶液を添加し、室温で 1 時間反応させて、固体状の表題化合物 (24 g、85%) を得た。

【0258】

工程 B: 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンチオール

工程 A で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (24 g、0.08 mol) を 270 mL の THF に溶かし、 PPh_3 (75 g、0.28 mol) を添加した。次に、混合物を室温で 15 分攪拌し、水を添加し、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を添加した後 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (15 g、83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, d), 3.58 (1H, s).

【0259】

製造例 169: 4-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル

製造例 168 で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンチオール (15 g、0.066 mol)、 NaH (鉱油中 60%、2.6 g、0.066 mol) 及び 4-ブロモ酪酸エチルエステル (10 mL、0.073 mol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (18.56 g、82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.90 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.24 (3H, t).

【0260】

製造例 170: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル

製造例 169 で得られた 4-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル (11.6 g、0.034 mol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (9.5 g、0.038 mol)、酢酸カリウム (8.4 g、0.085 mol) 及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (2.5 g、0.003 mol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (10.6 g、80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, d), 4.09 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.22 (3H, t).

【0261】

製造例 171: 2-プロポキシ-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.05 g、0.19 mmol)、製造例 202 で得られた 3-ヨード-2-プロポキシピリジン (0.056 g、0.21 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.011 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.31 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.00 (3H, t).

【0262】

製造例 172: 2-イソプロピルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.050 g、0.19 mmol)、製造例 201 で得られた 2-ブロモ-6-イソプロピルスルファニル-ピリジン (0.049 g、0.21 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.011 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.035 g、64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.11 (1H, m), 1.46 (6H, d).

【0263】

製造例 173: 2-プロピルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.050 g、0.19 mmol)、製造例 229 で得られた 2-ブロモ-6-プロピルスルファニル-ピリジン (0.049 g、0.21 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.011 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.03 g、57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.14 (1H, d), 3.22 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.09 (3H, t).

【0264】

製造例 174: 2-シクロブチルスルファニル-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.050 g、0.19 mmol)、製造例 44 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン (0.062 g、0.21 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.011 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.056 g、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.04 (3H, m), 4.43 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.05 (4H, m).

【0265】

製造例 175: 2-シクロブトキシ-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.050 g、0.19 mmol)、製造例 200 で得られた 2-シクロブトキシ-3-ヨードピリジン (0.059 g、0.21 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.011 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.01 g、18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.25 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.28 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.68 (1H, m).

【0266】

製造例 176: 2-シクロペンチルスルファニル-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例 165 で得られた 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.050 g、0.19 mmol)、製造例 39 で得られた 2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨードピリジン (0.065 g、0.21 mmol)、0.3 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.011 g、0.01 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.05 (3H, m), 4.10 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.72-1.52 (6H, m).

【0267】

製造例 177: 4-ブロモ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド

4-ブロモ-2-フルオロアニリン (1 g、5.26 mmol) を製造例 168 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.49 g、34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, m), 7.55 (2H, m).

【0268】

製造例 178: 4-ブロモ-2-フルオロベンゼンチオール

製造例 177 で得られた 4-ブロモ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (0.49 g、1.79 mmol) を製造例 168 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.37 g、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, m), 7.16 (2H, m), 3.57 (1H, s).

【0269】

製造例 179: 4-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル

製造例 178 で得られた 4-ブロモ-2-フルオロベンゼンチオール (0.37 g、1.81 mmol)、 NaH (鉱油中 60%、0.07 g、1.81 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸エチルエステル (0.28 mL、1.99 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.43 g、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (3H, m), 4.12 (2H, q), 2.92 (2H, t), 2.44 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.25 (3H, t).

【0270】

製造例180：4-[2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル

製造例179で得られた4-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-酪酸エチルエステル(0.43 g、1.36 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.34 g、1.50 mmol)、酢酸カリウム(0.33 g、3.4 mmol)及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(0.10 g、0.14 mmol)を製造例1の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.27 g、53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, t), 4.11 (2H, q), 2.98 (2H, t), 2.45 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.24 (3H, t).

10

【0271】

製造例181：2-シクロブトキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン

製造例165で得られた4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(0.050 g、0.19 mmol)、製造例230で得られた2-ブromo-6-(シクロブトキシ)-ピリジン(0.044 g、0.19 mmol)、0.3 mLの2 M Na_2CO_3 水溶液及びPd(PPh_3)₄(0.011 g、0.01 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.03 g、49%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (3H, m), 7.22 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.25 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.76 (1H, m).

【0272】

製造例182：2-シクロペンチルオキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン

製造例165で得られた4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(0.050 g、0.19 mmol)、製造例231で得られた2-ブromo-6-(シクロペンチルオキシ)-ピリジン(0.047 g、0.19 mmol)、0.3 mLの2 M Na_2CO_3 水溶液及びPd(PPh_3)₄(0.011 g、0.01 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.035 g、62%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67-7.59 (3H, m), 7.19 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.49 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.85 (4H, m), 1.65 (2H, m).

【0273】

製造例183：2-シクロプロピルメトキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン

製造例165で得られた4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(0.04 g、0.15 mmol)、製造例232で得られた2-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-ピリジン(0.035 g、0.15 mmol)、0.2 mLの2 M Na_2CO_3 水溶液及びPd(PPh_3)₄(0.01 g、0.01 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.034 g、80%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (3H, m), 7.24 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.23 (2H, d), 1.33 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m).

【0274】

製造例184：2-シクロブチルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン

製造例165で得られた4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(0.050 g、0.19 mmol)、製造例233で得られた2-ブromo-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン(0

50

． 0 4 7 g、0． 1 9 mmol)、0． 3 mLの2 M Na_2CO_3 水溶液及びPd (PPh₃)₄ (0． 0 1 1 g、0． 0 1 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0． 0 3 g、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.41 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.20-2.10 (4H, m).

【0275】

製造例185：2-シクロペンチルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ピリジン

製造例165で得られた4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(0． 0 5 0 g、0． 1 9 mmol)、製造例234で得られた2-ブロモ-6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン(0． 0 5 0 g、0． 1 9 mmol)、0． 3 mLの2 M Na_2CO_3 水溶液、Pd (PPh₃)₄ (0． 0 1 1 g、0． 0 1 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0． 0 4 2 g、71%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.13 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.80-1.63 (6H, m).

【0276】

製造例186：4-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル

製造例159で得られた4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0． 1 g、0． 2 8 mmol)と2-ブロモ-4-メチルフェノール(0． 0 3 8 mL、0． 3 1 mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0． 0 2 g、21%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.47 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.02 (2H, m), 6.86 (1H, d), 5.00 (1H, s), 4.12 (2H, q), 3.00 (2H, t), 2.47 (2H, t), 2.30 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.25 (3H, t).

【0277】

製造例187：4-(2'-シクロペンチルオキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル

製造例186で得られた4-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル(0． 0 2 g、0． 0 6 mmol)、ブロモシクロペンタン(0． 0 1 mL)及びCs₂CO₃ (0． 0 6 g、0． 1 8 mmol)を製造例44の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0． 0 2 g、83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, m), 6.85 (1H, d), 4.67 (1H, m), 4.12 (2H, q), 3.00 (2H, t), 2.48 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.64-1.53 (4H, m), 1.25 (3H, t).

【0278】

製造例188：2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル

工程A：2-(4-ブロモフェニルスルファニル)-プロピオン酸メチルエステル

4-ブロモベンゼンチオール(0． 5 g、2． 6 4 mmol)、NaH(鉱油中60%、0． 1 1 g、2． 6 4 mmol)及びメチル2-ブロモプロピオネート(0． 3 2 mL、2． 9 1 mmol)を製造例12と同様の方法で反応して、表題化合物(0． 5 8 g、80%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d), 7.30 (2H, d), 3.76 (1H, q), 3.66 (3H, s), 1.47 (3H, d).

【0279】

工程B：2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

工程 A で得られた 2- (4- ブロモ- フェニルスルファニル)- プロピオン酸メチルエステル (0.62 g、2.2 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (0.63 g、2.4 mmol)、酢酸カリウム (0.55 g、5.6 mmol) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (0.16 g、0.22 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.30 g、42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2H, d), 7.40 (2H, d), 3.88 (1H, q), 3.67 (3H, s), 1.51 (3H, d), 1.33 (12H, s).

【0280】

製造例 189: 2- [4- (2- シクロペンチルオキシ- ピリジン- 3- イル)- フェニルスルファニル]- プロピオン酸メチルエステル

10

製造例 188 で得られた 2- [4- (4, 4, 5, 5- テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン- 2- イル)- フェニルスルファニル]- プロピオン酸メチルエステル (0.15 g、0.46 mmol) と製造例 38 で得られた 2- シクロペントキシ- 3- ヨード- ピリジン (0.16 g、0.56 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.045 g、27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.46 (2H, d), 6.91 (1H, m), 5.50 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.68 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.82-1.58 (6H, m), 1.53 (3H, d)

【0281】

20

製造例 190: (E)- 4- [4- (2- シクロペンチルオキシ- ピリジン- 3- イル)- フェニルスルファニル]- ペント- 2- エン酸エチルエステル

製造例 189 で得られた 2- [4- (2- シクロペンチルオキシ- ピリジン- 3- イル)- フェニルスルファニル]- プロピオン酸メチルエステル (0.07 g、0.19 mmol) を 1 mL の DCM に溶かし、-78 °C で、DIBAL-H (1.5 M トルエン、0.15 mL、0.21 mmol) を添加した。次に、NaH (鉱油中 60%、0.009 g、0.23 mmol) とトリエチルホスホノアセテート (0.053 g、0.23 mmol) を 1 mL の DCM に溶かし、30 分間攪拌させた溶液を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応液に酒石酸カリウムナトリウム水溶液を添加した後、DCM で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.023 g、29%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.49 (2H, d), 7.40 (2H, d), 6.90 (2H, m), 5.64 (1H, d), 5.50 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.85 (1H, m), 1.93 (2H, m), 1.82-1.58 (6H, m), 1.46 (3H, d), 1.24 (3H, t).

【0282】

製造例 191: 4- [4- (2- シクロペンチルオキシ- ピリジン- 3- イル)- フェニルスルファニル]- ペンタン酸エチルエステル

製造例 190 で得られた (E)- 4- [4- (2- シクロペンチルオキシ- ピリジン- 3- イル)- フェニルスルファニル]- ペント- 2- エン酸エチルエステル (0.023 g、0.06 mmol) を 0.8 mL のエタノールと 0.3 mL の THF に溶かし、塩化コバルト (II) 6 水和物 (0.016 g、0.07 mmol) を添加した。次に、0 °C で、 NaBH_4 (0.005 g、0.14 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を添加した後 Et_2O で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.01 g、43%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.49 (2H, d), 7.40 (2H, d), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.14 (2H, q), 3.30 (1H, m), 2.53 (2H, m), 1.93 (4H, m), 1.81-1.60 (6H, m), 1.35 (3H, d), 1.24 (3H, t).

【0283】

製造例 192: 2- [4- (2- イソプロポキシ- ピリジン- 3- イル)- フェニルス

50

ルファニル]ープロピオン酸メチルエステル

製造例 188 で得られた 2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)ーフェニルスルファニル]ープロピオン酸メチルエステル (0.15 g、0.46 mmol) と製造例 37 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン (0.15 g、0.56 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.043 g、27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.47 (2H, d), 6.91 (1H, m), 5.39 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.69 (3H, s), 1.55 (3H, d), 1.33 (6H, d)

【0284】

製造例 193: (E)-4-[4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)ーフェニルスルファニル]ーペント-2-エン酸エチルエステル

製造例 192 で得られた 2-[4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)ーフェニルスルファニル]ープロピオン酸メチルエステル (0.054 g、0.16 mmol)、DIBAL-H (1.5 M トルエン、0.12 mL、0.18 mmol)、NaH (鉱油中 60%、0.008 g、0.19 mmol) 及びトリエチルホスホノアセテート (0.044 g、0.19 mmol) を製造例 190 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.025 g、41%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.42 (2H, d), 6.92 (2H, m), 5.67 (1H, d), 5.39 (1H, m), 4.18 (2H, q), 3.85 (1H, m), 1.46 (3H, d), 1.34 (6H, d), 1.25 (3H, t).

【0285】

製造例 194: 2-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル)ープロピオン酸メチルエステル

製造例 168 で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-ベンゼンチオール (0.45 g、2.0 mmol)、NaH (鉱油の中 60%、0.08 g、2.0 mmol) 及びメチル 2-ブロモプロピオネート (0.24 mL、2.2 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.52 g、83%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.14 (2H, d), 3.72 (1H, q), 3.69 (3H, s), 1.45 (3H, d).

【0286】

製造例 195: 2-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)ーフェニルスルファニル]ープロピオン酸メチルエステル

製造例 194 で得られた 2-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル)ープロピオン酸メチルエステル (0.52 g、1.67 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.47 g、1.84 mmol)、酢酸カリウム (0.41 g、4.18 mmol) 及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (0.12 g、0.17 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.27 g、45%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.32 (2H, d), 3.80 (1H, q), 3.64 (3H, s), 1.46 (3H, d), 1.33 (12H, s).

【0287】

製造例 196: 2-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]ープロピオン酸メチルエステル

製造例 195 で得られた 2-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)ーフェニルスルファニル]ープロピオン酸メチルエステル (0.1 g、0.28 mmol) と製造例 38 で得られた 2-シクロペンチルオキシ-3-ヨード-ピリジン (0.12 g、0.42 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.052 g、47%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.22 (2H, d), 6.95 (1H, m), 5.54 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.66 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.82-1.63 (6H, m), 1.48 (3H,

10

20

30

40

50

d).

【0288】

製造例197: (E)-4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸エチルエステル

製造例196で得られた2-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル(0.052g、0.13mmol)、DIBAL-H(1.5Mトルエン、0.10mL、0.14mmol)、NaH(鉱油中60%、0.006g、0.16mmol)及びトリエチルホスホノアセテート(0.035g、0.16mmol)を製造例190と同様の方法で反応して、表題化合物(0.041g、71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.19 (2H, d), 6.95 (1H, m), 6.85 (1H, m), 5.60 (1H, d), 5.52 (1H, m), 4.14 (2H, m), 3.95 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.81-1.64 (6H, m), 1.48 (3H, d), 1.24 (3H, t).

【0289】

製造例198: 2-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル

製造例195で得られた2-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル(0.1g、0.28mmol)と製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.13g、0.42mmol)を製造例13と同様の方法で反応して、表題化合物(0.064g、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.07 (3H, m), 4.10 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.19 (2H, m), 1.72-1.55 (6H, m), 1.54 (3H, d).

【0290】

製造例199: (E)-4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸エチルエステル

製造例196で得られた2-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル(0.064g、0.15mmol)、DIBAL-H(1.5Mトルエン、0.11mL、0.17mmol)、NaH(鉱油中60%、0.008g、0.19mmol)及びトリエチルホスホノアセテート(0.042g、0.19mmol)を製造例190と同様の方法で反応して、表題化合物(0.039g、55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.04 (3H, m), 6.81 (1H, m), 5.60 (1H, d), 4.15 (3H, m), 3.95 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.72-1.51 (6H, m), 1.47 (3H, d), 1.25 (3H, t).

【0291】

製造例200: 2-シクロブトキシ-3-ヨード-ピリジン

シクロブタノール(0.064g、1.34mmol)と2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.2g、0.89mmol)を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物(0.16g、66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07(1H, m), 8.00(1H, m), 6.61(1H, m), 5.18(1H, m), 2.47 (2H, m), 2.20(2H, m), 1.84(1H, m), 1.67(1H, m)

【0292】

製造例201: 2-ブロモ-6-イソプロピルスルファニル-ピリジン

2,6-ジブロモピリジン(0.2g、0.84mmol)及びCs₂CO₃(0.41g、1.27mmol)を4mLのDMFに溶かし、プロパン-2-チオール(0.08mL、0.84mmol)を添加し、混合物を室温で8時間攪拌した。反応液に水を添加した後EtOAcで抽出した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥してカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.17g、89%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.08 (1H, d), 3.98 (1H, m), 1.41 (6H, d).

【0293】

製造例202：3-ヨード-2-プロポキシ-ピリジン

プロパノール (0.1 mL、1.34 mmol) と 2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.2 g、0.89 mmol) を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.11 g、46%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.08 (1H, m), 8.00 (1H, m), 6.61 (1H, m), 4.28 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.04 (3H, t)

【0294】

製造例203：3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (2.08 g、9.3 mmol) とプロパン-1-チオール (0.89 mL、9.8 mmol) に 31 mL の CH_3CN と Cs_2CO_3 (3.33 g、10.2 mmol) を添加し、混合物を5時間還流撹拌した。反応液を室温に冷却し、分離し、残渣をカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.58 g、60%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.92 (1H, m), 6.71 (1H, m), 3.13 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.06 (3H, t)

【0295】

製造例204：3-ヨード-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) を 5 mL の DMF に溶かし、TEA (0.19 mL、1.34 mmol) とピロリジン (0.17 mL、2.02 mmol) を添加し、混合物を 60°C で 4 時間撹拌した。反応液に水を添加した後 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.36 g、98%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.97 (1H, m), 6.39 (1H, m), 3.65 (4H, m), 1.92 (4H, m).

【0296】

製造例205：3-[(3-ヨード-2-ピリジル)オキシ]-5-メチル-イソオキサゾール

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) と 5-メチルイソオキサゾール-3-オール (0.147 g、1.47 mmol) を製造例37と同様にして 80°C で反応して、表題化合物 (0.15 g、37%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.17 (2H, m), 6.87 (1H, m), 6.03 (1H, s), 2.44 (3H, s)

【0297】

製造例206：2-[(3-ヨード-2-ピリジル)オキシ]-N,N-ジメチル-エタンアミン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) と 2-(ジメチルアミノ)エタノール (0.131 g、1.47 mmol) を製造例37と同様にして 80°C で反応して、表題化合物 (0.29 g、75%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 8.02 (1H, m), 6.64 (1H, m), 4.46 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.38 (6H, s)

【0298】

製造例207：2-[2-(アジリジン-1-イル)エトキシ]-3-ヨード-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) と 2-(アジリジン-1-イル)エタノール (0.117 g、1.34 mmol) を製造例37と同様にして 80°C で反応して、表題化合物 (0.19 g、49%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 8.02 (1H, m), 6.64 (1H, m), 4.52 (2H, t), 2.65 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.35 (2H, m)

10

20

30

40

50

【0299】

製造例208：2-(3-フリルメトキシ)-3-ヨード-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.3g、1.34mmol)と3-フリルメタノール(0.132g、1.34mmol)を製造例37と同様にして80℃で反応して、表題化合物(0.36g、89%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, m), 8.04 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.53 (1H, m), 5.30 (2H, s)

【0300】

製造例209：2-(2-フリルメトキシ)-3-ヨード-ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.3g、1.34mmol)と2-フリルメタノール(0.132g、1.34mmol)を製造例37と同様にして80℃で反応して、表題化合物(0.334g、83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, m), 8.03 (1H, m), 7.44 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.47 (1H, m), 6.37 (1H, m), 5.38 (2H, s)

【0301】

製造例210：3-ヨード-2-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.3g、1.34mmol)と(3-メチルオキシタン-3-イル)メタノール(0.137g、1.34mmol)を製造例37と同様にして80℃で反応して、表題化合物(0.30g、74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, m), 8.04 (1H, m), 6.67 (1H, m), 4.68 (2H, d), 4.46 (2H, d), 4.40 (2H, s), 1.48 (3H, s)

【0302】

製造例211：3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.3g、1.34mmol)とテトラヒドロフラン-3-イルメタノール(0.137g、1.34mmol)を製造例37と同様にして80℃で反応して、表題化合物(0.30g、74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, m), 8.02 (1H, m), 6.65 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.94 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.73 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.80 (1H, m)

【0303】

製造例212：3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.3g、1.34mmol)とテトラヒドロフラン-2-イルメタノール(0.137g、1.34mmol)を製造例37と同様にして80℃で反応して、表題化合物(0.31g、76%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, m), 8.01 (1H, m), 6.63 (1H, m), 4.34 (3H, m), 3.99 (1H, m), 3.86 (1H, m), 2.08 (2H, m), 1.92 (2H, m)

【0304】

製造例213：2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-3-ヨード-ピリジン

3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンタノール(0.44g、2.02mmol)と2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.30g、1.35mmol)を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物(0.39g、69%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08(1H, m), 7.99(1H, m), 6.60(1H, m), 5.49(1H, m), 4.49(1H, m), 2.23(1H, m), 2.04(3H, m), 1.80(1H, m), 1.62(1H, m), 0.88(9H, s), 0.06(6H, s)

【0305】

製造例214：2-[4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル

製造例188で得られた2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]

10

20

30

40

50

ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル (0.52 g、1.62 mmol) と 2-フルオロ-3-ヨードピリジン (0.54 g、2.43 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.27 g、57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.55 (4H, m), 7.30 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.71 (3H, s), 1.53 (3H, d).

【0306】

製造例 215: (E)-4-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸エチルエステル

製造例 214 で得られた 2-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル (0.27 g、0.92 mmol) を製造例 190 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.17 g、54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.52 (4H, m), 7.27 (1H, m), 6.88 (1H, q), 5.65 (1H, d), 4.16 (2H, q), 3.86 (1H, m), 1.46 (3H, d), 1.25 (3H, t).

【0307】

製造例 216: 4-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル

製造例 215 で得られた (E)-4-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸エチルエステル (0.17 g、0.5 mmol) を 5 mL の DME に溶かし、p-トルエンスルホンヒドラジド (0.65 g、3.51 mmol) を添加し、混合物を 5 分間還流撹拌した。次に、3.6 mL の 1.4 M NaOAc 水溶液を添加し、混合物を 18 時間還流撹拌した。反応液を水で希釈した後、DCM で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.1 g、59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.53-7.44 (4H, m), 7.28 (1H, m), 4.14 (2H, q), 3.35 (1H, m), 2.54 (2H, t), 1.94 (2H, m), 1.32 (3H, d), 1.26 (3H, t).

【0308】

製造例 217: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル)-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル

製造例 216 で得られた 4-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル (0.03 g、0.09 mmol)、シクロペンチルチオール (0.01 mL、0.09 mmol)、 CS_2CO_3 (0.044 g、0.13 mmol) を製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.004 g、10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.41 (2H, d), 7.35 (3H, m), 7.02 (1H, m), 4.13 (2H, q), 3.30 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.17 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.71-1.48 (6H, m), 1.34 (3H, d), 1.26 (3H, t).

【0309】

製造例 218: 2-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル

製造例 188 で得られた 2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-プロピオン酸メチルエステル (0.07 g、0.19 mmol) と製造例 37 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシピリジン (0.077 g、0.29 mmol) を製造例 13 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.05 g、71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.21 (2H, d), 6.93 (1H, m), 5.42 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.67 (3H, s), 1.50 (3H, d), 1.35 (6H, d).

【0310】

製造例 219: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシピリジン-3

10

20

30

40

50

ーイル)ーフェニルスルファニル]ーペンタン酸エチルエステル

製造例 218 で得られた 2-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)ーフェニルスルファニル]ープロピオン酸メチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) を、製造例 190 及び製造例 191 と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.015 g、26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.21 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.24 (2H, d), 6.97 (1H, m), 5.46 (1H, m), 4.17 (2H, q), 3.36 (1H, m), 2.60 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.40 (6H, d), 1.34 (3H, d), 1.27 (3H, t).

【0311】

製造例 220: 3-ヨード-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ーピリジン 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.098 mL、1.34 mmol) と 2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.2 g、0.89 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.22 g、81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.78 (2H, m).

【0312】

製造例 221: 5-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル)ーペンタン酸エチルエステル

製造例 168 で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンチオール (0.5 g、2.22 mmol)、NaH (鉱油中 60%、0.1 g、2.44 mmol) 及びエチル 5-ブロモペンタノエート (0.387 mL、2.44 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.7 g、89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, d), 4.10 (2H, q), 2.84 (2H, t), 2.27 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.23 (3H, t).

【0313】

製造例 222: 5-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)ーフェニルスルファニル]ーペンタン酸エチルエステル

製造例 221 で得られた 5-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル)ーペンタン酸エチルエステル (0.7 g、1.99 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.56 g、2.19 mmol)、酢酸カリウム (0.49 g、4.99 mmol) 及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (0.15 g、0.20 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.42 g、53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, d), 4.08 (2H, q), 2.90 (2H, t), 2.26 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.23 (3H, t).

【0314】

製造例 223: 5-(4-ブロモフェニルスルファニル)ーペンタン酸エチルエステル

4-ブロモベンゼンチオール (0.5 g、2.64 mmol)、NaH (鉱油中 60%、0.12 g、2.91 mmol) 及びエチル 5-ブロモペンタノエート (0.46 mL、2.91 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.78 g、93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38 (2H, d), 7.16 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.88 (2H, t), 2.30 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.23 (3H, t).

【0315】

製造例 224: 5-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)ーフェニルスルファニル]ーペンタン酸エチルエステル

製造例 223 で得られた 5-(4-ブロモフェニルスルファニル)ーペンタン酸エチルエステル (0.78 g、2.46 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.69 g、2.70 mmol)、酢酸カリウム (0.6 g、6.15 mmol) 及びジクロロ

10

20

30

40

50

[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(0.18 g、0.25 mmol)を製造例1の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.73 g、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 (2H, d), 7.25 (2H, d), 4.10 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.30 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.22 (3H, t).

【0316】

製造例225: エチル5-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート

製造例2の工程Bで得られた2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(2.23 g、8.7 mmol)、エチル5-ブロモペンタノエート(1.82 g、8.7 mmol)及び Cs_2CO_3 (5.67 g、17.4 mmol)に29 mLの CH_3CN を添加し、混合物を2時間還流撹拌した。反応液を分離し、残渣をカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(2.40 g、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, m), 4.18 (2H, t), 4.13 (2H, q), 2.37 (2H, t), 1.81 (4H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)

【0317】

製造例226: 3-ヨード-2-イソプロピルスルファニルーピリジン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン(0.3 g、1.34 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.66 g、1.34 mmol)及びプロパン-2-チオール(0.125 mL、1.34 mmol)を製造例201と同様の方法で反応して、表題化合物(0.21 g、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.92 (1H, m), 6.69 (1H, m), 3.95 (1H, m), 1.39 (6H, d)

【0318】

製造例227: 2-ブロモ-6-プロポキシ-ピリジン

プロパノール(0.07 mL、0.92 mmol)と2, 6-ジブロモピリジン(0.2 g、0.84 mmol)を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物(0.067 g、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39(1H, t), 7.03(1H, d), 6.65(1H, d), 4.23(2H, t), 1.76 (2H, m), 1.00(3H, t)

【0319】

製造例228: 2-ブロモ-6-イソプロポキシ-ピリジン

プロパン-2-オール(0.065 mL、0.84 mmol)と2, 6-ジブロモピリジン(0.2 g、0.84 mmol)を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物(0.027 g、14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37(1H, t), 7.00(1H, d), 6.60(1H, d), 5.27(1H, m), 1.33 (6H, d)

【0320】

製造例229: 2-ブロモ-6-プロピルスルファニルーピリジン

2, 6-ジブロモピリジン(0.2 g、0.84 mmol)と Cs_2CO_3 (0.412 g、1.27 mmol)、プロパンチオール(0.076 mL、0.84 mmol)を製造例201と同様の方法で反応して、表題化合物(0.184 g、93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27 (1H, t), 7.11 (2H, m), 3.13 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.04 (3H, t)

【0321】

製造例230: 2-ブロモ-6-(シクロブトキシ)-ピリジン

シクロブタノール(0.06 mL、0.84 mmol)と2, 6-ジブロモピリジン(0.2 g、0.84 mmol)を製造例37と同様の方法で反応して、表題化合物(0.06 g、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39(1H, t), 7.01(1H, d), 6.61(1H, d), 5.14(1H, m), 2.45 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.65(1H, m)

【0322】

製造例 231: 2-ブロモ-6-(シクロペントキシ)ピリジン

シクロペンタノール (0.077 mL、0.84 mmol) と 2, 6-ジブロモピリジン (0.2 g、0.84 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.09 g、44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36(1H, t), 7.00(1H, d), 6.60(1H, d), 5.36 (1H, m), 1.98(2H, m), 1.77 (4H, m), 1.61(2H, m)

【0323】

製造例 232: 2-ブロモ-6-(シクロプロピルメトキシ)-ピリジン

シクロプロピルメタノール (0.068 mL、0.84 mmol) と 2, 6-ジブロモピリジン (0.2 g、0.84 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.1 g、53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39(1H, t), 7.03(1H, d), 6.70(1H, d), 4.12(2H, d), 1.24 (1H, m), 0.59 (2H, m), 0.35(2H, m)

【0324】

製造例 233: 2-ブロモ-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン

シクロブチルチオール (0.074 g、0.84 mmol) と 2, 6-ジブロモピリジン (0.2 g、0.84 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.047 g、22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27(1H, t), 7.11(1H, d), 7.00(1H, d), 4.28(1H, m), 2.53 (2H, m), 2.08(4H, m)

【0325】

製造例 234: 2-ブロモ-6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン

シクロペンタンチオール (0.09 mL、0.84 mmol) と 2, 6-ジブロモピリジン (0.2 g、0.84 mmol) を製造例 37 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.2 g、92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27(1H, t), 7.12(1H, d), 7.08(1H, d), 3.98(1H, m), 2.21 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.63(4H, m)

【0326】

製造例 235: シクロプロピルメチル-(3-ヨード-ピリジン-2-イル)-アミン

2-フルオロ-3-ヨード-ピリジン (0.3 g、1.34 mmol) を 4 mL の DMF に溶かし、シクロプロパンメチルアミン (0.173 mL、2.02 mmol) とトリエチルアミン (0.186 mL、1.34 mmol) を添加し、混合物を 110°C で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.09 g、24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (1H, d), 7.80 (1H, d), 6.29 (1H, m), 5.01 (1H, brs), 3.26 (2H, t), 1.12 (1H, m), 0.54 (2H, m), 0.27 (2H, m)

【0327】

製造例 236: 6-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル)-ヘキサ酸エチルエステル

製造例 168 で得られた 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンゼンチオール (0.455 g、2.02 mmol)、NaH (鉱油中 60%、0.09 g、2.22 mmol) 及び 6-ブロモヘキサ酸エチルエステル (0.496 g、2.22 mmol) を製造例 12 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.7 g、94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.83 (2H, t), 2.26 (2H, t), 1.60 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.23 (3H, t).

【0328】

製造例 237: 6-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-

10

20

30

40

50

1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ヘキサ酸エチルエステル

製造例 236 で得られた 6-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-ヘキサ酸エチルエステル (0.7 g, 1.91 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.53 g, 2.10 mmol)、酢酸カリウム (0.467 g, 4.76 mmol) 及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (0.14 g, 0.19 mmol) を製造例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.4 g, 50%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.28 (2H, d), 4.12 (2H, q), 2.90 (2H, t), 2.28 (2H, t), 1.64-1.55 (4H, m), 1.45 (2H, m), 1.34 (12H, s), 1.24 (3H, t).

10

【0329】

製造例 238 : 2-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

5-ブロモ-1, 3-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン (1.04 g, 4.66 mmol) を製造例 2 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.85 g, 68%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.32 (2H, m), 4.03 (3H, s), 1.33 (12H, s)

【0330】

製造例 239 : 2-シクロプロピルスルファニル-3-ヨードピリジン

2-フルオロ-3-ヨードピリジン (0.1 g, 0.34 mmol) と Cs₂CO₃ (0.335 g, 1.03 mmol)、シクロプロパンチオール (0.02 mL, 0.51 mmol) を製造例 39 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.06 g, 63%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.47(1H, m), 7.90(1H, m), 6.74(1H, m), 2.38(1H, m), 1.10(2H, m), 0.68(2H, m)

【0331】

製造例 240 : 2-エチルスルファニル-3-ヨードピリジン

2-フルオロ-3-ヨードピリジン (0.475 g, 2.13 mmol)、Cs₂CO₃ (3.47 g, 10.65 mmol) 及びエタンチオール (0.239 mL, 3.19 mmol) を製造例 39 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.512 g, 90%) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40(1H, m), 7.92(1H, m), 6.72(1H, m), 3.16(2H, q), 1.39(3H, t)

【0332】

製造例 241 : 2-ブチルスルファニル-3-ヨードピリジン

2-フルオロ-3-ヨードピリジン (0.262 g, 1.17 mmol)、Cs₂CO₃ (1.91 g, 5.87 mmol)、ブタンチオール (0.189 mL, 1.76 mmol) を製造例 39 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.228 g, 66%) を得た。

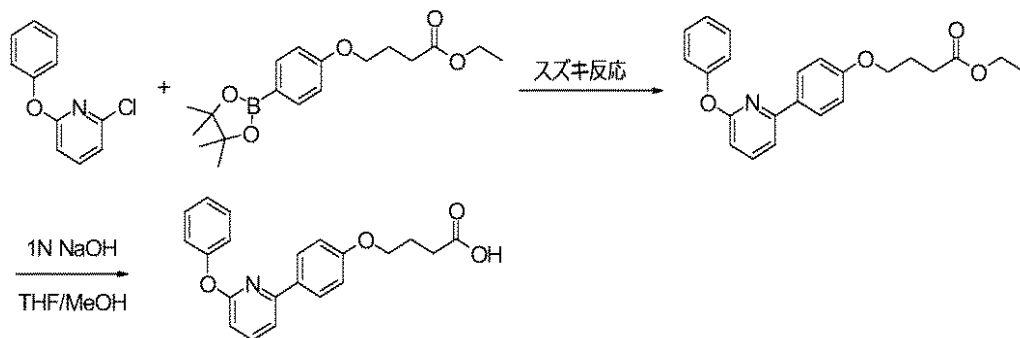
40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40(1H, m), 7.92(1H, m), 6.71(1H, m), 3.15(2H, t), 1.73(2H, m), 1.50(2H, m), 0.95(3H, t)

【0333】

実施例 1 : 4-[4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

【化 8】



10

工程 A：4-[4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 1 の工程 B で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.04 g、0.12 mmol) と製造例 126 で得られた 2-クロロ-6-フェノキシピリジン (0.025 g、0.12 mmol) を、0.2 mL の 2 M 炭酸ナトリウム水溶液と 0.6 mL の 1,4-ジオキサンに溶かし、5 分間、N₂ ガスでチャージした。Pd(PPh₃)₄ (0.014 g、0.012 mmol) を添加し、混合物を 1 時間還流撹拌した。反応完結後、反応液に水を添加し、EtOAc で抽出して、有機層を分離した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.034 g、75%) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d), 7.68 (1H, t), 7.39 (3H, m), 7.21 (3H, m), 6.90 (2H, d), 6.70 (1H, d), 4.14 (2H, q), 4.04 (2H, t), 2.52 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0334】

工程 B：4-[4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

工程 A で得られた 4-[4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.034 g、0.09 mmol) を THF、MeOH、1 N NaOH 水溶液の各 0.3 mL に溶かし、混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応完結後、有機溶媒を除去し、1 N HCl 水溶液を用いて pH 3 に調節した。沈澱物を乾燥して、表題化合物 (0.019 g、60%) を得た。

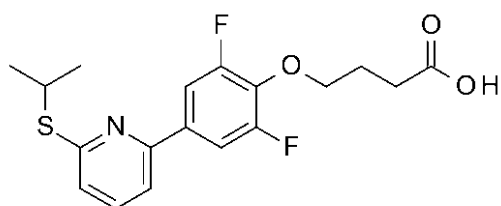
30

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d), 7.68 (1H, t), 7.39 (3H, m), 7.21 (3H, m), 6.90 (2H, d), 6.70 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.60 (2H, t), 2.14 (2H, m)

【0335】

実施例 2：4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

【化 9】



40

工程 A：4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.06 g、0.16 mmol) と実施例 125 で得られた 2-クロロ-6-イソプロピルスルファニルピリジン (0.037 g、0.2 mmol) を、0.24 mL の 2 M

50

Na_2CO_3 水溶液と 1.6 mL の 1, 4-ジオキサンに溶かし、5 分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.018 g、0.015 mmol) を添加し、混合物を 16 時間還流撹拌した。反応完結後、水で希釈し、 EtOAc で抽出して有機層を分離した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.05 g、78%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.58 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.23 (2H, m), 4.16 (2H, q), 4.15 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.47 (6H, d), 1.27 (3H, t)

【0336】

工程 B: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

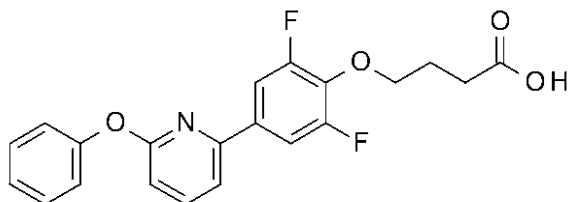
工程 A で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (50 mg、0.12 mmol) を 1 N NaOH 、 THF 、 EtOH の各 0.4 mL に溶かし、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応完結後、有機溶媒を除去し、1 N HCl を用いて pH 3 に調節した。有基礎を分離し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.04 g、85%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.09 (1H, d), 4.25 (2H, m), 4.13 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.47 (6H, d)

【0337】

実施例 3: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

【化10】



工程 A: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.032 g、0.086 mmol) と製造例 126 で得られた 2-クロロ-6-フェノキシ-ピリジン (0.018 g、0.087 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.026 g、72%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73 (1H, t), 7.44 (4H, m), 7.36 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.20 (2H, m), 6.81 (1H, d), 4.19 (2H, t), 4.13 (2H, q), 2.56 (2H, t), 2.08 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0338】

工程 B: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

工程 A で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-フェノキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.025 g、0.06 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.018 g、77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (1H, t), 7.44 (4H, m), 7.36 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.20 (2H, m), 6.81 (1H, d), 4.21 (2H, t), 2.64 (2H, t), 2.10 (2H, m)

