

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6422974号  
(P6422974)

(45) 発行日 平成30年11月14日 (2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日 (2018.10.26)

(51) Int. Cl.

F I

|                       |                  |                |       |
|-----------------------|------------------|----------------|-------|
| <b>C O 7 C 235/52</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 235/52 | C S P |
| <b>C O 7 C 255/54</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 255/54 |       |
| <b>C O 7 C 231/12</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 231/12 |       |
| <b>C O 7 C 253/30</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 253/30 |       |
| <b>C O 7 D 213/81</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 D 213/81 |       |

請求項の数 22 (全 126 頁) 最終頁に続く

|               |                               |           |                     |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2016-535530 (P2016-535530)  | (73) 特許権者 | 000002934           |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年8月20日 (2014.8.20)        |           | 武田薬品工業株式会社          |
| (65) 公表番号     | 特表2016-528274 (P2016-528274A) |           | 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 |
| (43) 公表日      | 平成28年9月15日 (2016.9.15)        | (74) 代理人  | 100080791           |
| (86) 国際出願番号   | PCT/GB2014/052558             |           | 弁理士 高島 一            |
| (87) 国際公開番号   | W02015/025164                 | (74) 代理人  | 100125070           |
| (87) 国際公開日    | 平成27年2月26日 (2015.2.26)        |           | 弁理士 土井 京子           |
| 審査請求日         | 平成29年8月1日 (2017.8.1)          | (74) 代理人  | 100136629           |
| (31) 優先権主張番号  | 1314926.5                     |           | 弁理士 鎌田 光宜           |
| (32) 優先日      | 平成25年8月20日 (2013.8.20)        | (74) 代理人  | 100121212           |
| (33) 優先権主張国   | 英国 (GB)                       |           | 弁理士 田村 弥栄子          |
|               |                               | (74) 代理人  | 100117743           |
|               |                               |           | 弁理士 村田 美由紀          |
|               |                               | (74) 代理人  | 100163658           |
|               |                               |           | 弁理士 小池 順造           |

最終頁に続く

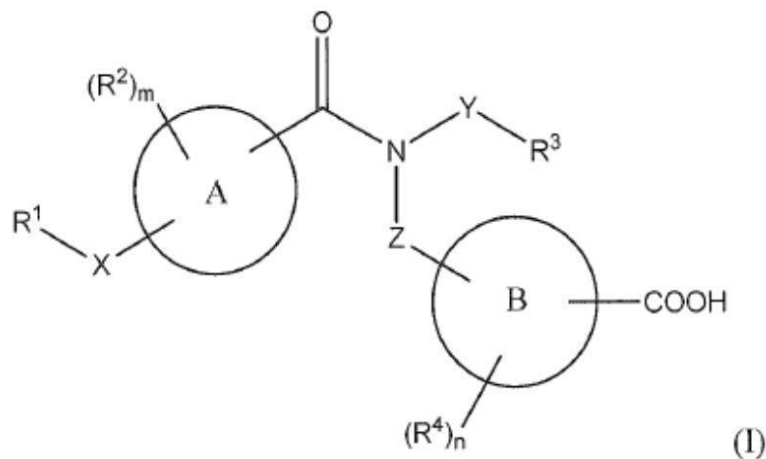
(54) 【発明の名称】 リゾホスファチジン酸受容体拮抗薬としてのアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物、

【化1】



10

(式中、

R<sup>1</sup> は、それぞれ独立して (i) ハロゲン、(ii) シアノ、(iii) C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ア

20

ルコキシ、および ( i v )  $C_1 \sim C_2$  アルキル基 ( 該アルキル基は、少なくとも 1 つのハロゲン原子により任意に置換されてもよい ) から選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換されているフェニル基を示し、

X は、酸素原子または  $-CH_2O-$  を示し、

m は、0、1、または 2 であり、

各  $R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、またはヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または  $NR^{15}R^{16}$  基を示し、

Y は、 $R^9$  と  $R^{10}$  がそれぞれ独立して水素原子またはメチル基を示す  $CR^9R^{10}$  を示し、

10

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、または飽和または不飽和の 3 ~ 10 員環系 ( 該環系は窒素、酸素、硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含んでいてもよい ) を示し、前記基は、それぞれ任意で、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_5 \sim C_6$  アリールオキシ、 $C_5 \sim C_6$  アリール  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および飽和または不飽和の 3 ~ 10 員環系 ( 該環系は、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環系自体は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、および  $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基により任意に置換されている ) からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基により任意で置換されており、

20

Z は、 $CR^{11}R^{12}$  ( $R^{11}$  と  $R^{12}$  は、それぞれ独立して水素原子またはメチル基を示すが、両方同時にメチル基を示せない) を示し、

n は 0、1、または 2 であり、

30

各  $R^4$  は、それぞれ独立してハロゲン原子かヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または  $NR^{18}R^{19}$  基を示し、

$R^{13}$  と  $R^{14}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは  $R^{13}$  と  $R^{14}$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{15}$  と  $R^{16}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは  $R^{15}$  と  $R^{16}$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{18}$  と  $R^{19}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは  $R^{18}$  と  $R^{19}$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

40

環 A および B は、それぞれ独立して飽和または不飽和の 5 ~ 10 員の環系 ( 窒素、酸素 および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を有してもよい ) を示す)

または、その薬理学的に許容可能な塩。

#### 【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、m は 0、または m は 1 もしくは 2 であって、 $R^2$  がそれぞれ独立してハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示す前記化合物。

#### 【請求項 3】

50

請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、Y が  $\text{CH}_2$  を示す前記化合物。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 の何れか 1 項に記載の化合物であって、 $\text{R}^3$  が請求項 1 に定義する 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基を示す前記化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ないし 3 の何れか 1 項に記載の化合物であって、 $\text{R}^3$  が請求項 1 に定義する 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい飽和または不飽和の 3 ～ 6 員のヒドロカルビル環系を示す前記化合物。

【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の化合物であって、前記置換基が、フッ素、塩素、ヒドロキシル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルキル、および飽和または不飽和の 3、4、5 または 6 員の環系であって、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、前記環系自体はハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルキル、および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルコキシから選択された少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい環系から選択されるものである前記化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 の何れか 1 項に記載の化合物であって、Z が  $\text{CH}_2$  を示す前記化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 の何れか 1 項に記載の化合物であって、n が 0 または n が 1 であって、 $\text{R}^4$  がハロゲン原子または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ基を示す前記化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 8 の何れか 1 項に記載の化合物であって、環 A および B が、それぞれ独立してシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフラニル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、オキサゾリル、チアジアゾリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンジミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニルから選択される前記化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 8 の何れか 1 項に記載の化合物であって、環 A および B がそれぞれフェニルを示す前記化合物。

【請求項 11】

下記からなる群から選択される化合物：

4 - ( (N - エチル - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - イソブチルベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

10

20

30

40

50

- 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル ) メチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 - シクロブチルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( トランス - 2 - フェニルシクロプロピル ) メチル ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸、
- ( S ) - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- ( R ) - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - フェニルブチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - シアノフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - イソブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

10

20

30

40

50

- 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 3 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、
- トランス - 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) - メチル ) 安息香酸、

10

20

30

40

50

シス - 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

トランス - 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

2 - フルオロ - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( o - トリルオキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - エチル - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - エチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ )

10

20

30

40

50

シ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、および

それらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸である請求項 1 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸またはその薬学的に許容可能な塩である請求項 1 1 に記載の化合物

。

【請求項 1 4】

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸である請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸またはその薬学的に許容可能な塩である請求項 1 1 に記載の化合物

20

。

【請求項 1 6】

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸である請求項 1 1 に記載の化合物。

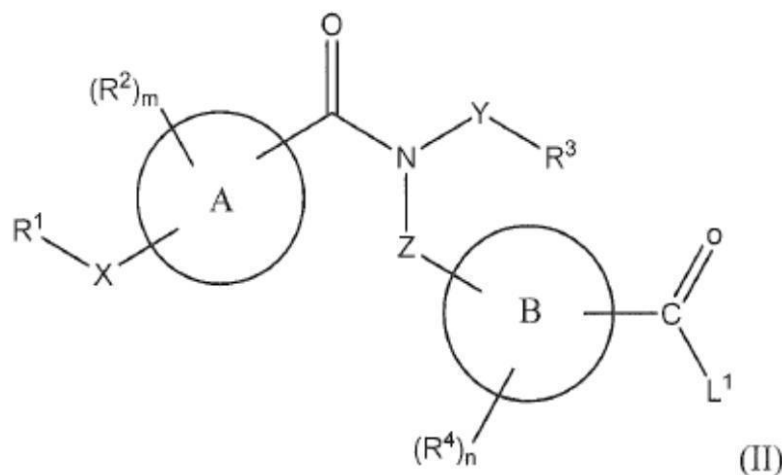
【請求項 1 7】

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸またはその薬学的に許容可能な塩である請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の製造方法であって、好適な塩基の存在下において、式 ( I I ) の化合物の加水分解を含み、

【化 2】



40

式中

L<sup>1</sup> は、脱離基であり、R<sup>1</sup>、X、m、R<sup>2</sup>、Y、R<sup>3</sup>、Z、n、R<sup>4</sup>、A、および B は式 ( I ) で定義されたものと同様であり、

50

前記加水分解後に任意で、  
・薬学的に許容可能な塩を形成すること、  
を含む、前記製造方法。

【請求項 19】

請求項 1 ないし 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体、そして任意で 1 つ以上の他の治療剤と共に含む薬学的組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ないし 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、発症または病状が LPAR5 活性に関連している疾病の治療用医薬であって、該疾病が線維症、肝臓疾患、アテローム性動脈硬化症、炎症性疾患、胃腸疾患および疼痛性障害から選択される医薬。

10

【請求項 21】

請求項 1 ないし 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、発症または病状が LPAR1 活性に関連している疾病の治療用医薬であって、該疾病が線維症、肝臓疾患、アテローム性動脈硬化症、炎症性疾患、胃腸疾患および疼痛性障害から選択される医薬。

【請求項 22】

請求項 1 ないし 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、線維症、肝臓疾患、アテローム性動脈硬化症、炎症性疾患、胃腸疾患または疼痛性障害の治療用医薬。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミド誘導体、その製造方法、それを含んだ薬剤組成物、および治療における、特にリゾホスファチジン酸受容体拮抗薬としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

リゾホスファチジン酸 (LPA) は、G タンパク質と結合した膜透過 LPA 受容体と相互作用して、増殖、分化、生存、移動、接着、侵入、形態形成を含む基本的な細胞機能に影響を及ぼす生物活性脂質メディエータである。生理学的濃度の LPA の効果は 6 つの高親和性同種 LPA 受容体 (LPA1 ~ 6) により仲介され、その他にも少なくとも 3 つの推定 LPA 受容体が該効果を仲介している可能性がある。全ての公知の LPA 受容体は、組織の分布と下流シグナル経路が異なるタイプ 1 ロドプシン状 G タンパク質結合受容体 (GPCR) である。

30

【0003】

LPAR1 は、最初に特定された高親和性 LPA 受容体である。LPAR2 および 3 と共に、LPAR1 は、内皮分化遺伝子 (EDG) LPA 受容体の 1 つである。LPAR1 遺伝子は、成体マウスに広範囲に渡って発現しており、脳、子宮、睾丸、肺、小腸、心臓、胃、腎臓、脾臓、胸腺、胎盤、骨格筋での存在が示されている。ヒトにも広範囲に発現している。LPAR1 は G<sub>i/o</sub>、G<sub>q/11</sub> および G<sub>12/13</sub> という G タンパク質と結合し、これらを活性化して、様々な細胞応答を誘発する。機能的 LPA1 受容体対立遺伝子を欠乏したマウスによる研究によれば、LPAR1 が肺線維症や神経障害痛の発症に関与していることを示している。LPA を髄膜注射すると、LPAR1 に依存して異痛症や痛覚過敏症、後根の脱髄が起こる。

40

【0004】

LPAR2 は、LPAR1 に対して約 60 % のアミノ酸相同性を有し、マウスでは腎臓、子宮、睾丸そして肺に発現し、胃、脾臓、胸腺、脳および心臓にも低発現する。ヒト組織では、睾丸と白血球に高度発現し、前立腺や脾臓、胸腺および膵臓に中程度発現する。

【0005】

50



L P A R 2 は、G i / o、G q / 1 1 および G 1 2 / 1 3 という G タンパク質と結合して、細胞生存や細胞移動などのプロセスに関するシグナルを発するので、L P A R 2 は、ガン転移の因子ではないかと考えられている。癌細胞において L P A R 2 が異常発現すると報告されており、L P A R 2 が腫瘍を促進する役割を担っていると考えられている。

#### 【 0 0 0 6 】

L P A R 3 の発現は、ヒトの心臓、睾丸、前立腺、膵臓、肺、卵巣および脳に見られ、マウスの睾丸、腎臓、肺、小腸、心臓、胃、脾臓、脳および脳線に最も多い。L P A R 3 は、G i / o、G q / 1 1 と結合することができ、これもガン転移の因子ではないかと考えられている。

10

#### 【 0 0 0 7 】

L P A 受容体 4、5、6 は、L P A 受容体の非 E D G 系のファミリーを構成している。L P A R 4 ( P 2 Y 9 / G P R 2 3 ) は、P 2 Y プリン受容体に最も密接に関係するものである。L P A R 4 は、ヒトに広範囲で発現し、特に卵巣に多く発現する。また、マウスの心臓、皮膚、胸腺、卵巣にも存在する。他の L P A 受容体と同じく、この G P C R は、G s、G i、G q / 1 1 および G 1 2 / 1 3 といった幾つかの経路を介して信号を発することができる。

#### 【 0 0 0 8 】

以前はオーファン G P C R であった G P R 9 2 は 5 番目の L P A 受容体として特定され、L P A R 5 と改名された。ヒト L P A R 5 は、染色体 1 2 p 1 3 . 3 1 にあり、およそ 4 1 k D a のタンパク質をコードする。L P A R 5 は、小腸、皮膚、脾臓、胃、胸腺、肺、心臓、肝臓、膀胱尿路上皮、後根神経節、脊髄などのネズミ科の組織に広範囲に発現している。L P A は、L P A R 5 を発現する細胞において G 1 2 / 1 3 に結合することを介して神経突起退縮を引き起こし、繊維形成にストレスを与え、G s と G q / 1 1 を活性することができる。L P A R 5 が L P A 以外のリガンド、すなわちファルネシルピロリン酸 ( F P P ) やアラエヒドニルグリシン ( N A G ) などのコレステロール合成の内生副産物により活性化されることも示されている。F P P が G P R 9 2 / L P A R 5 を活性化すると、濃度依存的に、イノシトールリン酸生成、c A M P レベル、および  $C a^{2+}$  レベルが増加する。マウスの T R P V 1 やヒト後根神経節に高発現し共局在化していることと F P P が L P A R 5 に対して特異的に D R G 神経細胞のカルシウム流入を引き起こすことから、L P A R 5 が痛みについて役割を担っているという証拠がある。L P A R 5 をマウスにて標的欠失させると鎮痛作用があり、いくつかの実験において L P A R 5 ホモ接合性のマウスは接触や痛みの刺激に対して鈍くなり、また神経障害痛の発症にも耐性を生じる。また、L P A R 5 ノックアウトマウスは、感覚信号伝達の変化と一致した泌尿器表現型を示す。L P A は、アテローム病変で見られる濃度でヒト血小板の凝集を発生させるので、L P A R 5 はこのプロセスにおいて固有の役割を担っていることが示されている。

20

30

#### 【 0 0 0 9 】

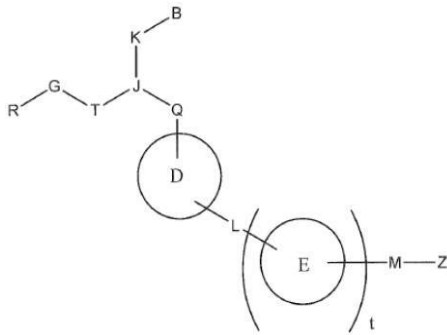
最近では、P 2 Y 5 が 6 番目の L P A 受容体として命名された。このプリン作動性受容体ファミリーの成員は、L P A 1 ~ 3 より L P A R 4 や 5 と密接に関連している。この受容体は、ヒト発毛の重要なメディエータであることがわかっている。

40

#### 【 0 0 1 0 】

欧州特許第 A - 1 , 5 5 3 , 0 7 5 号 ( 小野薬品工業株式会社 ) は、以下の一般式の L P A 受容体拮抗薬を開示する。

#### 【 0 0 1 1 】



## 【 0 0 1 2 】

10

式中、Rは、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環式基を示し、

Gは結合または主鎖の炭素数が1～8のスペーサを示し、

Tは、 $-CH_2-$ 、または主鎖の原子数が1のスペーサであって、その主鎖は置換基を有していてもよい水素結合可能基を有する、スペーサを示し、

Jは、窒素原子または炭素原子を示し、

Bは、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環式基を示し、

Kは、(1)結合、または(2)Rの環式基、環Dまたは環Dの置換基と環を形成してもよい主鎖の炭素数が1～8のスペーサを示し、

20

Qは、(1)結合、または(2)Rの環式基、Rの環式基の置換基またはKと環を形成してもよい主鎖の炭素数が1～8のスペーサを示し、

環Dは、置換基を有していてもよい環を示し、

Lは、結合または主鎖の炭素数が1～3のスペーサを示し、

環Eは、置換基を有していてもよい環式基を示し、

Mは、結合または主鎖の炭素数が1～8のスペーサを示し、

Zは、酸性基を示し、

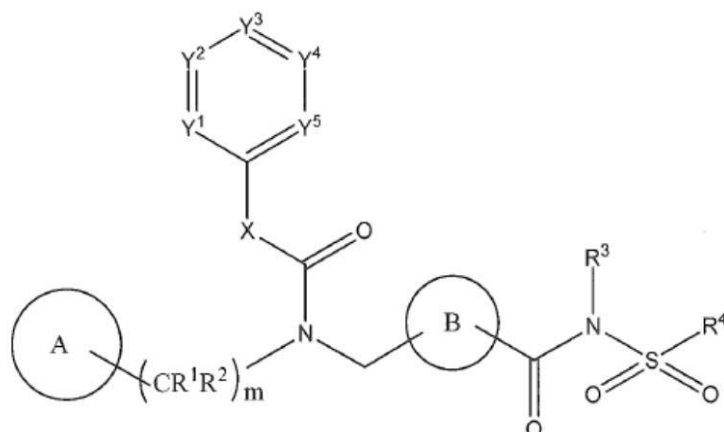
tは、0ないし1、またはその塩を示す。

## 【 0 0 1 3 】

欧州特許第A-2,481,725号(アステラス製薬株式会社)は、以下の一般式のLPA受容体拮抗薬を開示している。

30

## 【 0 0 1 4 】



40

## 【 0 0 1 5 】

式中、

Aは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロ環基であり、

Bは、置換されていてもよい5員芳香族ヘテロ環基であり、

Xは、単結合または $-(CR^{X1}R^{X2})_n-$ であり、

50

$n$  は、1、2、3、または4であり、

$R^{X1}$  と  $R^{X2}$  は、互いに同じまたは異なり、H、ハロゲン、OH、-O-（置換されていてもよい低級アルキル）または置換されていてもよい低級アルキルであるか、または  $R^{X1}$  と  $R^{X2}$  は、互いに結合してオキソ(=O)を形成し、または

$R^{X1}$  と  $R^{X2}$  は、互いに結合して、置換されていてもよい  $C_{2-5}$  のアルキレンであり、 $n$  が2、3、または4の場合は、 $R^{X1}$  は隣接する  $R^{X1}$  と結合して新しい結合を形成し、

$Y^1, Y^2, Y^3, Y^4$  および  $Y^5$  は、それぞれ同一または異なり、 $CR^Y$  またはNであり、

$R^Y$  は、それぞれ同一または異なり、H、OH、ハロゲン、-O-（置換されていてもよい低級アルキル）、-S-（置換されていてもよい低級アルキル）、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキルであり、

$m$  は1、2、または3であり、

$R^3$  は、Hまたは置換されていてもよいアルキルであり、

$R^4$  は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環基、または  $NR^{101}R^{102}$  であるか、または

$R^3$  と  $R^4$  は、互いに結合して、置換されていてもよい  $C_{2-5}$  のアルキレンを形成し

$R^{101}$  と  $R^{102}$  は、互いに同一でも異なってもよく、H、OH、-O-（置換されていてもよい低級アルキル）、-C(=O)-（置換されていてもよいアルキル）、-C(=O)-O-（置換されていてもよいアルキル）、-NH-C(=O)-（置換されていてもよいアルキル）、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロ環基であるか、または  $R^{101}$  と  $R^{102}$  は、それらに結合した窒素原子と結びついて窒素含有単環飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$R^4$  が  $NR^{101}$  と  $R^{102}$  の場合は、 $R^3$ 、 $R^{101}$  および  $R^{102}$  の内の少なくとも1つがHである。

#### 【0016】

欧州特許第A-1,229,034号は、呼吸器系疾患の治療用PDE4阻害剤としてある特定のアミド誘導体を記載しており、米国第2004/0176446号は、心臓血管疾患の治療用のある特定のアミド誘導体を記載している。

#### 【0017】

現在、有効なLPA5選択的拮抗薬はほとんどない。「LPA5拮抗剤4」が、サノフィ-アヴェンティス社（コジアンら、2012, Bioorg Med Chem Lett. 22(16): 5239-43）によって公開され、LPA5に対しては効力が低い（0.8  $\mu$ M）と報告されている。

#### 【0018】

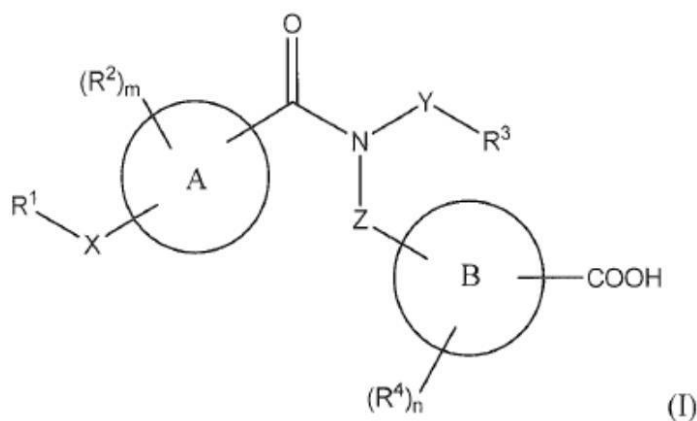
疼痛性障害やLPA5やLPA1という受容体が役割を担っていると思われるアテローム性動脈硬化症などの疾患の治療に用いるため、LPA5および/またはLPA1に対して有効な化合物の開発が望ましいであろう。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0019】