【0339】

実施例 4: 4-[2-クロロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

10

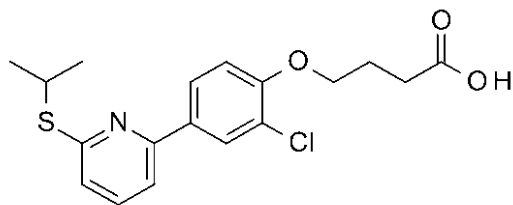
20

30

40

50

【化 1 1】



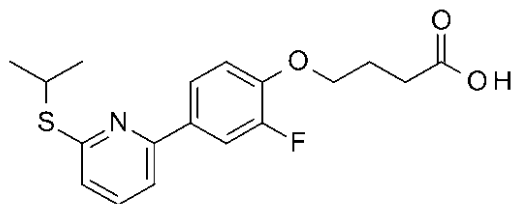
製造例 3 の工程 B で得られた 4-〔2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕酪酸エチルエステル (0.052 g、0.14 mmol) と製造例 125 で得られた 2-クロロ-6-イソプロピルスルファニル-ピリジン (0.026 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.012 g、23%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.48 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.98 (1H, d), 4.16 (2H, t), 4.12 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.46 (6H, d)

【0340】

実施例 5: 4-〔2-フルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ〕酪酸

【化 1 2】



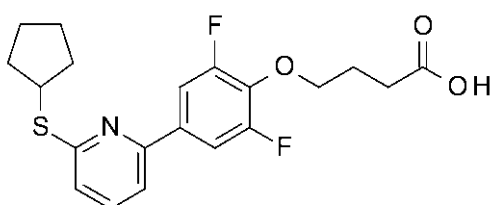
製造例 4 の工程 B で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕酪酸エチルエステル (0.053 g、0.15 mmol) と製造例 125 で得られた 2-クロロ-6-イソプロピルスルファニル-ピリジン (0.028 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.007 g、13%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.04 (2H, m), 4.17 (2H, t), 4.11 (1H, m), 2.64 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.47 (6H, d)

【0341】

実施例 6: 4-〔4-(6-シクロペンチルスルファニル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ〕酪酸

【化 1 3】



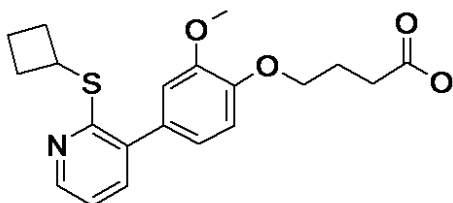
製造例 5 で得られた 2-クロロ-6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン (0.044 g、0.2 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-〔2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕酪酸エチルエステル (0.068 g、0.18 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.008 g、10%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (2H, m), 7.50 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.26 (2H, t), 4.16 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.24 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.70 (4H, m)

【0342】

実施例7：4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-メトキシ-フェノキシ]-酪酸

【化14】



10

製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.060g、0.21mmol)と製造例6で得られた4-[2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.075g、0.21mmol)を用いて実施例1と同様の方法で反応して、表題化合物(0.050g、60%)を得た。

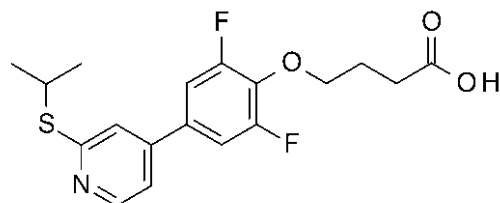
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.94 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.14 (2H, t), 3.88 (3H, s), 2.66 (2H, t), 2.49 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.00 (4H, m)

【0343】

実施例8：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-4-ピリジル)フェノキシ]酪酸

20

【化15】



工程A：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-4-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

30

製造例7で得られた4-[4-(2-クロロ-4-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル(0.025g、0.07mmol)、 Cs_2CO_3 (0.046g、0.14mmol)及び2-プロパンチオール(0.013mL、0.14mmol)に0.7mLのDMFを添加し、混合物を80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.007g、25%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.32 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.20 (2H, t), 4.17 (3H, m), 2.63 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.34 (6H, d), 1.28 (3H, t)

【0344】

40

工程B：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-4-ピリジル)フェノキシ]酪酸

工程Aで得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-4-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.007g、0.018mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.004g、55%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.20 (1H, dd), 4.21 (2H, t), 3.55 (1H, m), 2.73 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.35 (6H, d)

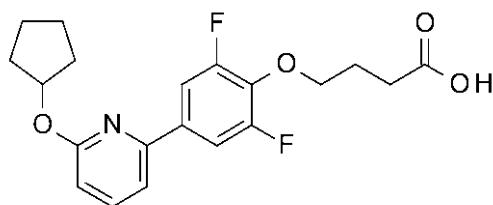
【0345】

実施例9：4-[4-[6-(シクロペントキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフル

50

オロ－フェノキシ〕 酪酸

【化 1 6】



工程 A：4－〔4－〔6－（シクロペントキシ）－2－ピリジル〕－2，6－ジフルオロ－フェノキシ〕 酪酸エチルエステル

10

製造例 8 で得られた 2－クロロ－6－（シクロペントキシ）ピリジン（0.055 g、0.27 mmol）と製造例 2 の工程 C で得られた 4－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.068 g、0.18 mmol）を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.051 g、68%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (3H, m), 7.18 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.50 (1H, m), 4.22 (2H, t), 4.16 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.12 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.82 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0 3 4 6】

工程 B：4－〔4－〔6－（シクロペントキシ）－2－ピリジル〕－2，6－ジフルオロ－フェノキシ〕 酪酸

20

工程 A で得られた 4－〔4－〔6－（シクロペントキシ）－2－ピリジル〕－2，6－ジフルオロ－フェノキシ〕 酪酸エチルエステル（0.05 g、0.12 mmol）を実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.023 g、50%）を得た。

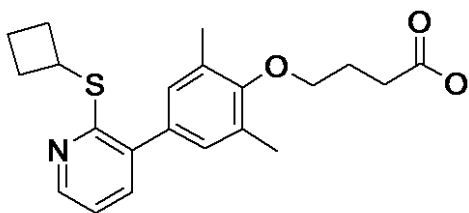
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (3H, m), 7.18 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.50 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.14 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.82 (4H, m), 1.65 (2H, m)

【0 3 4 7】

実施例 10：4－〔4－（2－シクロブチルスルファニル－ピリジン－3－イル）－2，6－ジメチル－フェノキシ〕－酪酸

【化 1 7】

30



製造例 44 で得られた 2－シクロブチルスルファニル－3－ヨード－ピリジン（0.048 g、0.16 mmol）と製造例 11 で得られた 4－〔2，6－ジメチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.060 g、0.16 mmol）を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物（0.040 g、61%）を得た。

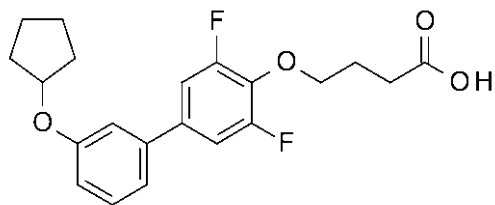
40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.05 (2H, s), 6.99 (1H, m), 4.42 (1H, m), 3.89 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.49 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.18 (2H, m), 2.07 (4H, m)

【0 3 4 8】

実施例 11：4－〔4－〔3－（シクロペントキシ）フェニル〕－2，6－ジフルオロ－フェノキシ〕 酪酸

【化 18】



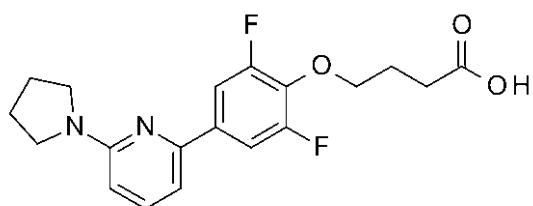
製造例 9 で得られた 1-ブロモ-3-(シクロペントキシ)ベンゼン (0.04 g、0.16 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.01 g、20%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (1H, t), 7.11 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.00 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 4.81 (1H, m), 4.22 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.64 (2H, m)

【0349】

実施例 12: 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(6-ピロリジン-1-イル-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

【化 19】



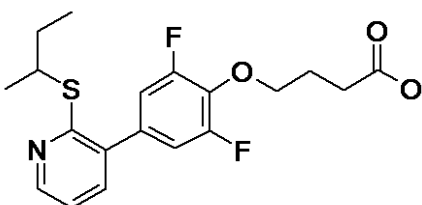
製造例 10 で得られた 2-クロロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン (0.028 g、0.15 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.051 g、0.13 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.006 g、13%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (2H, m), 7.46 (1H, t), 6.90 (1H, d), 6.32 (1H, d), 4.20 (2H, t), 3.53 (4H, t), 2.65 (2H, t), 2.12 (2H, t), 2.01 (4H, m)

【0350】

実施例 13: 4-[[4-(2-sec-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

【化 20】



ブタン-2-チオール (27 mg、0.29 mmol) と製造例 109 で得られた 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (100 mg、0.29 mmol) を用いて製造例 5 と実施例 1 の工程 B をと同様の方法で順に反応して、表題化合物 (65 mg、54%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (3H, m), 4.26 (2H, t), 3.96 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.33 (3H, d), 1.00 (3H, t)

【0351】

実施例 14: 4-[[4-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-2,3-ジフルオロ

10

20

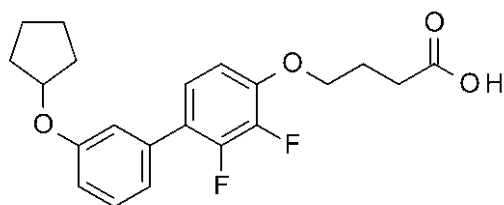
30

40

50

ーフェノキシ] 酪酸

【化 2 1】



工程 A：4-[4-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-2,3-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル

10

製造例 13 で得られた 4-[2,3-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシフェニル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.089 g、0.26 mmol)、シクロペンチルプロミド (0.034 g、0.31 mmol) 及び K_2CO_3 (0.036 g、0.26 mmol) に、1.5 mL のアセトニトリルを添加し混合物を 16 時間還流撹拌した。反応完結後、反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.042 g、39%) を得た。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 (1H, t), 7.10 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 6.78 (1H, m), 4.79 (1H, m), 4.15 (4H, m), 2.55 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.92 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0352】

20

工程 B：4-[4-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-2,3-ジフルオロフェノキシ]酪酸

工程 A で得られた 4-[4-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-2,3-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル (0.041 g、0.1 mmol) を EtOH、NaOH (1 M 水溶液) の各 0.5 mL に溶かし、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応完結後、EtOAc を添加し、1 N HCl 水溶液を用いて水層を pH 4 に調節した。有機層を分離し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.036 g、96%) を得た。

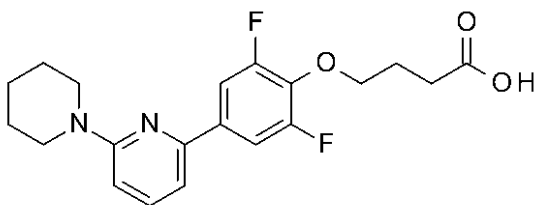
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 (1H, t), 7.09 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 6.78 (1H, dd), 4.79 (1H, m), 4.15 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.18 (2H, m), 1.90 (4H, m), 1.81 (2H, m), 1.62 (2H, m)

30

【0353】

実施例 15：4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(1-ピペリジル)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸

【化 2 2】



40

製造例 14 で得られた 2-クロロ-6-(1-ピペリジル)ピリジン (0.09 g、0.45 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.154 g、0.41 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.06 g、39%) を得た。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.56 (2H, m), 7.49 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.22 (2H, t), 3.61 (4H, brs), 2.64 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.67 (6H, brs)

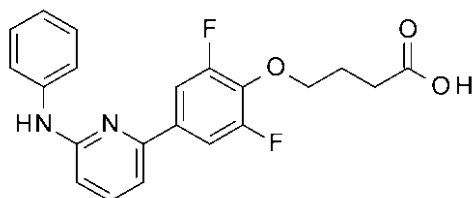
【0354】

実施例 16：4-[4-(6-アニリノ-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェ

50

ノキシ] 酪酸

【化 2 3】



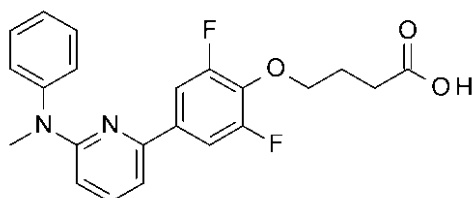
製造例 15 で得られた 6-クロロ-N-フェニル-ピリジン-2-アミン (0.09 g、0.44 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.148 g、0.4 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.037 g、24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (3H, m), 7.37 (4H, m), 7.08 (2H, m), 6.83 (1H, brs), 6.82 (1H, d), 4.24 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.11 (2H, m)

【0355】

実施例 17: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(N-メチルアニリノ)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸

【化 2 4】



工程 A: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(N-メチルアニリノ)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸メチルエステル

実施例 16 で得られた 4-[4-(6-アニリノ-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸 (0.033 g、0.085 mmol) を 1 mL の DMF に溶かし、カリウム *tert*-ブトキシド (0.036 g、0.34 mmol) とヨードメタン (0.02 mL、0.34 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完結後、反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.02 g、57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.36 (1H, t), 7.30 (2H, m), 7.24 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.48 (1H, d), 4.22 (2H, t), 3.70 (3H, s), 3.57 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.11 (2H, m)

【0356】

工程 B: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(N-メチルアニリノ)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸

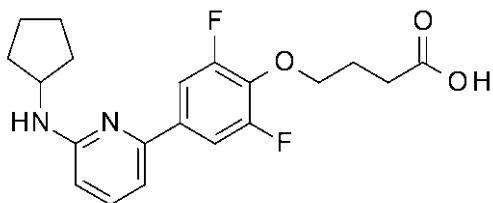
工程 A で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(N-メチルアニリノ)-2-ピリジル]フェノキシ]酪酸メチルエステル (0.02 g、0.048 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.013 g、66%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.24 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.48 (1H, d), 4.21 (2H, t), 3.58 (3H, s), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m)

【0357】

実施例 18: 4-[4-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

【化 2 5】



工程 A：4-[4-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 16 で得られた 6-クロロ-N-シクロペンチル-ピリジン-2-アミン (0.05 g、0.25 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.06 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.03 g、48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (2H, m), 7.46 (1H, t), 6.90 (1H, d), 6.35 (1H, d), 4.65 (1H, d), 4.20 (2H, t), 4.15 (2H, q), 4.05 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.08 (4H, m), 1.76 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0358】

工程 B：4-[4-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

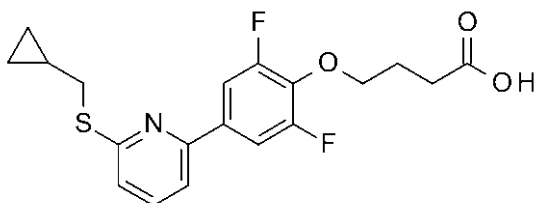
工程 A で得られた 4-[4-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル (0.03 g、0.07 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.026 g、93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (3H, m), 6.87 (1H, d), 6.36 (1H, d), 4.22 (2H, t), 4.02 (1H, m), 2.64 (2H, t), 2.10 (4H, m), 1.78 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.52 (2H, m)

【0359】

実施例 19：4-[4-[6-(シクロプロピルメチルスルファニル)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

【化 2 6】



製造例 18 の工程 B で得られた 2-クロロ-6-(シクロプロピルメチルスルファニル)ピリジン (0.033 g、0.16 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.05 g、0.135 mmol) を実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.03 g、58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.14 (1H, d), 4.25 (2H, t), 3.22 (2H, d), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.21 (1H, m), 0.62 (2H, m), 0.36 (2H, m)

【0360】

実施例 20：4-[4-(6-シクロプロピルメチルスルファニル)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

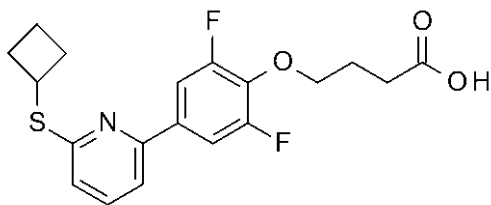
10

20

30

40

【化 2 7】



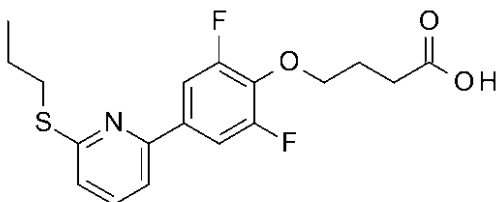
製造例 19 で得られた 2-クロロ-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン (0.033 g、0.165 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.05 g、0.135 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.035 g、68%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.42 (1H, m), 4.25 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.60 (2H, m), 2.12 (6H, m)

【0361】

実施例 21: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-プロピルスルファニル-2-ピリジル)フェノキシ] 酪酸

【化 2 8】



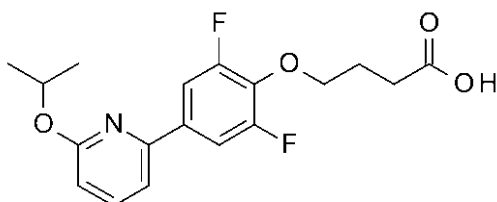
製造例 20 で得られた 2-クロロ-6-プロピルスルファニル-ピリジン (0.03 g、0.16 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.05 g、0.135 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.037 g、75%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.25 (2H, t), 3.23 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.08 (3H, t)

【0362】

実施例 22: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ] 酪酸

【化 2 9】



工程 A: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ] 酪酸エチルエステル

製造例 21 で得られた 2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン (0.03 g、0.17 mmol) と製造例 2 の工程 C で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.05 g、0.135 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.038 g、74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (3H, m), 7.19 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.44 (1H, m), 4.22

(2H, t), 4.16 (2H, q), 2.59 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.40 (6H, d), 1.27 (3H, t)

【0363】

工程B：4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

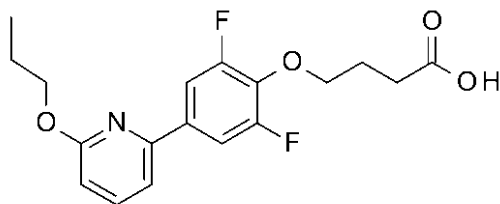
工程Aで得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.037g、0.1mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.03g、88%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.56 (2H, m), 7.19 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.44 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.40 (6H, d)

【0364】

実施例23：4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-プロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

【化30】



工程A：4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-プロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例22で得られた2-クロロ-6-プロポキシ-ピリジン(0.03g、0.17mmol)と製造例2の工程Cで得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.05g、0.135mmol)を用いて実施例1の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.026g、40%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (1H, t), 7.58 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.35 (2H, t), 4.22 (2H, t), 4.16 (2H, q), 2.59 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.06 (3H, t)

【0365】

工程B：4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-プロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸

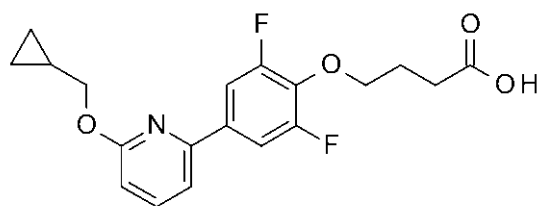
工程Aで得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-プロポキシ-2-ピリジル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.026g、0.068mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.018g、81%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.58 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.06 (3H, t)

【0366】

実施例24：4-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-ピリジル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

【化31】



工程A：4-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-ピリジル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例23で得られた2-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-ピリジン(0.

10

20

30

40

50

0.33 g、0.18 mmol)と製造例2の工程Cで得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.05 g、0.135 mmol)を用いて実施例1の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.050 g、95%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.22 (4H, m), 4.16 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.33 (1H, m), 1.26 (3H, t), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m)

【0367】

工程B: 4-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

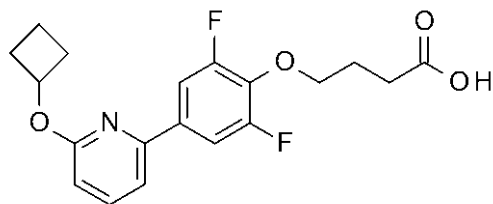
工程Aで得られた4-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル(0.05 g、0.127 mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.034 g、73%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.23 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m)

【0368】

実施例25: 4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

【化32】



工程A: 4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例24で得られた2-クロロ-6-(シクロブトキシ)-ピリジン(0.033 g、0.18 mmol)と製造例2の工程Cで得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.05 g、0.135 mmol)を用いて実施例1の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.042 g、80%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.56 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.26 (1H, m), 4.22 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.60 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.27 (3H, t)

【0369】

工程B: 4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸

工程Aで得られた4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル(0.042 g、0.1 mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.024 g、61%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.56 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.76 (1H, m)

【0370】

実施例26: 4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-メチルフェノキシ]酪酸

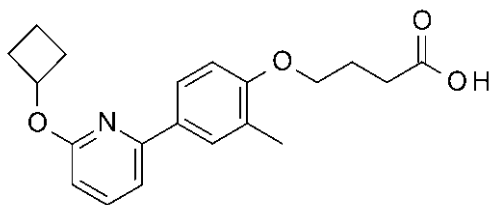
10

20

30

40

【化 3 3】



工程 A：4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-メチルフェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 24 で得られた 2-クロロ-6-(シクロブトキシ)-ピリジン (0.041 g、0.22 mmol) と製造例 25 の工程 C で得られた 4-[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.059 g、0.17 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.031 g、49%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (2H, m), 7.57 (1H, t), 7.25 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.56 (1H, d), 5.56 (1H, m), 4.15 (2H, q), 4.06 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.54 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.18 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.27 (3H, t)

【0371】

工程 B：4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-メチルフェノキシ]酪酸

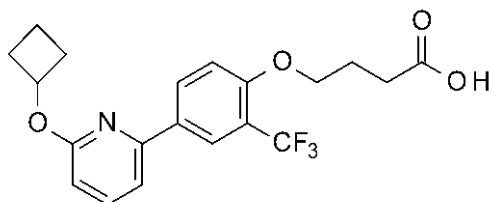
工程 A で得られた 4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-メチルフェノキシ]酪酸エチルエステル (0.031 g、0.08 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.013 g、45%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.24 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.56 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.08 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.18 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.72 (1H, m)

【0372】

実施例 27：4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酪酸

【化 3 4】



工程 A：4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酪酸エチルエステル

製造例 24 で得られた 2-クロロ-6-(シクロブトキシ)-ピリジン (0.035 g、0.19 mmol) と製造例 26 の工程 C で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.061 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.041 g、63%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.24 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.25 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.15 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.17 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.26 (3H, t)

【0373】

工程 B：4-[4-[6-(シクロブトキシ)-2-ピリジル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酪酸

10

20

30

40

50

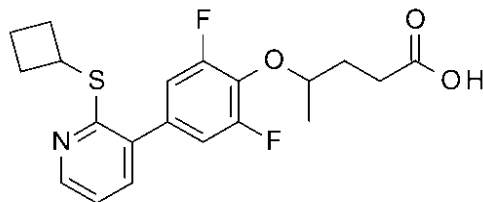
工程 A で得られた 4- [4- [6- (シクロブトキシ) -2-ピリジル] -2- (トリフルオロメチル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.04 g、0.09 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.03 g、84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.24 (1H, d), 8.12 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04 (1H, m), 6.62 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.17 (2H, t), 2.65 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.20 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.73 (1H, m)

【0374】

実施例 28: 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

【化 35】



工程 A: 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸メチルエステル

製造例 27 の工程 C で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ペンタン酸メチルエステル (0.053 g、0.14 mmol) と製造例 44 の工程 B で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン (0.045 g、0.15 mmol) を 0.7 mL の 1, 2-ジメトキシにテインと Na_2CO_3 (2 M 水溶液、0.21 mL、0.43 mmol) に溶かし、5 分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.005 g、0.007 mmol) を添加し、混合物を 3 時間 80 °C で攪拌した。反応完結後、反応液に 3 mL の水を添加し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.046 g、79%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.01 (3H, m), 4.41 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.51 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.33 (3H, d)

【0375】

工程 B: 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

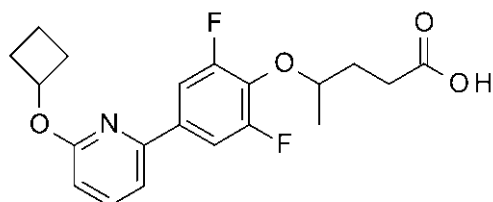
工程 A で得られた 4- [4- (2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸メチルエステル (0.069 g、0.17 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.045 g、67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.41 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.35 (3H, d)

【0376】

実施例 29: 4- [4- [6- (シクロブトキシ) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

【化 36】



10

20

30

40

50

工程 A：4-〔4-〔6-（シクロブトキシ）-2-ピリジル〕-2，6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸メチルエステル

製造例 27 の工程 C で得られた 4-〔2，6-ジフルオロ-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕ペンタン酸メチルエステル（0.04 g、0.11 mmol）と製造例 24 で得られた 2-クロロ-6-（シクロブトキシ）-ピリジン（0.02 g、0.11 mmol）を 1 mL の 1，2-ジメトキシエタンと Na_2CO_3 （2 M 水溶液、0.16 mL、0.32 mmol）に溶かし、5 分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.011 g、0.01 mmol）を添加して 2 時間 80 °C で攪拌した。反応完結後、反応液に 3 mL の水を添加し、 EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.028 g、66 %）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.58 (3H, m), 7.22 (1H, d), 6.66 (1H, d), 5.26 (1H, m), 4.38 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.64 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.31 (3H, d)

【0377】

工程 B：4-〔4-〔6-（シクロブトキシ）-2-ピリジル〕-2，6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸

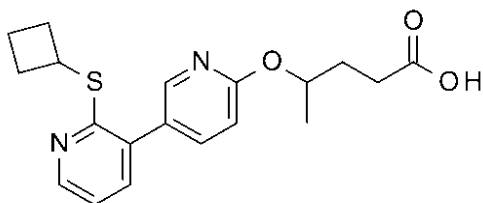
工程 A で得られた 4-〔4-〔6-（シクロブトキシ）-2-ピリジル〕-2，6-ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸メチルエステル（0.027 g、0.07 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.02 g、76 %）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (3H, m), 7.21 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.26 (1H, m), 4.40 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.32 (3H, d)

【0378】

実施例 30：4-〔〔5-（2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル）-2-ピリジル〕オキシ〕ペンタン酸

【化 37】



工程 A：4-〔〔5-（2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル）-2-ピリジル〕オキシ〕ペンタン酸メチルエステル

製造例 28 の工程 B で得られた 4-〔〔5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-ピリジル〕オキシ〕ペンタン酸メチルエステル（0.038 g、0.11 mmol）と製造例 44 の工程 B で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン（0.033 g、0.11 mmol）及び Na_2CO_3 （2 M 水溶液、0.17 mL、0.34 mmol）に 0.6 mL の 1，2-ジメトキシにテインを添加し、5 分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.004 g、0.005 mmol）を添加し、混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。水を添加し、 EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（0.006 g、14 %）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 8.12 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.73 (1H, d), 5.29 (1H, m), 4.43 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.04 (6H, m), 1.37 (3H, d)

【0379】

工程 B：4-〔〔5-（2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル）-2-ピリジ

ル] オキシ] ペンタン酸

工程 A で得られた 4-[[5-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2-ピリジル] オキシ] ペンタン酸メチルエステル (0.006 g、0.016 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.005 g、90%) を得た。

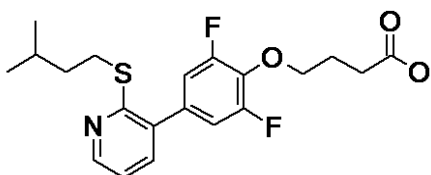
^1H NMR (MeOH- d_4) δ 8.56 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.17 (1H, m), 7.98 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.33 (1H, d), 5.23 (1H, m), 4.36 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.42 (3H, d)

【0380】

実施例 31: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(3-メチル-ブチルスルファニル)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸

10

【化 38】



3-メチル-ブタン-1-チオール (31 mg、0.29 mmol) と製造例 109 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (100 mg、0.29 mmol) を用いて製造例 5 と実施例 1 の工程 B を順に実施して表題化合物 (75 mg、60%) を得た。

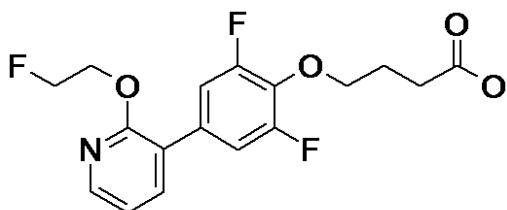
20

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (3H, m), 4.26 (2H, t), 3.18 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.56 (2H, m), 0.93 (6H, d)

【0381】

実施例 32: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸

【化 39】



30

2-フルオロ-エタノール (29 mg、0.45 mmol) と製造例 56 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] 酪酸 (70 mg、0.22 mmol) を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物 (5 mg、6%) を得た。

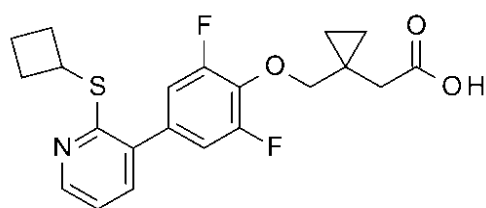
^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.67 (1H, m), 4.62 (1H, m), 4.25 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.13 (2H, m)

40

【0382】

実施例 33: 2-[1-[[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ] メチル] シクロプロピル] 酪酸

【化 40】



50

10

10

10

10

10

20

20

20

20

20



40

40

50

【0385】

工程B：2-[[1-[[4-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]メチル]シクロプロピル]酢酸

工程Aで得られた2-[[1-[[4-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]メチル]シクロプロピル]アセトニトリル(0.067g、0.18mmol)を2mLのEtOHに溶かし、NaOH(6M水溶液、0.18mL、1.08mmol)を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。HCl水溶液でpH3に調節した後、反応液をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.04g、55%)を得た。

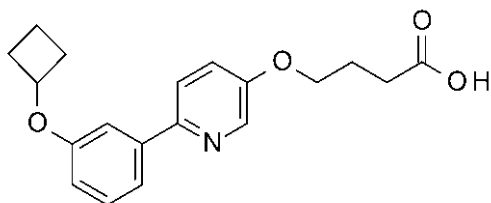
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29 (1H, t), 7.08 (3H, m), 6.93 (1H, m), 6.80 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.11 (2H, s), 2.65 (2H, s), 2.48 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.72 (1H, m), 0.66 (4H, m)

10

【0386】

実施例35：4-[[6-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸

【化42】



20

工程A：4-[[6-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸エチルエステル

製造例31の工程Bで得られた4-[[6-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジル]オキシ]酪酸エチルエステル(0.061g、0.2mmol)を2mLのDMFに溶か、0℃に冷却した。NaH(鉱油中60%、0.012g、0.3mmol)を添加し、反応液を0℃で1時間攪拌した。プロモシクロブタン(0.027g、0.2mmol)を添加し、反応液を70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を添加してEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.014g、19%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.35 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.32 (1H, t), 7.24 (1H, m), 6.83 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.16 (2H, q), 4.10 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.50 (2H, m), 2.17 (4H, m), 1.86 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.27 (3H, t)

【0387】

工程B：4-[[6-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸

工程Aで得られた4-[[6-[3-(シクロブトキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸エチルエステル(0.014g、0.039mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.013g、99%)を得た。

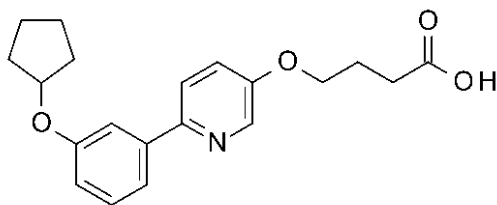
40

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.37 (1H, m), 7.32 (1H, t), 7.27 (1H, m), 6.83 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.13 (2H, t), 2.61 (2H, t), 2.48 (2H, m), 2.18 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.70 (1H, m)

【0388】

実施例36：4-[[6-[3-(シクロペントキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸

【化 4 3】



工程 A：4-[[6-[[3-(シクロペントキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸エチルエステル

製造例 31 の工程 B で得られた 4-[[6-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジル]オキシ]酪酸エチルエステル (0.068 g、0.22 mmol) を 2 mL の DMF に溶かし、0 °C に冷却した。NaH (鉱油中 60%、0.013 g、0.33 mmol) を添加し、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。ブロモシクロペンタン (0.033 g、0.2 mmol) を添加し、混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を添加し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.028 g、34%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.35 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.25 (1H, m), 6.88 (1H, m), 4.87 (1H, m), 4.16 (2H, q), 4.10 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.92 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0389】

工程 B：4-[[6-[[3-(シクロペントキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸

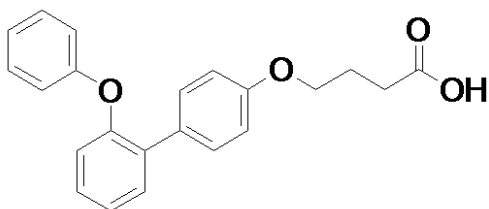
工程 A で得られた 4-[[6-[[3-(シクロペントキシ)フェニル]-3-ピリジル]オキシ]酪酸エチルエステル (0.028 g、0.075 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、77%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃ + Methanol-d₄) δ 8.68 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.48 (3H, m), 7.06 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.29 (2H, t), 2.53 (2H, t), 2.19 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.64 (2H, m)

【0390】

実施例 37：4-(2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化 4 4】



工程 A：4-(2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸エチルエステル

2'-フェノキシ-ビフェニル-4-オール (0.022 g、0.083 mmol) と Cs₂CO₃ (0.055 g、0.16 mmol)、4-ブromo酪酸エチルエステル (0.027 g、0.10 mmol) を 2 mL の DMF に溶かし、混合物を室温で 2 時間攪拌した。固体をろ過し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、EtOAc/Hex = 1/4) で精製して、表題化合物 (0.026 g、86%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46(3H, m), 7.26(2H, m), 7.19(1H, m), 7.00(3H, m), 6.89(2H, m), 6.84(2H, m), 4.15 (2H, q), 4.00(2H, t), 2.50(2H, t), 2.10(2H, m), 1.25(3H, t)

【0391】

工程 B：4-(2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

工程 A で得られた 4-(2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸エチ

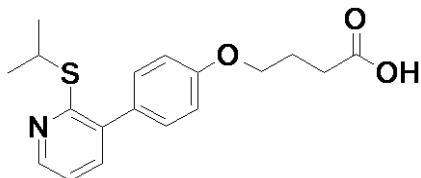
ルエステル（26 mg、0.071 mmol）を1 N NaOH、TFH、MeOHの各1 mLに溶かし、混合物を室温で3時間撹拌した。有機溶媒を除去した後、1 N HClを用いてpH 3に調節した後、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー（溶離液、EtOAc/Hex = 1/2）で精製して、表題化合物（0.018 g、75%）を得た。

¹H-NMR (MeOD) δ 7.46(3H, m), 7.31(1H, m), 7.25(3H, m), 7.01(2H, m), 6.89(2H, d), 6.82(2H, d), 4.02(2H, t), 2.48(2H, t), 2.04(2H, m)

【0392】

実施例38：4-[4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化45】



工程A：4-[4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル

製造例33で得られた4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール（0.015 g、0.061 mmol）、炭酸セシウム（0.04 g、0.12 mmol）及び4-ブロモ酪酸エチルエステル（0.014 g、0.07 mmol）を2 mLのDMFに溶かし、混合物を室温で24時間撹拌した。反応液にNaCl水溶液を添加し、EtOAcで抽出して、有機層を分離した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー（溶離液、EtOAc/Hex = 1/4）で精製して、表題化合物（0.01 g、45%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41(1H, m), 7.32(3H, m), 7.02(1H, m), 6.94(2H, m), 4.16(2H, q), 4.04(3H, m), 2.53(2H, t), 2.13(2H, m), 1.35(6H, d), 1.27(3H, t)

【0393】

工程B：4-[4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

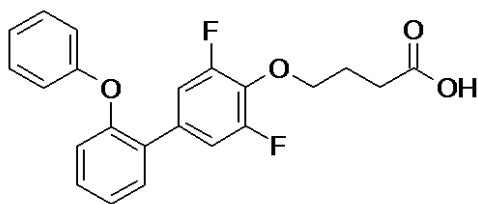
工程Aで得られた4-[4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル（0.01 g、0.02 mmol）を用いて実施例37の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物（0.006 g、65%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41(1H, m), 7.32(3H, m), 7.02(1H, m), 6.95(2H, m), 4.06(3H, m), 2.62(2H, t), 2.15(2H, m), 1.35(6H, d)

【0394】

実施例39：4-(3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化46】



工程A：4-(3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸エチルエステル

製造例34で得られた3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシ-ビフェニル-4-オール（0.017 g、0.056 mmol）と4-ブロモ酪酸エチルエステル（0.013 g、0.068 mmol）を用いて実施例37の工程Aと同様の方法で反応して、表題化

10

20

30

40

50

合物 (0.023 g、95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40(1H, m), 7.30(3H, m), 7.20(1H, m), 7.11(2H, m), 7.05(1H, m), 6.97(1H, m), 6.91(2H, m), 4.15(4H, m), 2.56(2H, t), 2.07(2H, m), 1.27(3H, t) 【0395】

工程 B: 4-(3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

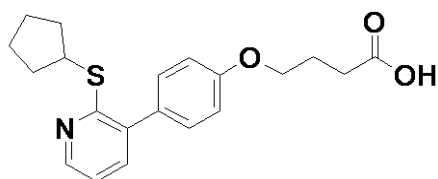
工程 A で得られた 4-(3,5-ジフルオロ-2'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸エチルエステル (0.022 g、0.053 mmol) を用いて実施例 37 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.014 g、69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40(1H, m), 7.30(3H, m), 7.20(1H, m), 7.11(2H, m), 7.05(1H, m), 6.97(1H, m), 6.91(2H, d), 4.19(2H, t), 2.64(2H, t), 2.08(2H, m)

【0396】

実施例 40: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化 47】



工程 A: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル

製造例 35 で得られた 4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール (0.024 g、0.088 mmol) を用いて実施例 38 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.03 g、88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38(1H, m), 7.32(3H, m), 7.01(1H, m), 6.94(2H, m), 4.14(2H, q), 4.05(3H, m), 2.52(2H, t), 2.13(4H, m), 1.60(2H, m), 1.66(4H, m), 1.26(3H, t)