よって、本発明に従い、式(I)の化合物：

#### 【0020】



10

## 【 0 0 2 1 】

または薬理的に許容可能なその塩が提供され、  
式中

$R^1$  は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $-NR^5R^6$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ( $-SO_2NH_2$ )、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $-C(O)NR^7R^8$  基、 $C_1 \sim C_6$  アルキル (該アルキル基は、少なくとも1つのハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル基により任意に置換されてもよい)、飽和または不飽和の5または6員環 (該5または6員環は、それぞれ独立して窒素、酸素、硫黄から選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を有していてもよく、該環自体はハロゲン、ヒドロキシル、オキソ (=O)、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルおよび  $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル基からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されていてもよい) から選択される少なくとも1つの置換基により置換されている  $C_5 \sim C_{10}$  のアリール基を示し、

20

30

X は、酸素原子または  $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}CH_2-$ 、 $-CHF-$  または  $-CF_2-$  の基を示し、

m は、0、1、または2であり、

各  $R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、またはヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または  $NR^{15}R^{16}$  基を示し、

Y は、 $R^9$  と  $R^{10}$  がそれぞれ独立して水素原子またはメチル基を示す  $CR^9R^{10}$  を示し、

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、または飽和または不飽和の3～10員環系 (該環系は窒素、酸素、硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含んでいてもよい) を示し、前述の基はそれぞれ任意で、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_5 \sim C_6$  アリールオキシ、 $C_5 \sim C_6$  アリール  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ( $-SO_2NH_2$ )、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および飽和または不飽和の3～10員環系 (該環系は

40

50

、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環系自体は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ(=O)、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、および $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの置換基により任意に置換されている)からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの置換基により任意で置換されており、

Zは、 $CR^{11}R^{12}$  ( $R^{11}$ と $R^{12}$ は、それぞれ独立して水素原子またはメチル基を示すが、両方同時にメチル基を示せない)を示し、

nは0、1、または2であり、

各 $R^4$ は、それぞれ独立してハロゲン原子かヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または $NR^{18}R^{19}$ 基を示し、

$R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、もしくは $R^5$ および $R^6$ は、それらに結合した窒素原子と共に、4～7員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^7$ と $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を示すか、もしくは $R^7$ と $R^8$ は、それらに結合した窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{13}$ と $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、もしくは $R^{13}$ と $R^{14}$ は、それらに結合した窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{15}$ と $R^{16}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、もしくは $R^{15}$ と $R^{16}$ は、それらに結合した窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{17}$ は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

$R^{18}$ と $R^{19}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、もしくは $R^{18}$ と $R^{19}$ は、それらに結合した窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環を形成し、

環AおよびBは、それぞれ独立して飽和または不飽和の5～10員の環系(窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を有してもよい)を示す。

#### 【0022】

特定の如何なる理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は、L P A R 5 / L P A R 1二重拮抗剤特性を有することが分かった。そのような二重拮抗剤特性は、線維症などの状態の治療に特に効果があると予想される。

#### 【0023】

本明細書の文脈において、特に明記しない限り、「アルキル」または「アルケニル」置換基、または置換基における「アルキル」または「アルケニル」部分は、直鎖または分枝鎖であってもよい。 $C_1 \sim C_8$ アルキル基/部分の例としては、メチル、エチル、プロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルおよびn-オクチルが挙げられる。 $C_2 \sim C_8$ アルケニル基/部分の例としては、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニルおよび1-ヘキサジエニルが挙げられる。

#### 【0024】

「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル」または「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ」置換基 / 部分は、少なくとも1つのハロゲン原子を含むものであり、例えば、1個、2個、3個、4個、または5個のハロゲン原子を含むもので、その例としては、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0025】

「 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアリル」置換基 / 部は、少なくとも1つのヒドロキシル基を含むものであり、例えば、1個2個、3個、または4個のヒドロキシル基を含み、その例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、および $-CH(CH_2OH)_2$ が挙げられる。

【0026】

「シクロアルキル」置換基 / 部分は、例えば、炭素数3～8の飽和ヒドロカルビル環であり、例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0027】

本明細書において、「アリール」は、フェニル基やナフチルなどの、10個までの炭素原子を含む、例えば炭素数が5～10の安定した単環または二環芳香族炭化水素系を含むことを意味することが意図される。

【0028】

$R^1$  の定義において、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和の5～6員の環は、脂環の、または芳香族の性質を持つものであってもよい。不飽和環は、部分的にまたは全体的に不飽和である。 $R^3$  で定義された飽和または不飽和の3～10員環系についても同様の記述が適用される。いずれの場合も、本発明はいかなる不安定な環構造やO-O、O-S、またはS-S結合を包含せず、置換基は、もしある場合は、適切な環原子のいずれにも結合し得る。

【0029】

$R^5$  と  $R^6$ 、 $R^7$  と  $R^8$ 、 $R^{13}$  と  $R^{14}$ 、 $R^{15}$  と  $R^{16}$ 、または  $R^{18}$  と  $R^{19}$  が4～7員の飽和ヘテロ環を示す場合、該ヘテロ環は  $R^5$  と  $R^6$ 、 $R^7$  と  $R^8$ 、 $R^{13}$  と  $R^{14}$ 、 $R^{15}$  と  $R^{16}$  または  $R^{18}$  と  $R^{19}$  に結合している窒素原子の他に、更に1つ以上のヘテロ原子（例えば、窒素、酸素または硫黄原子）を含み得ることが理解されるべきである。

【0030】

式(I)の化学部分や基が置換されていてもよいとして記載される場合、該部分や基は、置換されていなくても、または特定の1つ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数や性質は立体構造的に好ましくない組み合わせを避けるように選択されよう。

【0031】

$R^1$  は、下からそれぞれ独立して選択される例えば、1個、2個、3個、または4個などの少なくとも1つの置換基により置換された  $C_5 \sim C_{10}$  または  $C_5 \sim C_6$  のアリール基を示す。

【0032】

(i) ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）

(ii) シアノ

(iii) ニトロ

(iv) カルボキシル

(v) ヒドロキシル

(vi)  $C_3 \sim C_6$ 、または  $C_5 \sim C_6$  シクロアルキル

(vii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ

(viii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニル

(ix)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニルアミノ

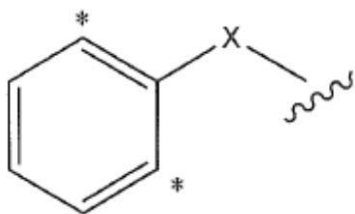
(x)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ

(x i) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>  
 (x i i) C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルアミノ  
 (x i i i) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルチオ  
 (x i v) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルカルボニル  
 (x v) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルカルボニルオキシ  
 (x v i) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルカルボニルアミノ  
 (x v i i) スルホンアミド  
 (x v i i i) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルスルホニル  
 (x i x) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルスルホニルアミノ  
 (x x) -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>  
 (x x i) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルであって、該アルキル基がハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、ヒドロキシル、カルボニル、およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルコキシカルボニルからそれぞれ独立して選択される、例えば1個、2個、3個、4個などの少なくとも1つの置換基により置換されていてもよいアルキル基、および  
 (x x i i) 飽和または不飽和の5 ~ 6 員環であって、窒素、酸素および硫黄（好ましくは窒素または酸素）からそれぞれ独立して選択される、例えば1個、2個、3個または4個などの少なくとも1つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環自体がハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、ヒドロキシル、オキシ、カルボニル、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルコキシカルボニル、およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> のヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される、例えば1個、2個、3個または4個などの少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい、飽和または不飽和の5 ~ 6 員環。飽和または不飽和の5 ~ 6 員環の例としては、フェニルなどのヒドロカルビル環や、ピロリジニル、ピペリジニ基、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、およびフラニルなどのヘテロ環式環が挙げられる。

## 【0033】

R<sup>1</sup> の上記少なくとも1つの置換基は、R<sup>1</sup> のXへの結合点に対してオルト配位で結合していることが好ましい。例えば、R<sup>1</sup> がフェニルの場合、置換基が結合するのに好ましい炭素原子は下記に記す構造のアスタリスクが振ってある位置の炭素原子である。

## 【0034】



## 【0035】

本発明の一実施形態では、R<sup>1</sup> は、下からそれぞれ独立して選択される例えば1個、2個、3個または4個などの少なくとも1つの置換基により置換されているC<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> アリール（好ましくはフェニル）基を示す。

## 【0036】

(i) ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）  
 (i i) シアノ  
 (i i i) ニトロ  
 (i v) カルボキシル  
 (v) ヒドロキシル

(v i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ  
 (v i i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニル  
 (v i i i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニルアミ  
 ノ

(i x)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ  
 (x) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

(x i)  $C_3 \sim C_6$ 、または  $C_5 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ

(x i i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルチオ

(x i i i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニル

(x i v)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニルオキシ

(x v)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニルアミノ

(x v i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルスルホニル

(x v i i)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキルスルホニルア  
 ミノ

(x v i i i) - C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

(x i x)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキル基であって、ハ  
 ロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、ヒドロキシル、カルボニル基、  
 および  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニル基からそ  
 れぞれ独立して選択される、例えば 1 個、2 個、3 個、4 個などの少なくとも 1 つの置換  
 基により置換されていてもよいアルキル基

(x x) 飽和または不飽和の 5 ~ 6 員環であって、窒素、酸素および硫黄（好ましくは窒  
 素または酸素）からそれぞれ独立して選択される、例えば 1 個、2 個、3 個または 4 個な  
 どの少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環自体がハロゲン（例えばフッ  
 素、塩素、臭素またはヨウ素）、ヒドロキシル、オキシ、カルボニル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ 、  
 または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、ま  
 たは  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニルおよび  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1$   
 $\sim C_2$  のヒドロキシアアルキルからそれぞれ独立して選択される、例えば 1 個、2 個、3 個  
 または 4 個などの少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい飽和または不飽和  
 の 5 ~ 6 員環。

【0037】

本発明の他の実施形態では、R<sup>1</sup> は下からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つ  
 の置換基により置換された  $C_5 \sim C_6$  アリール基を示す。

【0038】

(i) ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）

(i i) シアノ

(i i i) ニトロ

(i v) カルボキシル

(v) ヒドロキシル

(v i)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ

(v i i)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニル

(v i i i)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニルアミノ

(i x)  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ

(x) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

(x i)  $C_5 \sim C_6$  のシクロアルキルアミノ基

(x i i)  $C_1 \sim C_2$  アルキルチオ

(x i i i)  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニル

(x i v)  $C_1 \sim C_2$  のアルキルカルボニルオキシ基

(x v)  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニルアミノ基

(x v i)  $C_1 \sim C_2$  アルキルスルホニル

(x v i i)  $C_1 \sim C_2$  アルキルスルホニルアミノ



( x i i i ) - C ( O ) N R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>

( x i x ) C <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> アルキルであって、該アルキル基は、少なくとも1つのハロゲン原子、好ましくは1 ~ 3個のハロゲン原子（特にフッ素原子）により置換されていてもよいアルキル基、および

( x x ) 飽和または不飽和の5 ~ 6員環であって、窒素、酸素および硫黄（好ましくは窒素または酸素）からそれぞれ独立して選択される、例えば1個、2個、3個または4個などの少なくとも1つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環自体がハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、シアノ、C <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> アルコキシカルボニル、およびC <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> ヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される、例えば1個、2個、3個または4個などの少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい飽和または不飽和の5 ~ 6員環。

10

【0039】

本発明のさらに他の実施形態では、R <sup>1</sup> は下からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されたフェニル基を示す。

【0040】

( i ) ハロゲン（例えばフッ素または塩素）

( i i ) シアノ基

( i i i ) C <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> アルコキシ（特にメトキシ）、および

( i v ) 少なくとも1つ、好ましくは1 ~ 3個のハロゲン原子（特にフッ素原子）により置換されていてもよいC <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> のアルキル基

20

【0041】

さらに他の実施形態では、R <sup>1</sup> は、フルオロフェニル（特に2 - フルオロフェニル）、クロロフェニル（特に、2 - クロロフェニルまたは3 - クロロフェニル）、ジフルオロフェニル（特に2 , 6 - フルオロフェニル）、クロロフルオロフェニル（特に2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル）、フルオロメチルフェニル（特に2 - フルオロ - 6メチルフェニル）、メチルフェニル（特に2 - メチルフェニル）、ジメチルフェニル（特に、2 , 6 - メチルフェニル）、シアノフェニル（特に2 - シアノフェニル）、トリフルオロメチルフェニル（特に2 - トリフルオロメチルフェニル）、メトキシフェニル（例えば、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル）、エトキシフェニル（特に2 - エトキシフェニル）、2 - フルオロ - 6メトキシフェニル、3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルまたは5 - フルオロ - 2メトキシフェニルを示す。

30

【0042】

本発明の一実施形態では、Xは酸素原子または - C H <sub>2</sub> - 、 - O C H <sub>2</sub> - 、または - C H <sub>2</sub> O - の基を示す。

【0043】

他の実施形態では、Xは酸素原子または - C H <sub>2</sub> O - （式（I）の環Aに酸素原子が結合していることが理解されよう）を示す。

【0044】

さらに他の実施形態では、Xは酸素原子を示す。

40

【0045】

さらに他の実施形態では、Xは - C H <sub>2</sub> O - を示す。

【0046】

さらに他の実施形態では、Xは - C H <sub>2</sub> N R <sup>1 7</sup> - 、特に - C H <sub>2</sub> N H - を示す。

【0047】

mが1または2の場合、各R <sup>2</sup> はそれぞれ独立してハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）またはヒドロキシル、C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub>、またはC <sub>1</sub> ~ C <sub>4</sub>、またはC <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub>、またはC <sub>1</sub> ~ C <sub>4</sub>、またはC <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、またはN R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup> 基を示す。好ましくは、R <sup>2</sup> はハロゲン原子（特にフッ素）またはC <sub>1</sub> ~ C

50

6、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル（特にメチル）基を示す。

【0048】

本発明の一実施形態では、 $m$  は 1 であり、 $R^2$  はハロゲン原子（特にフッ素）を示す。

【0049】

さらなる実施形態では、 $m$  は 2 であり各  $R^2$  はそれぞれ独立して  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル（特にメチル）基を示す。

【0050】

さらに他の実施形態では、 $m$  は 0 であり、環  $A$  は  $R^2$  置換基を有さない。

【0051】

一態様において、 $Y$  は  $CH_2$  または  $CH(CH_3)$ 、好ましくは  $CH_2$  を示す。

10

【0052】

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$ 、または  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$ 、または  $C_2 \sim C_6$ 、または  $C_2 \sim C_4$  アルケニル、または飽和または不飽和の 3 ~ 10 員（例えば 3、4、5、または、6、7、8、9、または 10 員）の環系であって、窒素、酸素、硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子（例、1 個、2 個、3 個、または 4 個の環ヘテロ原子）を含んでいてもよく、各上記基は下から選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）によって置換されていてもよい環系を示す。

【0053】

(i) ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）

20

(ii) シアノ

(iii) ヒドロキシル

(iv)  $C_3 \sim C_6$ 、または  $C_5 \sim C_6$  シクロアルキル

(v)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ

(vi)  $C_5 \sim C_6$  アリールオキシ

(vii)  $C_5 \sim C_6$  アリール、 $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキルオキシ基

(viii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルコキシカルボニル

(ix)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニルアミノ

(x)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニルオキシ

30

(xi)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル

(xii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ

(xiii)  $-NR^{13}R^{14}$

(xiv)  $C_3 \sim C_6$ 、または  $C_5 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ

(xv)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルチオ

(xvi)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニル

(xvii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキルカルボニルオキシ

(xviii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキルカルボニルアミノ

40

(xix) スルホンアミド

(xx)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキルスルニル

(xxi)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキルスルホニルアミノ

(xxii)  $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_2$  のアルキル、および

(xxiii) 飽和または不飽和の 3 ~ 10 員（例えば、3、4、5、6、7、8、9 または 10 員）環系であって、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子（例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個の環ヘテロ原子）を含んでいてもよく、環系自体が、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、ヒドロキシル、オキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$  または

50

$C_1 \sim C_2$  のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$  または  $C_1 \sim C_2$  のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$  または  $C_1 \sim C_2$  のアルコシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 、または  $C_1 \sim C_4$  または  $C_1 \sim C_2$  のヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）で置換されていてもよい環系。

#### 【0054】

使用可能な飽和または不飽和の 3 ~ 10 員環系の例であり、単環や、二つ以上の環が縮合や架橋、スピロ環を形成してもよい多環（例えば 2 環）は、1 つ以上の（どのような組み合わせでもよい）以下のものを含む：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、ピシクロ[2.2.1]ヘブチル、シクロペンテンニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサジアゾリル（例えば 1, 2, 4 - オキサジアゾリル）、テトラヒドロフラニル、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、オキサゾリル、チアジアゾリル（例えば 1, 2, 3 - チアゾジアゾリル）、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニルが挙げられる。

#### 【0055】

好ましい環系としては、フェニル、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、およびチエニルが挙げられる。

#### 【0056】

本発明の一態様において、 $R^3$  は  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_3$ 、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、または、飽和または不飽和の 3、4、5 または 6 員の環系であって、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ独立して選択される環ヘテロ原子（例えば 1 個、2 個、3 個または 4 個の環ヘテロ原子）を少なくとも 1 つ含んでいてもよい環系を示し、上記各基は下からそれぞれ独立して選択される置換基により置換されていてもよい。

#### 【0057】

(i) ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）

(ii) シアノ

(iii) ヒドロキシル

(iv)  $C_3 \sim C_6$  または  $C_5 \sim C_6$  シクロアルキル

(v)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ

(vi)  $C_5 \sim C_6$  アリールオキシ

(vii)  $C_5 \sim C_6$  アリール  $C_1 \sim C_2$  アルキルオキシ

(viii)  $C_1 \sim C_2$  アルコシカルボニル

(ix)  $C_1 \sim C_2$  アルコシカルボニルアミノ

(x)  $C_1 \sim C_2$  アルコシカルボニルオキシ

(xi)  $C_1 \sim C_2$  のハロアルキル

(xii)  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ

(xiii) -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>

(xiv)  $C_3 \sim C_6$  または  $C_5 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ

(xv)  $C_1 \sim C_2$  アルキルチオ

(xvi)  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニル

(xvii)  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニルオキシ

(xviii)  $C_1 \sim C_2$  アルキルカルボニルアミノ

(xix) スルホンアミド

(xx)  $C_1 \sim C_2$  アルキルスルホニル

(xxi)  $C_1 \sim C_2$  のアルキルスルホニルアミノ

(xxii)  $C_1 \sim C_2$  のアルキル、および

(xxiii) 飽和または不飽和の 3、4、5、または 6 員の環系であって、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子（例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個の環ヘテロ原子）を含んでいてもよく、環系自体がハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシカルボニル、および  $C_1 \sim C_2$  ヒドロキシアルキル基からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）により置換されていてもよい環系。

10

#### 【0058】

本発明のさらなる態様において、 $R^3$  は  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_3$  または  $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、または飽和または不飽和の 3、4、5、または 6 員のヒドロカルビル環系（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、またはフェニル）を示し、前述の各基は下からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）により置換されていてもよい。

#### 【0059】

(i) ハロゲン（例えばフッ素または塩素）

20

(ii) ヒドロキシル

(iii)  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル

(iv)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ

(v)  $C_5 \sim C_6$  アリールオキシ

(vi)  $C_5 \sim C_6$  アリール  $C_1 \sim C_2$  アルキルオキシ

(vii)  $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル

(viii)  $C_1 \sim C_2$  アルキル、および

(ix) 飽和または不飽和の 3、4、5 または 6 員環系であって、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子（例えば、1 個または 2 個の環ヘテロ原子）を含んでいてもよく（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、フェニル、およびチエニル）、環系自体がハロゲン（例えば、フッ素または塩素）、 $C_1 \sim C_2$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_2$  アルコキシからそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）を含んでいてもよい環系。

30

#### 【0060】

さらに追加の態様では、 $R^3$  は、 $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_3$  または  $C_1 \sim C_2$  アルキル、または飽和または不飽和の 3、4、5、または 6 員のヒドロカルビル環系（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、またはフェニル）を示し、前述の各基は下からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）により置換されていてもよい。

40

#### 【0061】

(i) フッ素

(ii) 塩素

(iii) ヒドロキシル

(iv)  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル

(v)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ

(vi) フェノキシ

(vii) ベンジルオキシ

(viii) トリフルオロメチル

(ix)  $C_1 \sim C_2$  アルキル、および

50

(x) 飽和または不飽和の 3、4、5 または 6 員環系であって、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子（例えば、1 個または 2 個の環ヘテロ原子）を含んでいてもよく（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、フェニル、およびチエニル）、環系自体がハロゲン（例えば、フッ素または塩素）、 $C_1 \sim C_2$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_2$  アルコキシからそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）を含んでいてもよい環系。

【0062】

更に他の態様では、 $R^3$  は  $C_1 \sim C_4$ 、または  $C_1 \sim C_3$  または  $C_1 \sim C_2$  アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、またはフェニルを示し、前述の各基は下からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基（例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基）で置換されていてもよい。

【0063】

(i) フッ素  
(ii) ヒドロキシル  
(iii) メトキシ  
(iv) シクロプロピル  
(v) シクロブチル、および  
(vi) 少なくとも 1 つのハロゲン（例えば、フッ素または塩素）原子で置換されていてもよいフェニル。

【0064】

本発明の一実施形態において、 $R^3$  は、以下の部分の何れか 1 つを示すものであるか、該部分の 2 つ以上を含む基から選択されるものである。

【0065】

(i) メチル  
(ii) ジフルオロメチル  
(iii) トリフルオロメチル  
(iv) エチル  
(v) ジフルオロエチル（例えば、1, 1 ジフルオロエチル）  
(vi) トリフルオロエチル（例えば、2, 2, 2 - トリフルオロエチル）  
(vii)  $-CH_2CH_2CH_3$   
(viii)  $-CH(CH_3)_2$   
(ix)  $-CH_2CH(CH_3)_2$   
(x) シクロプロピル  
(xi) シクロプロピルメチル  
(xii) シクロブチル  
(xiii) シクロブチルメチル  
(xiv) 3 - メトキシシクロブチル  
(xv) フェニル  
(xvi) 2 - フルオロフェニル  
(xvii) 3 - メトキシフェニル  
(xviii) 4 - メトキシフェニル  
(xix) ベンジル  
(xx) フェニルエチル  
(xxi) (2 - フルオロフェニル) エチル  
(xxii) (3 - フルオロフェニル) エチル  
(xxiii) フェニルプロピル  
(xxix) フェニルシクロプロピル  
(xxx)  $-CH(OH)CH_2-$  フェニル

【0066】

Zは、 $\text{CH}_2$ または $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、好ましくは $\text{CH}_2$ を示す。

【0067】

nが1または2の場合、各 $\text{R}^4$ は、それぞれ独立してハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）またはヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または $\text{NR}^{18} \text{R}^{19}$ 基を示す。

【0068】

一実施形態において、nは1であり、 $\text{R}^4$ はハロゲン原子（特にフッ素）または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル（特にメチル）または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルコキシ（特にメトキシ）基を示す。

10

【0069】

他の実施形態では、nは0であり、環Bは $\text{R}^4$ 置換基を持たない。

【0070】

$\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ は、それぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル基を示すか、もしくは $\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ は、それらが結合しているそれらが結合している窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環（例えば、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはピペリジニル）を形成する。

【0071】

$\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ は、それぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルキル基を示すか、もしくは $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ は、それらが結合している窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環（例えば、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはピペリジニル）を形成する。

20

【0072】

$\text{R}^{13}$ と $\text{R}^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルキル基を示すか、もしくは $\text{R}^{13}$ と $\text{R}^{14}$ は、それらが結合している窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環（例えば、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはピペリジニル）を形成する。

【0073】

$\text{R}^{15}$ と $\text{R}^{16}$ は、それぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルキル基を示すか、もしくは $\text{R}^{15}$ と $\text{R}^{16}$ は、それらが結合している窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環（例えば、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはピペリジニル）を形成する。

30

【0074】

$\text{R}^{17}$ は、水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル基（特にメチル基またはエチル基）、特に水素原子を示す。

【0075】

$\text{R}^{18}$ と $\text{R}^{19}$ は、それぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ のアルキル基を示すか、もしくは $\text{R}^{18}$ と $\text{R}^{19}$ は、それらが結合している窒素原子と共に4～7員の飽和ヘテロ環（例えば、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはピペリジニル）を形成する。

40

【0076】

環AとBは、それぞれ独立して飽和または不飽和の5、6、7、8、9、または10員の環系であって窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子（例えば、1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子）を含んでいてもよい環系を示す。

【0077】

単環または二つ以上の環が縮合した多環（例えば、二環）の、使用可能な飽和または不飽和の5～10員環系の例としては下記の1つまたは複数（いかなる組み合わせでもよい）が挙げられる。シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニ

50

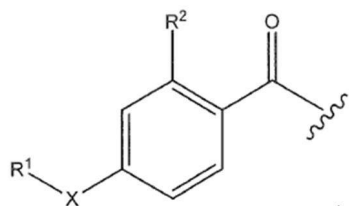
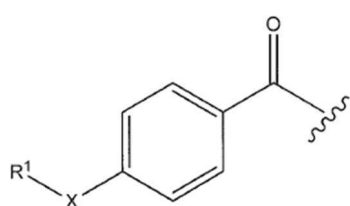
ル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4 - オキサジアゾリル）、テトラヒドロフラニル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、オキサゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 3 - チアジアゾリル）、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンジミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニル。好ましい環系としては、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、およびシクロヘキシルなどの5または6員の環系が挙げられる。

10

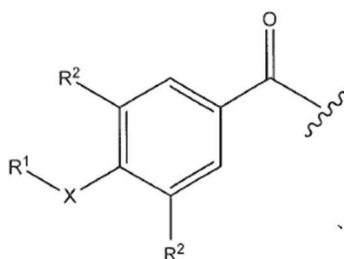
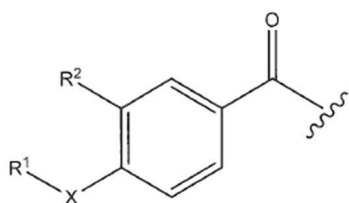
## 【0078】

本発明の一実施形態において、環Aはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、およびシクロヘキシルから選択される。R<sup>1</sup> - X、R<sup>2</sup> およびC(O)の環に対する結合点を示す環Aを下に示す。

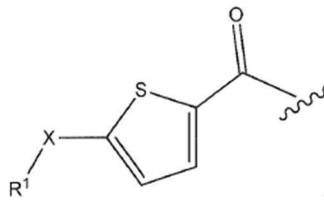
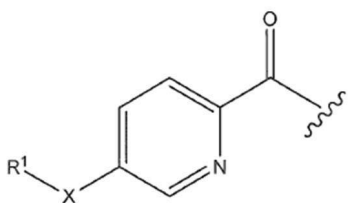
## 【0079】



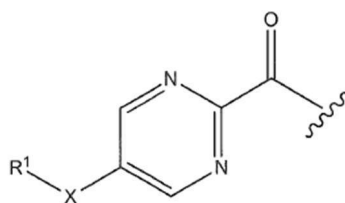
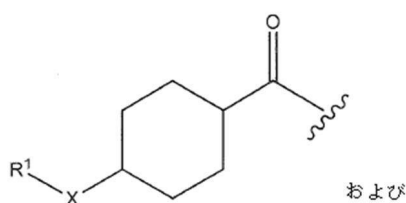
20



30



40



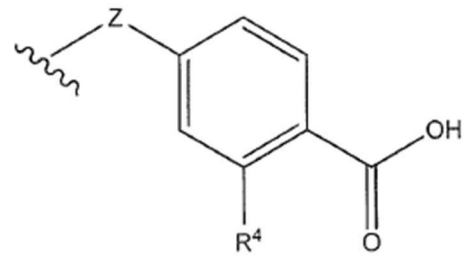
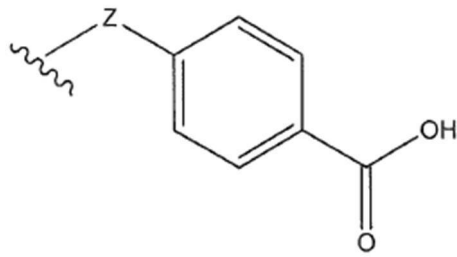
および

## 【0080】

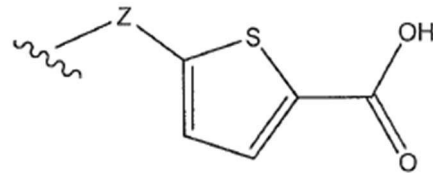
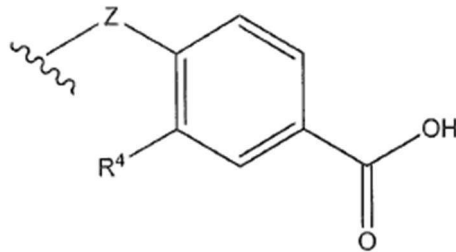
本発明の他の実施形態において、環Bはフェニル、チエニルおよびシクロヘキシルから選択される。Z、R<sup>4</sup> およびC(O)OHの環に対する結合点を示す環Bを下に示す。

## 【0081】

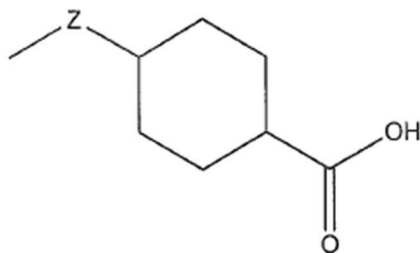
50



10



20



## 【 0 0 8 2 】

さらに他の実施形態では、環 A と B は共にフェニルである。

## 【 0 0 8 3 】

本発明の好ましい実施形態では、

$R^1$  は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$  アルキル（該アルキル基は少なくとも 1 つのハロゲン原子により置換されていてもよい）から選択された 1 つまたは 2 つの置換基により置換されたフェニル基を示し、

X は酸素原子または  $-CH_2O-$  を示し、

m は 0 または 1 であり、

$R^2$  は、存在する場合は、ハロゲン原子であり、

Y は  $CH_2$  を示し、

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、または飽和または不飽和の 3、4、5、または 6 員のヒドロカルビル環系であって、上記各基は、フッ素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシからそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよいアルキルまたは環系を示すか、または飽和または不飽和の 3、4、5、または 6 員の環系であって、窒素、酸素または硫黄からそれぞれ独立して選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含んでいてもよく、環系自体がハロゲン原子からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい環系を示し、

Z は  $CH_2$  を示し、

n は 0 または 1 であり、

$R^4$  は、存在するならハロゲン原子であり、そして

環 A と B は、それぞれ独立して飽和または不飽和の 5 または 6 員の環系であって、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含んで

30

40

50



いてもよい環系を示す。

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物の例としては下記が挙げられる：

【 0 0 8 5 】

4 - ( ( N - エチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - イソブチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル ) メチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 - シクロブチルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

N - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( トランス - 2 - フェニルシクロプロピル ) メチル ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸、

( S ) - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

( R ) - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - フェニルブチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

10

20

30

40

50

4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ベンズアミド )  
 ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - シアノフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸  
 、  
 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸  
 、  
 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズア  
 ミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - イソブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息  
 香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド  
 ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) ベンズアミド  
 ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキ  
 シ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) ベンズアミド  
 ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド )  
 メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香  
 酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズ  
 アミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベ  
 ンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル )  
 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ )  
 ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ ) ベ  
 ンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) - N - ( シクロプロピルメチル )  
 ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - シクロプロピル エチ  
 ル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メ  
 チル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル  
 ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安  
 息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル )  
 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 3 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息  
 香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息  
 香酸、

10

20

30

40

50

- 4 - ( ( 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、
- トランス - 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) - メチル ) 安息香酸、
- シス - 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、
- トランス - 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 2 - フルオロ - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( o - トリルオキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、
- 4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

10

20

30

40

50

、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - エチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、  
 4 - ( ( 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、および  
 それらの薬学的に許容可能な塩。

10

20

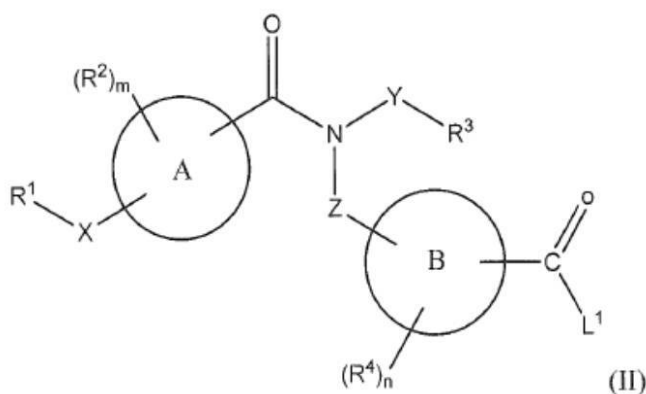
【 0 0 8 6 】

上記で列挙した化合物はそれぞれ本発明の具体的かつ個別の一態様を示すものである。

【 0 0 8 7 】

本発明は、上述式 ( I ) の化合物やその薬学的に許容可能な塩の製造プロセスを更に提供するものであり、そのプロセスは、好適な塩基の存在下における式 ( I I ) の化合物の加水分解を含む。

【 0 0 8 8 】



30

式中

$L^1$  は、脱離基 (例えばメトキシなどのアルコキシ) であり、 $R^1$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $Z$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、および  $B$  は式 ( I ) で定義されたものと同様である。該製造プロセスは、その後以下の処理のうちの 1 つ以上を任意に含んでもよい。

- ・ 式 ( I ) のある化合物を他の式 ( I ) の他の化合物へ変換する
- ・ 任意の保護基を除去する
- ・ 薬学的に許容可能な塩を形成する

【 0 0 8 9 】

上記プロセスは、室温や 20 から 100 の範囲に昇温した温度下で 1、4 ジオキサンなどの溶媒や水とテトラヒドロフランなどの溶媒混合物中にて水酸化リチウムや水酸化

40

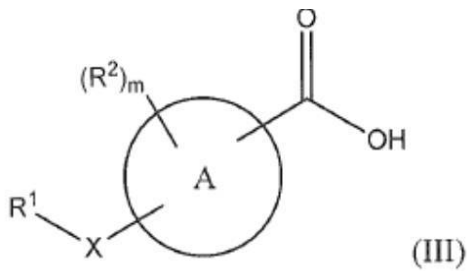
50

ナトリウムなどの塩基を用いて好適に行われる。

【 0 0 9 0 】

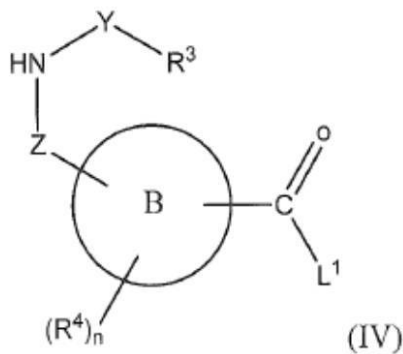
式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I I ) の化合物を式 ( I V ) の化合物またはその塩 ( 例えば、塩酸塩 ) と反応させることで得られる。

【 0 0 9 1 】



10

式中、 $R^1$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、および  $A$  は、式 ( I I ) において定義したものと同様であり、



20

式中

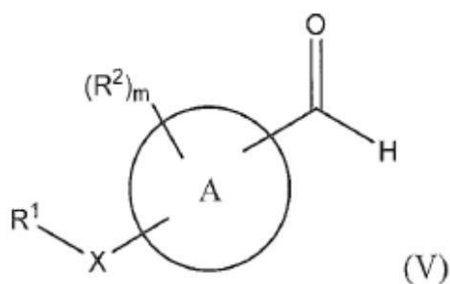
$L^1$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $Z$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、および  $B$  は、式 ( I I ) にて定義したものと同様である。上記反応はテトラヒドロフランや  $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒や、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、 $O$ -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- $N$ 、 $N$ 、 $N'$ 、 $N'$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU)、 $O$ -(ベンゾトリアゾール-1-イル)- $N$ 、 $N$ 、 $N'$ 、 $N'$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HBTU) などのアミド結合剤の存在下において好適に行われる。

30

【 0 0 9 2 】

式 ( I I I ) の化合物は、対応する式 ( V ) のアルデヒドを酸化することで得られる。

【 0 0 9 3 】



40

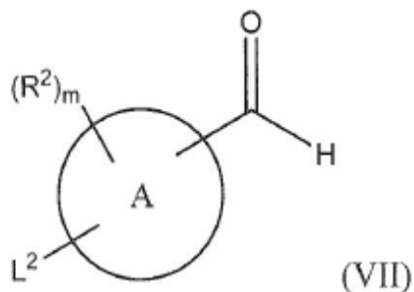
50

式中、 $R^1$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、および $A$ は式(III)にて定義されたものと同様である。好適な酸化剤として塩化ナトリウムが挙げられる。

【0094】

$X$ が酸素原子または $-CH_2O-$ を示す式(V)の化合物は、式(VI)の化合物、 $R^1-(CH_2)_pX'H$ ( $p$ は0または1、 $X'$ は酸素、 $R^1$ は式(V)にて定義した者と同様)と式(VII)の化合物とを反応させて得ることができる。

【0095】



10

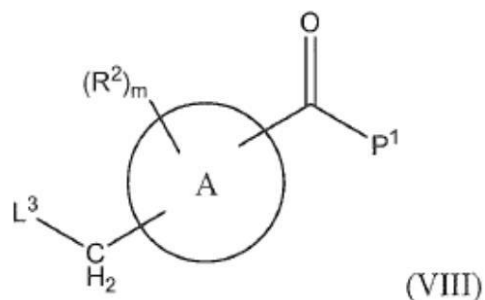
式中、 $L^2$ は、脱離基(例えば、フッ素などのハロゲン原子)を示し、 $m$ 、 $R^2$ および $A$ は式(V)にて定義したものと同様である。

20

【0096】

$X$ が $-CH_2-$ を示す式(III)の化合物は、式(VIII)の化合物を式(IX)の化合物、 $R^1-B(OH)_2$ ( $R^1$ は式(III)に定義したものと同様である)と、好適なパラジウム触媒(例えば[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]塩化パラジウム(11)錯体)の存在下ジクロロメタンと共に反応させ(例えば、WO 2012/080221 (Katholieke Universiteit Leuven)参照)、エステル加水分解することで得られる。

【0097】



30

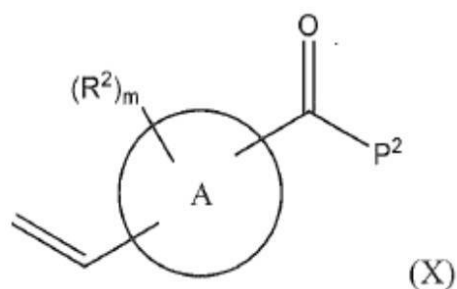
式中、 $L^3$ は脱離基(例えば、臭素などのハロゲン原子)、 $P^1$ は、好適な保護基(例えば、メトキシなどのアルコキシ基)、 $m$ 、 $R^2$ 、および $A$ は、式(III)に定義されたものと同様である。

40

【0098】

$X$ が $-CH_2CH_2-$ を示す式(III)の化合物は、式(X)の化合物と、式(XI)の化合物、 $R^1-L^4$ ( $L^4$ は脱離基(例えばヨウ素などのハロゲン原子)を示し $R^1$ は式(III)に定義したものと同様である)とを好適なパラジウム触媒の存在下、ヘック反応にて反応させ、その後水素化反応とエステル加水分解により得ることができる。

【0099】



式中、 $P^2$  は、上記で定義された  $P^1$  と同様であり、 $m$ 、 $R^2$ 、および  $A$  は式 (III) で定義されたものと同様である。 10

【0100】

$X$  が  $-OCH_2-$  を示す式 (III) の化合物は、上記で定義した式 (VII) の化合物と式 (XII) の化合物、 $R^1-X'H$  ( $R^1$  と  $X'$  は式 (VI) で定義したものと同様) とを炭酸カリウムなどの塩基の存在下、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応させ (例えば、Pfizer Limited の WO2012/007868 参照)、その後エステル加水分解をすることで得ることができる。

【0101】

$X$  が  $-CH_2NR^{17}$  を示す式 (V) の化合物は、上記で定義した式 (VII) の化合物と、式 (XIII) の化合物、 $R^1-CH^2NR^{17}H$  ( $R^1$  と  $R^{17}$  は式 (V) にて定義されたものと同様) とをヨウ化銅 (I) などの好適な銅触媒の存在下で反応させることで得ることができる (例えば、Kwong らのオーガニックレター、2002 年、第 4 巻、ページ 581 ~ 584 参照)。 20

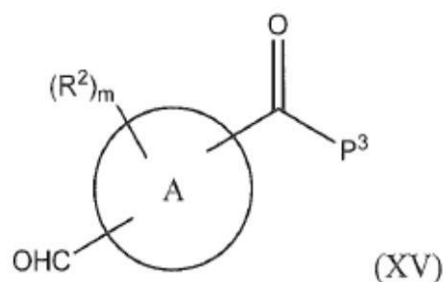
【0102】

$X$  が  $-NR^{17}CH_2-$  を示す式 (III) の化合物は、上記で定義した式 (VII) の化合物と式 (XIV) の化合物、 $R^1-NR^{17}H$  ( $R^1$  と  $R^{17}$  は式 (III) にて定義されたものと同様) とを炭酸カルシウムなどの塩基とイソブチルアミドなどの溶媒の存在下で反応させ (例えば、AstraZeneca AB and Astex Therapeutics Limited の WO2007/120096 参照)、その後エステル加水分解を行うことで得ることができる。 30

【0103】

$X$  が  $-CHF-$  を示す式 (III) の化合物は、式 (XV) の化合物と、上記で定義した式 (XI) の化合物とを、フェニルリチウムなどの有機リチウムの存在下で反応させ、その後、(例えば、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物などを使用した) フッ素化反応を行い、そしてエステル加水分解を行うことで得ることができる。

【0104】



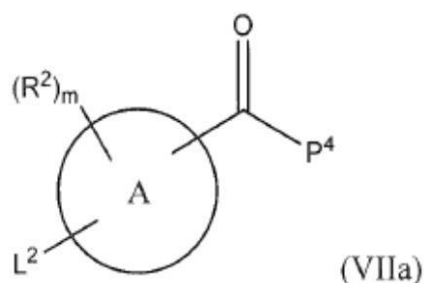
【0105】

式中、 $P^3$  は上記  $P^1$  の定義と同様であり、 $m$ 、 $R^2$ 、および  $A$  は式 (III) にて定義されたものと同様である。

【0106】

$X$  が  $-CF_2-$  を示す式 (III) の化合物は、式 (VIIa) の化合物と、

【0107】

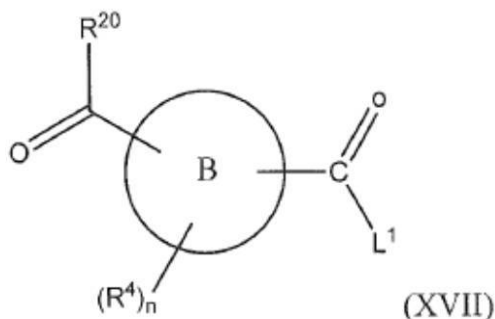


上記で定義した式 (IX) の化合物とを一酸化炭素とトリス - (ジベンジルイデネアセトン) ジパラジウム (0) などの好適なパラジウム触媒の存在下において反応させ、その後 (例えば、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物などを使用した) フッ素化反応を行い、そしてエステル加水分解を行うことで得る事ができる。式中、 $P^4$  は上記の  $P^1$  の定義と同じであり、 $m$ 、 $R^2$ 、および  $A$  は式 (VII) にて定義されたものと同じである。

【0108】

$Z$  が  $CH_2$  または  $CH(CH_3)$  の式 (IV) の化合物は、式 (XVI) の化合物、 $R^3 - Y - NH_2$  ( $R^3$  と  $Y$  は式 (IV) の定義と同様) の化合物と、式 (XVII) の化合物 ( $R^{20}$  は水素またはメチルを示し、 $L^1$ 、 $R^4$  および  $B$  は式 (IV) に定義されているものと同様) とをナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤の存在下で反応させて得ることができる。

【0109】



【0110】

式 (V) ~ (XVII) の化合物は、それぞれ市販されているか、文献において公知であるか、または公知の手法により生成することができる。

【0111】

本発明の化合物の合成では、望ましくない副反応を避けるため、ある段階で1つ以上の反応性の基を保護するのが必要または望ましい場合があることは当業者には理解されよう。特に、ヒドロキシル基、アルボキシル基、アミノ基などの特定の官能基を保護するのが必要または望ましい場合がある。よって、式 (I) の化合物の生成は、好適な段階において1つ以上の保護基の導入および/または除去を含んでもよい。

【0112】

官能基の保護と脱保護は、「Protective Groups in Organic Chemistry」(J.W.F. McOmie編、Plenum Press社(1973年)や、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、T.W. Greene及びP.G.M. Wuts著、Wiley-Interscience(1999年)に記載されている。