【0397】

工程 B: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

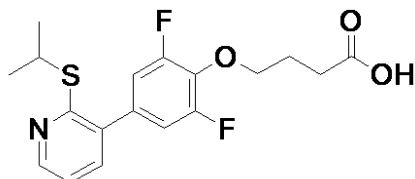
工程 A で得られた 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル (0.03 g、0.077 mmol) を用いて実施例 37 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.017 g、63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.32(3H, m), 7.01(1H, m), 6.95(2H, m), 4.07(3H, m), 2.62(2H, t), 2.15(4H, m), 1.69(2H, m), 1.58(4H, m)

【0398】

実施例 41: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化 48】



製造例 63 で得られた 2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノール (0.015 g、0.053 mmol) を用いて実施例 38 の工程 A 及び B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.005 g、27%) を得た。

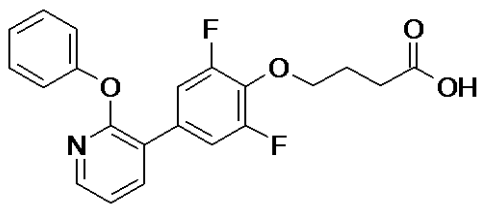
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44(1H, m), 7.32(1H, m), 7.03(1H, m), 6.99(2H, m), 4.25(2H,

t), 4.06(1H, m), 2.67(2H, t), 2.13(2H, m), 1.37(6H, d)

【0399】

実施例42: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化49】



10

製造例36で得られた3-ヨード-2-フェノキシ-ピリジン(0.043g、0.144mmol)と製造例2で得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.048g、0.131mmol)を用いて製造例33の工程B及び実施例1の工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.004g、7%)を得た。

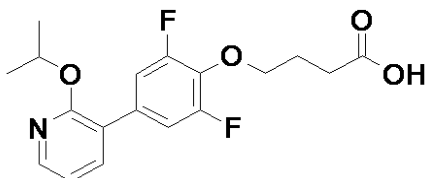
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42(1H, m), 7.12(1H, m), 7.40(2H, m), 7.22(3H, m), 7.11(3H, m), 4.23(2H, t), 2.65(2H, t), 2.11(2H, m)

【0400】

実施例43: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

20

【化50】



製造例37で得られた3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン(0.029g、0.11mmol)と製造例2で得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.034g、0.091mmol)を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で反応して、表題化合物(0.011g、21%)を得た。

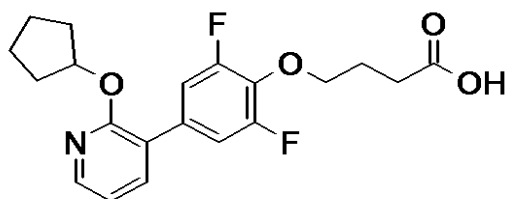
30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14(1H, m), 7.55(1H, m), 7.15(2H, m), 6.91(1H, m), 5.41(1H, m), 4.24(2H, t), 2.67(2H, t), 2.13(2H, m), 1.37(6H, d)

【0401】

実施例44: 4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸

【化51】



40

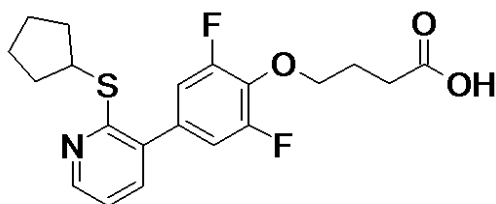
製造例38で得られた2-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン(0.042g、0.14mmol)と製造例2で得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.045g、0.121mmol)を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で反応して、表題化合物(0.021g、41%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14(1H, m), 7.55(1H, m), 7.15(2H, m), 6.91(1H, m), 5.52(1H, m), 4.24(2H, t), 2.67(2H, t), 2.13(2H, m), 1.37(6H, d)

50

m), 4.24(2H, t), 2.67(2H, t), 2.13(2H, m), 1.95(2H, m), 1.78(4H, m), 1.65(2H, m)
【0402】

実施例45: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸
【化52】



10

製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.026g、0.09mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.031g、0.083mmol)を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で反応して、表題化合物(0.009g、25%)を得た。

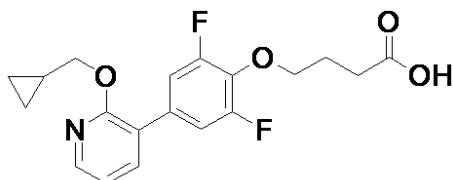
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42(1H, m), 7.30(1H, m), 7.02(3H, m), 4.25(2H, t), 4.07(1H, m), 2.67(2H, t), 2.15(4H, m), 1.69(2H, m), 1.58(4H, m)

【0403】

実施例46: 4-[4-(2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

20

【化53】



製造例40で得られた2-シクロプロピルメトキシ-3-ヨード-ピリジン(0.05g、0.181mmol)と製造例2の工程Cで得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.061g、0.165mmol)を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.022g、34%)を得た。

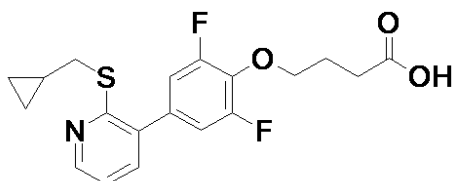
30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12(1H, m), 7.57(1H, m), 7.20(2H, m), 6.94(1H, m), 4.23(4H, m), 2.67(2H, t), 2.12(2H, m), 1.42(1H, m), 0.59(2H, m), 0.34(2H, m)

【0404】

実施例47: 4-[4-(2-シクロプロピルメチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

【化54】



40

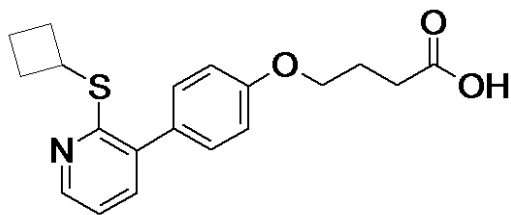
製造例41で得られた2-シクロプロピルメチルスルファニル-3-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-ピリジン(0.033g、0.107mmol)を用いて製造例33の工程C、実施例38の工程A及び実施例37の工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.0088g、13%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40(1H, m), 7.31(1H, m), 7.02(3H, m), 4.26(2H, m), 3.11(2H, m), 2.69(2H, m), 2.15(2H, m), 1.15(1H, m), 0.57(2H, m), 0.34(2H, m)

【0405】

50

実施例 48 : 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - フェノキシ] - 酪酸
【化 5 5】

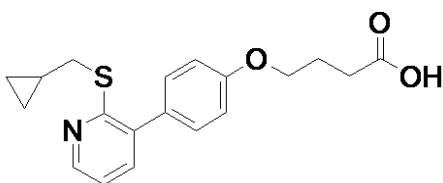


製造例 42 で得られた 2 - シクロブチルスルファニル - 3 - (4 - メトキシーフェニル) - ピリジン (0.009 g、0.034 mmol) を用いて製造例 33 の工程 C、実施例 38 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.0034 g、28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38(1H, m), 7.34(3H, m), 7.02(3H, m), 4.42(1H, m), 4.08(2H, m), 2.62 (2H, m), 2.49(2H, m), 2.16(2H, m), 2.01(4H, m)

【0406】

実施例 49 : 4 - [4 - (2 - シクロプロピルメチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - フェノキシ] - 酪酸
【化 5 6】

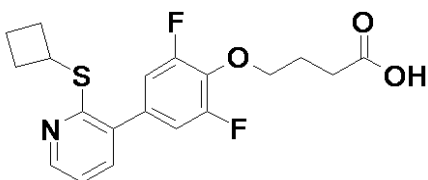


製造例 43 で得られた 2 - シクロプロピルメチルスルファニル - 3 - (4 - メトキシーフェニル) - ピリジン (0.02 g、0.073 mmol) を用いて製造例 33 の工程 C、実施例 38 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.0031 g、12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.37(3H, m), 7.02(3H, m), 4.09(2H, m), 3.09(2H, m), 2.63 (2H, m), 2.13(2H, m), 1.09(1H, m), 0.54(2H, m), 0.27(2H, m)

【0407】

実施例 50 : 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - 2,6-ジフルオロフェノキシ] - 酪酸
【化 5 7】



工程 A : 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - 2,6-ジフルオロフェノキシ] - 酪酸エチルエステル

製造例 44 で得られた 2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ヨード - ピリジン (0.15 g、0.394 mmol) と製造例 2 で得られた 4 - [2,6-ジフルオロ - 4 - (4,4,5,5-テトラメチル - 1,3,2-ジオキサボロラン - 2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.12 g、0.329 mmol) を 1 mL の 2 M Na_2CO_3 水溶液と 2 mL の 1,2-ジメトキシエタンに溶かし、5 分間、 N_2 ガスでチャージした。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.012 g、0.016 mmol) を転換し、混合物を 5 時間還流撹拌した。反応完結後、水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー (溶離液、 $\text{EtOAc}/\text{Hex} = 1/4$) で精製して、表題化合物 (0.084 g、62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41(1H, m), 7.32(1H, m), 7.01(3H, m), 4.42(1H, m), 4.24(2H, m), 4.16(2H, q), 2.59(2H, m), 2.69(2H, m), 2.13(3H, m), 2.06(3H, m), 1.28(3H, t)
【0408】

工程 B: 4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

工程 A で得られた 4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸エチルエステル (0.068 g、0.166 mmol) を用いて実施例 37 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.031 g、50%) を得た。

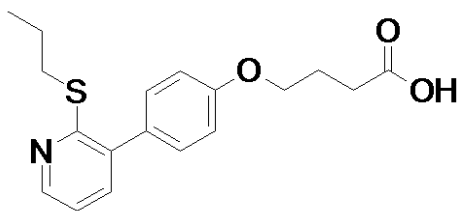
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41(1H, m), 7.32(1H, m), 7.01(3H, m), 4.41(1H, m), 4.26(2H, m), 2.69(2H, m), 2.51(2H, m), 2.15(3H, m), 2.06(3H, m)

10

【0409】

実施例 51: 4-[4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化 58】



20

製造例 45 で得られた 3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピルスルファニル-ピリジン (0.023 g、0.088 mmol) を用いて製造例 33 の工程 C、実施例 38 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.005 g、18%) を得た。

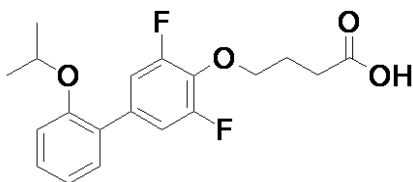
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.34(3H, m), 7.02(1H, m), 6.95(2H, m), 4.08(2H, m), 3.12(2H, m), 2.62 (2H, m), 2.16(2H, m), 1.70(2H, m), 1.00(3H, t)

【0410】

実施例 52: 4-(3,5-ジフルオロ-2'-イソプロポキシビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

30

【化 59】



製造例 46 で得られた 1-ブロモ-2-イソプロポキシベンゼン (0.051 g、0.237 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-酪酸エチルエステル (0.067 g、0.182 mmol) を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.022 g、35%) を得た。

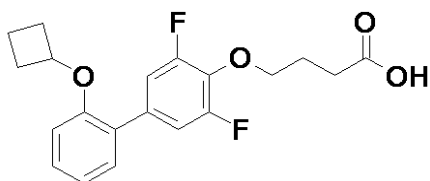
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28(2H, m), 7.14(2H, m), 6.98(2H, m), 4.49(1H, m), 4.23(2H, t), 2.69 (2H, m), 2.12(2H, m), 1.29(6H, d)

【0411】

実施例 53: 4-(2'-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化 6 0】



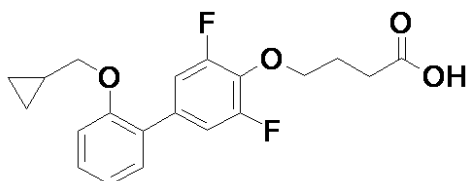
製造例 47 で得られた 1-ブロモ-2-シクロブトキシベンゼン (0.023 g、0.101 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.029 g、0.0779 mmol) を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.01 g、35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28(2H, m), 7.15(2H, m), 6.99(1H, m), 6.80(1H, m), 4.65(1H, m), 4.23(2H, m), 2.68 (2H, m), 2.44(2H, m), 2.17(4H, m), 1.85(1H, m), 1.70(1H, m)

【0412】

実施例 54: 4-(2'-シクロプロピルメトキシ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化 6 1】



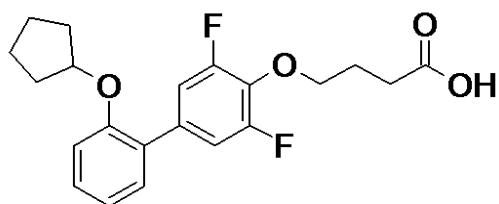
製造例 48 で得られた 1-ブロモ-2-シクロプロピルメトキシベンゼン (0.054 g、0.23 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.067 g、0.182 mmol) を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.021 g、32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29(2H, m), 7.16(2H, m), 6.99(1H, m), 6.94(1H, m), 4.23(2H, m), 3.83(2H, m), 2.69(2H, m), 2.13(2H, m), 1.22(1H, m), 0.61(2H, m), 0.31(2H, m)

【0413】

実施例 55: 4-(2'-シクロペンチルオキシ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化 6 2】



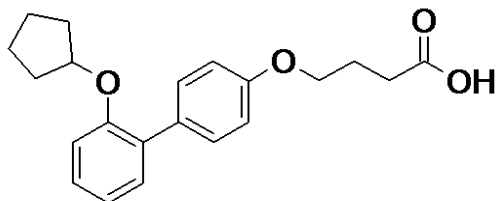
製造例 49 で得られた 1-ブロモ-2-シクロペントキシベンゼン (0.079 g、0.33 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.093 g、0.25 mmol) を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.047 g、50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28(2H, m), 7.13(2H, m), 6.96(2H, m), 4.77(1H, m), 4.23(2H, m), 2.68(2H, t), 2.12(2H, m), 1.86(4H, m), 1.64(2H, m), 1.55(2H, m)

【0414】

実施例56：4-(2'-シクロペンチルオキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化63】



10

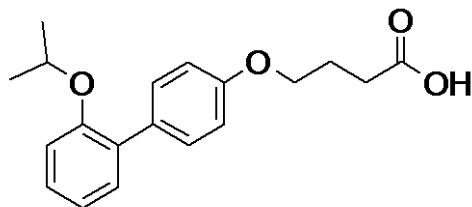
製造例49で得られた1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシベンゼン(0.063g、0.26mmol)と製造例1で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.067g、0.20mmol)を用いて実施例50の工程A及び実施例37の工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.027g、39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46(2H, m), 7.28(2H, m), 6.97(2H, m), 6.89(2H, m), 4.74(1H, m), 4.07(2H, m), 2.62(2H, t), 2.15(2H, m), 1.82(4H, m), 1.64(2H, m), 1.55(2H, m)

【0415】

実施例57：4-(2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化64】



20

製造例46で得られた1-ブロモ-2-イソプロポキシベンゼン(0.058g、0.26mmol)と製造例1で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.069g、0.20mmol)を用いて実施例50の工程A及び実施例37の工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.026g、40%)を得た。

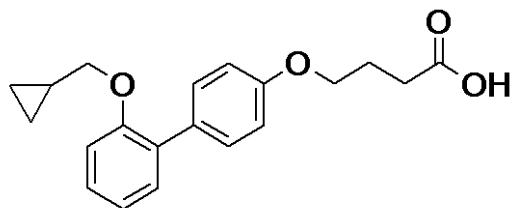
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48(2H, m), 7.28(2H, m), 6.96(2H, m), 6.90(2H, m), 4.41(1H, m), 4.06(2H, m), 2.61(2H, t), 2.14(2H, m), 1.24(6H, d)

【0416】

実施例58：4-(2'-シクロプロピルメトキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-酪酸

【化65】



40

製造例48で得られた1-ブロモ-2-シクロプロピルメトキシベンゼン(0.059g、0.26mmol)と製造例1で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.066g、0.19mmol)を用いて実施例50の工程A及び実施例37の工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.024g、36%)を得た。

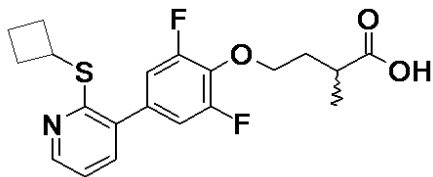
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51(2H, m), 7.29(2H, m), 6.99(2H, m), 6.92(2H, m), 4.06(2H, m), 3.79(2H, d), 2.61(2H, t), 2.14(2H, m), 1.19(1H, m), 0.55(2H, m), 0.26(2H, m)

50

【0417】

実施例 59：4-〔4-（2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕-2-メチル-酪酸

【化66】



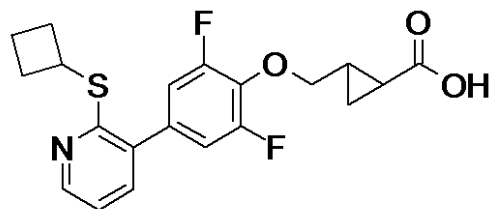
製造例 51 で得られた 4-（2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル）-2, 6-ジフルオロフェノール（0.078 g、0.26 mmol）と製造例 50 で得られた 4-ブロモ-2-メチル-酪酸エチルエステル（0.055 g、0.266 mmol）を用いて実施例 37 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.043 g、40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.30(1H, m), 6.98(3H, m), 4.41(1H, m), 4.26(2H, m), 2.89(1H, m), 2.50(2H, m), 2.25(1H, m), 2.02(4H, m), 1.90(1H, m), 1.31(3H, d)

【0418】

実施例 60：2-〔4-（2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル）-2, 6-ジフルオロフェノキシメチル〕-シクロプロパンカルボン酸

【化67】



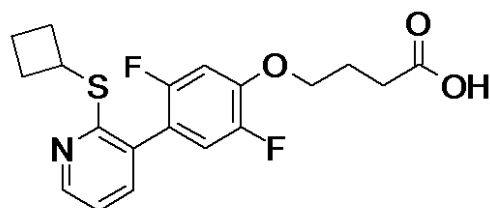
製造例 44 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン（0.035 g、0.12 mmol）と、製造例 52 の工程 D で得られた 2-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル）-フェノキシメチル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（0.042 g、0.112 mmol）を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.013 g、27%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.32(1H, m), 7.00(3H, m), 4.40(1H, m), 4.16(1H, m), 4.05(1H, m), 2.50(2H, m), 2.03(5H, m), 1.72(1H, m), 1.35(1H, m), 1.06(1H, m)

【0419】

実施例 61：4-〔4-（2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル）-2, 5-ジフルオロフェノキシ〕-酪酸

【化68】



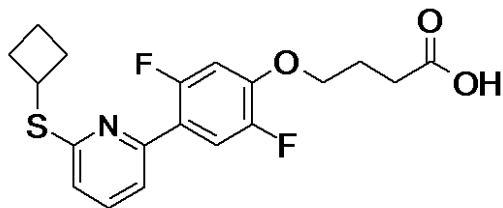
製造例 44 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン（0.11 g、0.38 mmol）と製造例 53 の工程 C で得られた 4-〔2, 5-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル）-フェノキシ〕-酪酸エチルエステル（0.132 g、0.35 mmol）を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.061 g、44%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41(1H, m), 7.35(1H, m), 7.00(2H, m), 6.78(1H, m), 4.41(1H, m), 4.11(2H, m), 2.64(2H, m), 2.48(2H, m), 2.19(2H, m), 2.02(4H, m)

【0420】

実施例 62: 4-[4-(6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸

【化69】



10

製造例 19 で得られた 2-クロロ-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン (0.081 g、0.40 mmol) と製造例 53 の工程 C で得られた 4-[2,5-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-酪酸エチルエステル (0.14 g、0.37 mmol) を用いて実施例 50 の工程 A 及び実施例 37 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.057 g、39%) を得た。

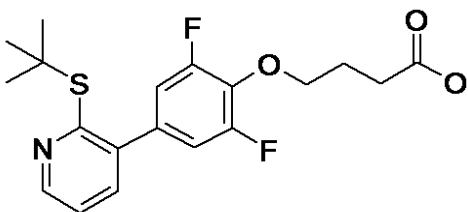
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 7.89(1H, m), 7.49(2H, m), 7.00(1H, m), 6.78(1H, m), 4.38(1H, m), 4.11(2H, m), 2.63(4H, m), 2.19(6H, m)

20

【0421】

実施例 63: 4-[4-(2-tert-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸

【化70】



30

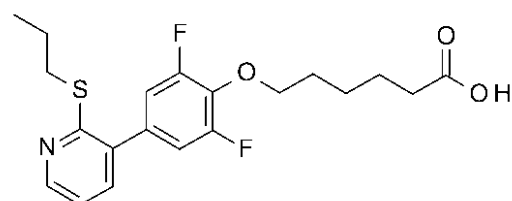
2-メチル-プロパン-2-チオール (27 mg、0.29 mmol) と製造例 109 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]-酪酸エチルエステル (100 mg、0.29 mmol) を用いて製造例 5 と実施例 1 の工程 B を順に実施して、表題化合物 (55 mg、46%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.95 (2H, m), 4.27 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.55 (9H, s)

【0422】

実施例 64: 6-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-3-ピリジル)フェノキシ]ヘキサノ酸

【化71】



40

工程 A: エチル 6-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-3-ピリジル)フェノキシ]ヘキサノエート

製造例 203 で得られた 3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン (0.073 g、0.26 mmol) と製造例 146 で得られた エチル 6-[2,6-ジフルオロ-

50

4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ヘキサノエート (0.11 g、0.27 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.076 g、69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.00 (2H, m), 4.19 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.14 (2H, t), 2.34 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.73 (4H, m), 1.53 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.02 (3H, t)

【0423】

工程 B: 6- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ヘキサノ酸

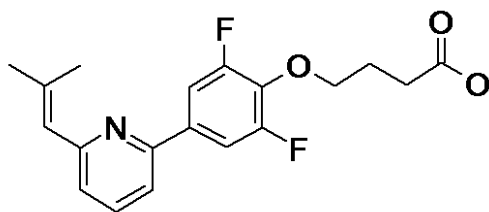
工程 A で得られたエチル 6- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ヘキサノエート (0.076 g、0.18 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.068 g、96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.99 (2H, m), 4.20 (2H, t), 3.15 (2H, t), 2.42 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.58 (2H, m), 1.02 (3H, t)

【0424】

実施例 65: 4-2, 6-ジフルオロ-4- [6- (2-メチル-プロペンイル) -ピリジン-2-イル] -フェノキシ-酪酸

【化 72】



工程 A: 4-2, 6-ジフルオロ-4- [6- (2-メチル-プロペンイル) -ピリジン-2-イル] -フェノキシ-酪酸エチルエステル

製造例 57 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-ホルミル-ピリジン-2-イル) -フェノキシ] -酪酸エチルエステル (0.25 g、0.72 mmol) を用いて製造例 101 と同様の方法で反応して、表題化合物 (80 mg、30%) を得た。

【0425】

工程 B: 4-2, 6-ジフルオロ-4- [6- (2-メチル-プロペンイル) -ピリジン-2-イル] -フェノキシ-酪酸

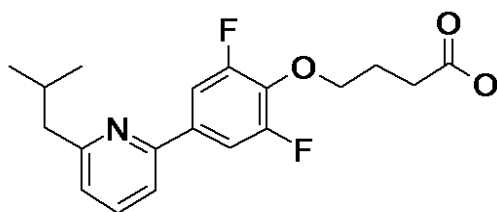
工程 A で得られた化合物 4-2, 6-ジフルオロ-4- [6- (2-メチル-プロペンイル) -ピリジン-2-イル] -フェノキシ-酪酸エチルエステル (20 mg、0.05 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (17 mg、97%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 (1H, t), 7.62 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.10 (1H, d), 6.35 (1H, s), 4.25 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.21 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.98 (3H, s)

【0426】

実施例 66: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソブチル-ピリジン-2-イル) -フェノキシ] -酪酸

【化 73】



10

20

30

40

50

実施例 65 の工程 A に得た 4-2, 6-ジフルオロ-4-[6-(2-メチル-プロペン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-フェノキシ-酪酸エチルエステル (60 mg、0.16 mmol) を用いて製造例 50 の工程 B と実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (40 mg、86%) を得た。

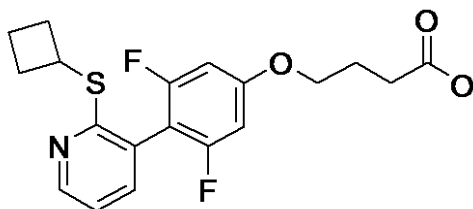
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (1H, t), 7.59 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.24 (2H, t), 2.70 (4H, m), 2.22 (1H, m), 2.12 (2H, m), 0.96 (6H, d)

【0427】

実施例 67: 4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-3, 5-ジフルオロ-フェノキシ]-酪酸

【化 74】

10



製造例 44 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン (0.040 g、0.14 mmol) と製造例 54 で得られた 4-[3, 5-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.051 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.005 g、10%) を得た。

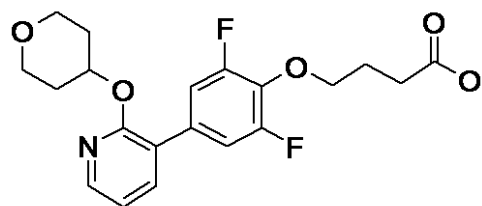
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.56 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.06 (2H, t), 2.61 (2H, t), 2.59 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.05 (4H, m)

【0428】

実施例 68: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸

【化 75】



30

製造例 58 で得られた 3-ヨード-2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリジン (0.040 g、0.13 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.049 g、0.13 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.035 g、68%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.37 (1H, m), 4.24 (2H, t), 3.90 (2H, m), 3.64 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.13 (4H, m), 1.82 (2H, m)

40

【0429】

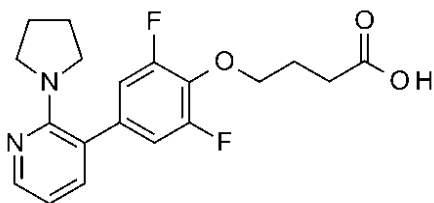
実施例 69: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸

(2H, t), 4.24 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.42 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.12 (2H, m)

【0432】

実施例72：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタン酸

【化79】



10

工程A：エチル4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエート

製造例109で得られたエチル4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエート(0.078g、0.23mmol)、ピロリジン(0.022g、0.32mmol)及びCs₂CO₃(0.15g、0.46mmol)に1.2mLのDMFを添加し、混合物を50℃で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.056g、62%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, m), 7.31 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.21 (2H, t), 4.17 (2H, q), 3.15 (4H, m), 2.59 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.27 (3H, t)

20

【0433】

工程B：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタン酸

工程Aで得られたエチル4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエート(0.056g、0.14mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様に反応して、表題化合物(0.038g、73%)を得た。

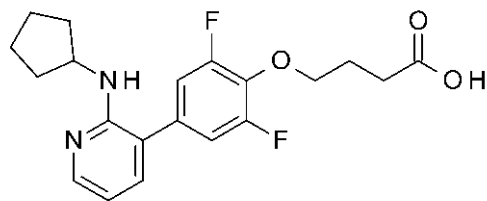
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.19 (1H, m), 7.33 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.70 (1H, m), 4.23 (2H, t), 3.17 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.81 (4H, m)

30

【0434】

実施例73：4-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化80】



40

製造例64で得られたN-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン-2-アミン(0.03g、0.1mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.043g、0.11mmol)を用いて実施例29の工程A及び実施例1の工程Bと同様に順に反応して、表題化合物(0.02g、50%)を得た。

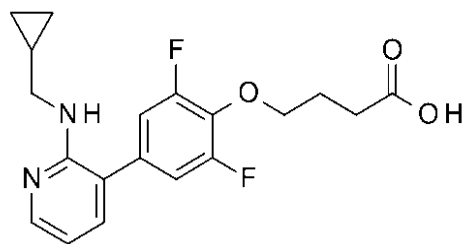
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.19 (1H, m), 6.94 (2H, m), 6.60 (1H, m), 4.45 (1H, brs), 4.33 (1H, m), 4.25 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.15 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.34 (2H, m)

【0435】

実施例74：4-[4-[2-(シクロプロピルメチルアミノ)-3-ピリジル]-2

50

， 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸
【化 8 1】



10

工程 A：エチル 4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) - 3-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 109 で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (0.078 g、0.23 mmol) と tert-ブチル N- (シクロプロピルメチル) カルバメート (0.047 g、0.27 mmol) を用いて実施例 72 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.025 g、29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.21 (1H, m), 6.98 (2H, m), 6.62 (1H, m), 4.62 (1H, m), 4.24 (2H, t), 4.17 (2H, q), 3.26 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.05 (1H, m), 0.49 (2H, m), 0.20 (2H, m)

20

【0436】

工程 B：4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) - 3-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) - 3-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.026 g、0.066 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、82%) を得た。

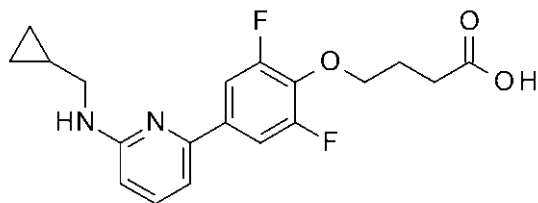
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.99 (2H, m), 6.62 (1H, m), 4.64 (1H, brs), 4.24 (2H, t), 3.24 (2H, d), 2.63 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.05 (1H, m), 0.48 (2H, m), 0.20 (2H, m)

30

【0437】

実施例 75：4- [4- [6- (シクロプロピルメチルアミノ) - 2-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化 8 2】



40

工程 A：エチル 4- [4- [6- (シクロプロピルメチルアミノ) - 2-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 65 で得られた 6-クロロ-N- (シクロプロピルメチル) ピリジン-2-アミン (0.17 g、0.93 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.34 g、0.93 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.125 g、34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (2H, m), 7.45 (1H, t), 6.91 (1H, d), 6.34 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.20 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.19 (2H, t), 2.58 (2H, t), 2.09 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.13 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.28 (2H, m)

50

【0438】

工程 B：4-〔4-〔6-（シクロプロピルメチルアミノ）-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-〔4-〔6-（シクロプロピルメチルアミノ）-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート（0.32 g、0.34 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.115 g、99%）を得た。

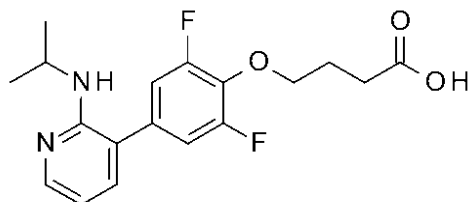
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (3H, m), 6.90 (1H, d), 6.35 (1H, d), 4.22 (2H, t), 3.20 (2H, d), 2.66 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.29 (2H, m)

【0439】

10

実施例 76：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（イソプロピルアミノ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

【化 8 3】



工程 A：エチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（イソプロピルアミノ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート

20

製造例 66 で得られた 3-ヨード-N-イソプロピル-ピリジン-2-アミン（0.045 g、0.17 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.063 g、0.17 mmol）を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.047 g、74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.19 (1H, m), 6.93 (2H, m), 6.60 (1H, m), 4.25 (4H, m), 4.17 (2H, q), 2.59 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.20 (6H, d)

【0440】

30

工程 B：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（イソプロピルアミノ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（イソプロピルアミノ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート（0.046 g、0.12 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.023 g、54%）を得た。

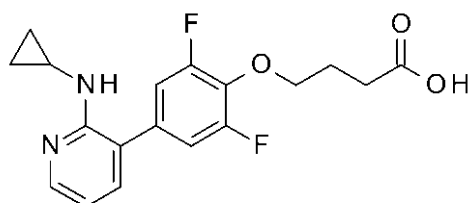
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.95 (2H, m), 6.62 (1H, m), 4.25 (3H, m), 2.65 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.18 (6H, d)

【0441】

実施例 77：4-〔4-〔2-（シクロプロピルアミノ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

40

【化 8 4】



工程 A：エチル 4-〔4-〔2-（シクロプロピルアミノ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート

製造例 67 で得られた N-シクロプロピル-3-ヨード-ピリジン-2-アミン（0.

50

0.5 g、0.19 mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.07 g、0.19 mmol)を用いて実施例29の工程Aと同様にして、表題化合物(0.043 g、60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.92 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 4.23 (2H, t), 4.16 (2H, q), 2.75 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.27 (3H, t), 0.80 (2H, m), 0.47 (2H, m)

【0442】

工程B: 4-[4-[2-(シクロプロピルアミノ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

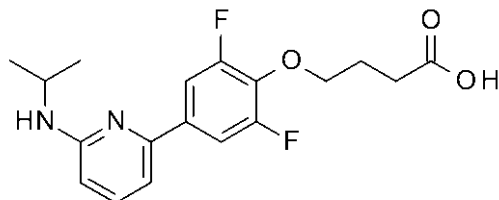
工程Aで得られたエチル4-[4-[2-(シクロプロピルアミノ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート(0.043 g、0.11 mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.015 g、39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.25 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.82 (1H, brs), 4.25 (2H, t), 2.75 (1H, m), 2.66 (2H, t), 2.13 (2H, m), 0.80 (2H, m), 0.47 (2H, m)

【0443】

実施例78: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

【化85】



工程A: エチル4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート

製造例69で得られたtert-ブチルN-(6-ブロモ-2-ピリジル)-N-イソプロピルカルバメート(0.06 g、0.19 mmol)をTFA 0.4 mLとDCM

0.4 mLに溶かし、混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.07 g、0.19 mmol)を用いて実施例29の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.028 g、39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (2H, m), 7.45 (1H, t), 6.90 (1H, d), 6.31 (1H, d), 4.43 (1H, brs), 4.21 (2H, t), 4.15 (2H, q), 4.00 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.26 (9H, m)

【0444】

工程B: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

工程Aで得られたエチル4-[2,6-ジフルオロ-4-[6-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート(0.028 g、0.07 mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.017 g、65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (2H, m), 7.46 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.33 (1H, d), 4.22 (2H, t), 3.97 (1H, m), 2.66 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.26 (6H, d)

【0445】

実施例79: 4-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオ

10

20

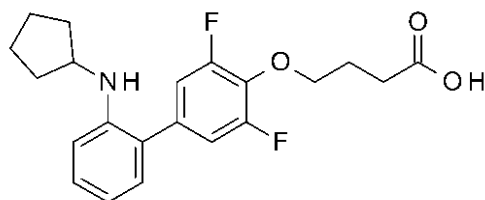
30

40

50

ローフェノキシ] ブタン酸

【化 8 6】



工程 A：エチル 4－[4－[2－（シクロペンチルアミノ）フェニル]－2，6－ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

10

製造例 70 で得られた N－シクロペンチル－2－ヨードアニリン（0.046 g、0.16 mmol）と製造例 2 で得られた 4－[2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ] 酪酸エチルエステル（0.05 g、0.135 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.044 g、81%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 7.00 (3H, m), 6.71 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.79 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.41 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0446】

工程 B：4－[4－[2－（シクロペンチルアミノ）フェニル]－2，6－ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

20

工程 A で得られたエチル 4－[4－[2－（シクロペンチルアミノ）フェニル]－2，6－ジフルオロフェノキシ] ブタノエート（0.044 g、0.11 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.035 g、85%）を得た。

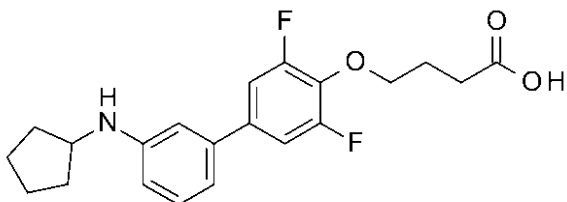
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 7.00 (1H, m), 6.98 (2H, m), 6.75 (2H, m), 4.24 (2H, t), 3.76 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.41 (2H, m)

【0447】

実施例 80：4－[4－[3－（シクロペンチルアミノ）フェニル]－2，6－ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

30

【化 8 7】



工程 A：エチル 4－[4－[3－（シクロペンチルアミノ）フェニル]－2，6－ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

40

製造例 71 で得られた 3－ブロモ－N－シクロペンチル－アニリン（0.039 g、0.16 mmol）と製造例 2 で得られた 4－[2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ] 酪酸エチルエステル（0.05 g、0.135 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.024 g、44%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (1H, t), 7.07 (2H, m), 6.79 (1H, d), 6.68 (1H, m), 6.59 (1H, m), 4.20 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.85 (1H, m), 3.77 (1H, brs), 2.58 (2H, t), 2.10 (4H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0448】

工程 B：4－[4－[3－（シクロペンチルアミノ）フェニル]－2，6－ジフルオロ

50

ーフェノキシ] ブタン酸

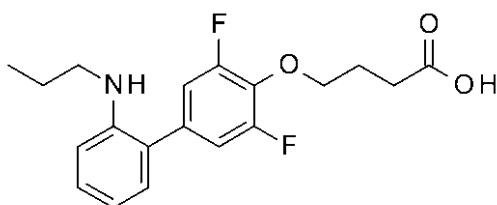
工程 A で得られたエチル 4- [4- [3- (シクロペンチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.024 g、0.06 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.021 g、94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, t), 7.09 (2H, m), 6.87 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.72 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.82 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.58 (2H, m)

【0449】

実施例 81: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸

【化 88】



工程 A: エチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタノエート

製造例 72 で得られた 2-ヨード-N-プロピルアニリン (0.056 g、0.21 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.066 g、0.18 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.048 g、57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.99 (2H, m), 6.73 (1H, t), 6.69 (1H, d), 4.23 (2H, t), 4.16 (2H, q), 3.82 (1H, brs), 3.07 (2H, t), 2.59 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.27 (3H, t), 0.96 (3H, t)

【0450】

工程 B: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸

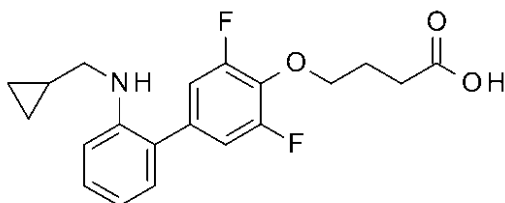
工程 A で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (プロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタノエート (0.048 g、0.12 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.023 g、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, t), 7.00 (3H, m), 6.74 (1H, t), 6.69 (1H, d), 4.23 (2H, t), 3.07 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.60 (2H, m), 0.94 (3H, t)