【0113】

上記式 (I) の化合物を、薬学的に許容可能な塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ベンゼンスルホナート (ベシル酸)、サッカリン (例えばモノサッカリン)、トリフルオロアセテート、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、吉草酸塩、プロパン酸塩、ブタン



酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩（キシナホ酸）、メタンスルホン酸塩、または p - トルエンスルホン酸塩などの酸付加塩に変換してもよい。

【0114】

本発明の一態様において、式（I）の化合物は、1つ以上の放射性標識を有していてもよい。そのような放射性標識は、放射性標識を含む試薬を式（I）の化合物の合成において使用して導入してもよく、または放射性金属原子に結合できるキレート部に式（I）の化合物を結合させて導入してもよい。そのような放射性標識を有する本発明の化合物は、例えば画像診断において使用することができる。

【0115】

特に明記しない限り、本明細書において特定する原子は該原子の同位体であってもよい。例えば、「水素」という用語は、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ を包含する。同様に炭素原子は $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ を包含し、窒素原子は $^{14}\text{N}$ や $^{15}\text{N}$ を包含し、酸素原子は、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ を包含すると理解されるべきものである。

【0116】

本発明のさらなる態様では、式（I）の化合物は、同位体標識されていてもよい。本明細書において、「同位体標識」された化合物とは、分子中の特定の原子配置に特定の核種の量が天然のものより多く存在している化合物である。

【0117】

式（I）の化合物とその塩は、本発明の一態様を形成する水和物や溶媒和物であってもよい。そのような溶媒和物は、メタノールやエタノール、イソプロパノールなどのアルコール溶媒を含むがこれらに限定されない一般的な有機溶媒によるものでもよい。

【0118】

式（I）の化合物は、立体異性体で存在することができる場合は、本発明が式（I）の化合物の幾何異性体や光学異性体（アトロプ異性体を含む）および、ラセミ化合物を含むそれらの混合物を包含するものとして理解されよう。互変異性体やその混合物もまた本発明の一態様を形成する。鏡像異性体的に純粋な形態が特に望ましい。

【0119】

式（I）の化合物とその塩は不定形体であっても、多形体、それらの混合物であってもよく、それらは、それぞれ本発明の一態様を形成する。

【0120】

式（I）の化合物とその薬学的に許容可能な塩は、医薬としての活性を有し、特に L P A R 5 の修飾薬（例えば、拮抗剤）、または L P A R 1 の修飾薬（例えば、拮抗剤）として活性を有し、よって以下の疾患の治療に使用されうる：肝臓、腎臓、皮膚、肺、心臓などの器官の線維症；肝臓疾患（急性肝炎、慢性肝炎、肝臓線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝機能不全、肝血流量障害等）；心臓血管障害（再狭窄、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋症、心筋梗塞症、心室リモデリング、血管リモデリング、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、血栓症、血管透過性障害等）；細胞増殖性疾患（がん（固形がん、固形がん転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、白血病、慢性リンパ球性白血病（CLL）等）および癌細胞の浸潤性転移等）；炎症性疾患（関節リュウマチ、骨関節炎、乾癬、腎症、肺炎等）；移植片拒絶反応；胃腸疾患（過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、異常胆汁分泌等）；腎疾患；尿路関連疾患（神経因性膀胱障害を伴う良性前立腺過形成または症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路疾患（下部尿路の閉塞等））；下部尿路の炎症性疾患（排尿障害、過活動膀胱、間質性膀胱炎、頻尿等）；膀胱障害；異常な血管形成関連疾患（動脈閉塞等）；限局性強皮症を含む全身性硬化症；脳関連疾患（脳梗塞、脳出血等）；疼痛（神経障害痛、末梢神経障害、電激痛、幻肢痛、刺痛、急性疼痛、炎症性痛覚、神経痛、組織障害痛等）；眼疾患（脈絡膜血管新生、加齢性黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障過手術痕等）；肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、喘息、急性呼吸促迫窮迫症候群）；精神疾患；神経変性疾患；脳および末梢神経疾患；瘢痕疾患；および創傷治癒。

## 【 0 1 2 1 】

本発明は、上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を治療用、特に L P A R 5 または L P A R 1 活性に関連して発症したり、症状を示したりする疾患の治療用として提供する。

## 【 0 1 2 2 】

また、本発明は、L P A R 5 または L P A R 1 活性に関連して発症したり、症状を示したりする疾患の薬剤の製造における上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

## 【 0 1 2 3 】

本明細書において、「治療 ( t h e r a p y または t r e a t m e n t ) 」は、特に明記しない限り「予防」を包含するものである。「治療の ( t h e r a p e u t i c ) 」 「治療的に ( t h e r a p e u t i c a l l y ) 」 「治療の ( t r e a t i n g ) 」も同様に解釈されるものである。

10

## 【 0 1 2 4 】

予防は、ある疾患や病気の症状の発現や、またはリスクが高まったと考えられる人の治療に特に関するものとする。ある疾患や病気を発症するリスクがある人は、一般にその疾患や病気の家族歴があるか、遺伝子テストやスクリーニングでその疾患や病気を発症する危険性が特に高いとされるか、疾患の前駆期にある人を含む。

## 【 0 1 2 5 】

特に、本発明の化合物 ( 薬学的に許容可能な塩を含む ) は、疼痛 ( 神経因性疼痛など ) 、アテローム性動脈硬化症、線維症の治療に使用されてもよい。

20

## 【 0 1 2 6 】

「疼痛」とは、特定の神経末端を刺激する事に起因した、不快感、苦痛、激痛の概ね局所的な感覚である。痛みには ( 上記のように ) 多くの種類があり、疼痛の治療の目的は、治療対象が感知する痛みの度合いや重症度の緩和である。

## 【 0 1 2 7 】

また、本発明は、治療効果がある量の上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を必要とする患者に投与することを含む疼痛 ( 神経因性疼痛など ) 、アテローム性動脈硬化症、線維症の治療方法を提供する。

## 【 0 1 2 8 】

30

上記の治療における使用においては、投与量は、当然、使用される化合物、投与方法、目的とする治療、および適応される疾患により変化するであろう。例えば、本発明の化合物の一日投与量は、吸入の場合は、体重 1 キロ当たり 0 . 0 5 マイクログラム (  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ) から 1 0 0 ミリグラム (  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ) である。または、該化合物が経口投与される場合は、本発明の化合物の一日投与量は、吸入の場合は、体重 1 キロ当たり 0 . 0 1 マイクログラム (  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ) から 1 0 0 ミリグラム (  $\text{mg}/\text{kg}$  ) である。

## 【 0 1 2 9 】

式 ( I ) の化合物とその薬学的に許容可能な塩は、単独で使用されてもよいが、一般に式 ( I ) の化合物/塩が ( 活性成分 ) が薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体と共に含まれる医薬組成物として投与される。

40

## 【 0 1 3 0 】

よって、本発明はさらに上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体と共に含む薬学的組成物も提供する。

## 【 0 1 3 1 】

本発明は、上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体と混合することを含む発明の薬学的組成物の製造方法もまた提供する。

## 【 0 1 3 2 】

好適な製剤処方を選択や製造方法の好ましい法は、例えば、「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design」M

50

. E. Aulton, Churchill Livingstone 著 (1988年) に記載されている。

【0133】

本発明の薬学的組成物において使用可能な薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体は、製剤処方分野において従来使用されているものであり、糖、糖アルコール、でんぷん、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レクチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリセリン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩、電解質（硫酸プロタミン、リン酸1水素2ナトリウム、フタル酸水素カリウム、などの緩衝物質、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニル・ピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチル・セルロース・ナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレン・ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0134】

本発明の薬学的組成物の投与は、経口、局所、非経口、吸入スプレー、経腸、経鼻、口腔、経膈、またはインプラント型リザーバを介して行われる。経口や局所投与が好ましい。本発明の薬学的組成物は従来のどのような非毒性の薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体を含んでいてもよい。本明細書において非経口とは、皮下、皮内、静脈、筋肉内、関節内、滑液嚢内、腸内、鞘内、病巣内、および頭蓋内への注入法または点滴法を包含する。

20

【0135】

上記医薬用組成物は、滅菌注射用製剤、例えば、滅菌注射用水溶性または油性懸濁液であってもよい。該懸濁液は好適な分散剤や湿潤剤（例えば Tween 80）や懸濁剤を用いた公知の手法で生成されてもよい。滅菌注射用製剤は、例えば、1,3ブタンジオールの溶液など、非毒性の局所的に許容可能な希釈剤や溶媒中の滅菌注射用溶液や懸濁液であってもよい。使用できる許容可能な希釈剤や溶媒としては、マンニトール、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液等がある。また、滅菌した固定油も溶媒や懸濁媒体として好適に使用される。この目的において、どのような無刺激の固定油を使用してもよく、例えば合成モノまたはジグリセリドが挙げられる。オレイン酸やそのグリセリド誘導体などの脂肪酸、特にポリオキシエチル化されたものも、オリーブオイルやヒマシ油などの天然の薬学的に許容可能な油同様、注射用製剤に使用できる。これら油性溶液や懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤や分散剤を含んでいてもよい。

30

【0136】

本発明の薬学的組成物の経口投与は、カプセル、錠剤、粉末、顆粒、および水溶性懸濁液や溶液を含むがこれに限定されない、いかなる経口投与可能な剤形で行われてもよい。これら剤形は、医薬品処方の分野で公知の方法にて調製される。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体として、乳糖やコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた一般的に添加される。カプセルでの経口投与の場合、好適な希釈剤には乳糖やコーンスターチが挙げられる。水溶懸濁液が経口投与される場合は、活性成分は乳化剤や懸濁剤と組み合わせられる。望ましい場合は、甘味剤および/または香料および/または着色料を添加してもよい。

40

【0137】

本発明の医薬組成物は、腸内投与用座薬の形態で投与されてもよい。これら組成物は、好適な、刺激性のない室温では固形だが腸内温度では液体になって腸で溶解活性成分を放出する賦形剤と活性成分とを混合して調製することができる。そのような材料としては、ココアバター、蜜ろう、ポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0138】

本発明の薬学的組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入剤として投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤分野で周知の手法により調剤され、本技術分野において公知

50

のベンジルアルコールやその他の保存剤や、成体利用効率を向上させる吸収促進剤、フッ化炭素、および/または可溶化剤や分散剤を使用して生理水の溶液として調製してもよい。

#### 【0139】

投与形態により、薬学的組成物は、活性成分を好ましくは0.05～99%w（重量%）、より好ましくは0.05～80%w、さらに好ましくは0.10～0.70%w、さらにより好ましくは0.10～50%wの範囲で含む（全重量%は組成物全体に基づく）。

#### 【0140】

本発明の化合物は、（つまり、式（I）の化合物とその薬学的に許容可能な塩）は、上記疾病の治療に使用される他の化合物と共に投与されてもよい。

10

#### 【0141】

よって、本発明は、本発明の化合物または本発明の化合物を含んだ薬学的組成物または製剤が、他の治療薬や治療剤と同時に、逐次的に、または混合薬として、上記の1つ以上の疾病の治療のために、投与される混合治療にも関する。その様な治療薬は以下から選択されたものであってもよい。

（i）オピオイド作動薬、部分作用薬または拮抗薬（例えばモルヒネ、ブプレノルフィン、アルフェンタニル、フェンタニル、ペチジン、オキシコドン、トラマドールおよびコデイン、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物）

（ii）抗鬱剤（例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドクセピン、デュロキセチン、エルザソナン、エスシタロプラム、フルボキサミン、フルオキセチン、ゲピロン、イミプラミン、イブサピロン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ネファゾドン、パロキセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、レボキセチン、ロバイゾタン、セルトラリン、シブトラミン、チオニソキセチン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファクシン、ケタミン、ボルチオキセチン、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物）

20

（iii）精神安定剤（例えばアルネスピロン、アザピロン、ベンゾジアゼピン、バルピツレート並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物；精神安定剤の例としては、アジナゾラム、アルプラゾラム、バレゼパム、ベンタゼパム、プロマゼパム、プロチゾラム、ブスピロン、クロナゼパム、クロルジアゼポキシド、シプラゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、フェノバン、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フォサゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メプロバメート、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、レクラゼパム、トラカゾレート、トレピバム、テマゼパム、トリアゾラム、ウルダゼパム、ゾラゼパム、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物）

30

（iv）抗痙攣薬（例えばカルバマゼピン、バルプロエート、ラモトリジン、ガバペンチン、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物）

（v）偏頭痛治療薬（例えばアルモトリプタン、アマンタジン、プロモクリプチン、ブタルピタール、カベルゴリン、ジクロラルフェナゾン、エレトリプタン、フロバトリプタン、リスリド、ナラトリプタン、ペルゴリド、プラミペキソール、リザトリプタン、ロピニロール、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ゾミトリプタン、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物）

40

（vi）卒中治療薬（例えばアブシキシマブ、アクチバーゼ、NXY-059、シチコリン、クロベネチン、デスモテプラーゼ、レピノタン、トラキソプロジル、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び/または代謝産物）

（vii）尿失禁治療薬（例えばダラフェナシン、ファルボキセート、オキシブチニン、プロピベリン、ロパルゾタン、ソリフェナシン、トルテロジン、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び代謝産物）

（viii）神経因性疼痛治療薬（例えばガバペンチン、リドデルム、プレガブリン、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び代謝産物を含む）

50

( i x ) 侵害受容性疼痛治療薬 ( 例えばセレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、パラセタモル、並びにそれらの同等物、薬学的活性異性体及び代謝産物 )

【 0 1 4 2 】

そのような混合製品は、本発明の化合物を本明細書において説明する投与量の範囲内において使用し、他の薬学的活性剤を許可された投与量の範囲内で使用する。

【 0 1 4 3 】

そのような混合製品は、本発明の化合物を本明細書において説明する投与量の範囲内において使用し、他の薬学的活性剤を許可された投与量の範囲内で使用する。

【 実施例 】

10

【 0 1 4 4 】

本発明を下記の具体例を参照して更に説明する。具体例においては、合成された化合物は名称を明記し、構造を図示する。化学名称と構造が一致するよう尽力したが、もし不一致が生じている場合は、図示した化学構造が化学的に不可能なものでない限り、図示した化学構造が正しいものとする。

【 0 1 4 5 】

核磁気共鳴 ( N M R ) スペクトルは、通常 4 0 0 M H z で測定し、化学シフト ( ) は p p m で報告する。スペクトルは 5 m m B B F O プローブもしくは D U L プローブを備えたブルーカー 4 0 0 アバンス測定装置 ( B r u k e r 4 0 0 A v a n c e i n s t r u m e n t ) を用いて測定した。装置の制御は、特に別途明記しない限り、ブルーカー

20

【 0 1 4 6 】

純度は、広範囲の波長 ( 通常 2 2 0 ~ 4 5 0 n m ) にわたり、U V ( フォトダイオードアレイ ) 検知器を備え、W a t e r s 社の A c u i t y U P L C システム ( A c q u i t y U P L C B E H または H S S C 1 8 カラム ( 内径 2 . 1 m m x 長さ 5 0 m m を備え 5 0 または 6 0 で分析 ) を用いた U P L C により評価した。移動相は通常、0 . 0 5 % のギ酸もしくは 0 . 0 2 5 % の N H <sub>4</sub> O H を含む水と混合した M e C N または M e O H からなるものを用いた。質量スペクトルは、特に明記しない限り、大気圧イオン化を用いた W a t e r s 社の S Q D シングルクワドラポール質量分析計を使用して測定した。

【 0 1 4 7 】

30

化合物の精製は、シリカやアルミナに基づいた順相クロマトグラフィを用いるか、もしくは B i o t a g e または I s o l u t e カートリッジ、S C X カートリッジおよび S C X - 2 固相抽出カートリッジを使用した逆相クロマトグラフィ法にて行った。

【 0 1 4 8 】

分取 H P L C は、通常、室温にて X B r i d g e や S u n F i r e の 5 μ m 材料などの W a t e r s 社の内径 1 9 m m x 長さ 1 0 0 m m の C 1 8 コラムを用いて A g i l e n t T e c h n o l o g i e s 社の 1 1 0 0 シリーズシステム、または W a t e r s 社の自動純度化 L C / M S システムを通常用いて行った。移動相は、特に明記しない限り、0 . 1 % ギ酸または 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H を含んだ水と混合した通常 M e C N または M e O H からなったものであった。

40

【 0 1 4 9 】

化合物名は C h e m B i o D r a w U l t r a 1 2 . 0 ( P e r k i n E l m e r I n c . ) を用いて作成した。

【 0 1 5 0 】

通常

( i ) 工程は、別途明記しない限り、通常窒素やアルゴンなどの不活性ガス雰囲気にて室温つまり 1 5 ~ 2 5 の範囲で行った。

( i i ) 別途明記しない限り、無機溶液は水溶液であった。

( i i i ) 溶液の乾燥は、硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウム、もしくは相分離カートリッジを用いて行った。

50

( i v ) 濃縮化は、通常、真空化において回転蒸発にて行った。

( v ) コラムクロマトグラフィと高圧液体クロマトグラフィ ( H P L C ) はシリカ若しくは逆相 C 1 8 シリカにて行われ、特に別途明記しない限り、分取 H P L C は、M e C N / w a t e r ( 両者とも 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H を混合 ) を用いて行われた。

( v i ) 収率は、もしある場合は、必ずしも最大のものではない。

( v i i ) 通常、式 ( I ) の最終生成物の構造は核磁気共鳴 ( N M R ) および / または質量スペクトル ( M S ) 法にて確認した。エレクトロスプレーイオン化 ( プラスモードおよびマイナモード、E S<sup>+</sup>またはE S<sup>-</sup> ) 質量スペクトルデータをW a t e r s 社のA m i t y S Q D 分光計を用いて測定し、好適な場合は、プラスイオンデータとマイナスイオンデータを測定した。N M R 化学シフト値はデルタスケールで測定した。下記の略語が使用されている：s は一重項、m は多重項、b r は広い、b r s は広い一重項

10

( v i i i ) 中間体は、必ずしも純粋なものではなく、それらの構造や純度は薄膜クロマトグラフィ ( T L C ) 、H P L C 、赤外線 ( I R ) および / またはN M R 分析にて評価した。

#### 【 0 1 5 1 】

下記の略語を使用する。

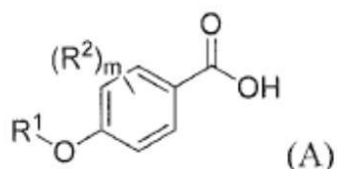
|                          |   |    |
|--------------------------|---|----|
| b p                      | 沸点  |    |
| D B U                    | 1、8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン                                   |    |
| D C M                    | ジクロロメタン   |    |
| D I P E A                | ジイソプロピルエチルアミン   | 20 |
| D M F                    | N , N - ジメチルホルムアミド  |    |
| D M S O                  | ジメチルスルホキシド  |    |
| D M S O - d <sub>6</sub> | 重水素化ジメチルスルホキシド  |    |
| e q                      | 当量  |    |
| E t                      | エチル   |    |
| E t <sub>2</sub> O       | ジエチルエーテル  |    |
| E t O A c                | 酢酸エチル   |    |
| E t O H                  | エタノール   |    |
| h                        | 時間  |    |
| H A T U                  | O - ( 7 アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト | 30 |
| H B T U                  | O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N , N ' - テトラメチルウラニウムヘキサフルオロホスフェイト     |    |
| H C l                    | 塩酸  |    |
| I M S                    | 産業用変性アルコール  |    |
| i P r                    | イソプロピル  |    |
| M                        | モル  |    |
| M e                      | メチル   |    |
| M e C N                  | アセトニトリル   |    |
| M e O H                  | メタノール   | 40 |
| m m H G                  | 水銀柱ミリメートル   |    |
| m m o l                  | ミリモル  |    |
| N a O H                  | 水酸化ナトリウム  |    |
| ペトロール                    | 石油エーテル、通常は沸点 4 0 ~ 6 0  |    |
| R T                      | 室温、通常は 1 5 ~ 2 5  |    |
| T H F                    | テトラヒドロフラン   |    |

#### 【 0 1 5 2 】

A . 酸中間体の生成

#### 【 0 1 5 3 】

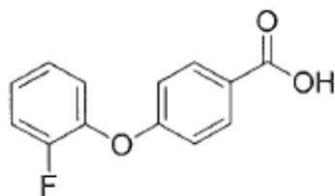
50



【 0 1 5 4 】

中間体 A 1 : 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) 安息香酸

【 0 1 5 5 】



10

【 0 1 5 6 】

ステップ ( i ) 炭酸カリウム ( 31.1 g、225 mmol ) を、DMF ( 100 mL ) に 4 - フルオロベンズアルデヒド ( 7.96 mL、75 mmol ) と 2 - フルオロフェノール ( 9 mL、98 mmol ) を溶解した溶液に添加した。該混合液を窒素下 24 時間 100 ° で加熱した。RT まで冷却後、該混合液を EtOAc ( 200 mL ) と水 ( 150 mL ) 間で分離させた。水相を EtOAc ( 200 mL ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し ( 3 × 50 mL )、乾燥させて濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ ( 0 ~ 20 % EtOAc / ペトルオールペトルオール ) で生成し、4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアルデヒド ( 粗製、17.7 g ) を得、精製や特性評価をせずに次のステップ ( ii ) で使用した。

20

【 0 1 5 7 】

ステップ ( ii ) 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアルデヒド ( 粗製、17.7 g ) を THF ( 100 mL )、t - ブタノール ( 100 mL ) と水 ( 50 mL ) に溶解し、混合液を氷水浴にて冷却した。2 - メチル - 2 - プテン ( 43.3 mL、409 mmol )、リン酸二水素カリウム ( 27.8 g、205 mmol )、および塩化ナトリウム ( 23.12 g、205 mmol ) を順次添加し、混合液を RT にて 18 時間攪拌した。混合液を水 ( 100 mL ) と Et₂O ( 200 mL ) 間で分離させ、水相を Et₂O ( 200 mL ) で抽出した。合わせた有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 ( 100 mL ) と塩水で連続して洗浄し、乾燥させて濃縮した。EtOAc とペトルオールを添加すると沈殿物が生じ、該沈殿物をろ過して分離し、空気乾燥させて、薄い黄色の固体として表題の化合物 ( 11.95 g、63 % ) を得た。

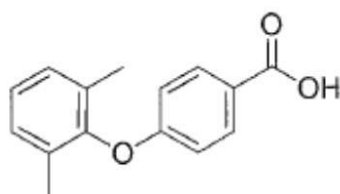
30

MS ES⁻ : 231

【 0 1 5 8 】

中間体 A 2 : 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) 安息香酸

【 0 1 5 9 】



40

【 0 1 6 0 】

ステップ ( i ) リン酸三カリウム ( 9.27 g、43.7 mmol ) と酢酸パラジウム ( II ) ( 0.490 g、2.18 mmol ) を、トルエン ( 40 mL ) 中にエチル 4 - ブロモ安息香酸塩 ( 5 g、21.8 mmol ) と 2 , 6 - ジメチルフェノール ( 3.73 g、30.6 mmol ) を溶解した溶液に添加した。該混合液を約 5 分間脱ガスし、窒素で

50

置換した。トルエン (5 mL) 中にジ - t - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン (1.390 g, 3.27 mmol) を溶解させた溶液を添加した。該混合液を更に2分間脱ガスし、窒素で置換して、1.5時間還流させながら加熱した。該混合液を水とEtOAc (それぞれ50 mL) 間で分離し、有機相を乾燥して、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ (0 ~ 20 % EtOAc / ペトルール) で精製し、エチル 4 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) 安息香酸 (粗製、2 g) を得て、さらに生成や特性検査をせずに次のステップ (ii) に使用した。

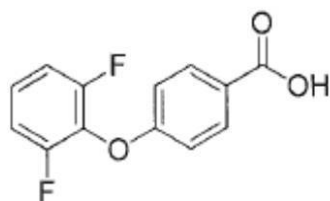
【0161】

ステップ (ii) エチル 4 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) 安息香酸 (粗製、2 g) を MeOH (7 mL) に溶解した。NaOH (2 M, 7 mL) を添加し、該混合液をマイクロ波照射にて120 °Cで約20分間加熱した。該混合液のpH 1まで酸性化し (2 M HCl)、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をEtOAc (50 mL) に溶解し懸濁させ、母液を濃縮した。このプロセスをEt<sub>2</sub>O : EtOAc (4 : 1, 20 mL)、その後Et<sub>2</sub>O (20 mL) にて繰り返し、表題の化合物 (粗製、800 mg) を得、更に精製や性質検査を行わずに次のステップで使用した。

【0162】

中間体 A 3 : 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) 安息香酸

【0163】



【0164】

ステップ (i) 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) ベンズアルデヒドを、炭酸カリウムが2 eq、フェノールが1.2 eqであること以外は、上記4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアルデヒド (中間体 A 1、ステップ (i)) について記載したように4 - フルオロベンズアルデヒドと2, 6 - ジフルオロフェノールから精製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 7.12 - 7.21 (m, 2H) 7.32 - 7.50 (m, 3H) 7.90 - 7.99 (m, 2H) 9.94 (s, 1H)

【0165】

ステップ (ii) 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) ベンズアルデヒド (0.500 g, 2.14 mmol) を t - ブタノール (6 mL) と水 (3 mL) に溶解した。2 - メチル - 2 - ブテン (THF 中に 2 M, 5.34 mL, 10.67 mmol)、リン酸二水素カリウム (0.73 g, 5.34 mmol) と亜塩素酸ナトリウム (0.72 g, 2.14 mmol) を順次添加し、該混合液をRTにて4時間攪拌した。該混合液を水 (30 mL) とEt<sub>2</sub>O (30 mL) 間で分離させた。水相をHCl (2 M, 10 mL) 酸性化し、Et<sub>2</sub>O (30 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和チオ硫酸ナトリウム (15 mL) とブライン (15 mL) とで続けて洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をアニオン交換カートリッジに充填した。MeCNで洗浄後、生成物を2 M HCl / MeCNにて溶出し、その後濃縮して表題の化合物 (0.367 g, 69%) を白色の固体として得た。

MS ES<sup>+</sup> : 249

【0166】

中間体 A 4 : 4 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ) 安息香酸

【0167】

10

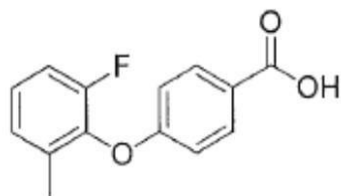
20

30

40

50





## 【0168】

ステップ(i) 4-(2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒドを、上記4-(2-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド(中間体A1、ステップ(i))について記載したように4-フルオロベンズアルデヒドと2-フルオロ-6-メチルフェノールから精製し、更に精製や性質検査をせずに次のステップ(ii)に使用した。

10

## 【0169】

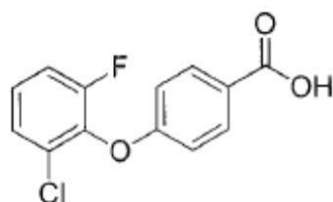
ステップ(ii) 表題の化合物を上記4-(2-フルオロフェノキシ)安息香酸(中間体A1、ステップ(ii))について記載したように4-(2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド(上記ステップ(i))からEtOAc/ペトロールからの生成物の再結晶にて生成し、さらに精製や性質検査をせずに次のステップで使用した。

## 【0170】

中間体A5: 4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)安息香酸

## 【0171】

20



## 【0172】

ステップ(i) 4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドを上記4-(2-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド(中間体A1、ステップ(i))について記載したように4-フルオロベンズアルデヒドと2-クロロ-6-フルオロフェノールから生成した。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{OMSO}-d_6$ ) ppm 7.07 - 7.17 (m, 2H) 7.40 - 7.60 (m, 3H) 7.89 - 7.99 (m, 2H) 9.93 (s, 1H)

## 【0173】

ステップ(ii) 表題の化合物を上記4-(2-フルオロフェノキシ)安息香酸(中間体A1、ステップ(ii))について記載したように4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド(上記ステップ(i))から生成した。

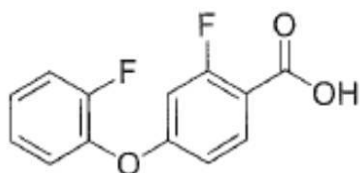
MS ES<sup>-</sup>: 265

## 【0174】

中間体A6: 2-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシ)安息香酸

40

## 【0175】



## 【0176】

ステップ(i) 2-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドを、

50

フェノールが 1 eq であり、加熱を 80 で行った点以外は、上記 4 - (2 - フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド (中間体 A 1、ステップ (i)) について記載したように 2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒドと 2 - フルオロフェノールから生成した。MS ES<sup>+</sup>: 235

【0177】

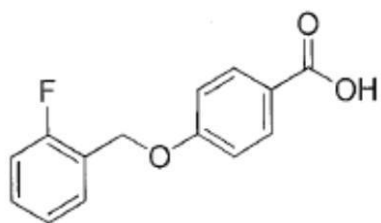
ステップ (ii) 表題の化合物を上記 4 - (2 - フルオロフェノキシ)安息香酸 (中間体 A 1、ステップ (ii)) について記載したように 2 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロフェノキシ)ベンズアミド (上記ステップ (i)) から生成した。

MS ES<sup>+</sup>: 251

【0178】

中間体 A 7: 4 - ((2 - フルオロベンジル)オキシ)安息香酸

【0179】



【0180】

ステップ (i) 水酸化ナトリウム (60%、ミネラルオイル中の懸濁液、0.177 g、4.43 mmol) を 4 - フルオロベンズアルデヒド (0.437 mL 4.03 mmol) と (2 - フルオロフェニル)メタノール (0.508 g、4.03 mmol) とを DMF (20 mL) に混ぜた混合液に添加した。反応物を、窒素雰囲気下室温で 18 時間攪拌した。該混合液を EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム、そしてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して 4 - ((2 - フルオロベンジル)オキシ)ベンズアルデヒドを残留物として得、さらに精製や特性評価をすることなく次のステップ (ii) にて使用した。

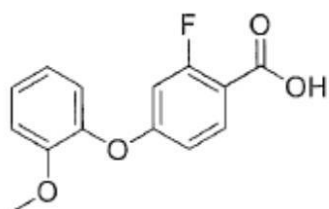
【0181】

ステップ (ii) 表題の化合物を、上記 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ)安息香酸 (中間体 A 3、ステップ (ii)) について記載したように、4 - ((2 - フルオロベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド (上記ステップ (i)) から生成し、更に精製や特性評価をすることなく次のステップ (ii) にして使用した。

【0182】

中間体 A 8: 2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシフェノキシ)安息香酸

【0183】



【0184】

第 1 ステップで 2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒドを 2 - メトキシフェノールと反応させ 2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒドを生成し、それを更に精製や特性評価をすることなく第 2 の酸化ステップで使用して表題の化合物を得た点以外は、中間体 A 1 について記載した方法同様の 2 段階プロセスで生成した。

【0185】

上記最終的な化合物のいくつかの生成に使用される中間体である 4 - (2 - メチルフェノキシ)安息香酸と 4 - (2 - クロロフェノキシ)安息香酸がこの技術分野では知られて

10

20

30

40

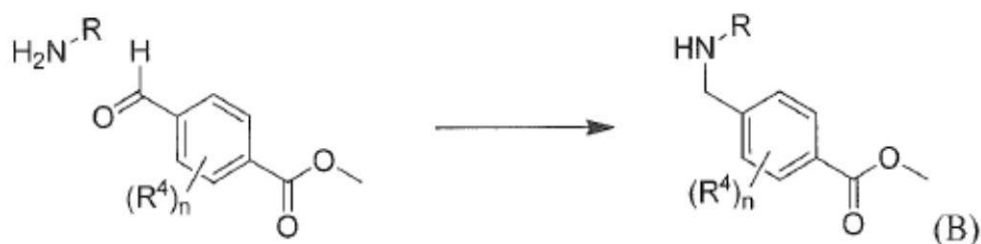
50

おり、Apollo Scientific 社などの化学製品供給業者から市販されている。

【0186】

B. 4 - (アミノメチル)安息香酸エチルとその同等物の生成

【0187】



10

【0188】

表(1)に示す式(B)の中間体を下記の方法R1~R6の何れか1つにて生成した。

【0189】

方法R1

アミン(50 mmol)とメチル4-ホルミル安息香酸塩(50 mmol)をIMSまたはEtOH(100 mL)に溶解した溶液を還流させながら2時間加熱した。冷却後、該混合液を濃縮し、残留物をMeOH(400 mL)に溶解した。得られた溶液を氷水浴にて冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(40 mmol)を通常数回に分けて10分間で添加した。該混合物を攪拌し、RTまで温度を上昇させた。2時間後、該混合物を濃縮した。残留物を水(20 mL)中で攪拌した。該混合物をHCl(2 M)で酸性にし、DCM(3×20 mL)で抽出した。水相を固体のNaOHで塩基性にし、DC(3×50 mL)で抽出した。後の抽出物を乾燥させ、濃縮して式(B)の中間体を得た。

20

【0190】

方法R2

水素化ホウ素ナトリウム反応液を濃縮後、残留物をHCl(2 M)またはHCl(1、4-ジオキサン中に4 M)に溶解/懸濁させた点以外は方法R1同様である。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて式(B)の中間体の塩酸塩を得た。

30

【0191】

方法R3

アミン(5 mmol)とメチル4-ホルミル安息香酸塩(5 mmol)の溶液をDCM(20 mL)中でRTにて2時間攪拌した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(10 mmol)、その後酢酸(6 mmol)を添加した。2時間攪拌後、該混合液をDCM(20 mL)で希釈し、NaOH(2 M、20 mL)または飽和重炭酸ナトリウム(20 mL)で洗浄した。水相をDCM(20 mL)で抽出し、合わせた有機相を乾燥し、濃縮して式(B)の中間体を得た。

40

【0192】

方法R4

水素化ホウ素ナトリウム反応液を濃縮し水とHClを添加後、該混合物を炭酸水素ナトリウムで塩基性とし、EtOAcにて抽出した点以外は、方法R1と同様である。有機相を乾燥し、濃縮して、残留物をEtOAcまたはEt<sub>2</sub>Oなどの有機溶媒に溶解/懸濁した。HCl(MeOH中に4 M)を添加し、該混合物をRTで攪拌した。得られた沈殿物をろ過し、ろ過ケーキを空気乾燥して式(B)の中間体の塩酸塩を得た。

【0193】

方法R5

(a)イミン形成においてトリエチルアミン(典型的には1 eq)を添加し、(b)水素

50

化ホウ素ナトリウム反応液を濃縮後、残留物を (i) 炭酸水素ナトリウムまたは水酸化ナトリウムと (ii) EtOAc または DCM 間で分割した以外は方法 R 1 と同様である。有機相を乾燥させ、濃縮して式 (B) の中間体を得た。場合によっては、残留物を EtOAc または Et<sub>2</sub>O などの有機溶媒に溶解 / 懸濁した。HCl (MeOH 中で 4 M) を添加し、該混合物を RT にて攪拌した。得られた沈殿物をろ過し、ろ過ケーキを空気乾燥して式 (B) の中間体の塩酸塩を得た。場合によっては、残留物を HCl 水溶液 (2 M) に溶解 / 懸濁した。HCl (MeOH 中で 4 M) を添加し、該混合物を RT にて攪拌した。得られた沈殿物をろ過し、ろ過ケーキを空気乾燥して式 (B) の中間体の塩酸塩を得た。

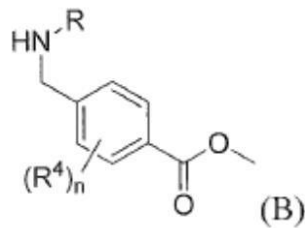
【0194】

方法 R 6

10

水酸化ホウ素ナトリウム反応液を 1 時間攪拌した後、該混合液を HCl (2 M) で反応停止処理した点以外は方法 R 1 と同様である。得られた沈殿物をろ過で分離し、真空下で乾燥して式 (B) の中間体の塩酸塩を得た。

【0195】






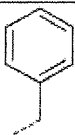


20

表 1

| 中間体 | R                               | 生成物                              | 方法   | データ                            |
|-----|---------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| BI  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | メチル - 4 - ( (エチルアミノ) メチル ) 安息香酸塩 | R 1、2 M の EtNH <sub>2</sub> の THF 溶液 (1.8 当量) 使用 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>194 |

30

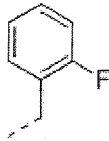
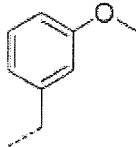

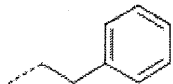

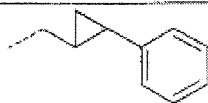
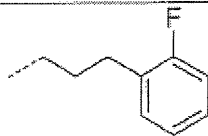
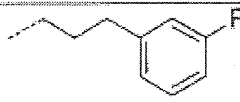

| 中間体                  | R   | 生成物   | 方法                                   | データ                            |
|----------------------|---|---|--------------------------------------|--------------------------------|
| B2                   | $\text{CH}_2\text{CHF}_2$   | メチル - 4 - ( ( (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) メチル) 安息香酸塩 | R1                                   | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>230 |
| B3<br>(HCl<br>salt)  | $\text{CH}_2\text{CF}_3$  | 4 - ( ( (2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩 | R 2、5<br>当量の<br>NaBH <sub>4</sub> 使用 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>248 |
| B4<br>(HCl<br>salt)  | $\text{CH}_2\text{iPr}$   | 4 - (イソブチルアミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                | R4                                   | n/a                            |
| B5<br>(HCl<br>salt)  |    | 4 - ( ( (シクロプロピルメチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩     | R4                                   | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>220 |
| B6<br>(HCl<br>salt)  |   | 4 - ( ( (シクロブチルメチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩      | R 5, アミン 1<br>*から                    | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>234 |
| B7<br>(HCl<br>salt)  |  | 4 - ( (イソペンチルアミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩             | R4                                   | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>236 |
| B8<br>(HCl<br>salt)  |  | 4 - ( ( (2-シクロプロピルエチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩   | R 4, ア<br>ミン 2 **<br>から              | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>234 |
| B9<br>(HCl<br>salt)  |  | 4 - ( ( (2-シクロブチルエチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩    | R 4, アミン<br>3***から                   | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>248 |
| B10<br>(HCl<br>salt) |  | 4 - ( (ベンジルアミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩               | R4                                   | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>256 |

10

20

30

40




| 中間体                  | R   | 生成物   | 方法 | データ                            |
|----------------------|---|---|----|--------------------------------|
| B11<br>(HCl<br>salt) |    | 4 - ( ( (2 - フルオロベンジル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                 | R2 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>274 |
| B12<br>(HCl<br>salt) |    | 4 - ( ( (3 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                 | R2 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>286 |
| B13<br>(HCl<br>salt) |    | 4 - ( ( (4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                 | R2 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>286 |
| B14                  |    | 4 - ( (フェネチルアミノ) メチル) 安息香酸メチル                               | R3 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>270 |
| B15<br>(HCl<br>salt) |  | 4 - ( ( (3 - フェニルプロピル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                 | R6 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>284 |
| B16                  |  | メチル - 4 - ( ( (トランス - 2 - フェニルシクロプロピル) メチル) アミノ) メチル) 安息香酸塩 | R3 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>296 |
| B17<br>(HCl<br>salt) |  | 4 - ( ( (3 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩      | R5 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>302 |
| B18<br>(HCl<br>salt) |  | 4 - ( ( (3 - (3 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩      | R5 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>302 |
| B19<br>(HCl<br>salt) |  | 4 - ( ( (4 - フェニルブチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                  | R4 | n/a                            |

10

20

30

40

| 中間体                   | R   | 生成物  | 方法 | データ                            |
|-----------------------|---|--|----|--------------------------------|
| B19a<br>(HCl<br>salt) | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   | 4 - ((プロピルアミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                 | R2 | n/a                            |
| B19b<br>(HCl<br>salt) |  | メチル - 4 - ((2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ) メチル) 安息香酸塩    | R5 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>244 |
| B19c                  |  | 4 - ((3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩 | R3 | MS<br>ES <sup>+</sup> :<br>262 |
| B19d<br>(HCl<br>salt) |  | 4 - ((ブチルアミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩                  | R2 | n/a                            |

## 【 0 1 9 6 】

\*アミン 1 : シクロブチルメタンアミン塩酸塩

## 【 0 1 9 7 】

ボランの THF 溶液 ( 1 M、296 mL、296 mmol ) を、シクロブタンカルボニトリル ( 20 g、247 mmol ) を THF ( 60 mL ) に溶解した溶液にアルゴン雰囲気下で溶解し、該混合液を一晩還流させながら加熱した。該混合物を氷水浴で冷却し、該混合液の温度を 20 °C 以下に保ちながら MeOH ( 120 mL ) を滴下した。HCl の MeOH 溶液 ( 4 M、300 mL ) を、再度温度を 20 °C 以下に保ちながら添加した。得られた溶液を還流させながら 2.5 時間加熱した。冷却後、該混合液を濃縮した。残留物を MeOH ( 100 mL ) で希釈し、濃縮し、このプロセスを繰り返した。エーテルを残留物に添加し、該混合物を 30 分間攪拌してからろ過して表題の化合物 ( 25.9 g、86 % ) を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.70 - 1.86 ( m, 4 H ) 1.97 - 2.04 ( m, 2 H ) 2.46 - 2.61 ( m, 1 H ) 2.75 - 2.84 ( m, 2 H ) 8.02 ( br s, 3 H )

## 【 0 1 9 8 】

\*\*アミン 2 : 2-シクロプロピルエタンアミン

## 【 0 1 9 9 】

硫酸 ( 17.25 mL、324 mmol ) を水素化アルミニウムリチウム ( 24.56 g、647 mmol ) を Et<sub>2</sub>O ( 900 mL ) に懸濁し氷水浴中の懸濁液にアルゴン雰囲気下で該懸濁液を氷水浴で冷やしながら滴下した。該混合液を RT で 1 時間攪拌した。2-シクロプロピルアセトニトリル ( 17.5 g、216 mmol ) を Et<sub>2</sub>O ( 100 mL ) に溶解した溶液を添加し、該混合液を還流しながら 18 時間加熱した。該混合液を氷水浴中で冷却し、硫酸ナトリウム十水和物を発泡が停止するまで添加した。該混合物をろ過し、濃縮して表題の化合物 ( 粗製、18.6 g ) を得、さらに精製や性質検査をせずに使用した。

## 【 0 2 0 0 】

\*\*\*アミン 3 : 2-シクロブチルエタンアミン

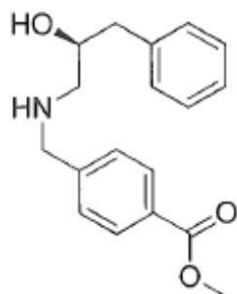
## 【 0 2 0 1 】

上記アミン 2 について記載したように 2-クロロブチルアセトニトリルから生成され、さらに精製や性質検査をせずに次のステップで使用した。

## 【 0 2 0 2 】

中間体 B 2 0 : ( S ) - 4 - ( ( ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) アミノ ) メチル ) 安息香酸塩

## 【 0 2 0 3 】



10

## 【 0 2 0 4 】

ステップ ( i ) ( S , S ) - ( + ) - N , N ' - ビス ( 3 , 5 - ジ - t - ブチルサリチリデン ) - 1 , 2 - シクロヘキサジアミノコバルト ( I I ) ( 0 . 0 4 8 g , 0 . 0 8 0 m m o l ) 、 T H F ( 0 . 2 5 m L ) と 酢 酸 ( 0 . 0 1 8 m L , 0 . 3 1 8 m m o l ) を 2 - ベ ン ジ ル オ キ シ ラ ン ( 4 . 2 7 g , 3 1 . 8 m m o l ) に 添 加 し た 。 該 混 合 液 を 氷 水 浴 で 冷 却 し 、 水 ( 0 . 1 2 9 m L , 7 . 1 6 m m o l ) を 一 度 に 加 え た 。 R T で 一 晩 攪 拌 後 、 該 混 合 液 を 真 空 下 で 蒸 留 し ( 2 m m H g , b p 6 0 ~ 8 0 ) 、 ( S ) - 2 - ベ ン ジ ル オ キ シ ラ ン ( 粗 製 、 2 . 7 4 g ) を 得 、 さ ら に 精 製 や 性 質 検 査 を せ ず に 次 の ス テ ッ プ で 使 用 し た 。

20

## 【 0 2 0 5 】

ステップ ( i i ) ( S ) - 2 ベ ン ジ ル オ キ シ ラ ン ( 上 記 ス テ ッ プ ( i ) ( 2 . 7 4 g , 2 0 . 4 2 m m o l ) を 4 - ( ア ミ ノ メ チ ル ) 安 息 香 酸 メ チ ル 塩 酸 塩 ( 7 . 4 1 g , 3 6 . 8 m m o l ) と D I P E A ( 8 . 9 2 m l , 5 1 . 1 m m o l ) を M e O H ( 3 0 0 m L ) に 溶 解 し た 溶 液 に 添 加 し た 。 3 日 間 攪 拌 後 、 該 反 応 混 合 液 を 濃 縮 し た 。 残 留 物 を 飽 和 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム ( 2 0 0 m L ) と D C M ( 2 x 2 0 0 m L ) 間 で 分 離 し た 。 水 相 を D C M ( 2 0 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ さ れ た 有 機 相 を 濃 縮 し 、 シ リ カ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ( 0 ~ 1 0 % M e O H / D C M ) 、 次 に C 1 8 シ リ カ の 逆 相 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ( 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H を 加 え た 0 ~ 9 5 % の M E O H / H <sub>2</sub> O で 溶 出 ) で 精 製 し 、 表 題 の 化 合 物 ( 3 . 2 7 g , 5 3 % ) を 薄 茶 色 の ゴ ム 状 の も の と し て 得 た 。