【0451】

実施例 82: 4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化 89】



工程 A: エチル 4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 73 で得られた N- (シクロプロピルメチル) -2-ヨードアニリン (0.059 g、0.21 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4

10

20

30

40

50

， 4， 5， 5-テトラメチル-1， 3， 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.066 g、0.18 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.048 g、58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t), 7.00 (3H, m), 6.74 (1H, t), 6.69 (1H, d), 4.23 (2H, t), 4.16 (2H, q), 3.97 (1H, brs), 2.96 (2H, d), 2.60 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.04 (1H, m), 0.50 (2H, m), 0.18 (2H, m)

【0452】

工程 B：4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] -2， 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

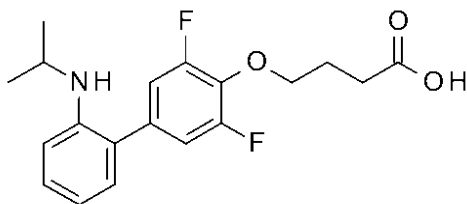
工程 A で得られたエチル 4- [4- [2- (シクロプロピルメチルアミノ) フェニル] -2， 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.048 g、0.12 mmol) を実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.042 g、97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, t), 7.00 (3H, m), 6.76 (1H, t), 6.70 (1H, d), 4.24 (2H, t), 2.96 (2H, d), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.03 (1H, m), 0.52 (2H, m), 0.18 (2H, m)

【0453】

実施例 83：4- [2， 6-ジフルオロ-4- [2- (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸

【化90】



工程 A：エチル 4- [2， 6-ジフルオロ-4- [2- (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタノエート

製造例 74 で得られた 2-ヨード-N-イソプロピルアニリン (0.05 g、0.19 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2， 6-ジフルオロ-4- (4， 4， 5， 5-テトラメチル-1， 3， 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.059 g、0.16 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.043 g、60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.95 (2H, m), 6.70 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.17 (2H, q), 3.03 (2H, m), 2.59 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.17 (6H, d)

【0454】

工程 B：4- [2， 6-ジフルオロ-4- [2- (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4- [2， 6-ジフルオロ-4- [2- (イソプロピルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタノエート (0.043 g、0.11 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.038 g、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.95 (2H, m), 6.72 (2H, m), 4.24 (2H, t), 3.63 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.17 (6H, d)

【0455】

実施例 84：4- [4- [2- (シクロペンチルアミノ) フェニル] フェノキシ] ブタン酸

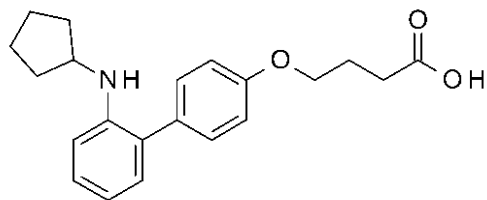
10

20

30

40

【化 9 1】



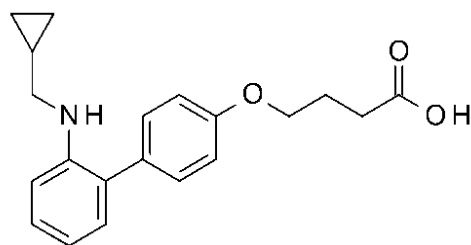
製造例 70 で得られた N-シクロペンチル-2-ヨードアニリン (0.068 g、0.24 mmol) と製造例 1 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.061 g、0.18 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.01 g、15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.95 (2H, m), 6.72 (2H, m), 4.07 (2H, t), 3.78 (1H, m), 2.62 (2H, t), 2.17 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.58 (4H, m), 1.38 (2H, m)

【0456】

実施例 85: 4-[4-[2-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]フェノキシ]ブタン酸

【化 9 2】



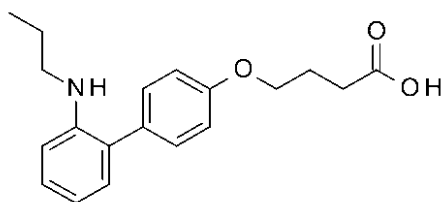
製造例 73 で得られた N-(シクロプロピルメチル)-2-ヨードアニリン (0.057 g、0.21 mmol) と製造例 1 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.061 g、0.18 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.015 g、23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.06 (1H, m), 6.97 (2H, m), 6.73 (1H, t), 6.68 (1H, d), 4.07 (2H, t), 2.95 (2H, d), 2.63 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.02 (1H, m), 0.47 (2H, m), 0.15 (2H, m)

【0457】

実施例 86: 4-[4-[2-(プロピルアミノ)フェニル]フェノキシ]ブタン酸

【化 9 3】



製造例 72 で得られた 2-ヨード-N-プロピルアニリン (0.056 g、0.21 mmol) と製造例 1 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.061 g、0.18 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.007 g、11%) を得た。

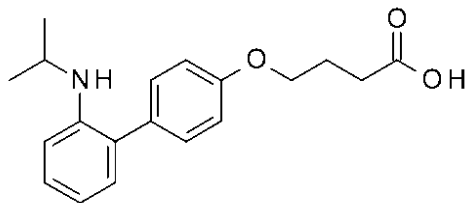
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.95 (2H, m), 6.72

(1H, t), 6.68 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.05 (2H, t), 2.62 (2H, t), 2.17 (2H, m), 1.55 (2H, m), 0.91 (3H, t)

【0458】

実施例 87：4-〔4-〔2-（イソプロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタン酸

【化94】



10

製造例 74 で得られた 2-ヨード-N-イソプロピルアニリン（0.05 g、0.19 mmol）と製造例 1 で得られた 4-〔4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.053 g、0.16 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.008 g、15%）を得た。

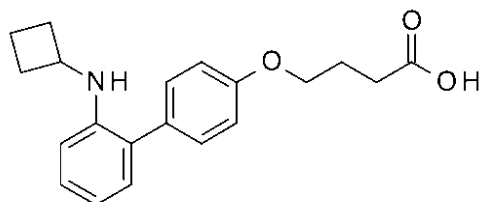
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.30 (2H, m), 7.19 (1H, t), 7.04 (1H, d), 6.95 (2H, m), 6.69 (2H, m), 4.07 (2H, t), 3.63 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.14 (6H, d)

【0459】

20

実施例 88：4-〔4-〔2-（シクロブチルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタン酸

【化95】



製造例 75 で得られた 2-ブロモ-N-シクロブチルアニリン（0.07 g、0.21 mmol）と製造例 1 で得られた 4-〔4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.095 g、0.42 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.007 g、0.1%）を得た。

30

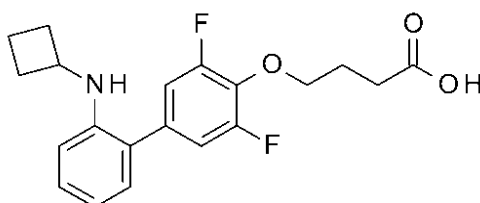
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.33 (2H, m), 7.19 (1H, t), 7.06 (1H, d), 6.97 (2H, m), 6.73 (1H, t), 6.58 (1H, d), 4.12 (2H, t), 3.91 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.36 (2H, m), 2.17 (2H, m), 1.75 (4H, m)

【0460】

実施例 89：4-〔4-〔2-（シクロブチルアミノ）フェニル〕-2,6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

40

【化96】



製造例 75 で得られた 2-ブロモ-N-シクロブチルアニリン（0.136 g、0.6 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2,6-ジフルオロ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエス

50

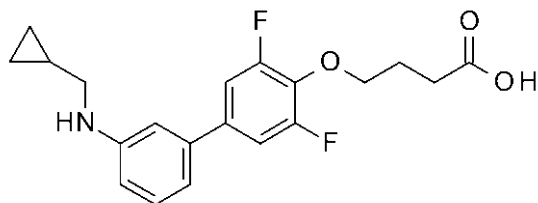
テル (0.1 g、0.27 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.004 g、0.04%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 6.99 (3H, m), 6.73 (1H, t), 6.58 (1H, d), 4.24 (2H, t), 3.89 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.40 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.77 (4H, m)

【0461】

実施例 90: 4-[4-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化97】



10

工程 A: エチル 4-[4-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例 76 で得られた 3-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)アニリン (0.063 g、0.23 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.072 g、0.19 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.04 g、54%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 7.09 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (1H, m), 6.60 (1H, m), 4.18 (4H, m), 3.95 (1H, brs), 3.00 (2H, d), 2.59 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.10 (1H, m), 0.57 (2H, m), 0.26 (2H, m)

【0462】

工程 B: 4-[4-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

工程 A で得られた エチル 4-[4-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート (0.04 g、0.1 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.026 g、72%) を得た。

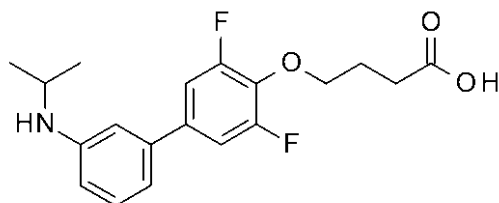
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 7.11 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (1H, m), 6.61 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.00 (2H, d), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.18 (1H, m), 0.57 (2H, m), 0.27 (2H, m)

【0463】

実施例 91: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[3-(イソプロピルアミノ)フェニル]フェノキシ]ブタン酸

【化98】



40

工程 A: エチル 4-[2,6-ジフルオロ-4-[3-(イソプロピルアミノ)フェニル]フェノキシ]ブタノエート

製造例 77 で得られた 3-ブロモ-N-イソプロピルアニリン (0.06 g、0.23 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.072 g、0.19 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反

50

応して、表題化合物（0.043 g、60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (1H, t), 7.09 (2H, m), 6.78 (1H, d), 6.66 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.18 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.60 (1H, brs), 2.59 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.27 (9H, m)

【0464】

工程 B：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔3-（イソプロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタン酸

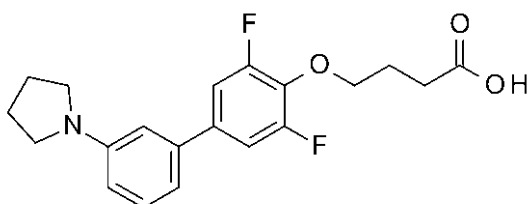
工程 A で得られたエチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔3-（イソプロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタノエート（0.043 g、0.11 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.032 g、83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (1H, t), 7.10 (2H, m), 6.78 (1H, d), 6.67 (1H, m), 6.58 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.69 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.24 (6H, d)

【0465】

実施例 92：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（3-ピロリジン-1-イルフェニル）フェノキシ〕ブタン酸

【化 99】



工程 A：エチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（3-ピロリジン-1-イルフェニル）フェノキシ〕ブタノエート

製造例 78 で得られた 1-（3-ブロモフェニル）ピロリジン（0.039 g、0.17 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.053 g、0.14 mmol）を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.037 g、60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.77 (1H, d), 6.63 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.18 (4H, m), 3.33 (4H, m), 2.59 (2H, t), 2.11 (2H, m), 2.03 (4H, m), 1.26 (3H, t)

【0466】

工程 B：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（3-ピロリジン-1-イルフェニル）フェノキシ〕ブタン酸

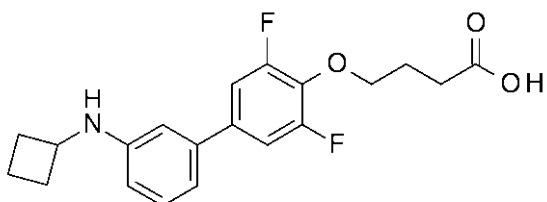
工程 A で得られたエチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（3-ピロリジン-1-イルフェニル）フェノキシ〕ブタノエート（0.033 g、0.09 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.014 g、45%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.76 (1H, d), 6.62 (1H, m), 6.58 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.33 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 2.03 (4H, m)

【0467】

実施例 93：4-〔4-〔3-（シクロブチルアミノ）フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

【化 100】



10

20

30

40

50

工程 A：エチル 4-〔4-〔3-（シクロブチルアミノ）フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート

製造例 80 で得られた 3-ブロモ-N-シクロブチルアニン（0.028 g、0.12 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.045 g、0.12 mmol）を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.019 g、40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.19 (1H, t), 7.10 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.63 (1H, m), 6.55 (1H, m), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.95 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.44 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.85 (4H, m), 1.27 (3H, t)

10

【0468】

工程 B：4-〔4-〔3-（シクロブチルアミノ）フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-〔4-〔3-（シクロブチルアミノ）フェニル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート（0.019 g、0.05 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.014 g、77%）を得た。

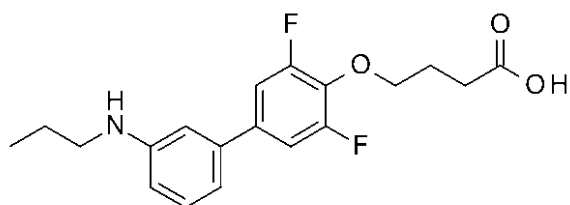
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (1H, t), 7.07 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.63 (1H, m), 6.54 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.96 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.45 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.84 (4H, m)

20

【0469】

実施例 94：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔3-（プロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタン酸

【化101】



30

工程 A：エチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔3-（プロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタノエート

製造例 79 で得られた 3-ブロモ-N-プロピルアニン（0.07 g、0.3 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.08 g、0.21 mmol）を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.029 g、37%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 7.09 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.69 (1H, m), 6.61 (1H, m), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.75 (1H, brs), 3.13 (2H, t), 2.58 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.02 (3H, t)

40

【0470】

工程 B：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔3-（プロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタン酸

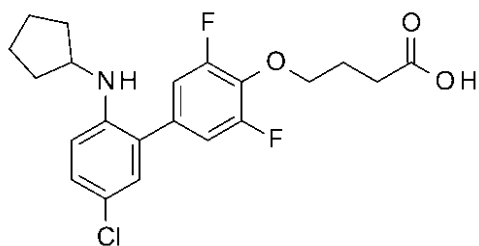
工程 A で得られたエチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔3-（プロピルアミノ）フェニル〕フェノキシ〕ブタノエート（0.029 g、0.076 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.021 g、78%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t), 7.11 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.69 (1H, m), 6.60 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.13 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.02 (3H, t)

【0471】

50

実施例 95：4-[4-[5-クロロ-2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸
【化102】



10

工程 A：エチル 4-[4-[5-クロロ-2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例 81 で得られた 2-ブロモ-4-クロロ-N-シクロペンチルアニリン (0.083 g、0.3 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.112 g、0.3 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.1 g、76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (1H, m), 6.97 (1H, m), 6.92 (2H, m), 6.61 (1H, d), 4.24 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.74 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.26 (3H, t)

20

【0472】

工程 B：4-[4-[5-クロロ-2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-[4-[5-クロロ-2-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート (0.1 g、0.23 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.059 g、63%) を得た。

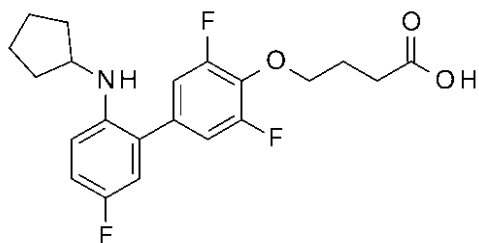
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.92 (2H, m), 6.62 (1H, d), 4.25 (2H, t), 3.73 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.38 (2H, m)

30

【0473】

実施例 96：4-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化103】



40

工程 A：エチル 4-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例 82 で得られた N-シクロペンチル-4-フルオロ-2-ヨードアニリン (0.055 g、0.18 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.066 g、0.18 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.053 g、70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.96 (3H, m), 6.77 (1H, m), 6.63 (1H, m), 4.23 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.72 (1H, m), 3.60 (1H, brs), 2.59 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.96 (2H, m),

50

1.64 (4H, m), 1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0474】

工程B：4-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

工程Aで得られたエチル4-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート(0.053g、0.125mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.004g、8%)を得た。

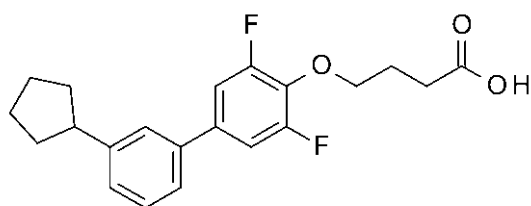
¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.96 (3H, m), 6.76 (1H, m), 6.64 (1H, m), 4.25 (2H, t), 3.71 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.38 (2H, m)

10

【0475】

実施例97：4-[4-(3-シクロペンチルフェニル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化104】



20

製造例86で得られた1-シクロペンチル-3-ヨードベンゼン(0.045g、0.16mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.061g、0.16mmol)を用いて実施例29の工程A及び実施例1の工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.017g、30%)を得た。

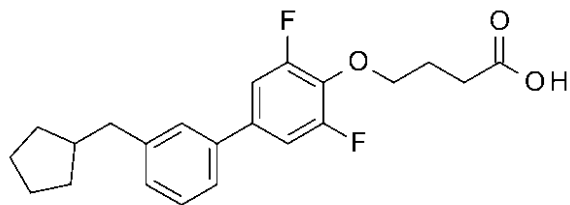
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.12 (2H, m), 4.23 (2H, t), 3.04 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.11 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (2H, m)

【0476】

実施例98：4-[4-[3-(シクロペンチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

30

【化105】



工程A：エチル4-[4-[3-(シクロペンチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

40

製造例87で得られた1-ブロモ-3-(シクロペンチルメチル)ベンゼン(0.115g、0.48mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.118g、0.32mmol)を用いて実施例29の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.08g、62%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.31 (3H, m), 7.15 (1H, d), 7.11 (2H, m), 4.21 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.66 (2H, d), 2.58 (2H, t), 2.10 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.20 (2H, m)

【0477】

工程B：4-[4-[3-(シクロペンチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロ

50

ーフェノキシ] ブタン酸

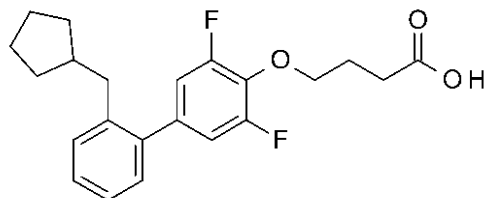
工程 A で得られたエチル 4- [4- [3- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.08 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.07 g、94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (3H, m), 7.17 (1H, m), 7.11 (2H, m), 4.22 (2H, t), 2.67 (4H, m), 2.11 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.22 (2H, m)

【0478】

実施例 99: 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化106】



工程 A: エチル 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 88 で得られた 1-ブロモ-2- (シクロペンチルメチル) ベンゼン (0.24 g、1 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.24 g、0.66 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.13 g、49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.84 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.17 (2H, q), 2.60 (4H, m), 2.12 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.58 (4H, m), 1.43 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.02 (2H, m)

【0479】

工程 B: 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

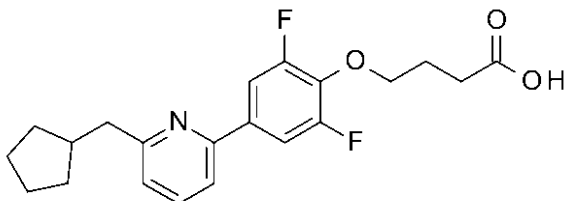
工程 A で得られたエチル 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) フェニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.13 g、0.32 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.1 g、83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.82 (2H, m), 4.24 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.59 (2H, d), 2.14 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.02 (2H, m)

【0480】

実施例 100: 4- [4- [6- (シクロペンチリデンメチル) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化107】



工程 A: エチル 4- [4- [6- (シクロペンチリデンメチル) -2-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 91 で得られた 2-ブロモ-6- (シクロペンチリデンメチル) ピリジン (0.13 g、0.54 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]

10

20

30

40

50

酪酸エチルエステル (0.155 g、0.42 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.15 g、89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (3H, m), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, d), 6.50 (1H, m), 4.23 (2H, t), 4.16 (2H, q), 2.88 (2H, m), 2.57 (4H, m), 2.10 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.27

【0481】

工程 B: エチル 4- [4- [6- (シクロペンチルメチル) - 2-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

工程 A で得られたエチル 4- [4- [6- (シクロペンチリデンメチル) - 2-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.15 g、0.37 mmol) を用いて製造例 50 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.15 g、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, t), 7.59 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.07 (1H, t), 4.21 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.82 (2H, d), 2.58 (2H, t), 2.34 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.65 (8H, m), 1.27 (3H, t)

【0482】

工程 C: 4- [4- [6- (シクロペンチルメチル) - 2-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

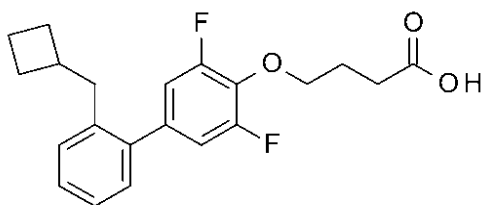
工程 B で得られたエチル 4- [4- [6- (シクロペンチルメチル) - 2-ピリジル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.15 g、0.37 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.106 g、76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.23 (2H, t), 2.82 (2H, d), 2.66 (2H, t), 2.34 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.27 (2H, m)

【0483】

実施例 101: 4- [4- [2- (シクロブチルメチル) フェニル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化108】



工程 A: エチル 4- [4- [2- (シクロブチルメチル) フェニル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 92 で得られた 1-ブロモ-2- (シクロブチルメチル) ベンゼン (0.06 g、0.26 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.08 g、0.21 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.035 g、43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (1H, m), 7.21 (2H, m), 7.12 (1H, m), 6.82 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.16 (2H, q), 2.66 (2H, d), 2.60 (2H, t), 2.41 (1H, m), 2.13 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0484】

工程 B: 4- [4- [2- (シクロブチルメチル) フェニル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4- [4- [2- (シクロブチルメチル) フェニル] - 2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.035 g、0.09 mmol) を用いて

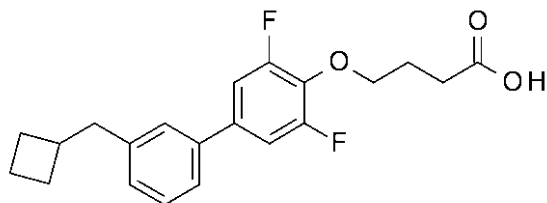
実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (1H, m), 7.21 (2H, m), 7.12 (1H, m), 6.84 (2H, m), 4.24 (2H, t), 2.67 (4H, m), 2.41 (1H, m), 2.13 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.57 (2H, m)

【0485】

実施例 102: 4-[4-[3-(シクロブチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化109】



10

工程 A: エチル 4-[4-[3-(シクロブチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例 93 で得られた 1-ブロモ-3-(シクロブチルメチル)ベンゼン (0.03 g、0.13 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.041 g、0.11 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.012 g、28%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (3H, m), 7.10 (3H, m), 4.21 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.75 (2H, d), 2.59 (3H, m), 2.10 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0486】

工程 B: 4-[4-[3-(シクロブチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

工程 A で得られた エチル 4-[4-[3-(シクロブチルメチル)フェニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート (0.012 g、0.03 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.01 g、92%) を得た。

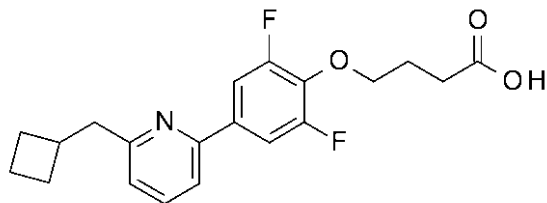
$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 7.34 (3H, m), 7.22 (2H, m), 7.16 (1H, m), 4.19 (2H, t), 2.75 (2H, d), 2.61 (1H, m), 2.56 (2H, t), 2.06 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.76 (2H, m)

30

【0487】

実施例 103: 4-[4-[6-(シクロブチリデンメチル)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化110】



40

工程 A: エチル 4-[4-[6-(シクロブチリデンメチル)-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例 94 で得られた 2-ブロモ-6-(シクロブチリデンメチル)ピリジン (0.096 g、0.43 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.105 g、0.28 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.085 g、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (1H, t), 7.60 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.27 (1H, m), 4.23 (2H, t), 4.17 (2H, q), 3.27 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.59 (2H, t), 2.55 (2H, m)

50

.18 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0488】

工程B：エチル 4-〔4-〔6-（シクロブチルメチル）-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート

工程Aで得られたエチル 4-〔4-〔6-（シクロブチリデンメチル）-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート（0.085 g、0.22 mmol）を用いて製造例50の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物（0.082 g、95%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.62 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.22 (2H, t), 2.16 (2H, q), 2.92 (2H, d), 2.79 (1H, m), 2.57 (2H, t), 2.10 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.27 (3H, t)

10

【0489】

工程C：4-〔4-〔6-（シクロブチルメチル）-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

工程Bで得られたエチル 4-〔4-〔6-（シクロブチルメチル）-2-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート（0.08 g、0.2 mmol）を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物（0.075 g、99%）を得た。

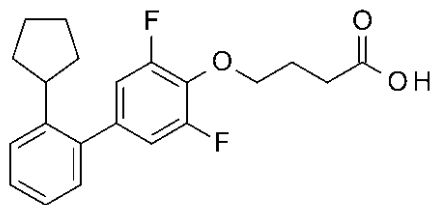
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.62 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.23 (2H, t), 2.93 (2H, d), 2.78 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.11 (4H, m), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m)

20

【0490】

実施例104：4-〔4-（2-シクロペンチルフェニル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

【化111】



30

工程A：エチル 4-〔4-（2-シクロペンチルフェニル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート

製造例97で得られた1-シクロペンチル-2-ヨードベンゼン（0.065 g、0.23 mmol）と製造例2で得られた4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.073 g、0.2 mmol）を用いて実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物（0.036 g、46%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.37 (2H, m), 7.18 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.82 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.00 (1H, m), 2.60 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.58 (4H, m), 1.27 (3H, t)

40

【0491】

工程B：4-〔4-（2-シクロペンチルフェニル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタン酸

工程Aで得られたエチル 4-〔4-（2-シクロペンチルフェニル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ブタノエート（0.036 g、0.09 mmol）を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物（0.03 g、92%）を得た。

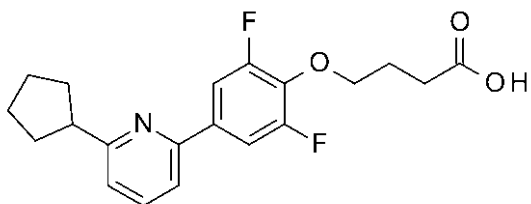
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36 (2H, m), 7.18 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.82 (2H, m), 4.23 (2H, t), 2.99 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.59 (4H, m)

50

【0492】

実施例105：4-[4-(6-シクロペンチル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化112】



10

工程A：エチル4-[4-(6-シクロペンチル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例98で得られた2-ブロモ-6-シクロペンチル-ピリジン(0.1g、0.44mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.125g、0.34mmol)を用いて実施例29の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.091g、68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (3H, m), 7.43 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.21 (1H, m), 2.56 (2H, t), 2.09 (4H, m), 1.86 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.26 (3H, t)

20

【0493】

工程B：4-[4-(6-シクロペンチル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

工程Aで得られたエチル4-[4-(6-シクロペンチル-2-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート(0.09g、0.23mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.07g、84%)を得た。

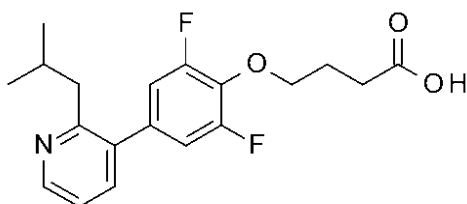
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.23 (2H, t), 3.22 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (4H, m), 1.86 (4H, m), 1.71 (2H, m)

【0494】

実施例106：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソブチル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタン酸

30

【化113】



工程A：エチル4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソブチル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエート

40

製造例103で得られた(2-イソブチル-3-ピリジル)トリフルオロメタンスルホネート(0.017g、0.06mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.026g、0.07mmol)を用いて実施例29の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.013g、57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.57 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.83 (2H, m), 4.26 (2H, t), 4.16 (2H, q), 2.65 (2H, d), 2.61 (2H, t), 2.13 (3H, m), 1.26 (3H, t), 0.80 (6H, d)

【0495】

工程B：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソブチル-3-ピリジル)フェノキシ]

50

シ] ブタン酸

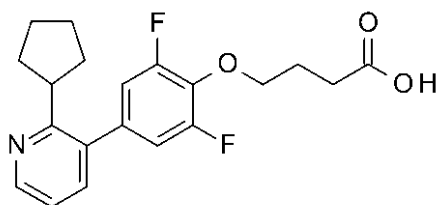
工程 A で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソブチル-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (0.013 g、0.034 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.004 g、32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.82 (2H, m), 4.27 (2H, t), 2.67 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.05 (1H, m), 0.78 (6H, d)

【0496】

実施例 107: 4- [4- (2-シクロペンチル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化 114】



工程 A: エチル 4- [4- (2-シクロペンチル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 106 で得られた (2-シクロペンチル-3-ピリジル) トリフルオロメタンスルホネート (0.376 g、1.27 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.51 g、1.4 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.284 g、57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.83 (2H, m), 4.24 (2H, t), 4.16 (2H, q), 3.16 (1H, m), 2.60 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.87 (6H, m), 1.59 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0497】

工程 B: 4- [4- (2-シクロペンチル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

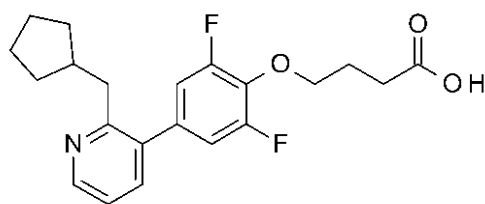
工程 A で得られたエチル 4- [4- (2-シクロペンチル-3-ピリジル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.18 g、0.46 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.15 g、90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.14 (1H, m), 6.84 (2H, m), 4.27 (2H, t), 3.16 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.89 (6H, m), 1.60 (2H, m)

【0498】

実施例 108: 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化 115】



工程 A: エチル 4- [4- [2- (シクロペンチルメチル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 108 で得られた [2- (シクロペンチルメチル) -3-ピリジル] トリフルオロメタンスルホネート (0.04 g、0.13 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.052 g、0.14 mmol) を

10

20

30

40

50

用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.037 g、70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.82 (2H, m), 4.24 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.78 (2H, d), 2.60 (2H, t), 2.23 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.53 (6H, m), 1.27 (3H, t), 1.04 (2H, m)

【0499】

工程 B: 4-[4-[2-(シクロペンチルメチル)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

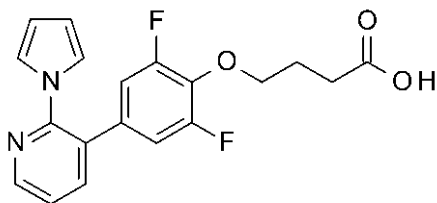
工程 A で得られたエチル 4-[4-[2-(シクロペンチルメチル)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート (0.037 g、0.09 mmol) を実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.022 g、65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.58 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.17 (1H, m), 6.85 (2H, m), 4.26 (2H, t), 2.80 (2H, d), 2.67 (2H, t), 2.16 (3H, m), 1.55 (6H, m), 1.03 (2H, m)

【0500】

実施例 109: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロール-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタン酸

【化 116】



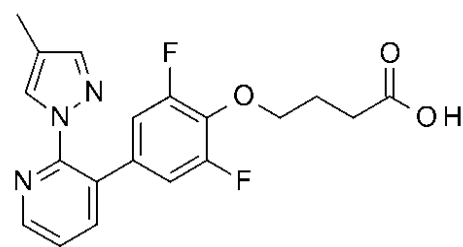
製造例 109 で得られたエチル 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエート (0.1 g、0.29 mmol) とピロール (0.04 g、0.59 mmol) を用いて製造例 37 と同様の方法で反応して、2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロール-1-イル-3-ピリジル)フェノールを得た。得られた 2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロール-1-イル-3-ピリジル)フェノールを 4-ブプロモ酪酸エチルエステルを製造例 12 と同様の方法で反応して、エチル 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロール-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエートを得た。得られたエチル 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-ピロール-1-イル-3-ピリジル)フェノキシ]ブタノエートを実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.07 g、0.07%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.30 (1H, m), 6.82 (2H, m), 6.71 (2H, m), 6.19 (2H, m), 4.23 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.12 (2H, m)

【0501】

実施例 110: 4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-メチルピラゾール-1-イル)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

【化 117】



工程 A: エチル 4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-メチルピラゾール-1-イル)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート

製造例 109 で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (0.071 g、0.21 mmol) と 4-メチルピラゾール (0.021 g、0.25 mmol) を用いて実施例 72 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.054 g、64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.36 (1H, m), 6.68 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.57 (2H, t), 2.10 (5H, m), 1.27 (3H, t)

【0502】

工程 B: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピラゾール-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸

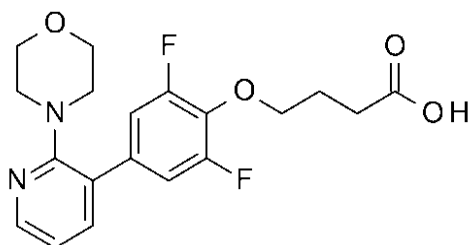
工程 A で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピラゾール-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタノエート (0.054 g、0.13 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.016 g、33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.36 (1H, m), 6.69 (2H, m), 4.22 (2H, t), 2.64 (2H, m), 2.11 (5H, m)

【0503】

実施例 111: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-モルホリノ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタン酸

【化 118】



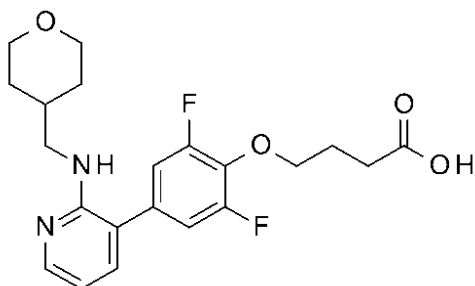
製造例 110 で得られた 4- (3-ヨード-2-ピリジル) モルホリン (0.056 g、0.19 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.072 g、0.19 mmol) を用いて実施例 72 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.009 g、12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.26 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.19 (2H, m), 6.96 (1H, m), 4.25 (2H, t), 3.67 (4H, m), 3.10 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m)

【0504】

実施例 112: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (テトラヒドロピラン-4-イルメチルアミノ) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸

【化 119】



製造例 111 で得られた 3-ヨード-N- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピリジン-2-アミン (0.063 g、0.2 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

10

20

30

40

50

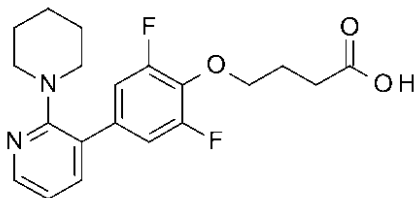
－２－イル）フェノキシ］酪酸エチルエステル（０．０７５ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を用いて実施例７２及び実施例１の工程Ｂと同様の方法で順に反応して、表題化合物（０．００３ｇ、４％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.94 (2H, m), 6.64 (1H, m), 4.57 (1H, brs), 4.28 (2H, t), 3.97 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.31 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.34 (2H, m)

【０５０５】

実施例１１３：４－〔２，６－ジフルオロ－４－〔２－（１－ピペリジル）－３－ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

【化１２０】



工程Ａ：エチル４－〔２，６－ジフルオロ－４－〔２－（１－ピペリジル）－３－ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート

製造例１０９で得られたエチル４－〔２，６－ジフルオロ－４－（２－フルオロ－３－ピリジル）フェノキシ〕ブタノエート（０．１ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．０５ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及びＤＭＳＯを用いて実施例７２の工程Ａと同様の方法で反応して、表題化合物（０．０２２ｇ、１９％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.22 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.19 (2H, m), 6.87 (1H, m), 4.22 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.03 (4H, m), 2.60 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.52 (6H, m), 1.27 (3H, t)

【０５０６】

工程Ｂ：４－〔２，６－ジフルオロ－４－〔２－（１－ピペリジル）－３－ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

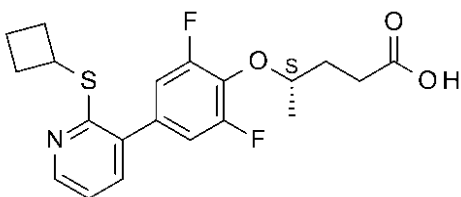
工程Ａで得られたエチル４－〔２，６－ジフルオロ－４－〔２－（１－ピペリジル）－３－ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート（０．０２１ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を用いて実施例１の工程Ｂと同様の方法で反応して、表題化合物（０．０１４ｇ、７４％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.19 (2H, m), 6.89 (1H, m), 4.23 (2H, t), 3.05 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.53 (6H, m)

【０５０７】

実施例１１４：（４Ｓ）－４－〔４－（２－シクロブチルスルファニル－３－ピリジル）－２，６－ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸

【化１２１】



工程Ａ：エチル（４Ｓ）－４－〔４－（２－シクロブチルスルファニル－３－ピリジル）－２，６－ジフルオロフェノキシ〕ペンタノエート

製造例４４で得られた２－シクロブチルスルファニル－３－ヨード－ピリジン（０．０７７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）と製造例１２３で得られたエチル（４Ｓ）－４－〔２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ〕ペンタノエート（０．０９５ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を用いて実施

10

20

30

40

50

例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.067 g、60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.41 (2H, m), 4.16 (2H, q), 2.61 (2H, t), 2.60 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.33 (3H, d), 1.27 (3H, t)

【0508】

工程 B: (4S) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

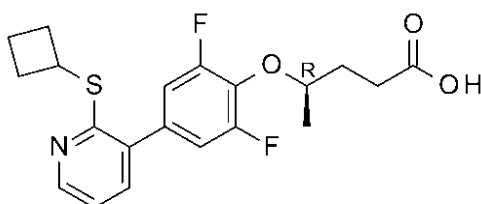
工程 A で得られたエチル (4S) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタノエート (0.067 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.033 g、52%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.41 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.35 (3H, d)

【0509】

実施例 115: (4R) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

【化 122】



工程 A: メチル (4R) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタノエート

製造例 44 で得られた 2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ヨード - ピリジン (0.051 g、0.18 mmol) と製造例 117 で得られた メチル (4R) - 4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] ペンタノエート (0.062 g、0.16 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.04 g、61%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.01 (3H, m), 4.41 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.51 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.33 (3H, d)

【0510】

工程 B: (4R) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

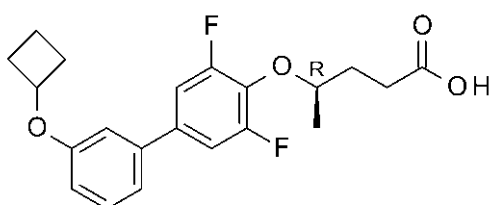
工程 A で得られた メチル (4R) - 4 - [4 - (2 - シクロブチルスルファニル - 3 - ピリジル) - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタノエート (0.04 g、0.1 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.039 g、99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.41 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.05 (6H, m), 1.35 (3H, d)

【0511】

実施例 116: (4R) - 4 - [4 - [3 - (シクロブトキシ) フェニル] - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ] ペンタン酸

【化 123】



10

20

30

40

50

工程 A：メチル（4 R）－4－〔4－〔3－（シクロブトキシ）フェニル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタノエート

製造例 60 で得られた 1－シクロブトキシ－3－ヨードベンゼン（0.049 g、0.18 mmol）と製造例 117 で得られたメチル（4 R）－4－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕ペンタノエート（0.055 g、0.15 mmol）を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.039 g、71%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.09 (3H, m), 6.94 (1H, m), 6.80 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.47 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.31 (3H, d)

10

【0512】

工程 B：（4 R）－4－〔4－〔3－（シクロブトキシ）フェニル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸

工程 A で得られたメチル（4 R）－4－〔4－〔3－（シクロブトキシ）フェニル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタノエート（0.039 g、0.1 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.031 g、82%）を得た。

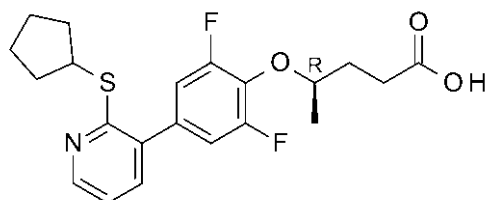
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.12 (3H, m), 6.95 (1H, m), 6.80 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.36 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.46 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.30 (3H, d)

20

【0513】

実施例 117：（4 R）－4－〔4－（2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル）－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸

【化124】



30

工程 A；メチル（4 R）－4－〔4－（2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル）－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタノエート

製造例 39 で得られた 2－シクロペンチルスルファニル－3－ヨードピリジン（0.054 g、0.18 mmol）と製造例 117 で得られたメチル（4 R）－4－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕ペンタノエート（0.055 g、0.15 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.045 g、66%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.20 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.33 (3H, d)

40

【0514】

工程 B：（4 R）－4－〔4－（2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル）－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタン酸

工程 A で得られたメチル（4 R）－4－〔4－（2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル）－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ペンタノエート（0.045 g、0.1 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.041 g、95%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.00 (3H, m), 4.39 (1H, m), 4.09 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.20 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1

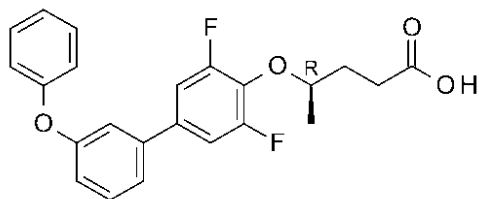
50

.34 (3H, d)

【0515】

実施例118：(4R)-4-[2,6-ジフルオロ-4-(3-フェノキシフェニル)フェノキシ]ペンタン酸

【化125】



10

工程A：メチル(4R)-4-[2,6-ジフルオロ-4-(3-フェノキシフェニル)フェノキシ]ペンタノエート

製造例117で得られたメチル(4R)-4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート(0.055g、0.15mmol)と1-ブロモ-3-フェノキシベンゼン(0.044g、0.18mmol)を用いて実施例29の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.044g、72%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.30 (3H, d)

20

【0516】

工程B：(4R)-4-[2,6-ジフルオロ-4-(3-フェノキシフェニル)フェノキシ]ペンタン酸

工程Aで得られたメチル(4R)-4-[2,6-ジフルオロ-4-(3-フェノキシフェニル)フェノキシ]ペンタノエート(0.044g、0.1mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.041g、96%)を得た。

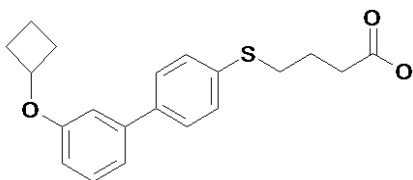
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.35 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.03 (2H, m), 1.30 (3H, d)

【0517】

30

実施例119：4-(3'-シクロブトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化126】



工程A：4-(3'-シクロブトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル

40

製造例149で得られた4-(3'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル(0.1g、0.32mmol)、プロモ-シクロブタン(0.044mL)及びCs₂CO₃(0.31g、0.95mmol)を用いて製造例44の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.075g、64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.48 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.30 (1H, t), 7.12 (1H, m), 7.00 (1H, s), 6.78 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.12 (2H, q), 3.00 (2H, t), 2.47 (4H, m), 2.20 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.24 (3H, t).