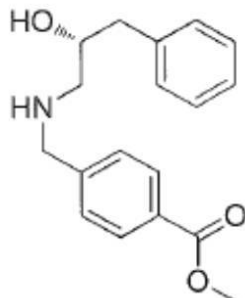
30

MS ES<sup>+</sup> : 300

## 【 0 2 0 6 】

中間体 B 2 1 : ( R ) - メチル - 4 - ( ( ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) アミノ ) メチル ) 安息香酸塩

## 【 0 2 0 7 】



40

## 【 0 2 0 8 】

50



ステップ (i) (R, R) - ( - ) - N, N' - ビス ( 3 , 5 - ジ - t - ブチルサリチリデン ) - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミノコバルト ( I I ) を使用した以外は、 ( S ) - 2 - ベンジルオキシラン ( 中間体 B 4 8 、ステップ ( i ) ) に記載したように生成し、 ( R ) - 2 - ベンジルオキシランを得、さらに精製や性質検査をせずに次のステップで使

#### 【 0 2 0 9 】

ステップ ( i i ) ( S ) - メチル - 4 - ( ( ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) アミノ ) メチル ) 安息香酸塩 ( 中間体 B 2 0 、ステップ ( i i ) ) を ( R ) - 2 - ベンジルオキシラン ( 上記ステップ ( i ) ) と 4 - ( アミノメチル ) 安息香酸メチル塩酸塩から生成し、表題の化合物を薄茶色のゴム状のものとして得た。

MS ES<sup>+</sup> : 3 0 0

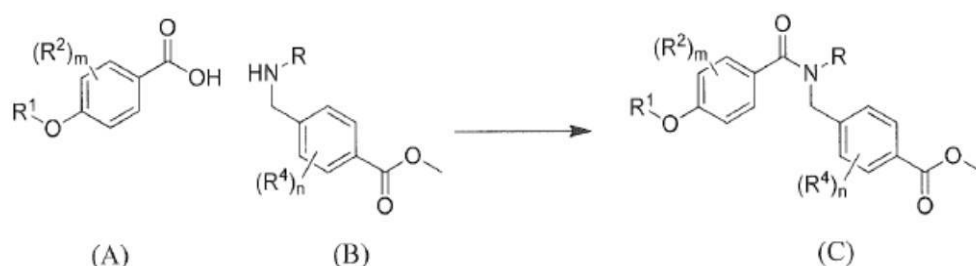
#### 【 0 2 1 0 】

C . 中間体エステル生成

#### 【 0 2 1 1 】

下記表 2 ~ 4 に示す式 ( C ) の中間体を以下の方法 E 1 ~ E 5 の何れか 1 つによって生成した。

#### 【 0 2 1 2 】



#### 【 0 2 1 3 】

##### 方法 E 1

トリエチルアミン ( 6 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 2 . 4 m m o l ) と 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド ( E D C ) ( 2 . 4 m m o l ) を、対応するアミンまたはアミン塩酸塩 ( 2 m m o l ) と 4 - フェノキシ安息香酸 ( 2 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) に溶解/懸濁した溶液/懸濁液に添加した。該反応液を R T で 1 8 時間攪拌した。(アミン塩酸塩を使用する場合は、さらに 2 m m o l のトリエチルアミンが添加された。)該混合液を ( i ) 水または飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 1 0 m L ) と ( i i ) D C M または E t O A c ( 1 0 m L ) 間で分離した。水相をさらに D C M または E t O A c で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ ( 通常 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ペットロール ) にて精製した。

#### 【 0 2 1 4 】

##### 方法 E 2

D I P E A ( 2 . 2 m m o l ) と H B T U ( 1 . 1 m m o l ) を対応する酸を D M F ( 5 m L ) に溶解した溶液に添加し、該混合液を R T で 5 分攪拌した。対応するアミンまたはアミン塩酸塩 ( 0 . 9 5 m m o l ) と D B U ( 1 . 5 m m o l ) を添加した。該混合液を R T で 1 時間攪拌した。(アミン塩酸塩を使用した場合は、さらに 1 m m o l も D I P E A を添加した。)該混合液を E t O A c ( 3 0 m L ) と、水または飽和炭酸水素ナトリウム ( 3 0 m L ) 間で分離した。場合によっては、水相をさらに E t O A c にて抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ ( 通常 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ペットロール ) にて精製した。

#### 【 0 2 1 5 】

##### 方法 E 3

塩化チオニルまたは塩化オキサリル ( 3 ~ 1 2 m m o l ) を、酸 ( 3 m m o l ) を D C

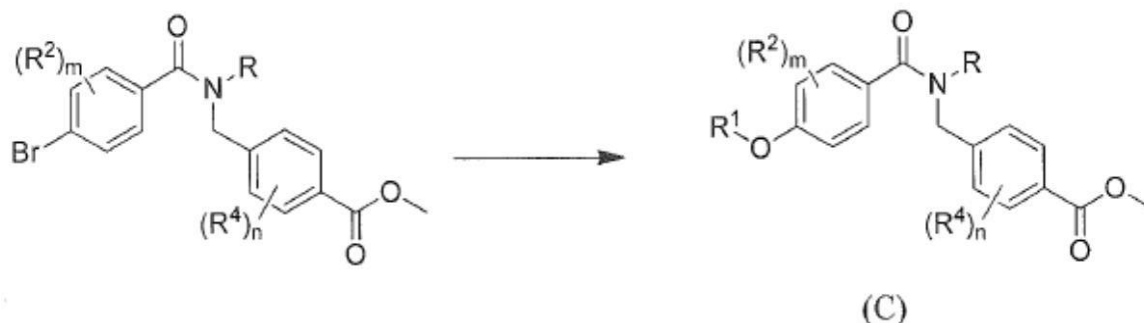
M ( 1 0 m L ) に溶解した溶液に、溶液を氷水浴で冷やしながら添加した。場合によっては、DMFを数滴添加した。反応混合液をRTで4時間攪拌し、その後濃縮して粗酸塩化物を得、それをTHF ( 3 m L ) に溶解して、アミン塩酸塩 ( 2 m m o l ) と炭酸カリウム ( 1 0 m m o l ) をTHF ( 1 0 m L ) に溶解した溶液に添加した。反応液を還流させながら18時間加熱した。冷却後、混合液を水とEtOAc間で分離した。有機相を乾燥させ濃縮して、残留物をシリカクロマトグラフィ ( 0 ~ 5 0 % EtOAc / ペットロール ) にて精製した。

#### 【 0 2 1 6 】

##### 方法 E 4

HATU ( 1 . 1 m m o l ) を酸 ( 1 m m o l ) とDIPEA ( 2 . 2 m m o l ) をDMFまたはTHF ( 2 m L ) に溶解した溶液に添加した。該混合液をRTにて攪拌し、放置した。5分後、対応するアミンまたはアミン塩酸塩 ( 1 . 1 m m o l ) を添加した。(場合によっては、0 . 9 m m o l のアミンまたはアミン塩酸塩を使用した。) アミン塩酸塩を使用した場合、DBU ( 1 . 5 m m o l ) をこの時点で添加した。10分後、該混合液をEtOAcまたはDCM ( 3 0 m L ) で希釈し、HCl ( 1 M、2 0 m L ) または飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 0 m L ) または水 ( 2 0 m L ) で洗浄した。場合によっては、水相をさらにEtOAcまたはDCMで抽出した。合わせた有機相を水 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。場合によっては、シリカクロマトグラフィ ( 通常 0 ~ 1 0 0 % EtOAc / ペットロール )、C 1 8 シリカの逆相クロマトグラフィ ( 通常 5 ~ 9 5 % のMeCN / 水で溶出 )、または分取HPLCにてさらに精製した。

#### 【 0 2 1 7 】



#### 【 0 2 1 8 】

##### 方法 E 5

ステップ ( i ) トリエチルアミン ( 1 . 3 5 1 m L、9 . 6 9 m m o l ) をゆっくりと4 - プロモベンゾイルクロライド ( 0 . 8 5 1 g、3 . 8 8 m m o l ) とメチル4 - ( (フェネチルアミノ (メチル) 安息香酸塩 (中間体 B 1 4 ) ( 0 . 8 7 0 g、3 . 2 3 m m o l ) をDCM ( 2 0 m L ) に混合した混合物に、RTにて窒素雰囲気下添加し、該混合液を18時間攪拌した。該混合液をDCM ( 3 0 m L )、水 ( 1 0 m L )、およびHCl ( 2 M、1 0 m L ) にて希釈し、相分離を行った。水相をDCM ( 3 0 m L ) で抽出し、合わせた有機相を水 ( 1 0 m L ) で洗浄して、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ ( 0 ~ 5 0 % EtOAc / ペットロール ) にて精製し、メチル4 - ( ( 4 - プロモ - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 1 . 2 1 g、8 3 % ) を薄オレンジオイルとして得た。

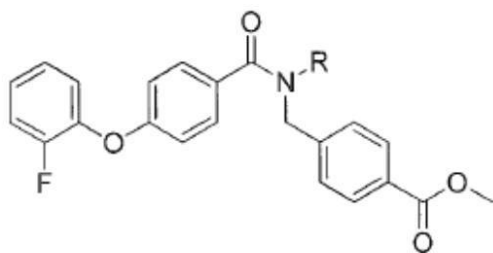
MS ES<sup>+</sup> : 4 5 2、4 5 4

#### 【 0 2 1 9 】

ステップ ( i i ) リン酸三カリウム ( 2 m m o l )、酢酸パラジウム ( II ) ( 0 . 1 m m o l ) およびジ - t - ブチル ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル ) ホスピン ( 0 . 1 5 m m o l ) を、メチル4 - ( ( 4 - プロモ - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 上記ステップ ( i ) ) ( 1 m m o l ) および適切なフェノール ( 1 . 2 m m o l ) をトルエン ( 5 m L ) に溶解した溶液に添加した。該混合



液を約 5 分間脱ガスし、窒素で置換し、熱源またはマイクロ波照射を用いて 120 で 20 時間加熱した。該混合物を、珪藻土を介してろ過して、EtOAc で洗浄した。ろ液を濃縮して、シリカクロマトグラフィ（通常 0 ~ 100 % EtOAc / ペトルール）または分取 HPLC にて精製した。

【 0 2 2 0 】



10

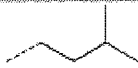



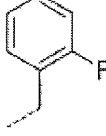
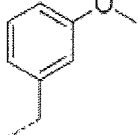
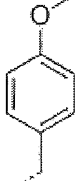
表 2

| 中間体 | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|----|-----------------------------|
| C6  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | メチル 4 - ( (N - エチル - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                   | E2 | MS ES <sup>+</sup> :<br>408 |
| C7  | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>  | メチル 4 - ( (N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩     | E2 | MS ES <sup>+</sup> :<br>444 |
| C8  | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | メチル 4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩 | E3 | MS ES <sup>+</sup> :<br>462 |
| C9  | CH <sub>2</sub> iPr   | メチル 4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - イソブチルベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                  | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>436 |
| C10 |  | メチル 4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩          | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>434 |
| C11 |  | メチル 4 - ( (N - (シクロブチルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩           | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>448 |

10

20

30


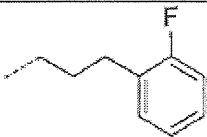
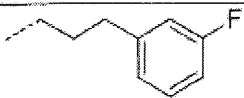
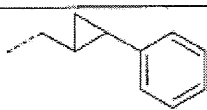
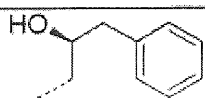
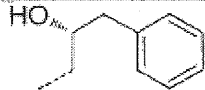
| 中間体 | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|----|-----------------------------|
| C12 |    | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩              | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>450 |
| C13 |    | メチル 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>448 |
| C14 |    | メチル 4 - ( ( N - ( 2 - シクロブチルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩  | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>462 |
| C15 |   | メチル 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩               | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>470 |
| C16 |  | メチル 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩               | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>488 |
| C17 |  | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩   | E4 | n/a                         |
| C18 |  | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩   | E4 | n/a                         |

10

20

30

40

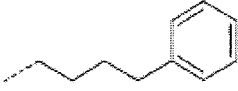

| 中間体 | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|----|-----------------------------|
| C19 |    | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩                               | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>484 |
| C20 |    | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩        | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>516 |
| C21 |    | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩        | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>516 |
| C22 |   | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( トランス - 2 - フェニルシクロプロピル ) メチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩   | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>510 |
| C23 |  | ( S ) - メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>514 |
| C24 |  | ( R ) - メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>514 |

10

20

30

40

| 中間体  | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|------|---|---|----|-----------------------------|
| C25  |    | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - フェニルブチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩          | E2 | MS ES <sup>+</sup> :<br>512 |
| C25a | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩                      | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>422 |
| C25b | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                     | メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C25c | CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | メチル 4 - ( ( N - ( 2, 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩     | E3 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C25d |  | メチル 4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩                      | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>436 |

【 0 2 2 1 】

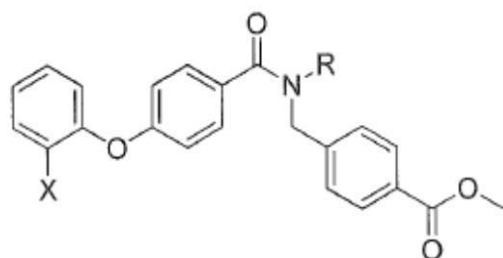




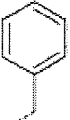
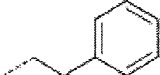
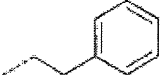

表 3

10

20

30

40

| 中間体 | X               | R   | 生成物  | 方法 | データ                         |
|-----|-----------------|---|--|----|-----------------------------|
| C26 | Me              |    | メチル 4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (オトリルオキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩           | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>430 |
| C27 | Me              |    | メチル 4 - ( (N - (シクロブチルメチル) - 4 - (オトリルオキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩            | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>444 |
| C28 | Me              |    | メチル 4 - ( (N - ベンジル - 4 - (オトリルオキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                   | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>466 |
| C29 | Me              |    | メチル 4 - ( (N - フェネチル - 4 - (オトリルオキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                  | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>480 |
| C30 | CF <sub>3</sub> |  | メチル 4 - ( (N - フェネチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩    | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>534 |
| C31 | CN              |  | メチル 4 - ( (N - エチル - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩              | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>477 |
| C32 | OMe             | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | メチル 4 - ( (N - エチル - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩              | E2 | MS ES <sup>+</sup> :<br>420 |
| C33 | OMe             | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>  | メチル 4 - ( (N - (2,2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩 | E2 | MS ES <sup>+</sup> :<br>456 |


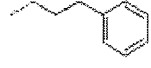
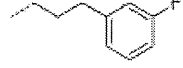
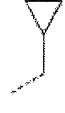

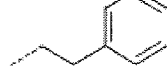
10

20

30

40




| 中間体 | X   | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|-----|-----|---|---|----|-----------------------------|
| C34 | OMe | CH <sub>2</sub> iPr   | メチル 4 - ( (N - イソブチル - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                     | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>448 |
| C35 | OMe |    | メチル 4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩              | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>446 |
| C36 | OMe |    | メチル 4 - ( (4 - (2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - フェニルプロピル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩            | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>510 |
| C37 | OMe |    | メチル 4 - ( (N - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロピル) - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩 | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>528 |
| C38 | OEt |  | メチル 4 - ( (N - シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - エトキシフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩               | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>460 |
| C39 | Cl  |  | メチル 4 - ( (4 - (2 - クロロフェノキシ) - N - (シクロプロピルメチル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩               | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>450 |
| C40 | Cl  |  | メチル 4 - ( (4 - (2 - クロロフェノキシ) - N - フェネチル ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                      | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>500 |

10

20

30

40

| 中間体  | X       | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|------|---------|---|---|----|-----------------------------|
| C40a | OM<br>e | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | メチル 4 - ( ( 4 -<br>( 2 - メトキシフェノ<br>キシ) - N - ( 2 ,<br>2 , 2 - トリフルオロ<br>エチル) ベンズアミ<br>ド) メチル) 安息香酸塩  | E3 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C40b | OM<br>e | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | メチル 4 - ( ( 4 -<br>( 2 - メトキシフェノ<br>キシ) - N - プロピル<br>ベンズアミド) メチ<br>ル) 安息香酸塩                          | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C40c | OM<br>e | CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | メチル 4 - ( ( N -<br>( 2 , 2 - ジフルオロ<br>プロピル) - 4 -<br>( 2 - メトキシフェノ<br>キシ) ベンズアミド)<br>メチル) 安息香酸塩       | E3 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C40d | OM<br>e | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                     | メチル 4 - ( ( N -<br>( 3 , 3 , 3 - トリフ<br>ルオロプロピル)<br>- 4 - ( 2 - メトキシ<br>フェノキシ) ベンズア<br>ミド) メチル) 安息香酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>488 |
| C40e | OM<br>e |  | メチル 4 - ( ( N - ブ<br>チル - 4 - ( 2 - メト<br>キシフェノキシ) ベン<br>ズアミド) メチル) 安息<br>香酸塩                         | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C40f | Me      | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | メチル 4 - ( ( 4 -<br>( o - トリルオキシ)<br>- N - ( 2 , 2 , 2 -<br>トリフルオロエチル)<br>ベンズアミド) メチ<br>ル) 安息香酸塩       | E3 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |
| C40g | Cl      | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | メチル 4 - ( ( 4 -<br>( 2 - クロロフェノキ<br>シ) - N - ( 2 , 2 ,<br>2 - トリフルオロエチ<br>ル) ベンズアミド) メ<br>チル) 安息香酸塩   | E3 | MS ES <sup>+</sup> :<br>n/a |

10

20

30

40

| 中間体  | X  | R                                | 生成物  | 方法 | データ            |
|------|----|----------------------------------|--|----|----------------|
| C40h | Me | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | メチル 4 - ( (N - エチル - 4 - (オ - トリルオキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                 | E4 | MS ES+:<br>n/a |
| C40i | Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | メチル 4 - ( (4 - (2 - クロロフェノキシ) - N - エチルベンズアミド) メチル) 安息香酸塩                | E4 | MS ES+:<br>n/a |
| C40j | Cl | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> | メチル 4 - ( (4 - (2 - クロロフェノキシ) - N - (2, 2 - ジフルオロエチル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩 | E3 | MS ES+:<br>n/a |

【 0 2 2 2 】

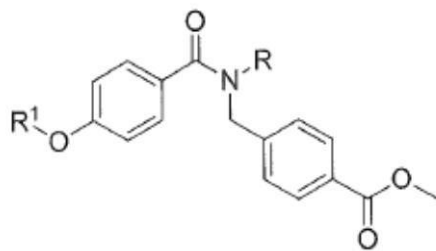
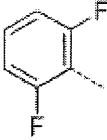

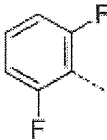

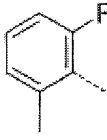

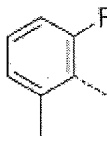

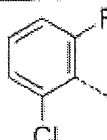



表 4

| 中間体 | R <sup>1</sup> | R | 生成物  | 方法 | データ            |
|-----|----------------|---|--|----|----------------|
| C41 |                |   | メチル 4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩 | E1 | MS ES+:<br>452 |

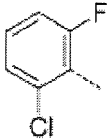

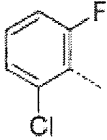

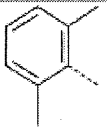

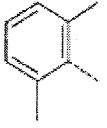

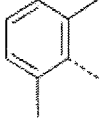
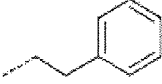
| 中間体 | R <sup>1</sup>  | R   | 生成物  | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|--|----|-----------------------------|
| C42 |    |    | メチル 4 -<br>( (N - (2 -<br>シクロプロピル<br>エチル) - 4 -<br>(2、6 - ジフ<br>ルオロフェノキ<br>シ) - ベンズア<br>ミド) メチル)<br>安息香酸塩        | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>466 |
| C43 |    |    | メチル 4 -<br>( (N - ベンジ<br>ル - 4 - (2、<br>6 - ジフルオロ<br>フェノキシ) ベ<br>ンズアミド) メ<br>チル) 安息香酸塩                           | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>488 |
| C44 |   |   | メチル 4 -<br>( (N - (シク<br>ロプロピルメチ<br>ル) - 4 -<br>(2 - フルオロ<br>- 6 - メチル<br>フェノキシ) ベ<br>ンズアミド) -<br>メチル) 安息香<br>酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>448 |
| C45 |  |  | メチル 4 -<br>( (N - (シク<br>ロブチルメチ<br>ル) - 4 -<br>(2 - フルオロ<br>- 6 - メチル<br>フェノキシ) ベ<br>ンズアミド) -<br>メチル) 安息香<br>酸塩  | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>462 |
| C46 |  |  | メチル 4 -<br>( (4 - (2 -<br>クロロ - 6 - フ<br>ルオロフェノキ<br>シ) - N - (シ<br>クロプロピルメ<br>チル) ベンズア<br>ミド) - メチ<br>ル) 安息香酸塩   | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>468 |

10

20

30

40

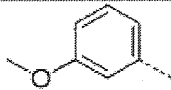
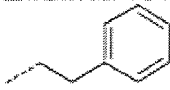

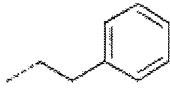
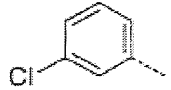
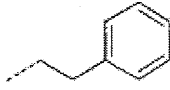
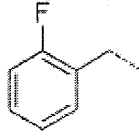

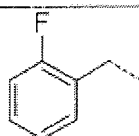

| 中間体 | R <sup>1</sup>  | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|---|----|-----------------------------|
| C47 |    |    | メチル 4 -<br>( (4 - (2 -<br>クロロ - 6 - フ<br>ルオロフェノキ<br>シ) - N -<br>(2 - シクロプ<br>ロピルエチル)<br>ベンズアミド)<br>- メチル) 安息<br>香酸塩 | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>482 |
| C48 |    |    | メチル 4 -<br>( (N - ベンジ<br>ル - 4 - (2 -<br>クロロ - 6 - フ<br>ルオロフェノキ<br>シ) ベンズアミ<br>ド) - メチル)<br>安息香酸塩                   | E1 | MS ES <sup>+</sup> :<br>504 |
| C49 |   |    | メチル 4 -<br>( (4 - (2、<br>6 - ジメチル<br>フェノキシ) -<br>N - イソペンチ<br>ルベンズアミ<br>ド) メチル)<br>安息香酸                             | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>460 |
| C50 |  |  | メチル 4 -<br>( (N - ベンジ<br>ル - 4 - (2、<br>6 - ジメチル<br>フェノキシ) ベ<br>ンズアミド) メ<br>チル) 安息香酸塩                               | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>480 |
| C51 |  |  | メチル 4 -<br>( (4 - (2、<br>6 - ジメチル<br>フェノキシ) -<br>N - フェネチル<br>ベンズアミド)<br>メチル) 安息香<br>酸塩                             | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>494 |