【0518】

工程B：4-(3'-シクロブトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

工程Aで得られた4-(3'-シクロブトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)

50

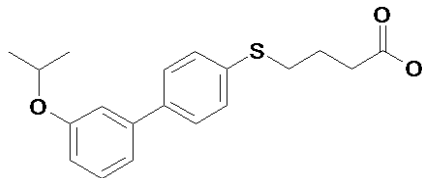
－酪酸エチルエステル（0.075 g、0.20 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.02 g、28%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.30 (1H, t), 7.12 (1H, m), 7.00 (1H, s), 6.78 (1H, m), 4.68 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.46 (2H, m), 1.20 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (1H, m).

【0519】

実施例 120：4－（3’－イソプロポキシ－ビフェニル－4－イルスルファニル）－酪酸

【化 127】



工程 A：4－（3’－イソプロポキシ－ビフェニル－4－イルスルファニル）－酪酸エチルエステル

製造例 149 で得られた 4－（3’－ヒドロキシ－ビフェニル－4－イルスルファニル）－酪酸エチルエステル（0.11 g、0.35 mmol）、2－ブロモ－プロパン（0.049 mL）及び Cs_2CO_3 （0.34 g、1.04 mmol）を用いて製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.12 g、96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.12 (1H, m), 7.07 (1H, s), 6.86 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.13 (2H, q), 3.00 (2H, t), 2.47 (2H, t), 1.98 (2H, m), 1.36 (6H, d), 1.24 (3H, t).

【0520】

工程 B：4－（3’－イソプロポキシ－ビフェニル－4－イルスルファニル）－酪酸

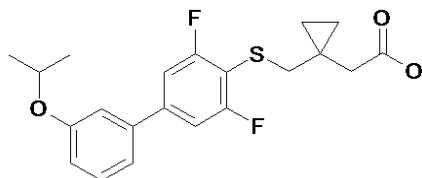
工程 A で得られた 4－（3’－イソプロポキシ－ビフェニル－4－イルスルファニル）－酪酸エチルエステル（0.12 g、0.33 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.10 g、95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.12 (1H, m), 7.07 (1H, s), 6.86 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.34 (6H, d).

【0521】

実施例 121：[1－（3, 5－ジフルオロ－3’－イソプロポキシ－ビフェニル－4－イルスルファニルメチル）－シクロプロピル]－酢酸

【化 128】



工程 A：[1－（3, 5－ジフルオロ－3’－イソプロポキシ－ビフェニル－4－イルスルファニルメチル）－シクロプロピル]－酢酸メチルエステル

製造例 152 で得られた [1－（3, 5－ジフルオロ－3’－ヒドロキシ－ビフェニル－4－イルスルファニルメチル）－シクロプロピル]－酢酸メチルエステル（0.02 g、0.05 mmol）、2－ブロモ－プロパン（0.008 mL）及び Cs_2CO_3 （0.05 g、0.16 mmol）を用いて製造例 44 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.006 g、27%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (1H, t), 7.13-7.08 (3H, m), 7.04 (1H, s), 6.91 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.01 (2H, s), 2.56 (2H, s), 1.35 (6H, d), 0.45-0.38 (4H, m).

10

20

30

40

50

【0522】

工程B：[1-(3, 5-ジフルオロ-3'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸

工程Aで得られた[1-(3, 5-ジフルオロ-3'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニルメチル)-シクロプロピル]-酢酸メチルエステル(0.006 g、0.015 mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.004 g、69%)を得た。

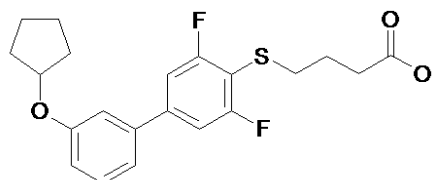
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (1H, t), 7.13-7.05 (4H, m), 6.90 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.01 (2H, s), 2.62 (2H, s), 1.36 (6H, d), 0.46-0.35 (4H, m).

【0523】

10

実施例122：4-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化129】



工程A：2-[2-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-イルスルファニル)-エチル]-マロン酸ジメチルエステル

20

NaH (鉱油の60%、0.005 g、0.12 mmol)を1 mLのDMFに溶かし、ジメチルマロネート(0.013 mL、0.12 mmol)を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。製造例158で得られた4-(2-クロロ-エチルスルファニル)-3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル(0.03 g、0.08 mmol)を添加し、混合物を65℃で18時間攪拌した。反応液に水を添加し、EtOAcで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.01 g、25%)を得た。

【0524】

工程B：4-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-イルスルファニル)-酪酸

30

工程Aで得られた2-[2-(3'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-イルスルファニル)-エチル]-マロン酸ジメチルエステル(0.01 g、0.02 mmol)を各0.3 mLのEtOHとTHFに溶かした。0.2 mLの4N KOHを添加し、混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水を添加した。2N HClを用いてpH3に調節した後、EtOAcで抽出した。分離された有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。濃縮された有機層を1 mLのピリジンに溶かし、混合物を80℃で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を添加した。2N HClを用いてpH3に調節した後、EtOAcで抽出した。分離された有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.002 g、20%)を得た。

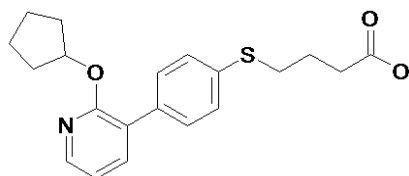
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.13 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.02 (1H, s), 6.90 (1H, m), 4.81 (1H, m), 2.94 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.92-1.81 (8H, m), 1.64 (2H, m).

【0525】

実施例123：4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 3 0】



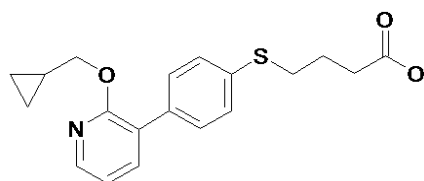
製造例 1 5 9 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.056 g、0.16 mmol) と製造例 3 8 で得られた 2-シクロペントキシ-3-ヨード-ピリジン (0.046 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.025 g、44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.49 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.50 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.03-1.92 (4H, m), 1.84-1.60 (6H, m).

【0 5 2 6】

実施例 1 2 4 : 4-[4-(2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 3 1】



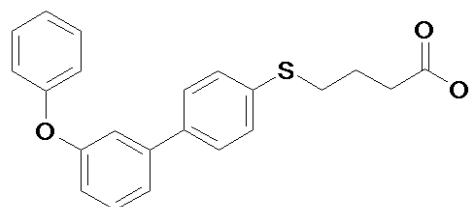
製造例 1 5 9 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.08 g、0.29 mmol) と製造例 4 0 で得られた 2-シクロプロピルメトキシ-3-ヨード-ピリジン (0.10 g、0.29 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.02 g、25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.55 (2H, d), 7.38 (2H, d), 6.95 (1H, m), 4.20 (2H, d), 3.04-3.01 (2H, t), 2.57-2.54 (2H, t), 2.02-1.99 (2H, m), 1.27 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.33 (2H, m).

【0 5 2 7】

実施例 1 2 5 : 4-(3'-フェノキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 1 3 2】



製造例 1 5 9 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.03 g、0.11 mmol) と 1-ブロモ-3-フェノキシベンゼン (0.03 g、0.12 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.005 g、16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (2H, d), 7.38-7.26 (6H, m), 7.25 (1H, s), 7.1 (1H, t), 7.05 (2H, d), 6.97 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.98 (2H, m).

【0 5 2 8】

実施例 1 2 6 : 4-(3'-シクロペンチルオキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

10

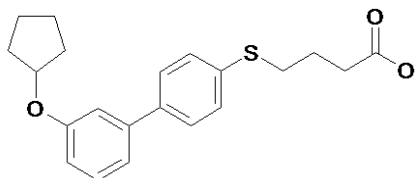
20

30

40

50

【化 1 3 3】



製造例 1 4 9 で得られた 4 - (3 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸エチルエステル (0 . 0 5 6 g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 プロモ - シクロペンタン (0 . 0 3 0 m L) 及び Cs_2CO_3 (0 . 1 7 g 、 0 . 5 3 m m o l) を用いて実施例 1 1 9 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0 . 0 5 2 g 、 8 2 %) を得た。

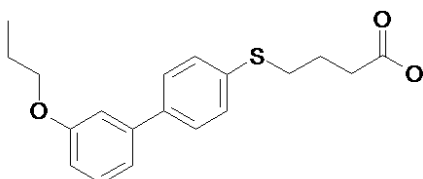
10

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.49 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.30 (1H, t), 7.12 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.85 (1H, m), 4.81 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.00-1.81 (8H, m), 1.62 (2H, m).

【 0 5 2 9 】

実施例 1 2 7 : 4 - (3 ' - プロポキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸

【化 1 3 4】



20

製造例 1 4 9 で得られた 4 - (3 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イルスルファニル) - 酪酸エチルエステル (0 . 0 5 3 g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 2 - プロモ - プロパン (0 . 0 2 3 m L) 及び Cs_2CO_3 (0 . 1 6 g 、 0 . 5 0 m m o l) を用いて実施例 1 1 9 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0 . 0 4 5 g 、 8 1 %) を得た。

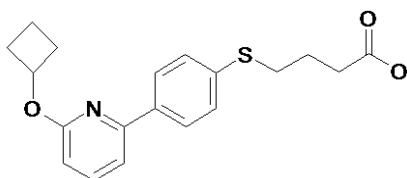
^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.32 (1H, t), 7.12 (1H, m), 7.09 (1H, s), 6.87 (1H, m), 3.97 (2H, t), 3.01 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.05 (3H, t).

30

【 0 5 3 0 】

実施例 1 2 8 : 4 - [4 - (6 - シクロブトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸

【化 1 3 5】



製造例 1 5 9 で得られた 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸エチルエステル (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 m m o l) と製造例 2 4 で得られた 2 - クロロ - 6 - (シクロブトキシ) - ピリジン (0 . 0 3 3 g 、 0 . 1 6 m m o l) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0 . 0 0 5 g 、 1 0 %) を得た。

40

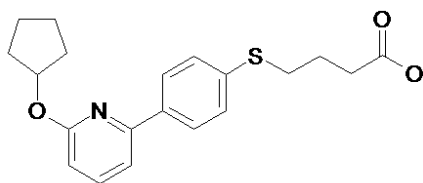
^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (2H, d), 7.59 (1H, t), 7.38 (2H, d), 7.28 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.26 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.56-2.53 (4H, m), 2.19 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.85 (1H, q), 1.73 (1H, m).

【 0 5 3 1 】

実施例 1 2 9 : 4 - [4 - (6 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルスルファニル] - 酪酸

50

【化 1 3 6】



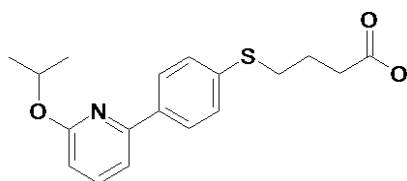
製造例 159 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 8 で得られた 2-クロロ-6-(シクロペントキシ)ピリジン (0.036 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.004 g、8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.38 (2H, d), 7.26 (1H, d), 6.60 (1H, d), 5.50 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.10-1.97 (4H, m), 1.82 (4H, m), 1.63 (2H, m).

【0532】

実施例 130: 4-[4-(6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 3 7】



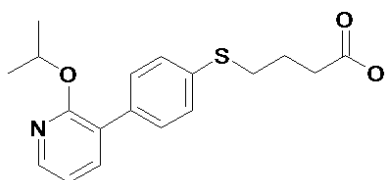
製造例 159 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.031 g、0.09 mmol) と製造例 228 で得られた 2-ブロモ-6-イソプロポキシ-ピリジン (0.021 g、0.10 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.011 g、37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (2H, d), 7.59 (1H, t), 7.38 (2H, d), 7.26 (1H, d), 6.60 (1H, d), 5.46 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.39 (6H, d).

【0533】

実施例 131: 4-[4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 3 8】



製造例 159 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.11 g、0.32 mmol) と製造例 37 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン (0.12 g、0.35 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.05 g、34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.35 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.38 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.33 (6H, d).

【0534】

実施例 132: 4-[4-(6-プロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

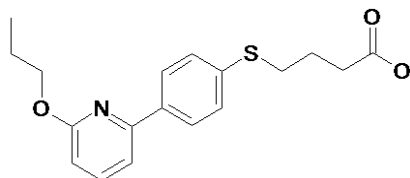
10

20

30

40

【化 1 3 9】



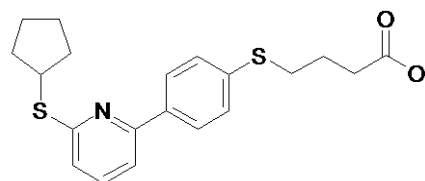
製造例 1 5 9 で得られた 4- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0. 0 6 g、0. 1 7 mmol) と製造例 2 2 7 で得られた 2-ブロモ-6-プロポキシ-ピリジン (0. 0 4 1 g、0. 1 9 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0. 0 3 g、5 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (2H, d), 7.59 (1H, t), 7.39 (2H, d), 7.28 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.36 (2H, t), 3.02 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.04 (3H, t).

【0 5 3 5】

実施例 1 3 3 : 4- [4- (6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 4 0】



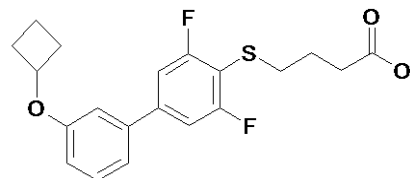
製造例 1 5 9 で得られた 4- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0. 0 6 g、0. 1 7 mmol) と製造例 2 3 4 で得られた 2-ブロモ-6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン (0. 0 4 9 g、0. 1 9 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0. 0 2 g、2 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (2H, d), 7.50 (1H, t), 7.40-7.38 (3H, m), 7.05 (1H, d), 4.17 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.24 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.82-1.63 (6H, m).

【0 5 3 6】

実施例 1 3 4 : 4- (3'-シクロブトキシ-3, 5-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 1 4 1】



製造例 1 6 3 で得られた 3'-シクロブトキシ-3, 4, 5-トリフルオロ-ビフェニル (0. 0 2 g、0. 0 7 mmol)、 Cs_2CO_3 (0. 0 2 2 g、0. 0 7 mmol) 及び製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0. 0 1 g、0. 0 7 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0. 0 0 1 g、4 %) を得た。

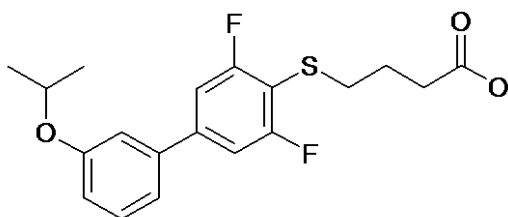
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.13 (2H, d), 7.12 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.84 (1H, m), 4.68 (1H, m), 2.94 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.47 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.87 (3H, m), 1.71 (1H, m).

【0 5 3 7】

実施例 1 3 5 : 4- (3, 5-ジフルオロ-3'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-

イルスルファニル) - 酪酸

【化 1 4 2】



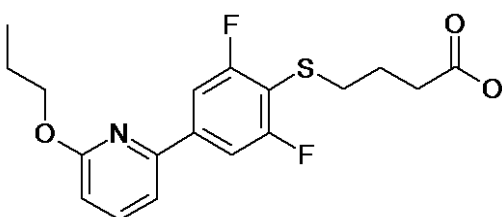
製造例 1 6 4 で得られた 3, 4, 5-トリフルオロ-3'-イソプロポキシ-ビフェニル (0.06 g、0.23 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.074 g、0.23 mmol) 及び製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.034 g、0.23 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.011 g、13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (1H, t), 7.13 (2H, d), 7.09 (1H, m), 7.04 (1H, s), 6.92 (1H, m), 4.60 (1H, m), 2.94 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.35 (6H, d).

【0 5 3 8】

実施例 1 3 6 : 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-プロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 4 3】



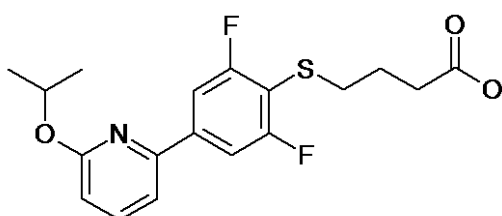
製造例 1 6 6 で得られた 2-プロポキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン (0.02 g、0.08 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.028 g、0.08 mmol) 及び製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.01 g、0.08 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.008 g、24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63-7.59 (3H, m), 7.27 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.35 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.88-1.82 (4H, m), 1.05 (3H, t).

【0 5 3 9】

実施例 1 3 7 : 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 4 4】



工程 A : 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル

製造例 1 6 7 で得られた 2-イソプロポキシ-6-(3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン (0.02 g、0.07 mmol) を 1 mL の DMF に溶かし、 Cs_2CO_3 (0.024 g、0.07 mmol) と製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.011 g、0.07 mmol) を添加した。混合物を 65℃ で 4 時間攪拌した。反応液に水を添加し、EtOAc で抽出した。分離された有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.017 g、

58%)を得た。

【0540】

工程B：4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

工程Aで得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.017g、0.04mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.011g、73%)を得た。

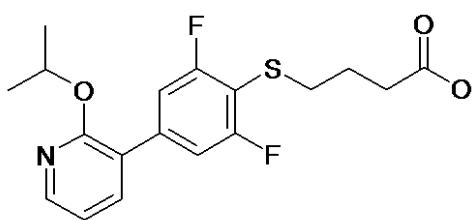
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63-7.57 (3H, m), 7.23 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.44 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.40 (6H, d).

10

【0541】

実施例138：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化145】



20

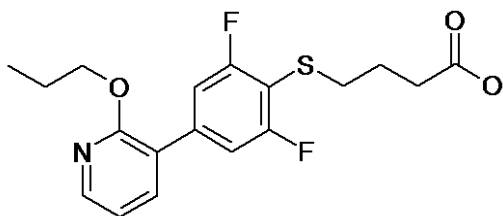
製造例170で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(1.22g、3.16mmol)と製造例37で得られた3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン(1.24g、4.74mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.78g、67%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.19 (2H, d), 6.93 (1H, m), 5.40 (1H, m), 2.96 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.36 (6H, d).

【0542】

実施例139：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化146】



40

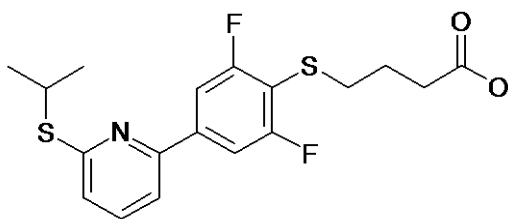
製造例171で得られた2-プロポキシ-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン(0.02g、0.08mmol)、Cs₂CO₃(0.027g、0.08mmol)及び製造例161で得られた4-メルカプト-酪酸エチルエステル(0.012g、0.08mmol)を用いて実施例137の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.009g、30%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.20 (2H, d), 6.95 (1H, m), 4.32 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.00 (3H, t).

【0543】

実施例140：4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-イソプロピルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 4 7】



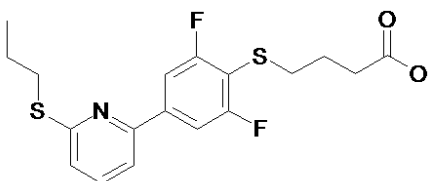
製造例 1 7 2 で得られた 2-イソプロピルスルファニル-6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン (0.035 g、0.12 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.04 g、0.12 mmol) 及び製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.018 g、0.12 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.022 g、46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62-7.53 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.13 (1H, d), 4.14 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.89 (2H, m), 1.45 (6H, d).

【0 5 4 4】

実施例 1 4 1 : 4-[2,6-ジフルオロ-4-(6-プロピルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 4 8】



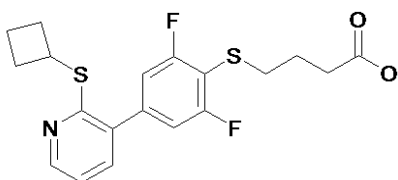
製造例 1 7 3 で得られた 2-プロピルスルファニル-6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン (0.03 g、0.11 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.035 g、0.11 mmol)、製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.016 g、0.11 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.024 g、57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62-7.53 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.16 (1H, d), 3.24 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.92-1.77 (4H, m), 1.09 (3H, t).

【0 5 4 5】

実施例 1 4 2 : 4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 4 9】



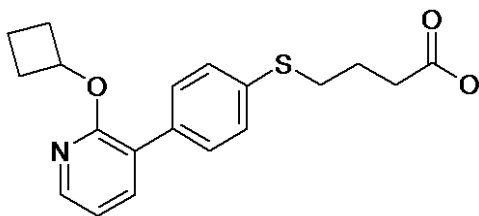
製造例 1 7 4 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン (0.056 g、0.19 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.093 g、0.19 mmol) 及び製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.028 g、0.19 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.03 g、40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.02 (3H, m), 4.42 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.58-2.48 (4H, m), 2.10-1.89 (6H, m).

【0 5 4 6】

実施例 1 4 3 : 4-[4-(2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 5 0】



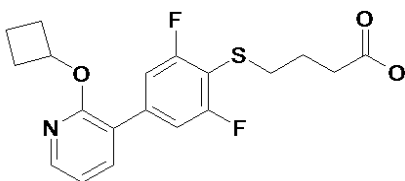
製造例 1 5 9 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.018 g、0.05 mmol) と製造例 2 0 0 で得られた 2-シクロブトキシ-3-ヨード-ピリジン (0.016 g、0.06 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.004 g、23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.91 (1H, m), 5.26 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.56-2.42 (4H, m), 2.15-1.99 (4H, m), 1.81 (1H, m), 1.67 (1H, m).

【0 5 4 7】

実施例 1 4 4 : 4-[4-(2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 5 1】



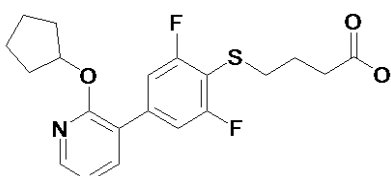
製造例 1 7 5 で得られた 2-シクロブトキシ-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン (0.01 g、0.03 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.012 g、0.03 mmol) 及び製造例 1 6 1 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエステル (0.005 g、0.03 mmol) を用いて実施例 1 3 7 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.002 g、17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.21 (2H, d), 6.95 (1H, m), 5.27 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.56-2.42 (4H, m), 2.12 (2H, m), 1.91-1.81 (3H, m), 1.69 (1H, m).

【0 5 4 8】

実施例 1 4 5 : 4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化 1 5 2】



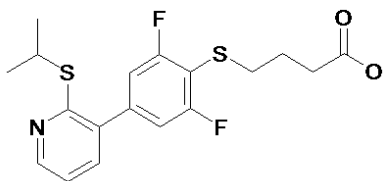
製造例 1 7 0 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.063 g、0.16 mmol) と製造例 3 8 で得られた 2-シクロペンチン-3-ヨード-ピリジン (0.052 g、0.18 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.025 g、39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.17 (2H, d), 6.92 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.96 (2H, t), 2.55 (2H, m), 1.98-1.87 (4H, m), 1.81-1.73 (4H, m), 1.63 (2H, m).

【0549】

実施例146：4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化153】



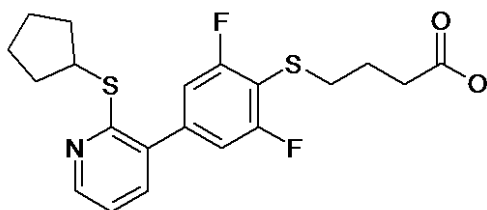
製造例170で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.02g、0.05mmol)と製造例226で得られた3-ヨード-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン(0.015g、0.054mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.007g、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.04-7.00 (3H, m), 4.06 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.57 (2H, t), 1.91 (2H, m), 1.34 (6H, d).

【0550】

実施例147：4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化154】



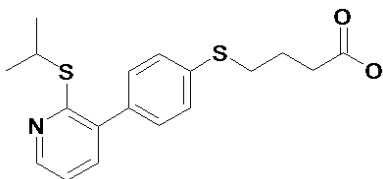
製造例176で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン(0.02g、0.06mmol)、 Cs_2CO_3 (0.02g、0.06mmol)及び製造例161で得られた4-メルカプト-酪酸エチルエステル(0.01g、0.06mmol)を用いて実施例137の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.007g、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.03-7.01 (3H, m), 4.09 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.57 (2H, t), 2.18 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.72-1.52 (6H, m).

【0551】

実施例148：4-[4-(2-イソプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化155】



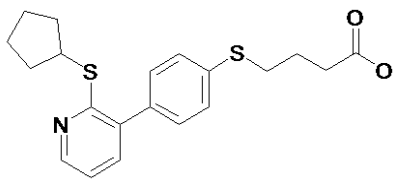
製造例159で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例226で得られた3-ヨード-2-イソプロピルスルファニル-ピリジン(0.044g、0.16mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.013g、27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.39-7.32 (5H, m), 7.02 (1H, m), 4.04 (1H, m), 3.04 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.03 (2H, m), 1.34 (6H, d).

【0552】

実施例149：4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化156】



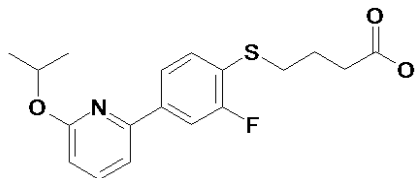
製造例159で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.048g、0.16mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.011g、20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.39-7.32 (5H, m), 7.02 (1H, m), 4.04 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.18 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.72-1.52 (6H, m).

【0553】

実施例150：4-[2-フルオロ-4-(6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化157】



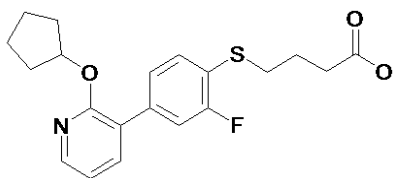
製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.13mmol)と製造例228で得られた2-ブromo-6-イソプロポキシ-ピリジン(0.032g、0.15mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.014g、29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73-7.71 (2H, m), 7.59 (1H, t), 7.42 (1H, t), 7.25 (1H, m), 6.64 (1H, d), 5.45 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.38 (6H, d).

【0554】

実施例151：4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸

【化158】



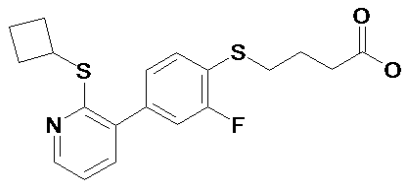
製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.13mmol)と製造例38で得られた2-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン(0.04g、0.15mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.027g、54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.38 (1H, t), 7.29-7.27 (2H, m), 6.91 (1H, m), 5.50 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.98-1.93 (4H, m), 1.86-1.59 (6H, m).

【0555】

実施例152：4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化159】



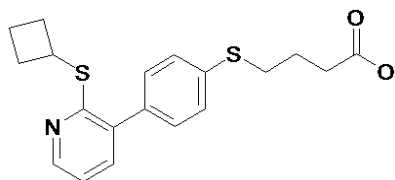
製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.13mmol)と製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン(0.04g、0.15mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.032g、62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.41 (1H, t), 7.33 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.02 (1H, m), 4.42 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.57 (2H, t), 2.55 (2H, m), 2.10-1.97 (6H, m).

【0556】

実施例153：4-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化160】



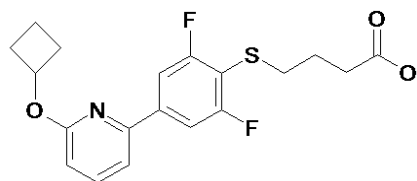
製造例159で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン(0.046g、0.16mmol)を利用して順に実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.015g、29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, m), 7.37-7.34 (5H, m), 7.02 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.57 (2H, t), 2.54 (2H, m), 2.10-1.97 (6H, m).

【0557】

実施例154：4-[4-(6-シクロブトキシ-ピリジン-2-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化161】



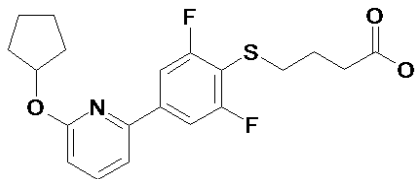
製造例181で得られた2-シクロブトキシ-6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン(0.03g、0.11mmol)、 Cs_2CO_3 (0.035g、0.11mmol)及び製造例161で得られた4-メルカプト-酪酸エチルエステル(0.016g、0.11mmol)を用いて実施例137の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.011g、27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64-7.57 (3H, m), 7.27 (1H, d), 6.69 (1H, d), 5.26 (1H, m), 2.96 (2H, t), 2.57-2.51 (4H, m), 2.18 (2H, m), 1.87 (3H, m), 1.76 (1H, m).

【0558】

実施例155：4-[4-(6-シクロペンチルオキシ-ピリジン-2-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化162】



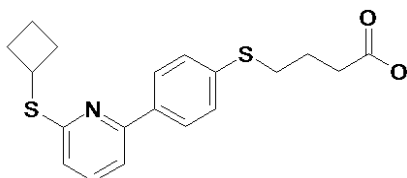
製造例182で得られた2-シクロペンチルオキシ-6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン(0.035g、0.12mmol)、Cs₂CO₃(0.039g、0.12mmol)及び製造例161で得られた4-メルカプト酪酸エチルエステル(0.018g、0.12mmol)を用いて実施例137の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.016g、34%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.62-7.58 (3H, m), 7.24 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.50 (1H, m), 2.96 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.03 (2H, m), 1.89-1.78 (6H, m), 1.65 (2H, m).

【0559】

実施例156：4-[4-(6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化163】



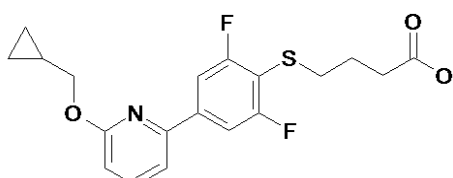
製造例159で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.011g、0.03mmol)と製造例233で得られた2-プロモ-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン(0.008g、0.03mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.003g、27%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.94 (2H, d), 7.49 (1H, t), 7.40-7.37 (3H, m), 7.00 (1H, d), 4.44 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.63-2.53 (4H, m), 2.20-1.98 (6H, m).

【0560】

実施例157：4-[4-(6-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-2-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化164】



製造例183で得られた2-シクロプロピルメトキシ-6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ピリジン(0.034g、0.12mmol)、Cs₂CO₃(0.04g、0.12mmol)及び製造例161で得られた4-メルカプト酪酸エチルエステル(0.018g、0.12mmol)を用いて実施例137の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.012g、26%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.27 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.24 (2H, d), 2.96 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m).

【0561】

10

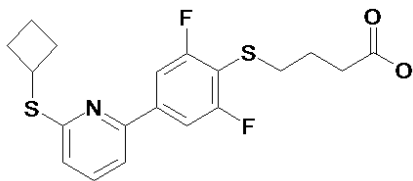
20

30

40

50

実施例 158 : 4- [4- (6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル) -
2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル] -酪酸
【化 165】

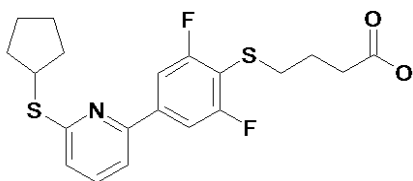


製造例 184 で得られた 2-シクロブチルスルファニル-6- (3, 4, 5-トリフル
オロフェニル) -ピリジン (0.03 g、0.1 mmol)、Cs₂CO₃ (0.03
3 g、0.1 mmol) 及び製造例 161 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチルエ
ステル (0.015 g、0.1 mmol) を用いて実施例 137 の工程 A 及び工程 B と同様の
方法で順に反応して、表題化合物 (0.016 g、40%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.42
(1H, m), 2.98 (2H, t), 2.63-2.53 (4H, m), 2.20-2.10 (4H, m), 1.88 (2H, m).

【0562】

実施例 159 : 4- [4- (6-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-2-イル)
-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル] -酪酸
【化 166】

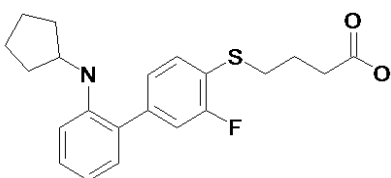


製造例 185 で得られた 2-シクロペンチルスルファニル-6- (3, 4, 5-トリフ
ルオロフェニル) -ピリジン (0.04 g、0.13 mmol)、Cs₂CO₃ (0.
044 g、0.13 mmol) 及び製造例 161 で得られた 4-メルカプト-酪酸エチル
エステル (0.02 g、0.13 mmol) を用いて実施例 137 の工程 A 及び工程 B と
同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.016 g、29%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.61 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.13 (1H, d), 4.16
(1H, m), 2.97 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.24 (2H, m), 1.89-1.69 (8H, m)

【0563】

実施例 160 : 4- (2'-シクロペンチルアミノ-3-フルオロビフェニル-4-
イルスルファニル) -酪酸
【化 167】



製造例 180 で得られた 4- [2-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-
[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸エチルエ
ステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 70 で得られた N-シクロペンチル-
2-ヨードアニリン (0.043 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及
び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.022 g、40%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (1H, t), 7.23 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.02 (1H, m), 6.72
(2H, m), 3.77 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.98 (4H, m), 1.60 (4H, m), 1.
37 (2H, m).

【0564】

実施例 161 : 4- (2'-シクロペンチルアミノ-3, 5-ジフルオロビフェニル

10

20

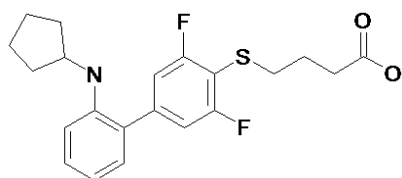
30

40

50

－ 4－イルスルファニル）－酪酸

【化 1 6 8】



製造例 170 で得られた 4－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－フェニルスルファニル〕－酪酸エチルエステル（0.06 g、0.16 mmol）と製造例 70 で得られた N－シクロペンチル－2－ヨード－アニリン（0.05 g、0.17 mmol）を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.013 g、21％）を得た。

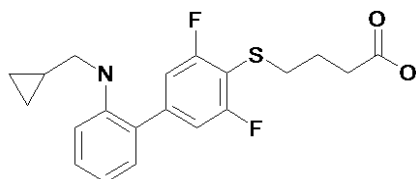
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, m), 7.01 (3H, m), 6.72 (2H, m), 3.77 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.03-1.89 (4H, m), 1.66-1.58 (4H, m), 1.40 (2H, m).

【0 5 6 5】

実施例 162：4－〔2'－（シクロプロピルメチル－アミノ）－3，5－ジフルオロ－ピフェニル－4－イルスルファニル〕－酪酸

【化 1 6 9】



20

製造例 170 で得られた 4－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－フェニルスルファニル〕－酪酸エチルエステル（0.054 g、0.14 mmol）と製造例 73 で得られた N－（シクロプロピルメチル）－2－ヨード－アニリン（0.042 g、0.15 mmol）を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.011 g、21％）を得た。

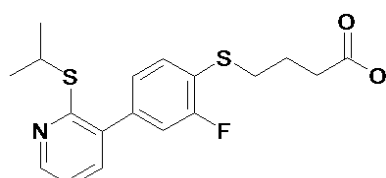
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, m), 7.05 (3H, m), 6.74 (1H, t), 6.68 (1H, d), 2.96 (4H, m), 2.57 (2H, t), 1.91 (2H, m), 1.04 (1H, m), 0.49 (2H, m), 0.18 (2H, m).

【0 5 6 6】

実施例 163：4－〔2－フルオロ－4－（2－イソプロピルスルファニル－ピリジン－3－イル）－フェニルスルファニル〕－酪酸

【化 1 7 0】



40

製造例 180 で得られた 4－〔2－フルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－フェニルスルファニル〕－酪酸エチルエステル（0.05 g、0.14 mmol）と製造例 226 で得られた 3－ヨード－2－イソプロピルスルファニル－ピリジン（0.057 g、0.2 mmol）を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.023 g、46％）を得た。

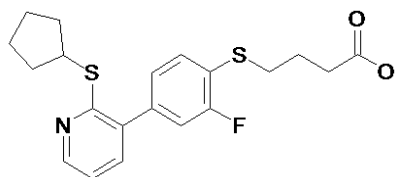
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.44-7.35 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.57 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.36 (6H, d).

【0 5 6 7】

50

実施例 164: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化 171】



製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.04 g、0.11 mmol) と製造例 39 で得られた 2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨードピリジン (0.05 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.014 g、33%) を得た。

10

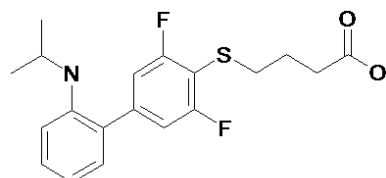
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.43-7.35 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.57 (2H, t), 2.18 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.73-1.53 (6H, m).

【0568】

実施例 165: 4-(3,5-ジフルオロ-2'-イソプロピルアミノ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

20

【化 172】



製造例 170 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル 0.05 g、0.13 mmol) と製造例 74 で得られた 2-ヨード-N-イソプロピル-アニリン (0.05 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.033 g、70%) を得た。

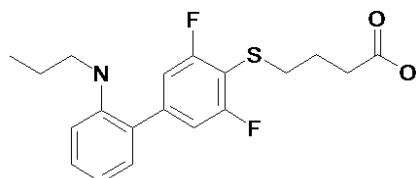
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (1H, m), 7.02 (3H, m), 6.72 (2H, m), 3.64 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.58 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.17 (6H, d).

【0569】

実施例 166: 4-(3,5-ジフルオロ-2'-プロピルアミノ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 173】



40

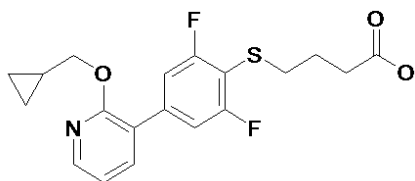
製造例 170 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 72 で得られた 2-ヨード-N-プロピル-アニリン (0.05 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.023 g、48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, m), 7.04 (3H, m), 6.73 (2H, m), 3.07 (2H, t), 2.97 (2H, t), 2.58 (2H, t), 1.91 (2H, m), 1.57 (2H, m), 0.94 (3H, t).

【0570】

50

実施例 167: 4-[4-(2-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸
【化 174】



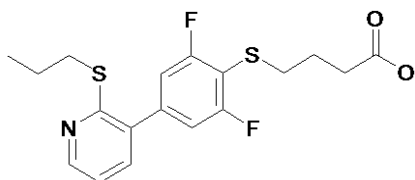
製造例 170 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 40 で得られた 2-シクロプロピルメトキシ-3-ヨードピリジン (0.07 g、0.26 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.025 g、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.24 (2H, d), 6.96 (1H, m), 4.23 (2H, d), 2.97 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.29 (1H, m), 0.59 (2H, m), 0.34 (2H, m).

【0571】

実施例 168: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 175】



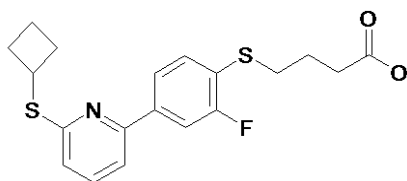
製造例 170 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 203 で得られた 3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン (0.07 g、0.26 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.03 g、61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.07-7.01 (3H, m), 3.15 (2H, t), 2.99 (2H, t), 2.58 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.02 (3H, t).

【0572】

実施例 169: 4-[4-(6-シクロブチルスルファニル-ピリジン-2-イル)-2-フルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化 176】



製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.04 g、0.11 mmol) と製造例 19 で得られた 2-クロロ-6-シクロブチルスルファニル-ピリジン (0.04 g、0.22 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.009 g、21%) を得た。

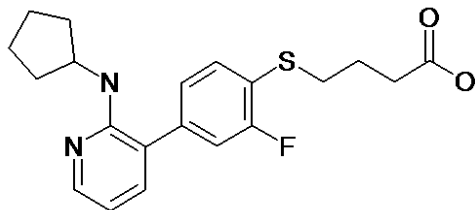
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.43 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.03

(1H, d), 4.41 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.61-2.53 (4H, m), 2.21-2.07 (4H, m), 1.99 (2H, m).

【0573】

実施例170：4-[4-(2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化177】



10

製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例64で得られたN-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン-2-アミン(0.06g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.016g、32%)を得た。

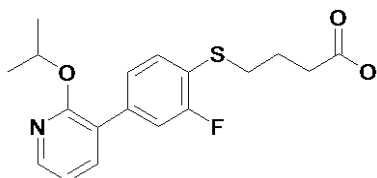
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, m), 7.44 (1H, t), 7.21 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.61 (1H, m), 4.32 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.09-1.97 (4H, m), 1.61 (4H, m), 1.33 (2H, m).

20

【0574】

実施例171：4-[2-フルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化178】



30

製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例37で得られた3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン(0.053g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.019g、40%)を得た。

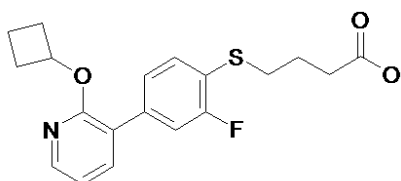
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.39-7.30 (3H, m), 6.92 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.98 (2H, m), 1.35 (6H, d).

【0575】

実施例172：4-[4-(2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニルスルファニル]-酪酸

40

【化179】



製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例200で得られた2-シクロブトキシ-3-ヨード-ピリジン(0.056g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及

50

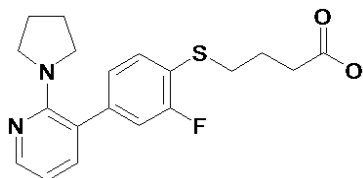
び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.015 g、30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 6.93 (1H, m), 5.25 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.57-2.42 (4H, m), 2.11 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.67 (1H, m).

【0576】

実施例 173: 4- [2-フルオロ-4- (2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸

【化180】



10

製造例 180 で得られた 4- [2-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 204 で得られた 3-ヨード-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン (0.056 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.03 g、61%) を得た。

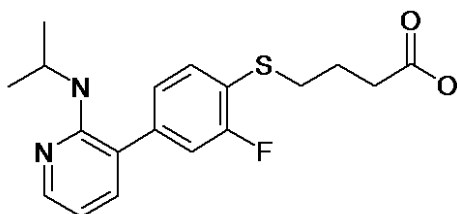
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 6.71 (1H, m), 3.16 (4H, m), 3.01 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.80 (4H, m).

20

【0577】

実施例 174: 4- [2-フルオロ-4- (2-イソプロピルアミノ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸

【化181】



30

製造例 180 で得られた 4- [2-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 66 で得られた 3-ヨード-N-イソプロピル-ピリジン-2-アミン (0.053 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.029 g、61%) を得た。

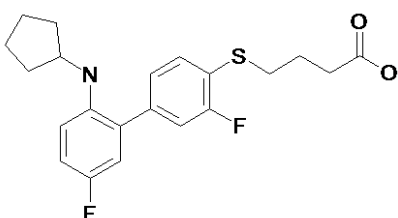
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.24 (1H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 6.62 (1H, m), 4.25 (1H, m), 3.04 (2H, t), 2.57 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.19 (6H, d).

40

【0578】

実施例 175: 4- (2'-シクロペンチルアミノ-3, 5'-ジフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル) -酪酸

【化182】



50

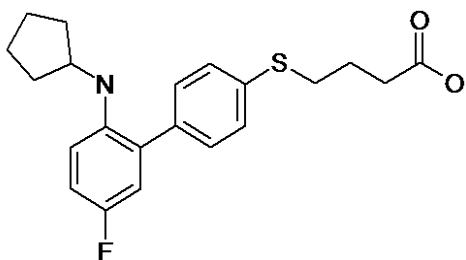
製造例 180 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 82 で得られた N-シクロペンチル-4-フルオロ-2-ヨードアニリン (0.046 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.02 g、39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (1H, t), 7.13 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.78 (1H, m), 6.62 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.99-1.91 (4H, m), 1.61 (4H, m), 1.36 (2H, m).

【0579】

実施例 176: 4-(2'-シクロペンチルアミノ-5'-フルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化183】



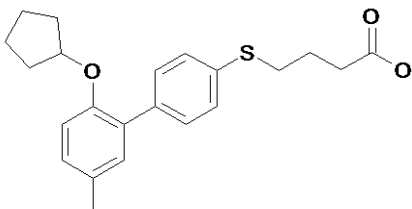
製造例 159 で得られた 4-〔4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 82 で得られた N-シクロペンチル-4-フルオロ-2-ヨードアニリン (0.048 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.028 g、52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (2H, d), 7.29 (2H, d), 6.91 (1H, m), 6.79 (1H, m), 6.62 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.02-1.93 (4H, m), 1.59 (4H, m), 1.36 (2H, m).

【0580】

実施例 177: 4-(2'-シクロペンチルオキシ-5'-メチルビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化184】



製造例 187 で得られた 4-(2'-シクロペンチルオキシ-5'-メチルビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸エチルエステル (0.02 g、0.05 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.01 g、55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, m), 6.86 (1H, d), 4.67 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.53 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.77 (4H, m), 1.64-1.53 (4H, m).

【0581】

実施例 178: 4-(2'-シクロペンチルオキシ-4'-メトキシビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

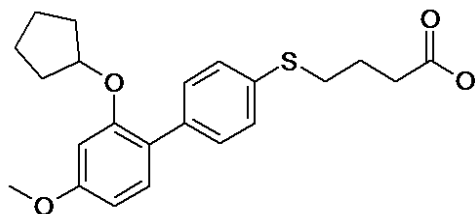
10

20

30

40

【化 1 8 5】



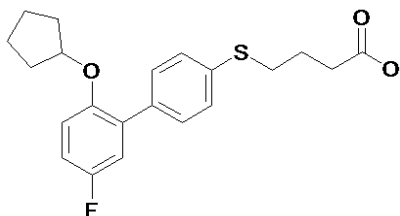
製造例 1 5 9 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.025 g、0.07 mmol) と製造例 1 2 8 で得られた 1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゼン (0.02 g、0.07 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.002 g、7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, d), 6.86 (1H, d), 4.67 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.53 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.77 (4H, m), 1.64-1.53 (4H, m).

【0 5 8 2】

実施例 1 7 9 : 4-(2'-シクロペンチルオキシ-5'-フルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 1 8 6】



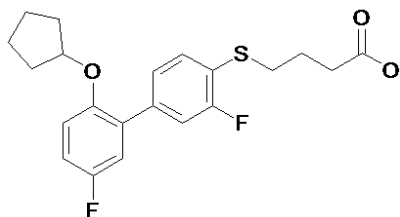
製造例 1 5 9 で得られた 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 1 2 9 で得られた 2-ブロモ-1-シクロペンチルオキシ-4-フルオロベンゼン (0.04 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.003 g、5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.02 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.88 (1H, m), 4.63 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.53 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.63-1.52 (4H, m).

【0 5 8 3】

実施例 1 8 0 : 4-(2'-シクロペンチルオキシ-3,5'-ジフルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 1 8 7】



製造例 1 8 0 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.1 g、0.27 mmol) と製造例 1 2 9 で得られた 2-ブロモ-1-シクロペンチルオキシ-4-フルオロベンゼン (0.1 g、0.4 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.047 g、44%) を得た。

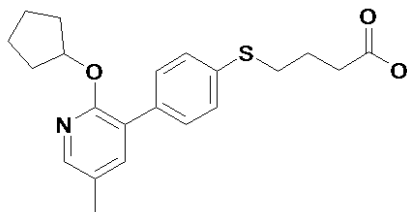
%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38 (1H, t), 7.27-7.24 (2H, m), 7.03 (1H, m), 6.97 (1H, m), 6.89 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.98 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.70-1.47 (4H, m).

【0584】

実施例181：4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化188】



10

製造例159で得られた4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.1g、0.28mmol)と製造例131で得られた3-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン(0.11g、0.43mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.03g、28%)を得た。

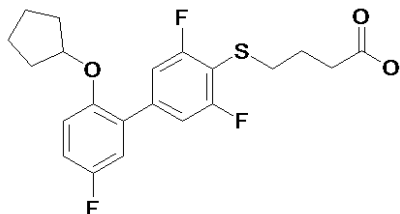
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.34 (2H, d), 5.44 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.26 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.78-1.58 (6H, m).

20

【0585】

実施例182：4-(2'-シクロペンチルオキシ-3,5,5'-トリフルオロ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化189】



30

製造例170で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.036g、0.09mmol)と製造例129で得られた2-ブロモ-1-シクロペンチルオキシ-4-フルオロベンゼン(0.026g、0.1mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.002g、4%)を得た。

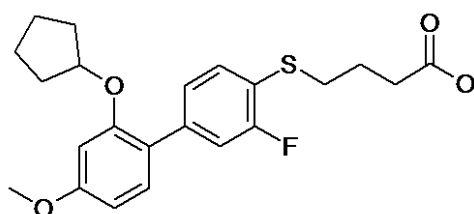
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (2H, d), 7.02 (2H, m), 6.89 (1H, m), 4.68 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.53 (2H, m), 1.89-1.79 (6H, m), 1.66-1.58 (4H, m).

40

【0586】

実施例183：4-(2'-シクロペンチルオキシ-3-フルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化190】



50

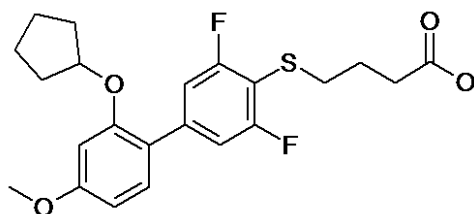
製造例 180 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 128 で得られた 1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンゼン (0.04 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.005 g、9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38 (1H, t), 7.28-7.21 (4H, m), 6.53 (1H, m), 4.74 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.98 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.84 (4H, m), 1.71-1.58 (4H, m).

【0587】

実施例 184: 4-(2'-シクロペンチルオキシ-3, 5-ジフルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 191】



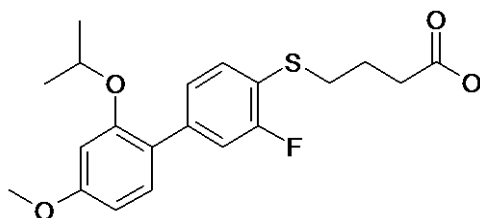
製造例 170 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 128 で得られた 1-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンゼン (0.04 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.004 g、7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, m), 7.10 (2H, d), 6.55 (2H, m), 4.76 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.94 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.91-1.86 (6H, m), 1.71 (2H, m), 1.62 (2H, m).

【0588】

実施例 185: 4-(3-フルオロ-2'-イソプロポキシ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 192】



製造例 180 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.13 mmol) と製造例 132 で得られた 1-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンゼン (0.04 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.007 g、13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, t), 7.30-7.22 (3H, m), 6.56 (2H, m), 4.47 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.99 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.29 (6H, d).

【0589】

実施例 186: 4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニルスルファニル]-酪酸

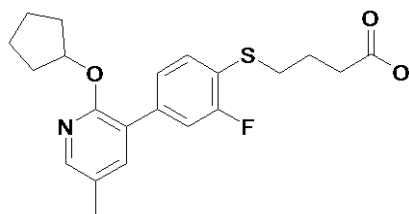
10

20

30

40

【化 193】



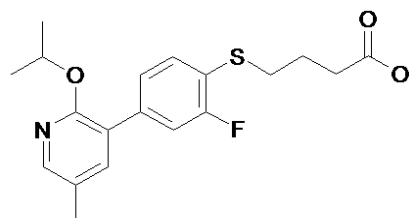
製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-
[1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエ
ステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 131 で得られた 3-ブロモ-2-シ
クロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン (0.05 g、0.2 mmol) を用いて実
施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.018 g、3
4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.31-7.25 (2H, m),
5.47 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.27 (3H, s), 1.98-1.93 (4H, m), 1.78-
1.61 (6H, m).

【0590】

実施例 187: 4-[2-フルオロ-4-(2-イソプロポキシ-5-メチル-ピリジ
ン-3-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 194】



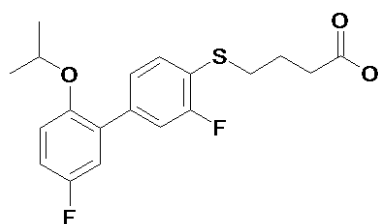
製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-
[1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエ
ステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 133 で得られた 3-ブロモ-2-イ
ソプロポキシ-5-メチル-ピリジン (0.05 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1
の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.017 g、34%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.41 (1H, t), 7.38-7.30 (2H, m),
5.34 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.27 (3H, s), 1.97 (2H, m), 1.32 (6H,
d).

【0591】

実施例 188: 4-(3,5'-ジフルオロ-2'-イソプロポキシ-ビフェニル-4
-イルスルファニル)-酪酸

【化 195】



製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-
[1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエ
ステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 134 で得られた 2-ブロモ-4-フ
ルオロ-1-イソプロポキシ-ベンゼン (0.05 g、0.2 mmol) を用いて実施例
1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.02 g、40%)

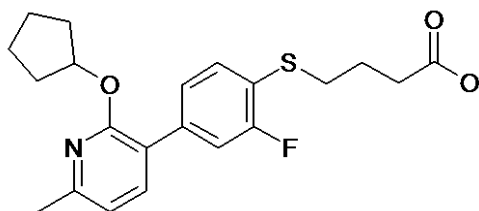
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (1H, t), 7.33-7.27 (2H, m), 7.05-6.90 (3H, m), 4.33 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.24 (6H, d).

【0592】

実施例189：4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸

【化196】



10

製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例136で得られた3-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-6-メチル-ピリジン(0.05g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.011g、20%)を得た。

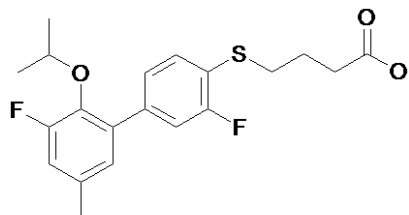
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.55 (1H, d), 5.34 (1H, m), 2.99 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.39 (3H, s), 2.01-1.91 (4H, m), 1.81 (4H, m), 1.62 (2H, m).

20

【0593】

実施例190：4-(3,3'-ジフルオロ-2'-イソプロポキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化197】



30

製造例180で得られた4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例138で得られた1-ブロモ-3-フルオロ-2-イソプロポキシ-5-メチル-ベンゼン(0.05g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.022g、43%)を得た。

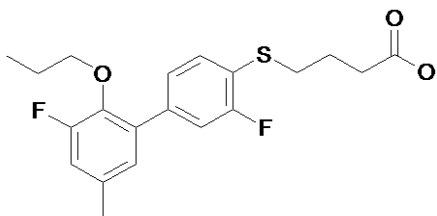
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (1H, t), 7.31 (2H, m), 6.91 (2H, m), 3.97 (1H, m), 2.99 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.33 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.05 (6H, d).

40

【0594】

実施例191：4-(3,3'-ジフルオロ-5'-メチル-2'-プロポキシ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化198】



50

製造例 180 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 139 で得られた 1-ブロモ-3-フルオロ-5-メチル-2-プロポキシベンゼン (0.05 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.02 g、39%) を得た。

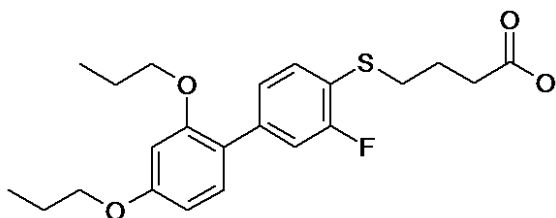
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (1H, t), 7.26 (2H, m), 6.91 (2H, m), 3.72 (2H, t), 2.99 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.55 (2H, m), 0.82 (3H, t).

【0595】

実施例 192: 4-(3-フルオロ-2', 4'-ジプロポキシビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

10

【化199】



製造例 180 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 140 で得られた 1-ブロモ-2, 4-ジプロポキシベンゼン (0.056 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.033 g、60%) を得た。

20

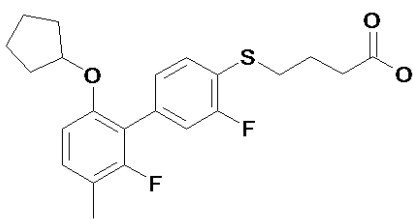
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, t), 7.28-7.21 (3H, m), 6.53 (2H, m), 3.93 (4H, m), 2.98 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.87-1.72 (4H, m), 1.05 (3H, m), 0.98 (3H, m).

【0596】

実施例 193: 4-(6'-シクロペンチルオキシ-3, 2'-ジフルオロ-3'-メチルビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化200】

30



製造例 180 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 142 で得られた 2-ブロモ-1-シクロペンチルオキシ-3-フルオロ-4-メチルベンゼン (0.056 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.035 g、63%) を得た。

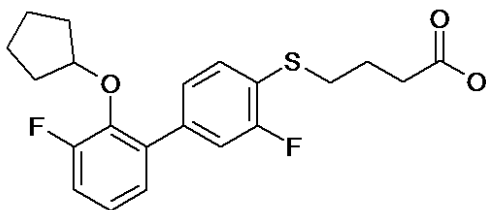
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (1H, t), 7.31-7.26 (2H, m), 6.89-6.83 (2H, m), 4.03 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.40 (4H, m).

【0597】

実施例 194: 4-(2'-シクロペンチルオキシ-3, 3'-ジフルオロビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 2 0 1】



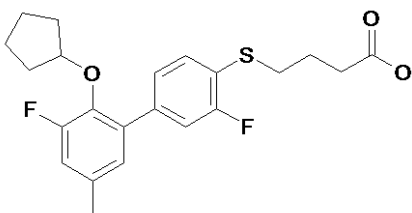
製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-
[1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエ
ステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 144 で得られた 1-ブロモ-2-シ
クロペンチルオキシ-3-フルオロ-ベンゼン (0.053 g、0.2 mmol) を用い
て実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.01 g、
18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (1H, t), 7.30-7.21 (4H, m), 7.01 (1H, t), 4.84 (1H, m),
2.99 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.99-1.83 (8H, m), 1.64 (2H, m).

【0598】

実施例 195: 4-(2'-シクロペンチルオキシ-3,3'-ジフルオロ-5'-メ
チル-ピフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸

【化 2 0 2】



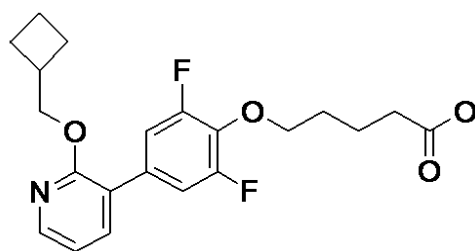
製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-
[1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエ
ステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 145 で得られた 1-ブロモ-2-シ
クロペンチルオキシ-3-フルオロ-5-メチル-ベンゼン (0.053 g、0.2 mm
ol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (
0.025 g、45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 7.38-7.26 (2H, m), 6.91 (2H, m), 4.46 (1H, m),
2.99 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.32 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.47-1.39
(6H, m).

【0599】

実施例 196: 5-[4-(2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2,
6-ジフルオロ-フェノキシ]-ペンタン酸

【化 2 0 3】



製造例 61 で得られた 2-シクロブチルメトキシ-3-ヨード-ピリジン (0.040
g、0.14 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,
5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸
エチルエステル (0.053 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び B と

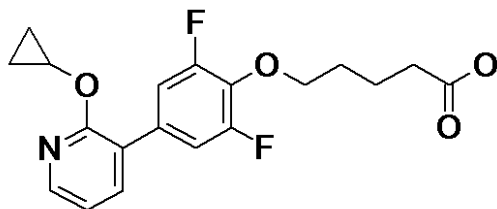
同様の方法で反応して、表題化合物（0.029 g、54%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.94 (1H, m), 4.33 (2H, d), 4.20 (2H, t), 2.79 (1H, m), 2.48 (2H, t), 2.14 (2H, m), 2.00-1.80 (8H, m)

【0600】

実施例197：5-[4-(2-シクロプロポキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化204】



10

製造例62で得られた2-シクロプロポキシ-3-ヨード-ピリジン（0.040 g、0.15 mmol）と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル（0.059 g、0.15 mmol）を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で反応して、表題化合物（0.024 g、43%）を得た。

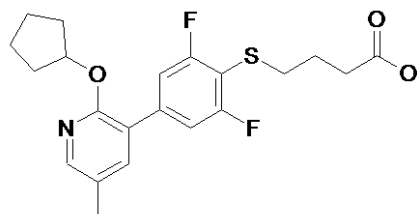
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.23 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.07 (2H, m), 7.00 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.18 (2H, t), 2.48 (2H, t), 1.89 (4H, m), 0.82 (2H, m), 0.75 (2H, m)

20

【0601】

実施例198：4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-酪酸

【化205】



30

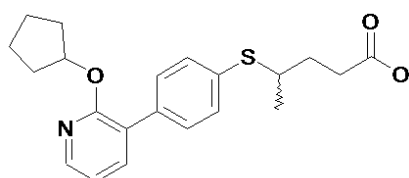
製造例170で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル（0.05 g、0.13 mmol）と製造例131で得られた3-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン（0.05 g、0.26 mmol）を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.02 g、40%）を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.97 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.16 (2H, d), 5.47 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.27 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.88-1.62 (6H, m).

【0602】

実施例199：4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化206】



製造例191で得られた4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル（0.01 g、0.02 mmol）

50

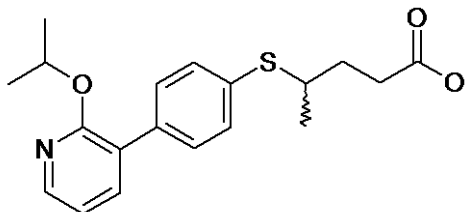
1) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.005 g、48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.49 (2H, d), 7.41 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.49 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.59 (2H, t), 1.93-1.91 (4H, m), 1.82-1.59 (6H, m), 1.34 (3H, d).

【0603】

実施例 200: 4-[4-(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化207】



10

製造例 193 で得られた (E)-4-[4-(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸エチルエステル (0.025 g、0.07 mmol) を用いて製造例 191 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.005 g、20%) を得た。

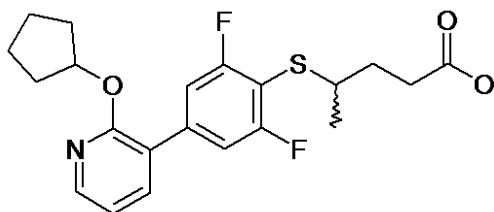
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.51 (2H, d), 7.42 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.38 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.60 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.34 (9H, m).

20

【0604】

実施例 201: 4-[4-(2-シクロペンチルオキシピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化208】



30

製造例 197 で得られた (E)-4-[4-(2-シクロペンチルオキシピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸エチルエステル (0.04 g、0.09 mmol) を用いて製造例 191 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.01 g、26%) を得た。

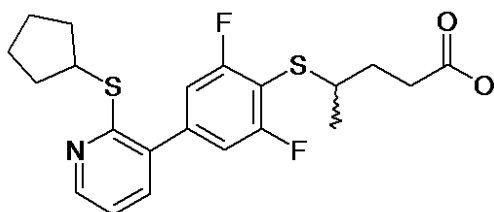
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.19 (2H, d), 6.93 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.62 (2H, t), 1.94 (2H, m), 1.86-1.73 (6H, m), 1.63 (2H, m), 1.30 (3H, d).

【0605】

実施例 202: 4-[4-(2-シクロペンチルスルファニルピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペンタン酸

40

【化209】



製造例 199 で得られた (E)-4-[4-(2-シクロペンチルスルファニルピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペント-2-エン酸

50

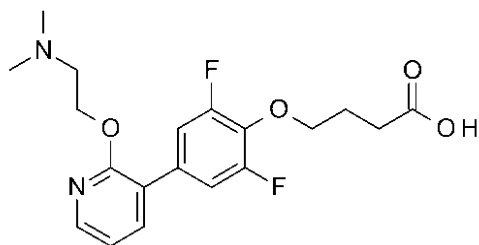
エチルエステル (0.04 g、0.09 mmol) を用いて製造例 191 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.005 g、12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.03 (3H, m), 4.08 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.62 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.71-1.51 (6H, m), 1.30 (3H, d).

【0606】

実施例 203: 4-[4-[2-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化210】



10

工程 A: エチル 4-[4-[2-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート

製造例 206 で得られた 2-[(3-ヨード-2-ピリジル)オキシ]-N,N-ジメチル-エタンアミン (0.117 g、0.4 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.163 g、0.44 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.06 g、37%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.96 (1H, m), 4.49 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.72 (2H, t), 2.59 (2H, t), 2.31 (6H, s), 2.11 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0607】

工程 B: 4-[4-[2-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

30

工程 A で得られた エチル 4-[4-[2-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタノエート (0.06 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.02 g、38%) を得た。

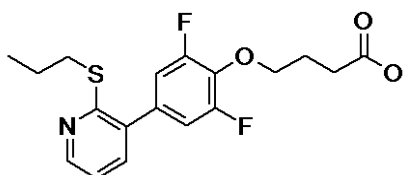
$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 8.14 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.21 (2H, m), 7.08 (1H, m), 4.63 (2H, t), 2.19 (2H, t), 3.23 (2H, t), 2.63 (6H, s), 2.40 (2H, t), 2.02 (2H, m)

【0608】

実施例 204: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)フェノキシ]ブタン酸

40

【化211】



工程 A: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)フェノキシ]ブタン酸エチルエステル

製造例 203 で得られた 3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン (0.114 g、0.410 mmol) と製造例 2 で得られた エチル 4-[2,6-ジフルオロ-4

50

ー(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ブタノエート(0.142g、0.383mmol)を2M炭酸ナトリウム水溶液(2mL)と1, 2-ジメトキシにテイン(4mL)に溶かし、5分間、N₂ガスでチャージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(0.013g、0.019mmol)を添加し、混合物を16時間80℃で攪拌した。反応完結後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、カラム・クロマトグラフィー(溶離液、EtOAc/Hex=1/4)で精製して、表題化合物(0.113g、74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42(1H, m), 7.32(1H, m), 7.01(3H, m), 4.22(2H, t), 4.15(2H, q), 3.13(2H, t), 2.58(2H, t), 2.11(2H, m), 1.68(2H, m), 1.25(3H, t), 1.01(3H, t) 【0609】

工程B: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ブタン酸

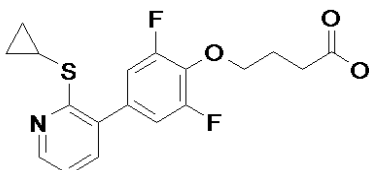
工程Aで得られた4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ブタン酸エチルエステル(0.026g、0.065mmol)をTHF/MeOH/水(1:1:1, 3mL)に溶かした。1N NaOH(12mg、0.50mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応完結後、混合物を減圧下濃縮し、残渣に水で希釈した。水層を1N HClを用いてpHを2~3に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、カラム・クロマトグラフィー(溶離液、EtOAc/Hex=1/1)で精製して、表題化合物(0.014g、58%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.43(1H, m), 7.32(1H, m), 7.01(3H, m), 4.26(2H, t), 3.14(2H, t), 2.68(2H, t), 2.14(2H, m), 1.69(2H, m), 1.02(3H, t)

【0610】

実施例205: 4-[4-(2-シクロプロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-ブタン酸

【化212】



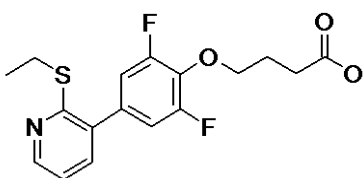
製造例239で得られた2-シクロプロピルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.06g、0.21mmol)と製造例2で得られたエチル4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ブタノエート(0.074g、0.202mmol)を用いて実施例1と同様の方法で反応して、表題化合物(0.03g、38%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.52(1H, m), 7.34(1H, m), 7.09(1H, m), 6.95(2H, m), 4.25(2H, m), 2.67(2H, t), 2.40(1H, m), 2.12(2H, m), 1.07(2H, m), 0.59(2H, m)

【0611】

実施例206: 4-[4-(2-エチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-ブタン酸

【化213】



製造例240で得られた2-エチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.098g、0.369mmol)と製造例2で得られたエチル4-[2, 6-ジフルオロ-4-

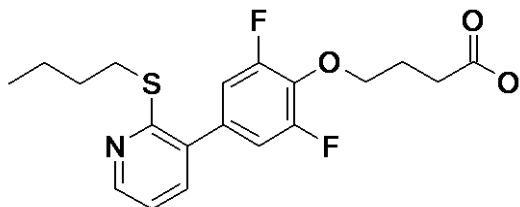
(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ブタノエート (0.127 g、0.345 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.03 g、35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45(1H, m), 7.34(1H, m), 7.05(1H, m), 6.99(2H, m), 4.26(2H, t), 3.17(2H, q), 2.68(2H, t), 2.13(2H, m), 1.33(3H, t)

【0612】

実施例 207: 4-[4-(2-ブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-ブタン酸

【化214】



10

製造例 241 で得られた 2-ブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン (0.102 g、0.347 mmol)、製造例 2 で得られたエチル 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ブタノエート (0.12 g、0.325 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.052 g、39%) を得た。

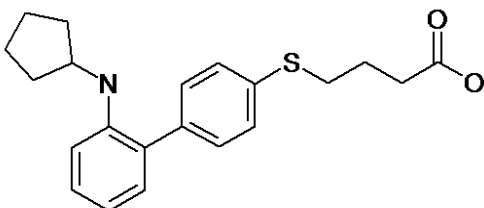
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43(1H, m), 7.33(1H, d), 7.04(1H, m), 6.99(2H, m), 4.26(2H, t), 3.17(2H, t), 2.68(2H, t), 2.14(2H, m), 1.66(2H, m), 1.44(2H, m), 0.93(3H, t)

【0613】

実施例 208: 4-(2'-シクロペンチルアミノ-ビフェニル-4-イルスルファニル)-酪酸。

【化215】



30

製造例 159 で得られた 4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 70 で得られた N-シクロペンチル-2-ヨードアニリン (0.045 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.02 g、40%) を得た。

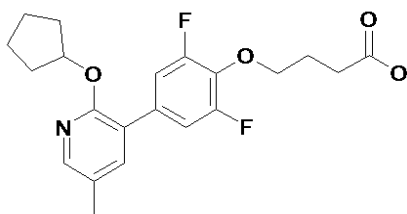
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.21 (1H, t), 7.03 (1H, m), 6.72 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.03-1.95 (4H, m), 1.61 (4H, m), 1.38 (2H, m).

40

【0614】

実施例 209: 4-[4-(2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

【化216】



50

製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0. 05 g、0. 13 mmol) と製造例 131 で得られた 3-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-5-メチル-ピリジン (0. 05 g、0. 20 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0. 027 g、52%) を得た。

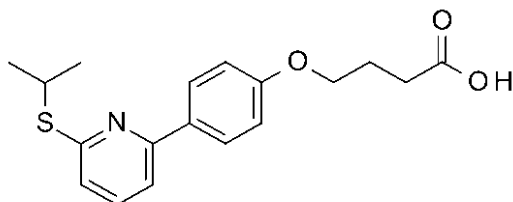
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.12 (2H, d), 5.46 (1H, m), 4.22 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.27 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.80-1.72 (4H, m), 1.62 (2H, m).