10

20

30

40

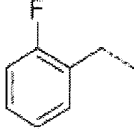
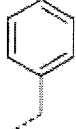
| 中間体 | R <sup>1</sup>  | R   | 生成物   | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|---|----|-----------------------------|
| C52 |    |    | メチル 4 -<br>( (4 - (3 -<br>メトキシフェノ<br>キシ) - N -<br>フェネチルベン<br>ズアミド) メチ<br>ル) 安息香酸塩                       | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>496 |
| C53 |    |    | メチル 4 -<br>( (4 - (4 メ<br>トキシフェノキ<br>シ) - N - フェ<br>ネチルベンズア<br>ミド) メチル)<br>安息香酸塩                        | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>496 |
| C54 |    |    | メチル 4 -<br>( (4 - 3 - ク<br>ロロフェノキ<br>シ) - N - フェ<br>ネチルベンズア<br>ミド) メチル)<br>安息香酸塩                        | E5 | MS ES <sup>+</sup> :<br>500 |
| C55 |  |  | メチル 4 -<br>( (N - (シク<br>ロプロピルメチ<br>ル) - 4 -<br>( (2 - フルオ<br>ロベンジル) オ<br>キシ) ベンズア<br>ミド) メチル)<br>安息香酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>448 |
| C56 |  |  | メチル 4 -<br>( (N - (シク<br>ロブチルメチ<br>ル) - 4 -<br>( (2 - フルオ<br>ロベンジル) オ<br>キシ) ベンズア<br>ミド) メチル)<br>安息香酸塩  | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>462 |

10

20

30

40

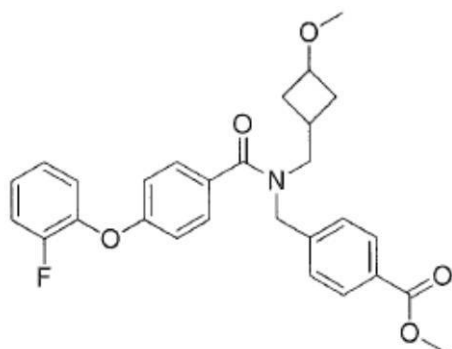
| 中間体 | R <sup>1</sup>  | R   | 生成物  | 方法 | データ                         |
|-----|---|---|--|----|-----------------------------|
| C57 |  |  | メチル 4 - ( (N - ベンジル - 4 - ( (2 - フルオロベンジル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩 | E4 | MS ES <sup>+</sup> :<br>484 |

10

## 【 0 2 2 3 】

中間体 C 5 8 : メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル) メチル) ベンズアミド) メチル安息香酸塩 ( シスとトランス環異性体の混合物 )

## 【 0 2 2 4 】



20

## 【 0 2 2 5 】

ステップ ( i ) 上記方法 E 4 にて説明された H A T U カップリング法を用いて 3 - メトキシシクロブタンカルボン酸 ( 5 0 0 m g 、 3 . 8 4 m m o l ) と ( 4 - ブロモフェニル ) メタンアミン塩酸塩 ( 9 4 0 m g 、 4 . 2 3 m m o l ) から生成され、 N - ( 4 - ブロモベンジル ) - 3 - メトキシシクロブタンカルボキシアミドを得た。 ( シスとトランス環異性体の混合物 ) ( 8 8 0 m g 、 7 7 % )

MS ES<sup>+</sup> : 2 9 8 , 3 0 0

## 【 0 2 2 6 】

ステップ ( i i ) 水素化アルミニウムリチウム ( 1 M T H F 溶液、 2 . 6 2 m L 、 2 . 6 2 m m o l ) を上記ステップ ( i ) からの N - ( 4 - ブロモベンジル ) - 3 - メトキシシクロブタンカルボキシアミド ( 7 8 0 m g 、 2 . 6 2 m m o l ) を T H F ( 2 0 m L ) に溶解した溶液に室温にて添加した。 1 8 時間攪拌後、該混合液を飽和硫酸ナトリウム十二水和物 ( 5 m L ) で反応停止処理し、ろ過し、濃縮した。残留物を D C M ( 5 0 m L ) に溶解し、 N a O H ( 2 M 、 5 0 m L ) で洗浄した。有機相を濃縮し、残留物をシリカクロマトグラフィ ( 0 ~ 3 0 % Et O A c / ペトロール ) で精製して N - ( 4 - ブロモベンジル ) - 1 - ( 3 - メトキシシクロブチル ) メタンアミン ( ( シスとトランス環異性体の混合物 ) ) を得、さらに精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

## 【 0 2 2 7 】

ステップ ( i i i ) 上記方法 E 4 に記載した H A T U カップリング法を用いて 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ) 安息香酸 ( 中間体 A 1 ) ( 3 1 0 m g 、 1 . 3 3 7 m m o l ) と上記ステップ ( i i ) からの N - ( 4 - ブロモベンジル ) - 1 - ( 3 - メトキシシクロブチル ) メタンアミン ( 3 8 0 m g 、 1 . 3 3 7 m m o l ) から生成し、所望の化合物、

50

N - ( 4 - ブロモベンジル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル ) メチル ) ベンズアミド ( ( シスとトランス環異性体の混合物 ) と、対応する脱臭素類似物、N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル ) メチル ) ベンズアミド ( 同様にシスとトランス環異性体の混合物 ) を得た。この物質 ( 臭素化合物と脱臭素化合物のおよそ 1 : 1 の混合物、全量 6 8 4 m g ) をさらに精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

MS ES<sup>+</sup> : 4 9 8 , 5 0 0

【 0 2 2 8 】

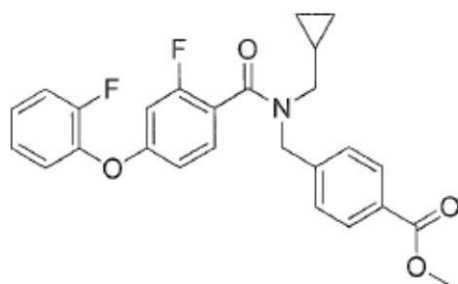
ステップ ( i v ) 酢酸パラジウム ( I I ) ( 2 7 . 0 m g 、 0 . 1 2 0 m m o l ) 、 1、3 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) プロパン ( 4 9 . 7 m g 、 0 . 1 2 0 m m o l ) 、および上記ステップ ( i i i ) からの N - ( 4 - ブロモベンジル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル ) メチル ) ベンズアミド ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 0 2 m m o l ) を MeOH ( 5 m L ) と DMF ( 3 m L ) に溶解した溶液を脱ガスし、窒素で置換した。トリエチルアミン ( 0 . 1 6 8 m L , 1 . 2 0 4 m m o l ) を添加し、該反応混合液を排気し、一酸化炭素を該溶液に通した。一酸化炭素雰囲気下において 7 0 °C で 1 8 時間攪拌した後、該混合液から MeOH を蒸発させ、残留物を DCM ( 2 0 m L ) に溶解した。有機相を水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、濃縮した。得られた残留物をシリカクロマトグラフィ ( 0 ~ 3 0 % EtOAc / ペトルール ) で精製し、表題の化合物 ( 1 1 5 m g 、 5 0 % の出発物質の 8 0 % ) を得た。

MS ES<sup>+</sup> : 4 7 8

【 0 2 2 9 】

中間体 C 5 9 : メチル 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

【 0 2 3 0 】



【 0 2 3 1 】

上記方法 E 1 で説明した EDC カップリング法を用いて 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) 安息香酸 ( 中間体 A 6 ) とメチル 4 - ( ( シクロプロピルメチルアミノ ) メチル ) 安息香酸メチル塩酸塩 ( 中間体 B 5 ) から生成した。

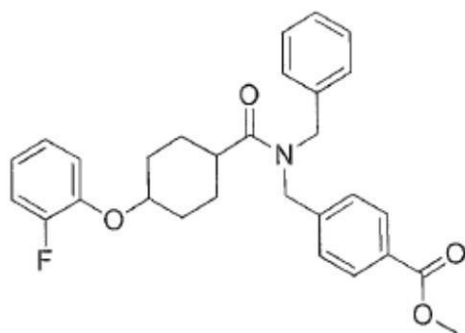
MS ES<sup>+</sup> : 4 5 2

【 0 2 3 2 】

中間体 C 6 0 : メチル 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸 ( シスとトランス環異性体のおよそ 1 : 1 の混合物 )

【 0 2 3 3 】





10

## 【0234】

ステップ(i) 4-トルエンсульフォニル塩化物(18.29g、96mmol)を数回に分けて、エチル4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸塩(シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(29.5g、90mmol)をピリジン(100mL)に溶解した溶液に、溶液を氷水浴で冷やしながら添加し、該混合液を攪拌して室温に戻した。固体が溶解した後、該混合液を放置した。24時間後、該混合液を濃縮し、残留物を水とEtOAc(それぞれ100mL)で分離した。有機相を乾燥させ、濃縮し、エチル4-(トシロキシ)シクロヘキサンカルボン酸塩(シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(粗製、29.5g)を無色のオイルとして得、それを更に精製せずに次のステップで使用した。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 - 1.30 (m, 3H) 1.44 - 2.08 (m, 81H) 2.21 - 2.43 (m, 1H) 2.48 (s, 3H) 4.08 - 4.20 (m, 2H) 4.40 - 4.50 および 4.70 - 4.78 (両方m, 合計 1H) 7.28 - 7.40 (m, 2H) 7.78 - 7.86 (m, 2H)

## 【0235】

ステップ(ii) 2-フルオロフェノール(2.145mL、23.25mmol)を上記ステップ(i)からのエチル4-(トシロキシ)シクロヘキサンカルボン酸塩とセシウム炭酸塩(7.58g、23.25mmol)をDMF(100mL)に溶解/懸濁した溶液/懸濁液に添加し、該混合液を18時間80℃で攪拌した。冷却後、該混合液をEtOAc(200mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)とブライン(100mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ペトロール)で精製して、エチル4-(2-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸塩(シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(粗製、3.41g)を得、さらに精製や特性評価をすることなく使用した。

30

## 【0236】

ステップ(iii) 水酸化リチウム(0.307g、12.80mmol)を上記ステップ(ii)からのエチル4-(2-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸塩(粗製、3.41g)を1、4-ジオキサン(30mL)と水(30mL)に溶解した溶液に添加し、該混合液をマイクロ波照射により100℃で15分間加熱した。該混合液を濃縮した。残留物をアニオン交換カートリッジに充填した。MeCNで洗浄後、該生成物を2MのHCl/MeCNで溶出し、濃縮して4-(2-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(粗製、1.0g)を薄黄色の固体として得、それを更に精製することなく次のステップで使用した。

40

MS  $\text{ES}^-$ : 237

## 【0237】

ステップ(iv) 表題の化合物を上記方法E4で説明したHATUカップリング法を用いて、上記ステップ(iii)からの4-(2-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸と4-((ベンジルアミノ)メチル)安息香酸メチル塩酸塩(中間体B10)か

50

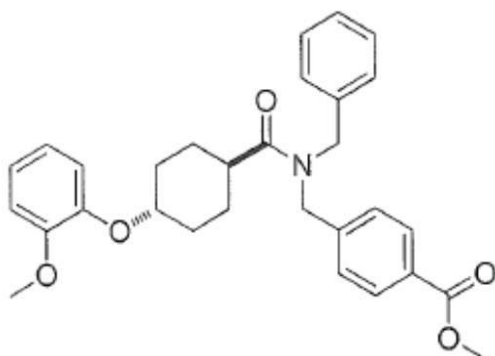
ら得た。

MS ES<sup>+</sup> : 476

【0238】

中間体C61：メチル4-((トランス-N-ベンジル-4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸塩

【0239】



10

【0240】

ステップ(i)エチル4-フルオロシクロヘキサンカルボン酸塩((シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(5g、29mmol)、2-メトキシフェノール(3.96g、31.9mmol)、トリフェニルホスフィン(8.38g、31.9mmol)とトランス-ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボン酸塩(DIAD)(6.12mL、31.9mmol)をTHF(150mL)に溶解した溶液をRTで攪拌した。該混合液をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50mL)とブライン(50mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/ペトロール)で精製してエチル4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸塩(シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(粗製、4.0g)を得、それを更に精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

20

【0241】

ステップ(ii)4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸を上記4-(2-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(中間体C60、ステップ(iii))について記載したように、上記ステップ(i)からのエチル4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸を用いて生成した。

MS ES<sup>+</sup> : 249

【0242】

ステップ(iii)表題の化合物を上記方法E4で説明したHATUカップリング法を用いて、4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(上記ステップ(ii))および4-((ベンジルアミノ)メチル)安息香酸メチル塩酸塩(中間体B10)から生成した。

MS ES<sup>+</sup> : 488

【0243】

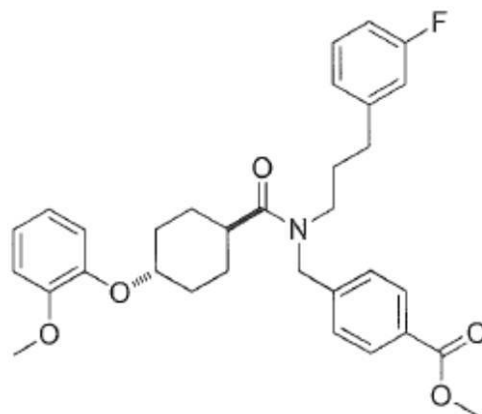
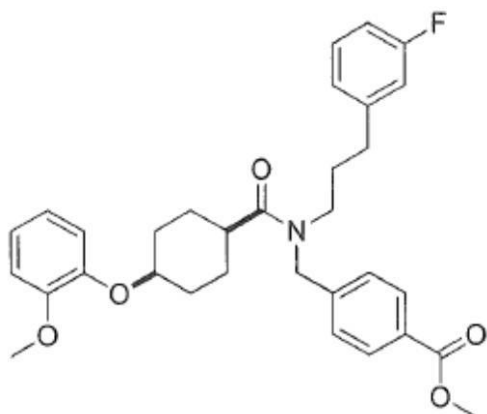
中間体C62：メチル4-((シス-N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)-4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸塩、および

中間体C63：メチル4-((トランス-N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)-4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸塩

【0244】

30

40



10

## 【0245】

表題の化合物を上記方法E4に記載したHATUカップリング法を用いて、4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(シスとトランス環異性体のおよそ1:1の混合物)(中間体C61、ステップ(ii))と4-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)メチル)安息香酸メチル塩酸塩(中間体B18)から生成し、分取HPLCにより分離した。

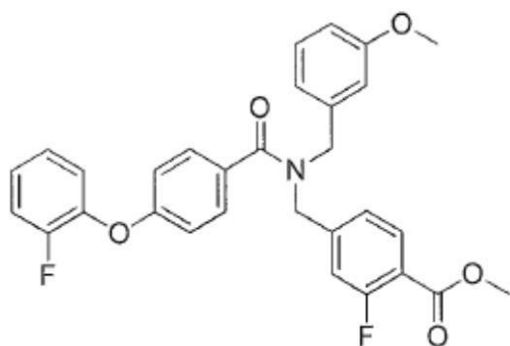
20

MS ES<sup>+</sup>: 534 (両方)

## 【0246】

中間体C64: メチル2-フルオロ-4-(4-(2-フルオロフェノキシ)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド)メチル)安息香酸塩

## 【0247】



30

## 【0248】

ステップ(i)炭酸カリウム(3.70g、26.7mmol)を4-シアノ-2-フルオロ安息香酸(4g、24.3mmol)をDMF(350mL)に溶解した溶液に添加した。RTにて15分間攪拌後、ヨードメタン(1.66mL、26.7mmol)を添加した。フラスコを密封し、混合物を40℃で2時間攪拌した。該混合液を減圧下で濃縮し、残留物をDCM(50mL)とグライン(50mL)間で分離した。有機相をシリカに通し、濃縮してメチル4-シアノ-2-フルオロ安息香酸塩(4.1g、94%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 3.96 (s, 3H) 7.44 - 7.48 (m, 1H) 7.49 - 7.53 (m, 1H) 8.01 - 8.05 (m, 1H)

## 【0249】

ステップ(ii)ラネーニッケル(2.0g)を、メチル4-シアノ-2-フルオロ安息香酸塩(上記ステップ(i)にて記載したように生成)(10.1g、61.6mmol)を酢酸(200mL)と水(100mL)に溶解した溶液に添加した。該混合液をRTでアルゴン雰囲気下20パーで攪拌した。18時間後、該混合液を珪藻土を介してろ

50

過し、水(1000 mL)で洗浄した。ろ液をEtOAc(3×300 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し、濃縮して、トルエンを添加して酢酸の除去を促し、メチル2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)安息香酸塩(粗製、6.06 g)を得、更に精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

#### 【0250】

ステップ(iii) メチル2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)安息香酸塩(上記ステップ(ii))(1 g、5.4 mmol)をクロロホルム(40 mL)とTHF(5 mL)に溶解した。酸化マンガン(IV)(2.36 g、27 mmol)を添加し、該混合液をRTにて2時間攪拌し、その後60℃にて1時間攪拌した。さらに酸化マンガン(IV)(2.36 g、27 mmol)を添加して加熱を60℃で継続した。18時間後、該混合液を珪藻土でろ過し、メチル2-フルオロ-4-ホルミル安息香酸塩を得、さらに精製せずに使用した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3.95 (s, 3H) 7.58 - 7.62 (m, 1H) 7.63 - 7.67 (m, 1H) 8.08 - 8.12 (m, 1H) 10.04 (s, 1H)

#### 【0251】

ステップ(iv) メチル2-フルオロ-4-(3-メトキシベンジル)アミノ)メチル)安息香酸塩を上記方法R3にて説明した還元的アミノ化法を用いて、(3-メトキシフェニル)メタンアミンとメチル2-フルオロ-4-ホルミル安息香酸塩(上記ステップ(iii))から生成した。

MS ES<sup>+</sup>: 304

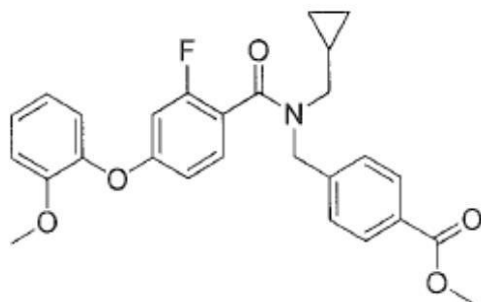
#### 【0252】

ステップ(v) 塩化オキサリル(0.30 mL、3.51 mmol)を、4-(2-フルオロフェノキシ)安息香酸(中間体A1)(746 mg、2.34 mmol)をDCM(10 mL)に溶解した溶液にRTで添加した。DMF(1滴)を滴下し、該混合物を攪拌して、RTにまで温度を上昇させた。2時間後、該混合物を濃縮した。残留物をDCM(5 mL)に溶解し、メチル2-フルオロ-4-(3-メトキシベンジル)アミノ)メチル)安息香酸塩(上記ステップ(iv))(708 mg、23.4 mmol)およびトリエチレンアミン(0.49 mL、3.51 mmol)の溶液に添加した。2時間後、該混合液を水(30 mL)とDCM(30 mL)間で分離した。有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液、クエン酸(20%水溶液)と水で続けて洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ(10~30% EtOAc/ヘプタン)で精製して、表題の化合物を得、それをさらに精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

#### 【0253】

中間体C65: メチル4-(N-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロ-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸塩

#### 【0254】



#### 【0255】

上記方法E4に記載したHATUカップリング法を使用して、2-フルオロ-4-(2-メトキシフェノキシ)安息香酸(中間体A8)と4-(N-(シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)安息香酸メチル塩酸塩(中間体B5)から生成した。この場合、上記酸、

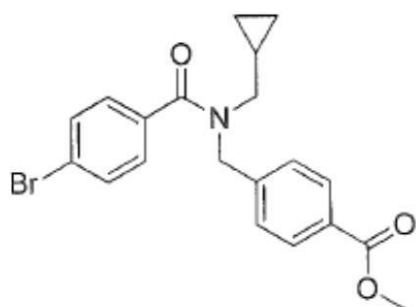
アミン塩酸塩、および D I P E A は D M F に最初に混合され、H A T U を最後に添加した。

M S E S <sup>+</sup> : 464

【0256】

中間体 C 6 5 a : メチル 4 - ( ( 4 - ブロモ - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

【0257】



10

【0258】

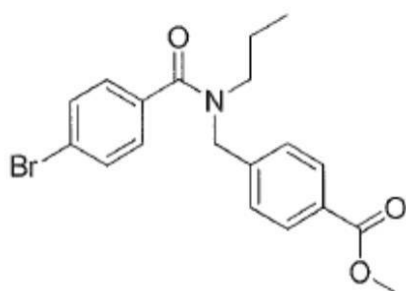
上記方法 E 5 に記載されたものと同様のカップリング法で、4 - ブロモベンゾイルクロライドと 4 - ( ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) メチル ) 安息香酸メチル塩酸塩 ( 中間体 B 5 ) より生成した。

M S E S <sup>+</sup> : 402, 404

【0259】

中間体 C 6 5 b : エチル 4 - ブロモ - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

【0260】



30

【0261】

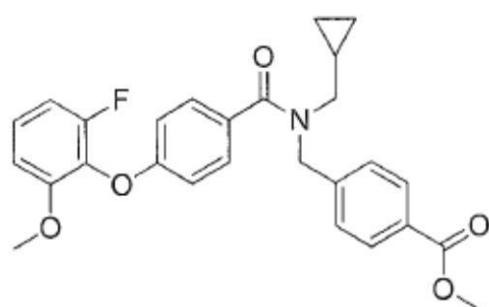
上記方法 E 5 に記載されたものと同様のカップリング法で、4 - ブロモベンゾイルクロライドと 4 - ( ( プロピルアミノ ) メチル ) 安息香酸メチル塩酸塩 ( 中間体 B 1 9 a ) から生成した。