【0615】

10

実施例 210: 4- [4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] ブタン酸

【化217】



工程 A: エチル 4- [4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート

20

製造例 1 で得られた 4- [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0. 143 g、0. 43 mmol) と製造例 125 で得られた 2-クロロ-6-イソプロピルスルファニル-ピリジン (0. 03 g、0. 16 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 036 g、62%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.97 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.95 (2H, d), 4.14 (3H, m), 4.07 (2H, t), 2.53 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.46 (6H, d), 1.26 (3H, t)

【0616】

30

工程 B: 4- [4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] ブタン酸

工程 A で得られた エチル 4- [4-(6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (0. 036 g、0. 1 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 019 g、57%) を得た。

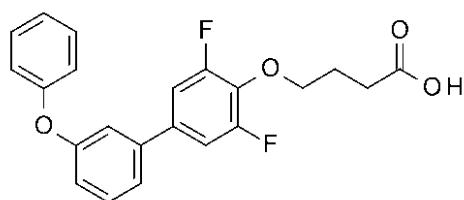
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.98 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.35 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.96 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.09 (2H, t), 2.61 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.46 (6H, d)

【0617】

実施例 211: 4- [2, 6-ジフルオロ-4-(3-フェノキシフェニル) フェノキシ] ブタン酸

40

【化218】



製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0. 090 g、0. 24 mmol) と 1-ブロモ-3-フェノキシベンゼン (0. 06 g、0. 24 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0. 027 g、52%) を得た。

50

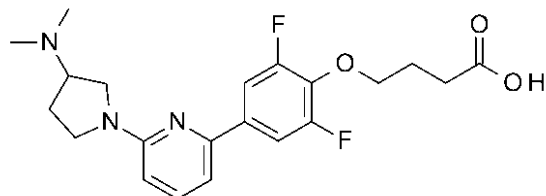
2.4 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A 及び B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.078 g、80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.21 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.11 (2H, m)

【0618】

実施例 212: 4-[4-[6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ブタン酸

【化219】



10

製造例 124 で得られた 1-(6-クロロ-2-ピリジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (0.04 g、0.18 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.066 g、0.18 mmol) を用いて実施例 29 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (3.3 mg、5%) を得た。

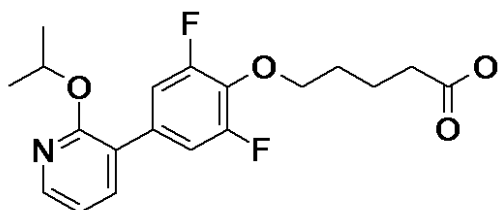
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (3H, m), 6.88 (1H, m), 6.31 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.85 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.17 (1H, m), 2.56 (2H, t), 2.47 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.08 (2H, m)

【0619】

実施例 213: 5-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸

【化220】



30

製造例 37 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシピリジン (0.040 g、0.15 mmol) と製造例 225 で得られたエチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート (0.058 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.038 g、68%) を得た。

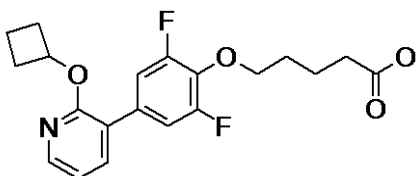
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.41 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.49 (2H, t), 1.89 (4H, m), 1.36 (6H, d)

40

【0620】

実施例 214: 5-[4-(2-シクロブトキシピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化221】



製造例 200 で得られた 2-シクロブトキシ-3-ヨードピリジン (0.040 g、

50

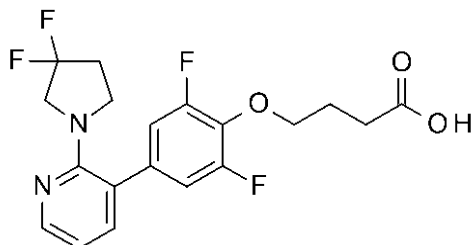
0.15 mmol) と製造例 225 で得られたエチル 5- [2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ペタノエート (0.056 g, 0.15 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.033 g, 60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.94 (1H, m), 5.28 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.48 (4H, m), 2.13 (2H, m), 1.89 (5H, m), 1.72 (1H, m)

【0621】

実施例 215: 4- [4- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

【化222】



工程 A: エチル 4- [4- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート

製造例 109 で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (0.09 g, 0.27 mmol) と 3, 3-ジフルオロピロリジンヒドロクロリド (0.11 g, 0.8 mmol) を用いて実施例 72 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.007 g, 6%) を得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.38 (1H, m), 6.98 (2H, m), 6.84 (1H, m), 4.24 (2H, t), 4.16 (2H, q), 4.45 (4H, m), 2.59 (2H, t), 2.27 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0622】

工程 B: 4- [4- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

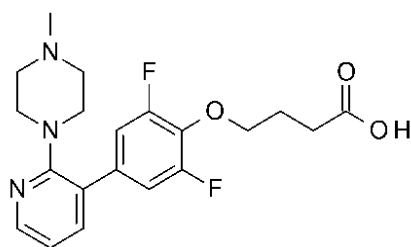
工程 A で得られたエチル 4- [4- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタノエート (0.007 g, 0.016 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.006 g, 98% 収率) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.21 (1H, m), 7.38 (1H, m), 6.95 (2H, m), 6.8 (1H, m), 4.25 (2H, t), 3.43 (4H, m), 2.68 (2H, t), 2.28 (2H, m), 2.14 (2H, m)

【0623】

実施例 216: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸

【化223】



工程 A: エチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタノエート

製造例 109 で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-3-ピリジル) フェノキシ] ブタノエート (0.09 g、0.27 mmol) と 1-メチルピペラジン (0.088 g、0.8 mmol) を用いて実施例 72 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.007 g、6%) を得た

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.23 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.92 (1H, m), 4.23 (2H, t), 4.17 (2H, q), 3.14 (4H, m), 2.60 (2H, t), 2.40 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.11 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0624】

工程 B: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸

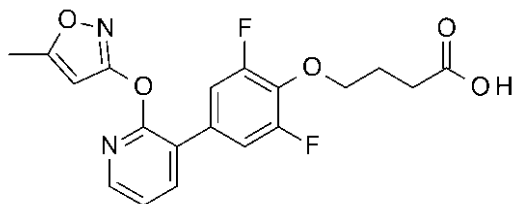
工程 A で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3-ピリジル] フェノキシ] ブタノエート (0.007 g、0.016 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.0013 g、20%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.21 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.91 (1H, m), 4.26 (2H, t), 3.23 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.52 (2H, t), 2.39 (3H, s), 2.07 (2H, m)

【0625】

実施例 217: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) オキシ-3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸

【化 224】



工程 A: エチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) オキシ-3-ピリジル] フェノキシ] ブタノエート

製造例 205 で得られた 3- [(3-ヨード-2-ピリジル) オキシ] -5-メチルイソオキサゾール (0.15 g、0.5 mmol) と製造例 2 で得られた 4- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステル (0.20 g、0.54 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.14 g、67%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.21 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.02 (1H, s), 4.23 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0626】

工程 B: 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) オキシ-3-ピリジル] フェノキシ] ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4- [2, 6-ジフルオロ-4- [2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) オキシ-3-ピリジル] フェノキシ] ブタノエート (0.14 g、0.33 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.1 g、78%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.21 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.17 (3H, m), 6.02 (1H, s), 4.25 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.12 (2H, m)

【0627】

実施例 218: 4- [4- [2- [2- (アジリジン-1-イル) エトキシ] -3-ピリジル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ] ブタン酸

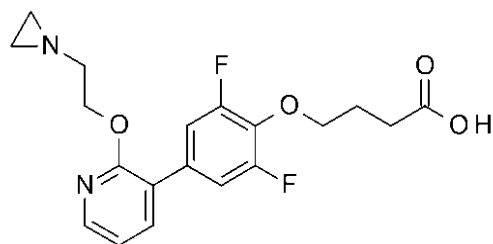
10

20

30

40

【化 2 2 5】



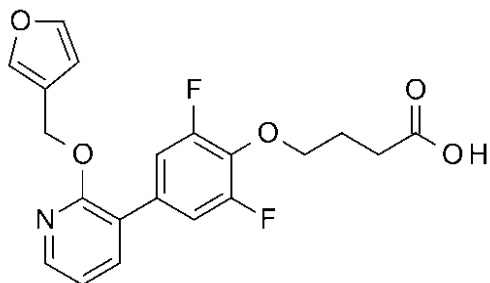
製造例 207 で得られた 2-〔2-(アジリジン-1-イル)エトキシ〕-3-ヨード-ピリジン (0.095 g、0.33 mmol) と製造例 2 で得られた 4-〔2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕酪酸エチルエステル (0.133 g、0.36 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A 及び実施例 1 の工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.001 g、0.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) δ 8.11 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.25 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.51 (2H, m), 4.18 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.45 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.34 (2H, m)

【0628】

実施例 219: 4-〔2,6-ジフルオロ-4-〔2-(3-フリルメトキシ)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

【化 2 2 6】



工程 A: エチル 4-〔2,6-ジフルオロ-4-〔2-(3-フリルメトキシ)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート

製造例 208 で得られた 2-(3-フリルメトキシ)-3-ヨード-ピリジン (0.107 g、0.36 mmol) と製造例 2 で得られた 4-〔2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕酪酸エチルエステル (0.10 g、0.27 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.058 g、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.98 (1H, m), 6.47 (1H, m), 5.34 (2H, s), 4.21 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.27 (3H, t)

【0629】

工程 B: 4-〔2,6-ジフルオロ-4-〔2-(3-フリルメトキシ)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

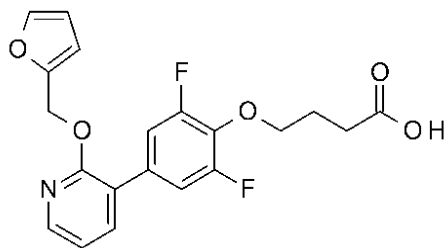
工程 A で得られた エチル 4-〔2,6-ジフルオロ-4-〔2-(3-フリルメトキシ)-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート (0.058 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.054 g、99%) を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.98 (1H, m), 6.47 (1H, m), 5.33 (2H, s), 4.23 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m)

【0630】

実施例220：4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(2-フリルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

【化227】



10

工程A：エチル4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(2-フリルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート

製造例209で得られた2-(2-フリルメトキシ)-3-ヨード-ピリジン(0.12g、0.4mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.18g、0.49mmol)を用いて実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.108g、65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.00 (1H, m), 6.41 (1H, m), 6.35 (1H, m), 5.42 (2H, s), 4.20 (2H, m), 4.14 (2H, q), 2.57 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.27 (3H, t)

20

【0631】

工程B：4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(2-フリルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

工程Aで得られたエチル4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(2-フリルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート(0.108g、0.26mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.077g、76%)を得た

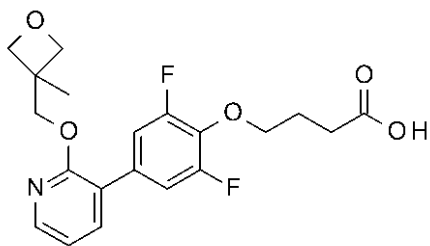
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.00 (1H, m), 6.42 (1H, m), 6.35 (1H, m), 5.42 (2H, s), 4.21 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.10 (2H, m)

30

【0632】

実施例221：4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

【化228】



40

工程A：エチル4-[2,6-ジフルオロ-4-[2-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート

製造例210で得られた3-ヨード-2-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]ピリジン(0.12g、0.4mmol)と製造例2で得られた4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル(0.18g、0.49mmol)を用いて実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.10g、59%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.00 (1H, m), 4.58 (2H, d), 4.48 (2H, s), 4.42 (2H, d), 4.23 (2H, t), 4.16 (2H, q), 2.59 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.27 (3H, t)

【0633】

工程 B: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート (0.10 g、0.24 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.047 g、48%) を得た。

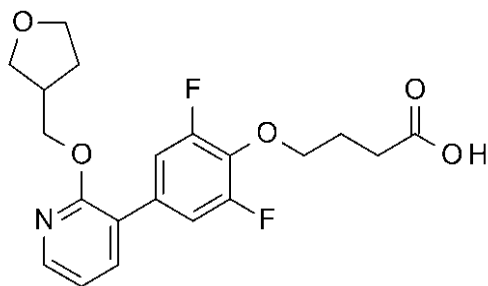
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.00 (1H, m), 4.62 (2H, d), 4.43 (4H, m), 4.27 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.40 (3H, s)

【0634】

実施例 222: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

【化 229】



20

工程 A: エチル 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート

製造例 211 で得られた 3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)ピリジン (0.12 g、0.4 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.18 g、0.49 mmol) を用いて実施例 28

30

の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.15 g、89%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.98 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.22 (2H, t), 4.16 (2H, q), 3.88 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.59 (2H, t), 2.11 (3H, m), 1.73 (1H, m), 1.27 (3H, t)

【0635】

工程 B: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタノエート (0.15 g、0.36 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.11 g、79%) を得た。

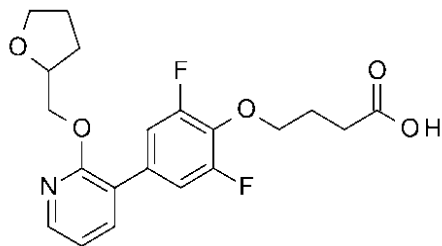
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.26 (3H, m), 3.89 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.64 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (3H, m), 1.74 (1H, m)

【0636】

実施例 223: 4-[2, 6-ジフルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-3-ピリジル]フェノキシ]ブタン酸

【化 2 3 0】



工程 A：エチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート 10

製造例 2 1 2 で得られた 3-ヨード-2-（テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ）ピリジン（0. 1 2 g、0. 4 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0. 1 8 g、0. 4 9 mmol）を用いて実施例 2 8 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0. 1 3 g、7 7 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.31 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.20 (2H, m), 6.96 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.21 (2H, t), 4.16 (2H, q), 3.89 (1H, m), 3.79 (1H, m), 2.59 (2H, t), 2.10 (2H, m), 2.01 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.27 (3H, t)

20

【0 6 3 7】

工程 B：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタン酸

工程 A で得られたエチル 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-〔2-（テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ）-3-ピリジル〕フェノキシ〕ブタノエート（0. 1 3 g、0. 3 1 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0. 1 0 g、8 2 %）を得た

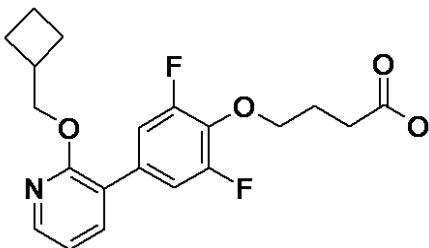
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.97 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.24 (2H, t), 3.88 (1H, m), 3.81 (1H, m), 2.66 (2H, t), 2.11 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.77 (1H, m)

30

【0 6 3 8】

実施例 2 2 4：4-〔4-（2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕-酪酸

【化 2 3 1】



40

製造例 6 1 で得られた 2-シクロブチルメトキシ-3-ヨード-ピリジン（0. 0 4 0 g、0. 1 4 mmol）と製造例 2 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕酪酸エチルエステル（0. 0 5 1 g、0. 1 4 mmol）を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物（0. 0 2 5 g、4 8 %）を得た。

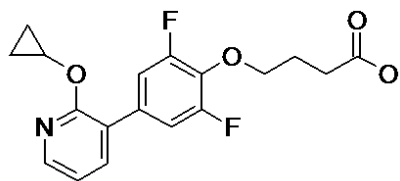
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.94 (1H, m), 4.32 (2H, t), 4.24 (2H, t), 2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.13 (4H, m), 1.88 (4H, m)

【0 6 3 9】

50

実施例 225: 4-[4-(2-シクロプロポキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

【化 232】



製造例 62 で得られた 2-シクロプロポキシ-3-ヨード-ピリジン (0.040 g、0.14 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.051 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.025 g、52%) を得た。

10

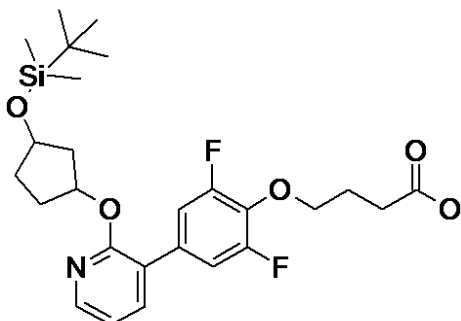
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.23 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.98 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.12 (2H, m), 0.82 (4H, m)

【0640】

実施例 226: 4-(4-2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-ピリジン-3-イル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-酪酸

【化 233】

20



工程 A: 4-(4-2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-ピリジン-3-イル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-酪酸エチルエステル

30

製造例 213 で得られた 2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-3-ヨード-ピリジン (0.10 g、0.24 mmol) と製造例 2 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酪酸エチルエステル (0.088 g、0.24 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.12 g、94%) を得た。

【0641】

工程 B: 4-(4-2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-ピリジン-3-イル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-酪酸

40

工程 A で得られた 4-(4-2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-ピリジン-3-イル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-酪酸エチルエステル (20 mg、0.04 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (15 mg、79%) を得た。

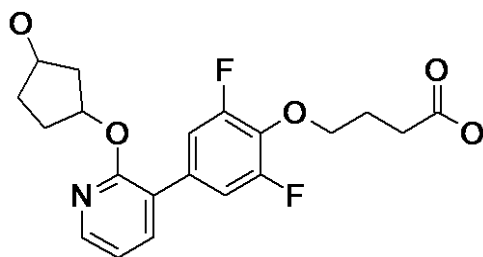
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.59 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.28 (1H, m), 2.13 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.61 (1H, m), 0.91 (9H, s), 0.08 (6H, s)

【0642】

50

実施例 227: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸

【化 234】



10

工程 A: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸エチルエステル

実施例 226 工程 A で得られた 4-(4-2-[3-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシ)-シクロペンチルオキシ]-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ-酪酸エチルエステル (0.10 g, 0.19 mmol) をテトラヒドロフラン 1 mL に溶かした。TBAF (0.28 mL, 0.28 mmol, THF 中 1.0 M) を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。水と EtOAc で抽出し、混合物を塩水で洗浄した。混合物を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (60 mg, 76%) を得た。

20

【0643】

工程 B: 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸

工程 A で得られた 4-2, 6-ジフルオロ-4-[2-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ-酪酸エチルエステル (55 mg, 0.13 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同じ方法を使用して表題化合物 (45 mg, 88%) を得た。

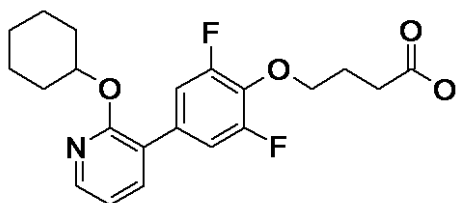
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.94 (1H, m), 5.64 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.25 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.28 (1H, m), 2.13 (5H, m), 1.83 (1H, m), 1.66 (1H, m)

30

【0644】

実施例 228: 4-[4-(2-シクロヘキシルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

【化 235】



40

シクロヘキサノール (45 mg, 0.45 mmol) と製造例 56 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]-酪酸 (70 mg, 0.22 mmol) を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物 (40 mg, 45%) を得た。

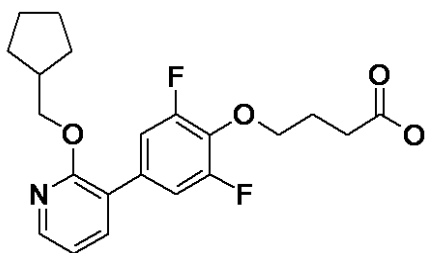
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.18 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.58 (3H, m), 1.45 (2H, m), 1.35 (1H, m)

【0645】

実施例 229: 4-[4-(2-シクロペンチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

50

【化 2 3 6】



シクロペンチルメタノール（45 mg、0.45 mmol）と製造例 56 で得られた 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]酪酸（70 mg、0.22 mmol）を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物（55 mg、62%）を得た。

10

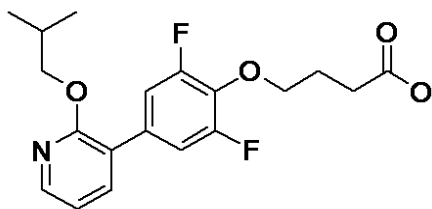
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.24 (4H, m), 2.69 (2H, t), 2.37 (1H, m), 2.13 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.36 (2H, m)

【0 6 4 6】

実施例 230：4-[[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソブトキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化 2 3 7】

20



2-メチルプロパン-1-オール（33 mg、0.45 mmol）と製造例 56 で得られた 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]酪酸（70 mg、0.22 mmol）を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物（50 mg、61%）を得た。

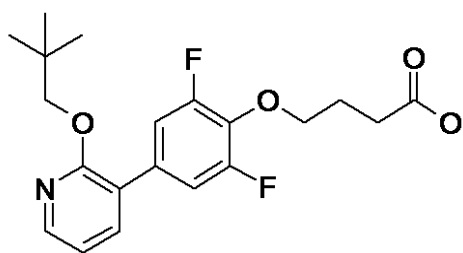
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.25 (2H, t), 4.13 (2H, d), 2.69 (2H, t), 2.13 (3H, m), 1.00 (6H, d)

【0 6 4 7】

実施例 231：4-4-[[2-(2,2-ジメチルプロポキシ)-ピリジン-3-イル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

【化 2 3 8】



40

2,2-ジメチルプロパン-1-オール（40 mg、0.45 mmol）と製造例 56 で得られた 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]酪酸（70 mg、0.22 mmol）を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物（40 mg、47%）を得た。

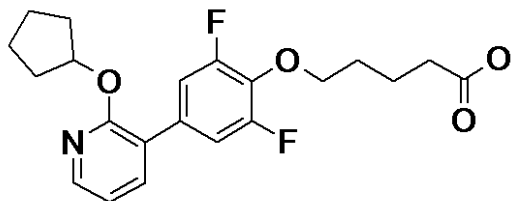
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.25 (2H, t), 4.02 (2H, s), 2.69 (2H, t), 2.13 (2H, m), 0.98 (9H, s)

50

【0648】

実施例232：5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化239】



10

工程A：5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル

5-ブロモペンタン酸エチルエステル(43mg、0.21mmol)と製造例55で得られた4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノール(50mg、0.17mmol)を用いて製造例2の工程Cの方法と同様に反応して、表題化合物(50mg、69%)を得た。

【0649】

工程B：5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸

工程Aで得られた5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル(45mg、0.11mmol)を用いて実施例1の工程Bの方法と同様に反応して、表題化合物(36mg、86%)を得た。

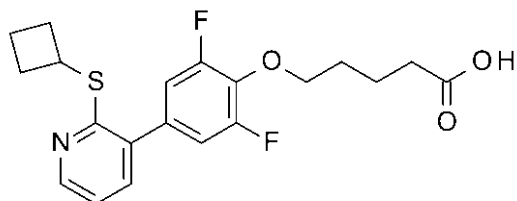
20

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.19 (2H, t), 2.47 (2H, t), 2.00~1.70 (10H, m), 1.64 (2H, m)

【0650】

実施例233：5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化240】



30

工程A：エチル5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタノエート

製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.064g、0.22mmol)と製造例225で得られたエチル5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-ペンタノエート(0.095g、0.247mmol)を用いて実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.07g、75%)を得た。

40

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.98 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.21 (2H, t), 4.15 (2H, q), 2.51 (2H, m), 2.41 (2H, t), 2.04 (4H, m), 1.86 (4H, m), 1.27 (3H, t)

【0651】

工程B：5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタン酸

工程Aで得られたエチル5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ペンタノエート(0.07g、0.16mmol)

50

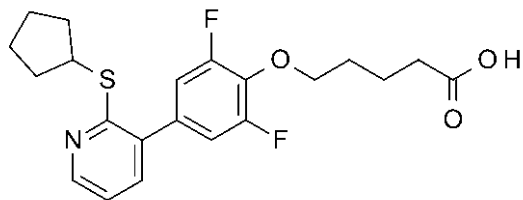
を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.065 g、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.97 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.21 (2H, t), 2.52 (4H, m), 2.10 (4H, m), 1.90 (4H, m)

【0652】

実施例 234: 5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタン酸

【化241】



10

工程 A: エチル 5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタノエート

製造例 39 で得られた 2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨードピリジン (0.067 g、0.22 mmol) と製造例 225 で得られた エチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート (0.095 g、0.25 mmol) を用いて実施例 28 の

20

工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.057 g、59%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.98 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.16 (2H, q), 4.11 (1H, m), 2.40 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.86 (4H, m), 1.73 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.27 (3H, t)

【0653】

工程 B: 5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタン酸

工程 A で得られた エチル 5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタノエート (0.057 g、0.13 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.051 g、97%) を得た。

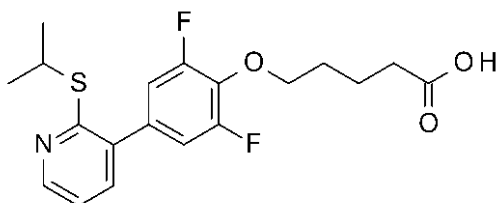
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.97 (2H, m), 4.21 (2H, t), 4.10 (1H, m), 2.48 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.60 (4H, m)

【0654】

実施例 235: 5-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-3-ピリジル)フェノキシ]ペンタン酸

【化242】



40

工程 A: エチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(2-イソプロピルスルファニル-3-ピリジル)フェノキシ]ペンタノエート

製造例 226 で得られた 3-ヨード-2-イソプロピルスルファニルピリジン (0.062 g、0.22 mmol) と製造例 225 で得られた エチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート (0.095 g、0.25 mmol) を用いて実施例 28 の

50

工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.063 g、70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.97 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.15 (2H, q), 4.07 (1H, m), 2.41 (2H, t), 1.87 (4H, m), 1.37 (6H, d), 1.27 (3H, t)

【0655】

工程 B : 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸

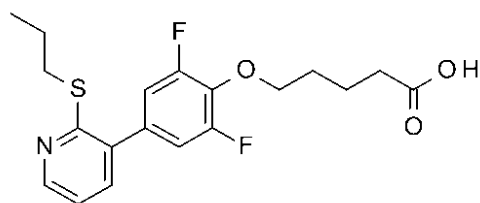
工程 A で得られたエチル 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタノエート (0.063 g、0.155 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.058 g、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.96 (2H, m), 4.21 (2H, t), 4.06 (1H, m), 2.48 (2H, t), 1.89 (4H, m), 1.36 (6H, d)

【0656】

実施例 236 : 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸

【化 243】



工程 A : エチル 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタノエート

製造例 203 で得られた 3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン (0.062 g、0.22 mmol) と製造例 225 で得られたエチル 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ペンタノエート (0.095 g、0.25 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.04 g、44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.99 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.15 (2H, t), 2.39 (2H, t), 1.86 (4H, m), 1.69 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.02 (3H, t)

【0657】

工程 B : 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸

工程 A で得られたエチル 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (2-プロピルスルファニル-3-ピリジル) フェノキシ] ペンタノエート (0.04 g、0.1 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.022 g、58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.99 (2H, m), 4.2 (2H, t), 3.14 (2H, t), 2.49 (2H, t), 1.89 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.02 (3H, t)

【0658】

実施例 237 : 5- [2, 6-ジフルオロ-4- (6-イソプロピルスルファニル-2-ピリジル) フェノキシ] ペンタン酸

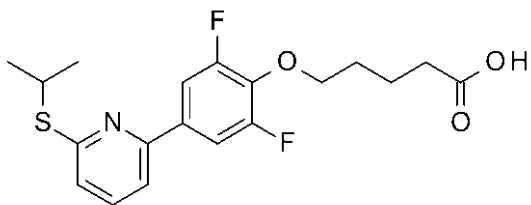
10

20

30

40

【化 2 4 4】



工程 A：エチル 5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロピルスルファニル－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタノエート

製造例 1 2 5 で得られた 2－クロロ－6－イソプロピルスルファニル－ピリジン（0.05 g、0.26 mmol）と製造例 2 2 5 で得られたエチル 5－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕ペンタノエート（0.098 g、0.25 mmol）を用いて実施例 2 9 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.068 g、65%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.20 (2H, t), 4.14 (3H, m), 2.40 (2H, t), 1.85 (4H, m), 1.47 (6H, d), 1.26 (3H, t)

【0 6 5 9】

工程 B：5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロピルスルファニル－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタン酸

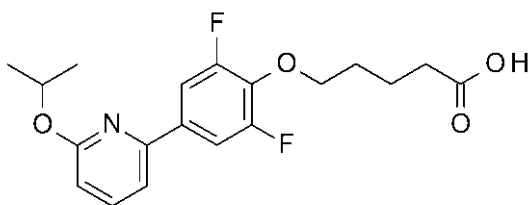
工程 A で得られたエチル 5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロピルスルファニル－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタノエート（0.068 g、0.16 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.046 g、73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.22 (2H, t), 4.14 (1H, m), 2.47 (2H, t), 1.87 (4H, m), 1.48 (6H, d)

【0 6 6 0】

実施例 2 3 8：5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロボキシ－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタン酸

【化 2 4 5】



工程 A：エチル 5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロボキシ－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタノエート

製造例 2 1 で得られた 2－クロロ－6－イソプロボキシ－ピリジン（0.039 g、0.22 mmol）と製造例 2 2 5 で得られたエチル 5－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕ペンタノエート（0.098 g、0.25 mmol）を用いて実施例 2 9 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.079 g、89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (3H, m), 7.19 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.45 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.40 (2H, t), 1.85 (4H, m), 1.40 (6H, d), 1.27 (3H, t)

【0 6 6 1】

工程 B：5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロボキシ－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタン酸

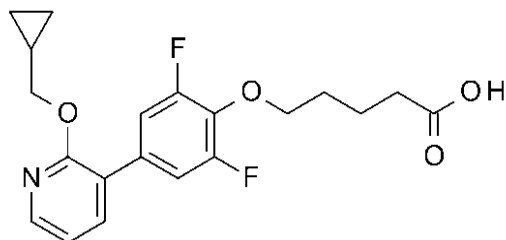
工程 A で得られたエチル 5－〔2，6－ジフルオロ－4－（6－イソプロボキシ－2－ピリジル）フェノキシ〕ペンタノエート（0.079 g、0.2 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.070 g、96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (3H, m), 7.19 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.44 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.47 (2H, t), 1.87 (4H, m), 1.40 (6H, d)

【0662】

実施例 239：5-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタン酸

【化246】



10

工程 A：エチル 5-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタノエート

製造例 40 で得られた 2-シクロプロピルメトキシ-3-ヨードピリジン (0.062 g、0.22 mmol) と製造例 225 で得られた エチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート (0.095 g、0.25 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.072 g、79%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.22 (2H, d), 4.19 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.40 (2H, t), 1.85 (4H, m), 1.26 (4H, m), 0.60 (2H, m), 0.35 (2H, m)

【0663】

工程 B：5-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタン酸

工程 A で得られた エチル 5-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-3-ピリジル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]ペンタノエート (0.072 g、0.18 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.067 g、99%) を得た。

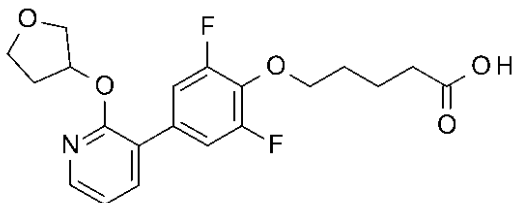
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.94 (1H, m), 4.21 (4H, m), 2.48 (2H, t), 1.88 (4H, m), 1.30 (1H, m), 0.60 (2H, m), 0.34 (2H, m)

【0664】

実施例 240：5-[2,6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ]ペンタン酸

【化247】



40

工程 A：エチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ]ペンタノエート

製造例 59 で得られた 3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリジン (0.066 g、0.22 mmol) と製造例 225 で得られた エチル 5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ペンタノエート (0.095 g、0.25 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.06 g、63%) を得

50

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.97 (1H, m), 5.63 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.14 (2H, q), 4.10 (1H, m), 3.93 (3H, m), 2.40 (2H, t), 2.25 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.85 (4H, m), 1.26 (3H, t)

【0665】

工程 B：5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ〕ペンタン酸

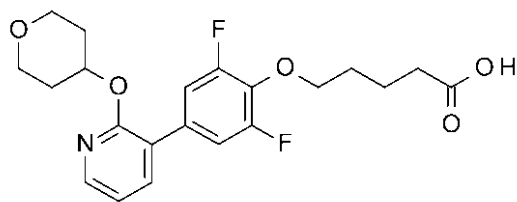
工程 A で得られたエチル 5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ〕ペンタノエート (0.06 g、0.14 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.055 g、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.98 (1H, m), 5.65 (1H, m), 4.21 (2H, t), 4.07 (1H, m), 3.93 (3H, m), 2.46 (2H, t), 2.25 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.86 (4H, m)

【0666】

実施例 241：5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ〕ペンタン酸

【化 248】



工程 A：エチル 5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ〕ペンタノエート

製造例 58 で得られた 3-ヨード-2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリジン (0.069 g、0.22 mmol) と製造例 225 で得られたエチル 5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕ペンタノエート (0.095 g、0.25 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.071 g、72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.37 (1H, m), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.91 (2H, m), 3.63 (2H, m), 2.41 (2H, t), 2.06 (2H, m), 1.85 (6H, m), 1.27 (3H, t)

【0667】

工程 B：5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ〕ペンタン酸

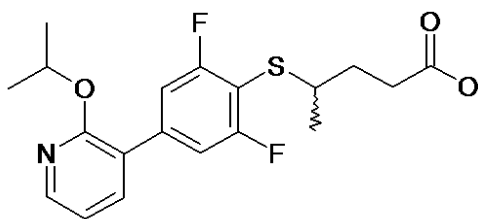
工程 A で得られたエチル 5-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-3-ピリジル)フェノキシ〕ペンタノエート (0.071 g、0.16 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.054 g、83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.38 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.90 (2H, m), 3.64 (2H, m), 2.47 (2H, t), 2.06 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.80 (2H, m)

【0668】

実施例 242：4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル〕ペンタン酸

【化 2 4 9】



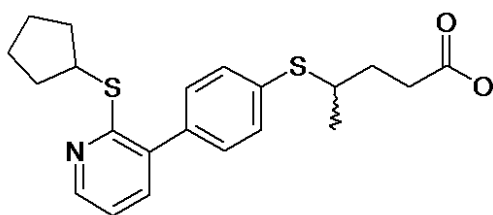
製造例 2 1 9 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル〕-ペンタン酸エチルエステル (0. 0 1 5 g、0. 0 4 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 0 0 8 g、5 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.21 (2H, d), 6.93 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.62 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.36 (6H, d), 1.31 (3H, d).

【0 6 6 9】

実施例 2 4 3 : 4-〔4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル〕-ペンタン酸

【化 2 5 0】



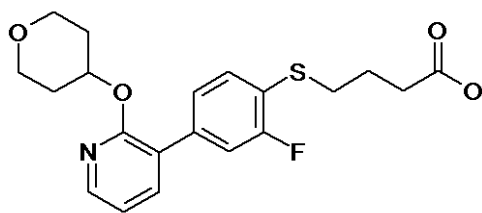
製造例 2 1 7 で得られた 4-〔4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル〕-ペンタン酸エチルエステル (0. 0 0 4 g、0. 0 1 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0. 0 0 2 g、5 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.42 (2H, d), 7.35 (3H, m), 7.02 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.17 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.69-1.51 (6H, m), 1.36 (3H, d).

【0 6 7 0】

実施例 2 4 4 : 4-2-フルオロ-4-〔2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル〕-フェニルスルファニル-酪酸

【化 2 5 1】



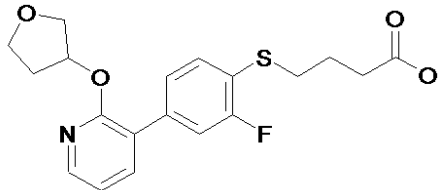
製造例 1 8 0 で得られた 4-〔2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル〕-酪酸エチルエステル (0. 0 5 g、0. 1 4 mmol) と製造例 5 8 で得られた 3-ヨード-2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリジン (0. 0 6 g、0. 2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0. 0 3 g、6 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.32 (2H, m), 6.96 (1H, m), 5.37 (1H, m), 3.88 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.02 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.08 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.80 (2H, m)

【0 6 7 1】

実施例 245 : 4-2-フルオロ-4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニルスルファニル-酪酸

【化 252】



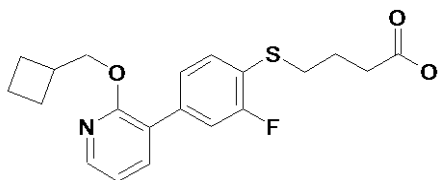
製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 59 で得られた 3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ピリジン (0.06 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.028 g、54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.29 (2H, m), 6.98 (1H, m), 5.66 (1H, m), 4.02 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.26 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.95 (2H, m)

【0672】

実施例 246 : 4-[4-(2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニルスルファニル]-酪酸

【化 253】



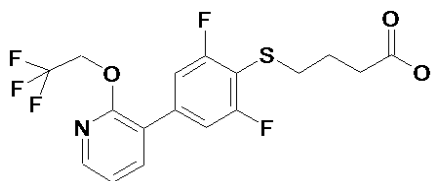
製造例 180 で得られた 4-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 61 で得られた 2-シクロブチルメトキシ-3-ヨード-ピリジン (0.06 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.03 g、60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.42-7.29 (3H, m), 6.96 (1H, m), 4.32 (2H, d), 3.01 (2H, t), 2.77 (1H, m), 2.56 (2H, t), 2.09 (2H, m), 2.01-1.83 (6H, m)

【0673】

実施例 247 : 4-2,6-ジフルオロ-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニルスルファニル-酪酸

【化 254】



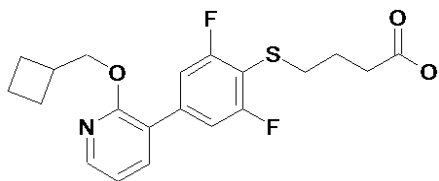
製造例 170 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.04 g、0.1 mmol) と製造例 220 で得られた 3-ヨード-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン (0.05 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.019 g、45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.16 (2H, d), 7.09 (1H, m), 4.82 (2H, q), 2.97 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.88 (2H, m)

【0674】

実施例 248 : 4- [4- (2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル) -2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -酪酸

【化255】



10

製造例 170 で得られた 4- [2,6-ジフルオロ-4- (4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸エチルエステル (0.04 g、0.1 mmol) と製造例 61 で得られた 2-シクロブチルメトキシ-3-ヨード-ピリジン (0.045 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.022 g、55%) を得た。

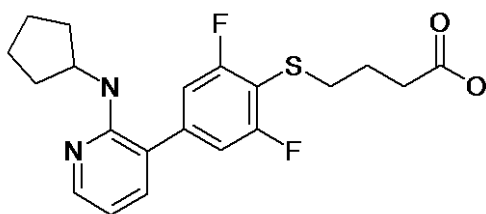
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.20 (2H, d), 6.96 (1H, m), 4.32 (2H, d), 2.95 (2H, t), 2.77 (1H, m), 2.54 (2H, t), 2.09 (2H, m), 2.01-1.83 (6H, m)

20

【0675】

実施例 249 : 4- [4- (2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-3-イル) -2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル] -酪酸

【化256】



30

製造例 170 で得られた 4- [2,6-ジフルオロ-4- (4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸エチルエステル (0.04 g、0.1 mmol) と製造例 64 で N-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン-2-アミン (0.045 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.02 g、49%) を得た。

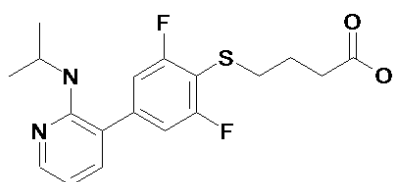
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.01 (2H, d), 6.63 (1H, m), 4.34 (1H, m), 2.99 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.07 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.35 (2H, m)

【0676】

40

実施例 250 : 4- [2,6-ジフルオロ-4- (2-イソプロピルアミノ-ピリジン-3-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸

【化257】



製造例 170 で得られた 4- [2,6-ジフルオロ-4- (4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルスルファニル] -酪酸エ

50

チルエステル (0.04 g、0.1 mmol) と製造例 66 で得られた 3-ヨード-N-イソプロピル-ピリジン-2-アミン (0.04 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.017 g、44%) を得た。

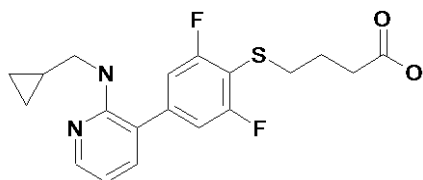
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.01 (2H, d), 6.62 (1H, m), 4.26 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.58 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.20 (6H, d)

【0677】

実施例 251: 4-4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル-酪酸

【化258】

10



製造例 170 で得られた 4-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-酪酸エチルエステル (0.04 g、0.1 mmol) と製造例 235 で得られたシクロプロピルメチル-(3-ヨード-ピリジン-2-イル)-アミン (0.043 g、0.15 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.013 g、31%) を得た。

20

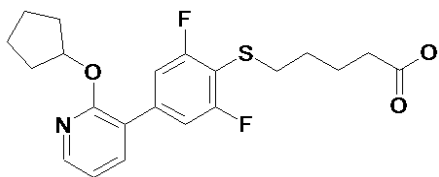
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.02 (2H, d), 6.65 (1H, m), 3.26 (2H, d), 3.00 (2H, t), 2.57 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.05 (1H, m), 0.50 (2H, m), 0.21 (2H, m).

【0678】

実施例 252: 5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2, 6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化259】

30



製造例 222 で得られた 5-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル (0.055 g、0.14 mmol) と製造例 38 で得られた 2-シクロペンチルオキシ-3-ヨード-ピリジン (0.06 g、0.21 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.029 g、51%) を得た。

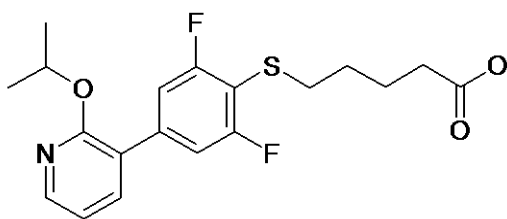
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.16 (2H, d), 6.92 (1H, m), 5.52 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.36 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.76 (6H, m), 1.64 (4H, m)

【0679】

実施例 253: 5-[2, 6-ジフルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化 2 6 0】



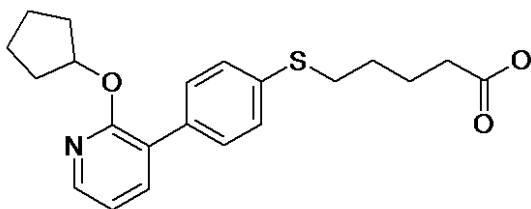
製造例 2 2 2 で得られた 5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル (0.05 g、0.12 mmol) と製造例 3 7 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン (0.05 g、0.19 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.023 g、48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.18 (2H, d), 6.92 (1H, m), 5.40 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.36 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.35 (6H, d)

【0 6 8 0】

実施例 2 5 4 : 5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化 2 6 1】



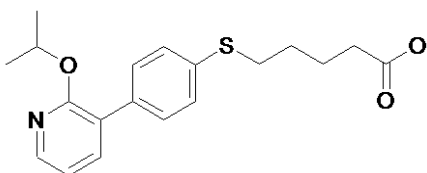
製造例 2 2 4 で得られた 5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 3 8 で得られた 2-シクロペントキシ-3-ヨード-ピリジン (0.06 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.026 g、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.47 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.49 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.37 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.82-1.65 (8H, m), 1.60 (2H, m)

【0 6 8 1】

実施例 2 5 5 : 5-[4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化 2 6 2】



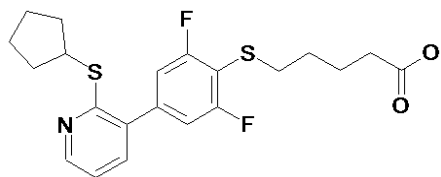
製造例 2 2 4 で得られた 5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル (0.05 g、0.14 mmol) と製造例 3 7 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン (0.054 g、0.2 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.026 g、55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.49 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.39 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.39 (2H, t), 1.82-1.69 (4H, m), 1.34 (6H, d)

【0682】

実施例256：5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化263】



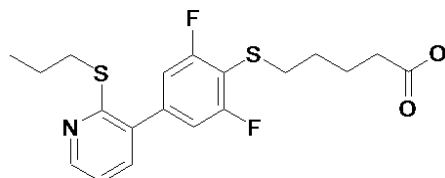
製造例222で得られた5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル(0.05g、0.12mmol)と製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨードピリジン(0.057g、0.19mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.014g、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.03 (3H, m), 4.09 (1H, m), 2.93 (2H, t), 2.37 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.79-1.52 (10H, m)

【0683】

実施例257：5-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化264】



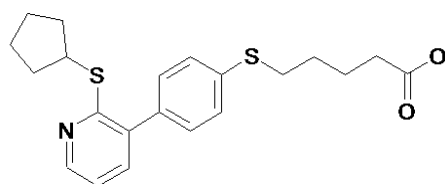
製造例222で得られた5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル(0.05g、0.12mmol)と製造例203で得られた3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン(0.052g、0.19mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.023g、46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.03 (3H, m), 3.15 (2H, t), 2.93 (2H, t), 2.37 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.02 (3H, t)

【0684】

実施例258：5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化265】



製造例224で得られた5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨードピリジン(0.062g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.029g、54%)を得た。

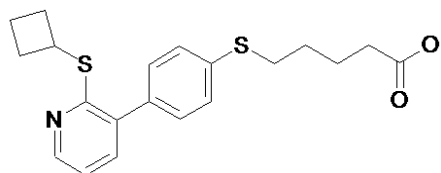
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.34 (5H, m), 7.01 (1H, m), 4.08 (1H, m), 2.98

(2H, t), 2.39 (2H, t), 2.18 (2H, m), 1.81-1.52 (10H, m)

【0685】

実施例259：5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化266】



10

製造例224で得られた5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル(0.05g、0.14mmol)と製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン(0.06g、0.2mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.03g、58%)を得た。

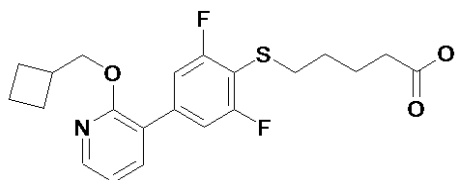
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, m), 7.35 (5H, m), 7.01 (1H, m), 4.42 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.48 (2H, m), 2.40 (2H, t), 2.02 (4H, m), 1.79 (4H, m)

【0686】

実施例260：5-[4-(2-シクロブチルメトキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペンタン酸

20

【化267】



製造例222で得られた5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル(0.05g、0.12mmol)と製造例61で得られた2-シクロブチルメトキシ-3-ヨード-ピリジン(0.054g、0.19mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.019g、38%)を得た。

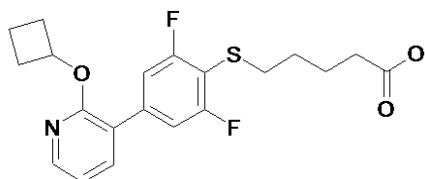
30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.20 (2H, d), 6.96 (1H, m), 4.33 (2H, d), 2.92 (2H, t), 2.77 (1H, m), 2.34 (2H, t), 2.09 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.78 (2H, m), 1.64 (2H, m)

【0687】

実施例261：5-[4-(2-シクロブトキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニルスルファニル]-ペンタン酸

【化268】



40

製造例222で得られた5-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ペンタン酸エチルエステル(0.05g、0.12mmol)と製造例200で得られた2-シクロブトキシ-3-ヨード-ピリジン(0.052g、0.19mmol)を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物(0.019g、38%)を得た。

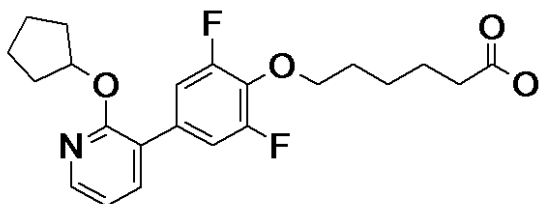
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.21 (2H, d), 6.94 (1H, m), 5.27 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.47 (2H, m), 2.36 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.80 (3H, m), 1.65 (3H, m)

【0688】

実施例 262: 6-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ヘキサン酸

【化269】



10

6-ブロモヘキサン酸エチルエステル (46 mg、0.21 mmol) と製造例 55 で得られた 4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノール (50 mg、0.17 mmol) を用いて実施例 232 の工程 A 及び B の方法と同様に反応して、表題化合物 (43 mg、62%) を得た。

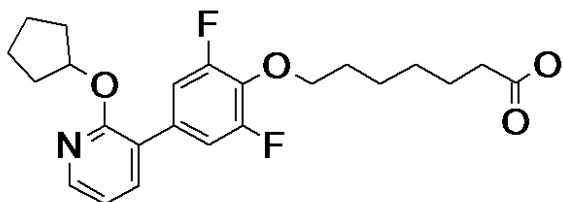
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.19 (2H, t), 2.41 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.83 (4H, m), 1.74 (4H, m), 1.57 (4H, m)

20

【0689】

実施例 263: 7-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-ヘプタン酸

【化270】



30

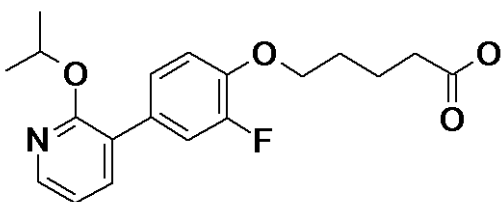
7-ブロモヘプタン酸エチルエステル (49 mg、0.21 mmol) と製造例 55 で得られた 4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノール (50 mg、0.17 mmol) を用いて製造例 2 の工程 C の方法と同様に反応して、表題化合物 (45 mg、59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.91 (1H, m), 5.52 (1H, m), 4.18 (2H, t), 2.39 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.85-1.40 (14H, m)

【0690】

実施例 264: 5-[2-フルオロ-4-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸

【化271】



40

製造例 37 で得られた 3-ヨード-2-イソプロポキシ-ピリジン (0.030 g、0.11 mmol) と製造例 147 で得られた 5-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル (0.042 g、0.11 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び

50

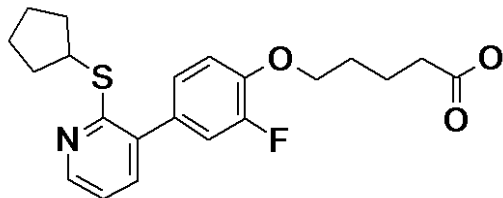
Bと同様の方法で反応して、表題化合物（0.023 g、58%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.25 (1H, d), 6.97 (1H, t), 6.90 (1H, m), 5.40 (1H, m), 4.10 (2H, t), 2.49 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.43 (6H, d)

【0691】

実施例265：5-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化272】



10

製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン（0.030 g、0.10 mmol）と製造例147で得られた5-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル（0.036 g、0.10 mmol）を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で反応して、表題化合物（0.026 g、68%）を得た。

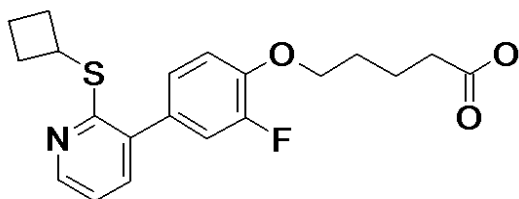
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.01 (2H, m), 4.10 (3H, m), 2.49 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.91 (4H, m), 1.75-1.50 (6H, m)

20

【0692】

実施例266：5-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化273】



30

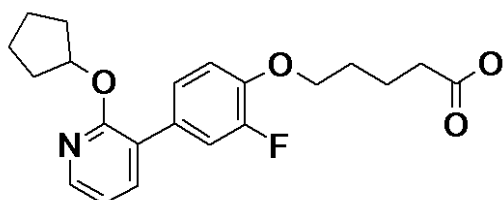
製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン（0.030 g、0.10 mmol）と製造例147で得られた5-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル（0.038 g、0.10 mmol）を用いて実施例1の工程A及びBと同様の方法で反応して、表題化合物（0.024 g、62%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.02 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.11 (2H, t), 2.50 (4H, m), 2.04 (4H, m), 1.92 (4H, m)

【0693】

実施例267：5-[4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェノキシ]-ペンタン酸

【化274】



製造例38で得られた2-シクロペンチル-3-ヨード-ピリジン（0.030 g、

50

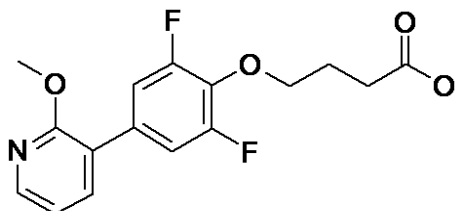
0.10 mmol) と製造例 147 で得られた 5-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-ペンタン酸エチルエステル(0.038 g、0.10 mmol)を用いて実施例 1 と同様の方法で反応して、表題化合物(0.026 g、67%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.96 (1H, t), 6.90 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.10 (2H, t), 2.49 (2H, t), 2.00-1.60 (12H, m)

【0694】

実施例 268: 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェノキシ]-酪酸

【化275】



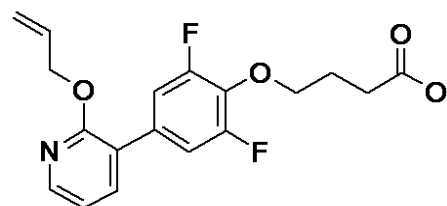
メタノール(26 mg、0.80 mmol)と製造例 56 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]酪酸(50 mg、0.16 mmol)を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物(35 mg、67%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.98 (1H, m), 4.24 (2H, t), 3.98 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m)

【0695】

実施例 269: 4-[4-(2-アリルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

【化276】



プロパー-2-エン-1-オール(47 mg、0.80 mmol)と製造例 56 で得られた 4-[2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-ピリジル)フェノキシ]酪酸(50 mg、0.16 mmol)を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物(7 mg、12%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.98 (1H, m), 6.09 (1H, m), 5.36 (1H, m), 5.24 (1H, m), 4.91 (2H, m), 4.24 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m)

【0696】

実施例 270: 4-[4-(2-ブチ-2-イニルオキシ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酪酸

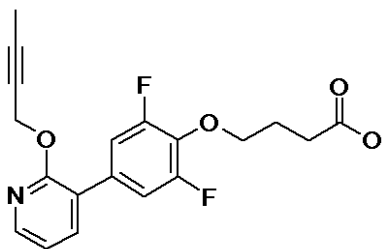
10

20

30

40

【化 2 7 7】



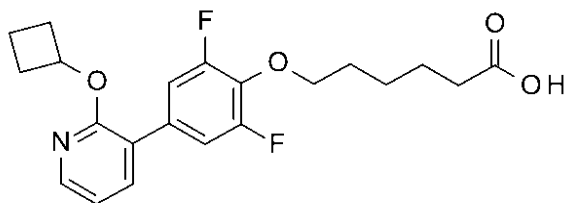
ブター-2-イン-1-オール（47 mg、0.80 mmol）と製造例 56 で得られた 4-〔2, 6-ジフルオロ-4-（2-フルオロ-3-ピリジル）フェノキシ〕酪酸（50 mg、0.16 mmol）を用いて製造例 37 の方法と同様に反応して、表題化合物（35 mg、60%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.00 (1H, m), 5.00 (2H, m), 4.24 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.85 (3H, t)

【0 6 9 7】

実施例 271：6-〔4-〔2-（シクロブトキシ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ヘキサン酸

【化 2 7 8】



工程 A：エチル 6-〔4-〔2-（シクロブトキシ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノエート

製造例 200 で得られた 2-シクロブトキシ-3-ヨードピリジン（0.072 g、0.26 mmol）と製造例 146 で得られたエチル 6-〔2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕ヘキサノエート（0.11 g、0.27 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.064 g、59%）を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.20 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.28 (1H, m), 4.15 (4H, m), 2.49 (2H, m), 2.44 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.82 (3H, m), 1.72 (3H, m), 1.55 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0 6 9 8】

工程 B：6-〔4-〔2-（シクロブトキシ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ヘキサン酸

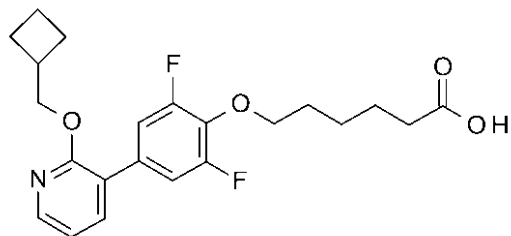
工程 A で得られたエチル 6-〔4-〔2-（シクロブトキシ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノエート（0.064 g、0.15 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.058 g、97%）を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.27 (1H, m), 4.18 (2H, t), 2.48 (2H, m), 1.41 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.83 (3H, m), 1.71 (3H, m), 1.59 (2H, m),

【0 6 9 9】

実施例 272：6-〔4-〔2-（シクロブチルメトキシ）-3-ピリジル〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ〕ヘキサン酸

【化 279】



工程 A：エチル 6－〔4－〔2－（シクロブチルメトキシ）－3－ピリジル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノエート

10

製造例 61 で得られた 2－シクロブチルメトキシ－3－ヨードピリジン（0.076 g、0.26 mmol）と製造例 146 で得られたエチル 6－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕ヘキサノエート（0.11 g、0.27 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.058 g、97%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.32 (2H, d), 4.15 (4H, m), 2.80 (1H, m), 2.34 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.92 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.26 (3H, t)

【0700】

工程 B：6－〔4－〔2－（シクロブチルメトキシ）－3－ピリジル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノ酸

20

工程 A で得られたエチル 6－〔4－〔2－（シクロブチルメトキシ）－3－ピリジル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノエート（0.064 g、0.15 mmol）を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物（0.067 g、99%）を得た。

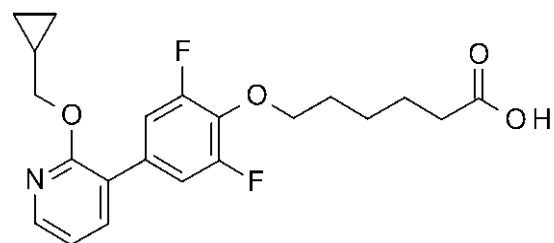
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.32 (2H, d), 4.17 (2H, t), 2.78 (1H, m), 2.41 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.88 (3H, m), 1.82 (2H, m), 1.73 (2H, m)

【0701】

実施例 273：6－〔4－〔2－（シクロプロピルメトキシ）－3－ピリジル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノ酸

30

【化 280】



工程 A：エチル 6－〔4－〔2－（シクロプロピルメトキシ）－3－ピリジル〕－2，6－ジフルオロフェノキシ〕ヘキサノエート

40

製造例 40 で得られた 2－シクロプロピルメトキシ－3－ヨードピリジン（0.072 g、0.26 mmol）と製造例 146 で得られたエチル 6－〔2，6－ジフルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ〕ヘキサノエート（0.11 g、0.27 mmol）を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物（0.075 g、69%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.23 (2H, m), 6.94 (1H, m), 4.22 (2H, d), 4.15 (4H, m), 2.34 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.26 (4H, m), 0.60 (2H, m), 0.35 (2H, m)

50

【0702】

工程B：6-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサン酸

工程Aで得られたエチル6-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-3-ピリジル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサノエート(0.075g、0.18mmol)を用いてを実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.049g、69%)を得た。

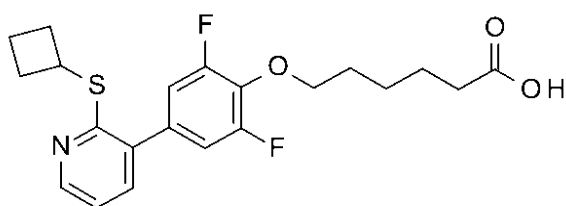
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.22 (2H, d), 4.18 (2H, t), 2.41 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.31 (1H, m), 0.60 (2H, m), 0.35 (2H, m)

10

【0703】

実施例274：6-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサン酸

【化281】



20

工程A：エチル6-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサノエート

製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨードピリジン(0.076g、0.26mmol)と製造例146で得られたエチル6-[2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ヘキサノエート(0.11g、0.27mmol)を用いて実施例28の工程Aと同様の方法で反応して、表題化合物(0.067g、59%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.95 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.52 (2H, m), 2.35 (2H, t), 2.06 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.26 (3H, t)

30

【0704】

工程B：6-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサン酸

工程Aで得られたエチル6-[4-(2-シクロブチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサノエート(0.067g、0.15mmol)を用いて実施例1の工程Bと同様の方法で反応して、表題化合物(0.057g、91%)を得た。

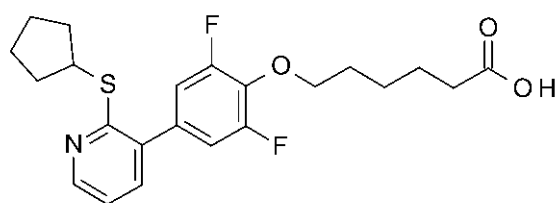
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.99 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.19 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.05 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.58 (2H, m)

40

【0705】

実施例275：6-[4-(2-シクロペンチルスルファニル-3-ピリジル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]ヘキサン酸

【化282】



50

工程 A：エチル 6－[4－(2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル)－2，6－ジフルオロフェノキシ]ヘキサノエート

製造例 39 で得られた 2－シクロペンチルスルファニル－3－ヨードピリジン (0.079 g、0.26 mmol) と製造例 146 で得られたエチル 6－[2，6－ジフルオロ－4－(4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル)フェノキシ]ヘキサノエート (0.11 g、0.27 mmol) を用いて実施例 28 の工程 A と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.080 g、68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.98 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.13 (3H, m), 2.34 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.59 (4H, m), 1.26 (3H, t)

10

【0706】

工程 B：6－[4－(2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル)－2，6－ジフルオロフェノキシ]ヘキサン酸

工程 A で得られたエチル 6－[4－(2－シクロペンチルスルファニル－3－ピリジル)－2，6－ジフルオロフェノキシ]ヘキサノエート (0.080 g、0.17 mmol) を用いて実施例 1 の工程 B と同様の方法で反応して、表題化合物 (0.067 g、89%) を得た。

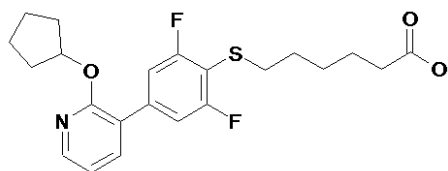
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.98 (2H, m), 4.19 (2H, t), 4.10 (1H, m), 2.41 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.73 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.56 (4H, m)

20

【0707】

実施例 276：6－[4－(2－シクロペンチルオキシピリジン－3－イル)－2，6－ジフルオロフェニルスルファニル]ヘキサン酸

【化283】



製造例 237 で得られた 6－[2，6－ジフルオロ－4－(4，4，5，5－テトラメチル－[1，3，2]ジオキサボロラン－2－イル)フェニルスルファニル]ヘキサン酸エチルエステル (0.05 g、0.12 mmol) と製造例 38 で得られた 2－シクロペンチルオキシ－3－ヨードピリジン (0.052 g、0.18 mmol) を用いて実施例 1 の工程 A 及び工程 B と同様の方法で順に反応して、表題化合物 (0.029 g、58%) を得た。

30

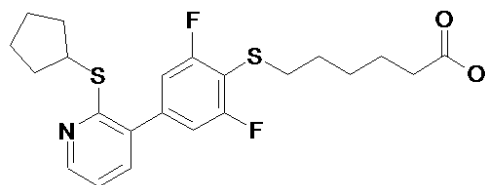
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.16 (2H, d), 6.92 (1H, m), 5.52 (1H, m), 2.90 (2H, t), 2.33 (2H, t), 1.94 (2H, m), 1.82-1.71 (4H, m), 1.63 (6H, m), 1.48 (2H, m).

【0708】

実施例 277：6－[4－(2－シクロペンチルスルファニル－ピリジン－3－イル)－2，6－ジフルオロフェニルスルファニル]ヘキサン酸

40

【化284】



製造例 237 で得られた 6－[2，6－ジフルオロ－4－(4，4，5，5－テトラメチル－[1，3，2]ジオキサボロラン－2－イル)フェニルスルファニル]ヘキサ

50

ン酸エチルエステル（0.05 g、0.12 mmol）と製造例39で得られた2-シクロペンチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン（0.055 g、0.18 mmol）を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.032 g、60%）を得た。

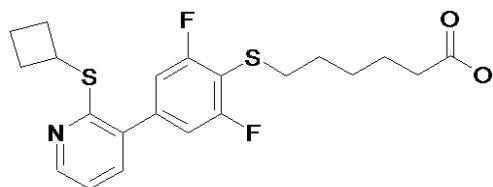
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.02 (3H, m), 4.08 (1H, m), 2.91 (2H, t), 2.34 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.78-1.48 (12H, m).

【0709】

実施例278：6-[4-(2-シクロブチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ-フェニルスルファニル]-ヘキサン酸

【化285】

10



製造例237で得られた6-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ヘキサン酸エチルエステル（0.05 g、0.12 mmol）と製造例44で得られた2-シクロブチルスルファニル-3-ヨード-ピリジン（0.053 g、0.18 mmol）を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.029 g、56%）を得た。

20

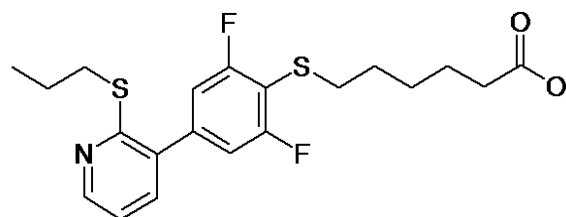
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.02 (3H, m), 4.42 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.49 (2H, m), 2.35 (2H, t), 2.03 (4H, m), 1.63 (4H, m), 1.49 (2H, m).

【0710】

実施例279：6-[2,6-ジフルオロ-4-(2-プロピルスルファニル-ピリジン-3-イル)-フェニルスルファニル]-ヘキサン酸

【化286】

30



製造例237で得られた6-[2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルスルファニル]-ヘキサン酸エチルエステル（0.05 g、0.12 mmol）と製造例203で得られた3-ヨード-2-プロピルスルファニル-ピリジン（0.05 g、0.18 mmol）を用いて実施例1の工程A及び工程Bと同様の方法で順に反応して、表題化合物（0.027 g、55%）を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.03 (3H, m), 3.14 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.34 (2H, t), 1.69-1.62 (6H, m), 1.49 (2H, m), 1.02 (3H, t).

【0711】

実験例1：GPR120アゴニストの活性測定（細胞ベースアッセイ）

Ga16とhGPR120を発現するCHO-K1細胞を、96-ウェルプレートの各ウェルに100 μL の培養液中、 3×10^4 細胞になるように添加した後、5% CO_2 、37℃恒温培養器で18時間培養した。2% DMSOを含むカルシウム5 daye（Molecular Devices）溶液を各ウェルに100 μL ずつ処理し、5% CO_2 、37℃恒温培養器で1時間培養した。濃度別に希釈したGPR120アゴニストを、96ウェルプレート中0.5% DMSOの最終濃度になるように用意した。Plexstat

50

i o n I I を用いてアゴニスト化合物を各ウェル 50 μ L ずつ処理しながら E x 4 8 5 n m、E m 5 2 5 n m で蛍光を測定した。

各濃度別に希釈された G P R 1 2 0 アゴニストにより増加する蛍光量は 1 % の D M S O のみを処理して示される蛍光に対する相対的な % 値として換算した。E C ₅₀ はアゴニスト処理により増大する最大蛍光の 50 % を示すアゴニスト濃度である。前記測定値の計算は統計ソフトウェア (P r i z m) を用いて行った。

前記実験により得られた実施例化合物のアゴニスト活性を E C ₅₀ (μ M) 単位で下記表 1、2 に示した。活性は次の基準に基づいて表示した：

A = > 20 μ M、B = 20 ~ 2 μ M、C = 2 ~ 0.2 μ M、D = < 0.2 μ M

下記表に示されるように、本発明に係る新規化合物は、G P R 1 2 0 アゴニスト活性 (E C ₅₀) が 0.2 μ M より低く、非常に優れた効果を示した。

【表 1】

実施例	EC ₅₀	実施例	EC ₅₀	実施例	EC ₅₀	実施例	EC ₅₀
1	C	2	D	3	D	4	C
5	C	6	D	7	B	8	A
9	0.097	10	D	11	0.050	12	D
13	C	14	C	15	C	16	C
17	C	18	0.144	19	0.040	20	D
21	D	22	0.030	23	D	24	D
25	D	26	D	27	D	28	D
29	D	30	A	31	C	32	A
33	C	34	0.253	35	C	36	C
37	D	38	C	39	D	40	0.085
41	C	42	1.421	43	C	44	D
45	0.057	46	C	47	D	48	D
49	C	50	0.031	51	D	52	C
53	D	54	D	55	D	56	C
57	C	58	C	59	D	60	D
61	C	62	C	63	B	64	D
65	D	66	0.088	67	C	68	C
69	0.147	70	0.036	71	B	72	C
73	C	74	C	75	C	76	C
77	A	78	C	79	D	80	D
81	D	82	D	83	C	84	0.043
85	C	86	C	87	C	88	C
89	D	90	D	91	D	92	D
93	0.064	94	C	95	C	96	D
97	D	98	C	99	D	100	D
101	D	102	D	103	D	104	D

105	D	106	B	107	C	108	D
109	C	110	A	111	A	112	A
113	0.281	114	D	115	0.052	116	D
117	0.029	118	D	119	0.019	120	0.028
121	D	122	D	123	D	124	C
125	D	126	D	127	D	128	D
129	C	130	D	131	C	132	D
133	C	134	D	135	0.348	136	D
137	D	138	D	139	D	140	D
141	D	142	D	143	C	144	D
145	D	146	D	147	D	148	D
149	D	150	0.043	151	0.043	152	D
153	D	154	D	155	D	156	D
157	0.037	158	D	159	D	160	D
161	D	162	D	163	D	164	D
165	D	166	D	167	0.034	168	D
169	D	170	D	171	D	172	D
173	C	174	C	175	D	176	D
177	C	178	0.066	179	C	180	C
181	C	182	0.208	183	C	184	C
185	D	186	D	187	D	188	D
189	C	190	D	191	D	192	B
193	C	194	A	195	C	196	D
197	C	198	D	199	D	200	C
201	D	202	D	203	A	204	D

10

20

30

205	C	206	D	207	D	208	D
209	D	210	D	211	0.024	212	A
213	D	214	D	215	C	216	A
217	B	218	A	219	0.335	220	C
221	A	222	B	223	1.99	224	0.018
225	C	226	A	227	B	228	D
229	D	230	D	231	C	232	D
233	D	234	D	235	D	236	D
237	D	238	D	239	D	240	C
241	C	242	D	243	D	244	C
245	C	246	D	247	D	248	D
249	D	250	C	251	C	252	D
253	C	254	D	255	C	256	0.052
257	D	258	D	259	D	260	D
261	D	262	D	263	B	264	C
265	D	266	D	267	D	268	C
269	C	270	B	271	C	272	D
273	C	274	D	275	C	276	C
277	C	278	C	279	C		

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2014/005688
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 213/30(2006.01)i, A61K 31/4412(2006.01)i, A61P 3/00(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 213/30; C07D 213/64; C07D 231/56; A61K 31/427; A61K 31/428; C07D 417/10; C07D 401/12; A61K 31/4412; A61P 3/00; A61P 29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), GOOGLE & Keywords: GPR120 agonist, biaryl, pyridyl, phenyl, PPAR		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011-159297 A1 (METABOLEX, INC.) 22 December 2011 See the whole document.	1-6
A	WO 2010-104195 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 September 2010 See the whole document.	1-6
A	US 2010-0022592 A1 (ROBERT EPPLE et al.) 28 January 2010 See the whole document.	1-6
A	TAKAYOSHI SUZUKI et al., 'Identification of G protein-coupled receptor 120-selective agonists derived from PPAR-gamma agonists', J. Med. Chem., 2008, Vol.51, pp.7640-7644. See the whole document.	1-6
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 September 2014 (30.09.2014)		Date of mailing of the international search report 30 September 2014 (30.09.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer HAN, Jung Hee Telephone No. +82-42-481-5604 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/005688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011-159297 A1	22/12/2011	CA 2801182 A1 EP 2582674 A1 JP 2013-528647 A	22/12/2011 24/04/2013 11/07/2013
WO 2010-104195 A1	16/09/2010	AU 2010-221980 A1 AU 2010-221980 A1 CA 2754688 A1 EP 2406248 A1 EP 2406248 A4 EP 2406248 B1 JP 05-580834 B2 JP 2012-520240 A US 2011-0312976 A1 US 8362052 B2	16/09/2010 13/10/2011 16/09/2010 18/01/2012 31/10/2012 25/12/2013 27/08/2014 06/09/2012 22/12/2011 29/01/2013
US 2010-0022592 A1	28/01/2010	AU 2008-218950 A1 BR PI0807637A2 CA 2677705 A1 CN 101663298 A EA 200901098A1 EP 2121675 A1 JP 2010-519258 A JP 2010-519258 T KR 10-2009-0113382 A MX 2009008921 A WO 2008-103500 A1	28/08/2008 03/06/2014 28/08/2008 03/03/2010 30/04/2010 25/11/2009 03/06/2010 03/06/2010 30/10/2009 28/08/2009 28/08/2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D	213/64 (2006.01)	C 0 7 D	213/64	4 H 0 4 9
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	295/096 (2006.01)	C 0 7 D	295/096	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4418 (2006.01)	A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4433 (2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/443 (2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 K	31/196 (2006.01)	A 6 1 K	31/196	
A 6 1 K	31/402 (2006.01)	A 6 1 K	31/402	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/4427 (2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K	31/695 (2006.01)	A 6 1 K	31/695	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 C	217/80 (2006.01)	C 0 7 C	217/80	
C 0 7 C	323/52 (2006.01)	C 0 7 C	323/52	
C 0 7 C	323/53 (2006.01)	C 0 7 C	323/53	
C 0 7 F	7/18 (2006.01)	C 0 7 F	7/18	T

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ

(72)発明者 キム・ヨングァン
大韓民国 3 0 5 - 7 3 8 テジョン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシ
ーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

(72)発明者 バク・サンユン
大韓民国 3 0 5 - 7 3 8 テジョン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシ
ーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

(72)発明者 チュ・ヒョヌ
大韓民国 3 0 5 - 7 3 8 テジョン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシ
ーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

(72)発明者 チェ・ウンシル

大韓民国 3 0 5－7 3 8 テジョン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンス・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA07 BA08 BA13 BA16 BA21 BA42
BA47 BA52 BB02 BB03 BB04 BB07 BB08 BB10 BB11 CA01
CA02 CA08 CA13 CA17 CA21 CA25 CA42 CB02 CB03 CB11
DA01 EA01 FA03 FA31
4C063 AA01 BB02 BB08 BB09 CC12 CC22 CC51 CC72 CC73 CC75
CC78 DD01 DD03 DD04 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 BC36 BC50 BC67 BC73
DA44 GA02 GA07 GA08 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA70
ZA75 ZA97 ZB11 ZC35 ZC41
4C206 AA01 AA02 AA03 DA28 FA31 JA34 KA01 KA17 MA01 MA04
NA14 ZA70 ZA75 ZA97 ZB11 ZC35 ZC41
4H006 AA01 AA03 AB20 AB27 BJ20 BJ50 BM30 BM71 BM72 BP30
BP50 BP60 BS10 BU32 BU34 BU42 BU46 TA04 TB41 TB72
4H049 VN01 VP01 VQ59 VR23 VR41 VU06 VW02