M S E S <sup>+</sup> : 390, 392

【0262】

中間体 C 6 6 : メチル 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

【0263】



50

## 【0264】

メチル 4 - ( ( 4 - ブロモ - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 中間体 C 6 5 a ) ( 3 0 0 m g ( 0 . 7 5 m m o l ) )、2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノール ( 2 1 2 m g、1 . 4 9 m m o l ) および酸化銅 ( I ) ( 1 0 7 m g、0 . 7 5 m m o l ) を 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン 3 m L ) に混合させた混合液をマイクロ波照射にて 2 2 0 ° で 2 時間加熱した。さらに、2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノール ( 2 1 2 m g、1 . 4 9 m m o l ) を添加し、該混合液をマイクロ波照射にて 2 2 0 ° でさらに 1 時間加熱した。該混合液を水と Et O A c ( それぞれ 2 0 m L ) で希釈し、珪藻土でろ過した。各相を分離した。水相に H C L ( 2 M ) を添加して約 p H 3 まで酸性化し、Et O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ ( 0 ~ 6 0 % Et O A c / ヘプタン ) で精製し、メチル 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 9 0 m g、2 6 % ) を無色のゴム状のものとして得た。

10

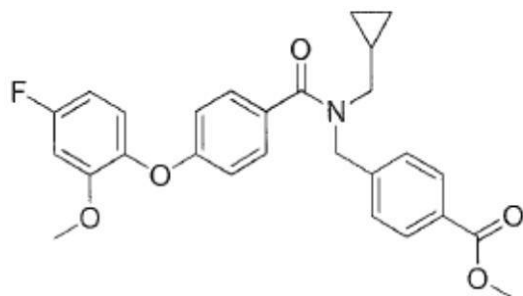
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) p p m - 0 . 1 2 - 0 . 3 1 ( m , 2 H ) 0 . 3 8 - 0 . 6 1 ( m , 2 H ) 0 . 7 7 - 1 . 1 5 ( m , 1 H ) 2 . 9 9 - 3 . 5 0 ( m , 2 H ) 3 . 9 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) 4 . 5 9 - 5 . 0 9 ( m , 2 H ) 6 . 6 8 - 7 . 5 8 ( m , 9 H ) 7 . 9 3 - 8 . 1 0 ( m , 2 H )

## 【0265】

中間体 C 6 7 : メチル 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

20

## 【0266】



30

## 【0267】

中間体 C 6 6 について記載されたものと同様に、メチル 4 - ( ( 4 - ブロモ - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 中間体 C 6 5 a ) と 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノールから生成した。ただし該混合液はマイクロ波照射にて 2 2 0 ° で 1 時間加熱し、追加のフェノールを必要とせず、検査と精製には若干の修正を加えた。この場合、粗反応混合液が H C l ( 2 M、3 0 m L ) に注がれ、結果得られた混合液を Et O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を N a O H ( 1 M ) とブライン ( およそ 1 : 1、合計 3 0 m L ) の混合液で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィ ( 2 0 ~ 4 0 % Et O A c / ヘプタン ) にて精製した。

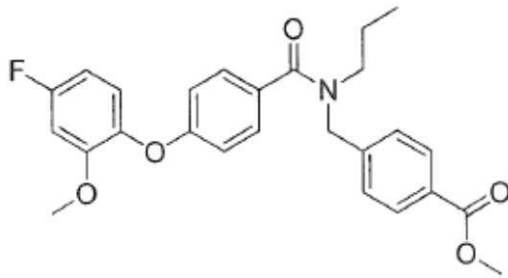
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) p p m - 0 . 1 5 - 0 . 3 0 ( m , 2 H ) 0 . 4 0 - 0 . 5 9 ( m , 2 H ) 0 . 7 8 - 1 . 0 1 ( m , 1 H ) 2 . 9 8 - 3 . 4 5 ( m , 2 H ) 3 . 7 8 ( s , 3 H ) 3 . 9 1 ( s , 3 H ) 4 . 6 4 - 5 . 0 5 ( m , 2 H ) 6 . 5 8 - 7 . 5 0 ( m , 9 H ) 7 . 9 6 - 8 . 1 0 ( m , 2 H )

40

## 【0268】

中間体 C 6 7 a : メチル 4 - ( ( 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

## 【0269】



## 【0270】

10

中間体 C 6 6 について記載されたものと同様に、メチル 4 - ( ( 4 - プロモ - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 中間体 C 6 5 b ) と 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノールから生成した。ただし、該混合液を還流させながら空气中で熱源を用いて 1 8 時間加熱し、合わせた有機相は H C l ( 1 M ) 、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、およびブライン ( 各 1 0 0 m L ) で洗浄し、残留物をシリカクロマトグラフィ ( 1 0 ~ 2 0 % E t O A c / ヘプタン ) で精製した。

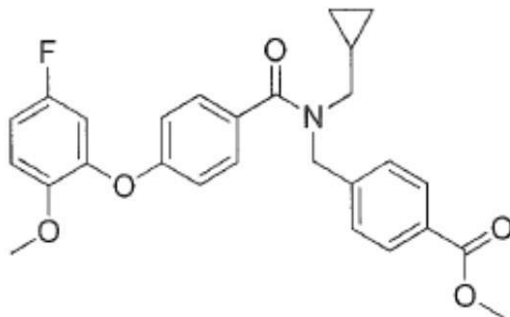
M S E S <sup>+</sup> : 4 5 2

## 【0271】

中間体 C 6 7 b : メチル 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

20

## 【0272】



30

## 【0273】

中間体 C 6 6 について記載されたものと同様に、メチル 4 - ( ( 4 - プロモ - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩 ( 中間体 C 6 5 a ) と 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノールから生成した。ただし合わせた有機相は H C l ( 1 M ) 、 N a O H ( 2 M ) 、およびブライン ( 各 2 5 m L ) で洗浄した。

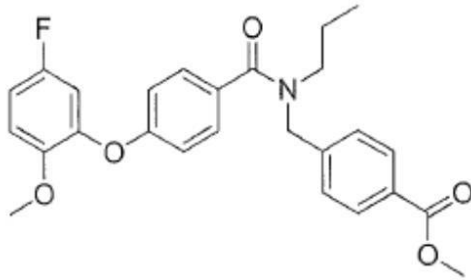
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> )   p p m - 0 . 1 0 - 0 . 3 0 ( m , 2 H ) 0 . 3 4 - 0 . 6 2 ( m , 2 H ) 0 . 7 5 - 1 . 2 0 ( m , 1 H ) 3 . 0 0 - 3 . 6 0 ( m , 2 H ) 3 . 7 8 ( s , 3 H ) 3 . 9 1 ( s , 3 H ) 4 . 7 0 - 5 . 0 0 ( m , 2 H ) 6 . 7 0 - 7 . 0 1 ( m , 5 H ) 7 . 2 0 - 7 . 5 0 ( m , 4 H ) 7 . 9 6 - 8 . 0 6 ( m , 2 H )

## 【0274】

40

中間体 C 6 7 c : メチル 4 - ( ( 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸塩

## 【0275】



## 【0276】

中間体C66について記載されたものと同様に、メチル4-((4-プロモ-N-プロピルベンズアミド)メチル)安息香酸塩(中間体C65b)と5-フルオロ-2-メトキシフェノールから生成した。ただし、該混合液をマイクロ波照射にて210℃で4時間加熱し、合わせた有機溶媒をHCl(1M)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、およびブライン(各50mL)で洗浄し、残留物をシリカクロマトグラフィ(20~50% EtOAc/ヘプタン)で精製した。得られた物質をさらに精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

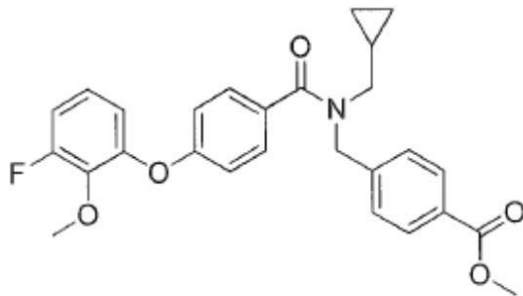
10

## 【0277】

中間体C67d:メチル4-((N-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸塩

## 【0278】

20



## 【0279】

30

中間体C66について記載されたものと同様に、メチル4-((4-プロモ-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸塩(中間体C65a)と3-フルオロ-2-メトキシフェノール(「Synthetic Communications」、1985年、15(1)、61~69の記載に従い生成)から生成した。ただし、該混合液はマイクロ波照射にて210℃で5時間加熱し、合わせた有機相はHCl(1M)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、およびブライン(各100mL)で洗浄し、残留物を分取HPLCで精製した。

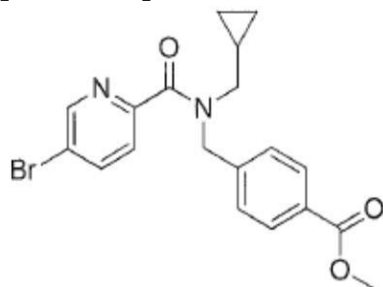
MS ES<sup>+</sup>: 464

## 【0280】

中間体C67e:メチル4-((5-プロモ-N-(シクロプロピルメチル)ピコリンアミド)メチル)安息香酸塩

40

## 【0281】



50



## 【 0 2 8 2 】

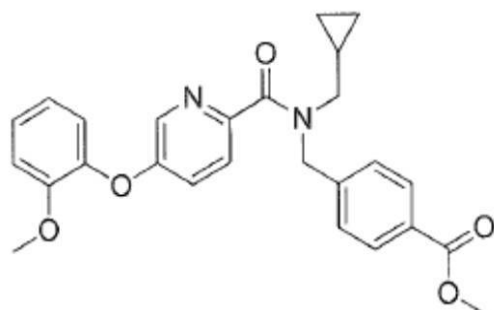
上記方法 E 4 にて記載したカップリング法を用いて、5 - プロモピコリン酸と 4 - ( (シクロプロピルメチル) アミノ) メチル) 安息香酸メチル塩酸塩 ( 中間体 B 5 ) を、1 . 3 e q の H A T U と 6 e q の D I P E A を使って生成した。

M S E S <sup>+</sup> : 4 0 3 , 4 0 5

## 【 0 2 8 3 】

中間体 C 6 8 : メチル 4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ) ピコリンアミド) メチル) 安息香酸塩

## 【 0 2 8 4 】



## 【 0 2 8 5 】

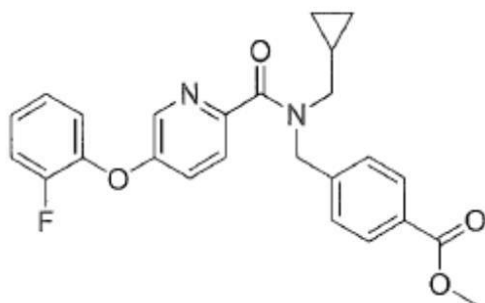
上記中間体 C 6 6 に記載されたものと同様に、メチル 4 - ( ( 5 - プロモ - N - (シクロプロピルメチル) ピコリンアミド) メチル) 安息香酸塩 ( 中間体 C 6 7 e ) と 2 - メトキシフェノールから生成した。ただし、フェノール 5 e q と酸化銅 ( I ) 2 . 5 e q を使用し、該混合液を還流しながら熱源を用いて空気中で 4 0 時間加熱し、水相を約 p H 7 に調整し、残留物をシリカクロマトグラフィ ( 2 0 ~ 4 0 % E t O A c / ヘプタン) にて精製した。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> )   p p m - 0 . 1 0 - 0 . 2 7 ( m , 2 H ) 0 . 3 2 - 0 . 5 7 ( m , 2 H ) 0 . 8 5 - 1 . 3 5 ( m , 1 H ) 3 . 2 7 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) 3 . 6 9 - 3 . 8 5 ( m , 3 H ) 3 . 8 9 ( s , 3 H ) 4 . 8 9 - 5 . 0 5 ( m , 2 H ) 6 . 8 7 - 7 . 4 7 ( m , 8 H ) 7 . 6 2 - 7 . 7 1 ( m , 1 H ) 7 . 9 0 - 8 . 0 6 ( m , 2 H )

## 【 0 2 8 6 】

中間体 C 6 9 : メチル 4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ) ピコリンアミド) メチル) 安息香酸塩

## 【 0 2 8 7 】



## 【 0 2 8 8 】

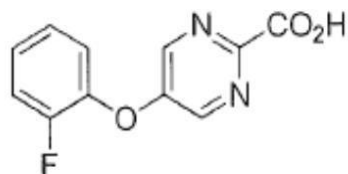
上記中間体 C 6 8 に記載されたものと同様に、メチル 4 - ( ( 5 - プロモ - N - (シクロプロピルメチル) ピコリンアミド) メチル) 安息香酸塩 ( 中間体 C 6 7 e ) と 2 - フルオロフェノールから生成した。ただし、4 e q のフェノールを使用し、珪藻土での該混合物のろ過は行わず、残留物はシリカクロマトグラフィ ( 4 0 % E t O A c / ヘプタン) で精製した。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> )   p p m - 0 . 5 0 - 0 . 2 2 ( m , 2 H ) 0

. 37 - 0.52 (m, 2H) 0.95 - 1.10 (m, 1H) 3.28 - 3.37 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.96 (s, 2H) 7.05 - 7.40 (m, 7H) 7.64 - 7.74 (m, 1H) 7.91 - 8.03 (m, 2H), 8.19 - 8.34 (m, 1H)  
【0289】

中間体 C70 : 5 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボン酸

【0290】



10

【0291】

ステップ (i) 水酸化ナトリウム (ミネラルオイル中の 60% 懸濁液、0.258 g、6.42 mmol) を、2 - フルオロフェノール (0.492 mL、5.34 mmol) をピリジン (15 mL) に溶解した溶液に、溶液を氷水浴で冷却しながら添加した。臭化銅 (I) を添加し、該混合物を 100 で 5 時間加熱した。該混合物を濃縮し、残留物を EtOAc と共に粉末にしてシリカクロマトグラフィ (20% EtOAc / ヘプタン) で精製し、5 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル (555 mg、47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz /  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.20 - 7.40 (m, 4H) 8.46 (s, 2H)

20

【0292】

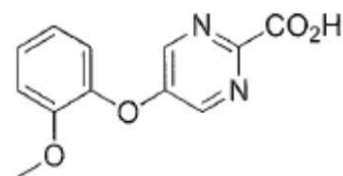
ステップ (ii) 5 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル、NaOH (2M、10 mL) と IMS (2 mL) を混合し、70 で 18 時間加熱した。濃縮して IMS を取り除いた後、HCl (2M) を pH が 3 になるまで添加し、該混合物を DCM (50 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮して 5 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 (250 mg、48%) を白色の固体として得、さらに精製や特性評価をすることなく次のステップで使用した。

【0293】

中間体 C71 : 5 - (2 - メトキシフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボン酸

30

【0294】



【0295】

ステップ (i) 中間体 C70 のステップ (i) 同様にして 5 - (2 - メトキシフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル (555 mg、47%) を得た。

MS ES<sup>+</sup>: 228

40

【0296】

ステップ (ii) 中間体 C70 のステップ (ii) 同様にして、5 - (2 - メトキシフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリルから、5 - (2 - メトキシフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボン酸を生成した。

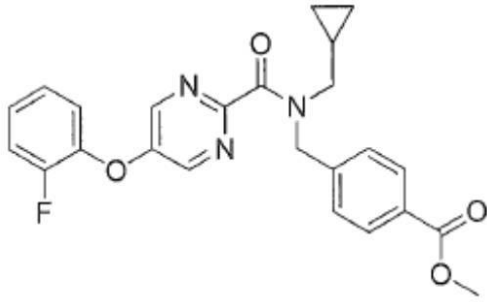
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3.77 (s, 3H) 7.03 - 7.07 (m, 2H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.28 - 7.34 (m, 1H) 8.44 (s, 2H)

【0297】

中間体 C72 : メチル 4 - ((N - (シクロプロピルメチル) - 5 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド) メチル) 安息香酸塩

50

【 0 2 9 8 】



10

【 0 2 9 9 】

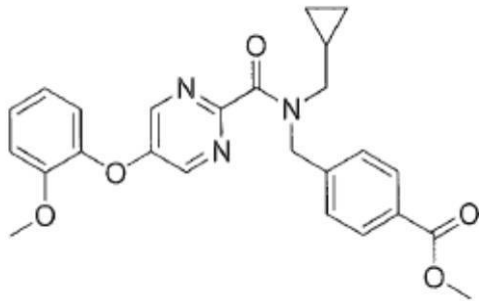
方法 E 4 にて記載したカップリング法を用いて、5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 中間体 C 7 0 ) と 4 - ( ( ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) メチル ) 安息香酸メチル塩酸塩 ( 中間体 B 5 ) から生成した。

MS ES<sup>+</sup> : 436

【 0 3 0 0 】

中間体 C 7 3 : メチル 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸塩

【 0 3 0 1 】



20

【 0 3 0 2 】

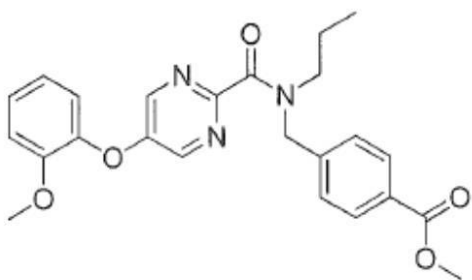
上記方法 E 4 に記載したカップリング法を用いて、5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 中間体 C 7 1 ) と 4 - ( ( ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) メチル ) 安息香酸メチル塩酸塩 ( 中間体 B 5 ) から生成した。

MS ES<sup>+</sup> : 448

【 0 3 0 3 】

中間体 C 7 4 : メチル 4 - ( ( 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 3 0 4 】



40

【 0 3 0 5 】

上記方法 E 4 に記載したカップリング法を用いて、5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 中間体 C 7 1 ) と 4 - ( ( プロピルアミノ ) メチル ) 安息香

50

酸メチル塩酸塩（中間体 B 19 a）を生成した。

MS ES<sup>+</sup> : 436

# 【0306】

実施例の生成

上記中間体 C 6 ~ C 7 4 から誘導された化合物は、方法 H 1 または H 2 に従って調整された。

# 【0307】

方法 H 1

水酸化リチウムまたは水酸化リチウム-水和物（5 mmol）を適切なエステル（1 mmol）を水（2 mL）と、THFまたは1、4-ジオキサン（4 mL）に溶解した溶液に添加した。場合により、MeOHをTHFに加えて添加した。該混合物を、通常室温で18時間、50℃で4時間、または100℃で20分間攪拌した。場合により、反応液をNaOH（2 M）で希釈し、EtOAcまたはDCMで抽出し、得られた水相をHCl（2 M）で酸性にしてEtOAcで抽出した。他の場合では、該粗混合物をHCl（2 M）とEtOAc間で分離した。酸性水相の抽出で得られた有機相を合わせ、乾燥して濃縮した。場合によっては、残留物をアニオン交換カートリッジに充填した。MeCNで洗浄後、生成物を1 MのHCl / MeCNで溶出し、濃縮した。場合によっては、得られた物質をC18シリカの逆相クロマトグラフィ（通常、0.1%のNH<sub>4</sub>OHを加えた5~95%のMeOH / H<sub>2</sub>Oで溶出）で精製した。場合によっては粗生成物を還流させながらHCl（4 M）中で加熱し、放置して冷却し、ろ過した。場合によっては、最終生成物の再結晶を水、EtOH、EtOAc、酢酸メチル、メチル t - ブチルエーテル、ペンタン、ヘプタンの内の1つまたは複数を使用して行った。

# 【0308】

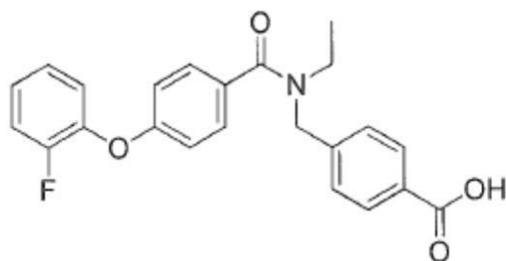
方法 H 2

水酸化ナトリウム（2 M、6 mmol）を適切なエステル（2 mmol）をTHF（3 mL）に溶解した溶液に添加した。場合によっては、MeOHをTHFの代わりにまたはTHFに追加して添加した。該混合液をRTにて18時間攪拌するか、もしくはマイクロ波照射にて100℃で5分間加熱した。該混合液をHCl（1 M）とEtOAc（各30 mL）間で分離した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をアニオン交換カートリッジに充填した。MeCNで洗浄後、生成物を4 MのHCl / 1、4-ジオキサンで溶出し、濃縮した。

# 【0309】

実施例 1 : 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

# 【0310】



# 【0311】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6）から生成した。

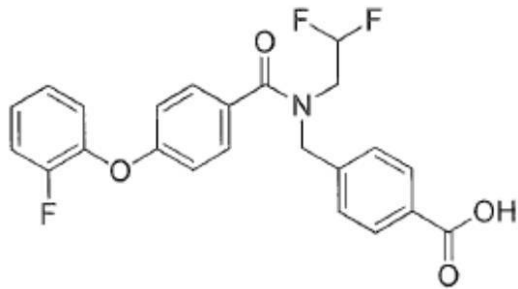
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 0.84 - 1.36 (m, 3 H) 3.05 - 3.64 (m, 2 H) 4.67 (br s, 2 H) 6.73 - 7.09 (m, 2 H) 7.09 - 7.61 (m, 8 H) 7.74 - 8.05 (m, 2 H) 12.90 (br s, 1 H)

MS ES<sup>+</sup> : 394

## 【 0 3 1 2 】

実施例 2 : 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 1 3 】



10

## 【 0 3 1 4 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 7 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  )   ppm 3 . 57 - 3 . 91 ( m , 2 H )  
4 . 71 ( b r s , 2 H ) 5 . 95 - 6 . 52 ( m , 1 H ) 6 . 82 - 7 . 08 ( m , 2 H )  
7 . 10 - 7 . 57 ( m , 8 H ) 7 . 79 - 7 . 98 ( m , 2 H ) 12 . 93 ( b r s , 1 H )

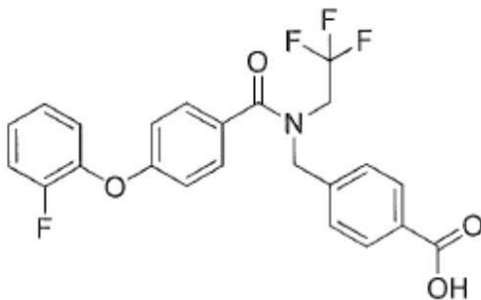
MS ES<sup>+</sup> : 430

20

## 【 0 3 1 5 】

実施例 3 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 1 6 】



30

## 【 0 3 1 7 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 8 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  )   ppm 4 . 14 - 4 . 36 ( m , 2 H )  
4 . 76 ( s , 2 H ) 6 . 92 - 7 . 10 ( m , 2 H ) 7 . 16 - 7 . 37 ( m , 5 H ) 7 .  
39 - 7 . 55 ( m , 3 H ) 7 . 84 - 7 . 99 ( m , 2 H ) 12 . 94 ( b r s , 1 H )

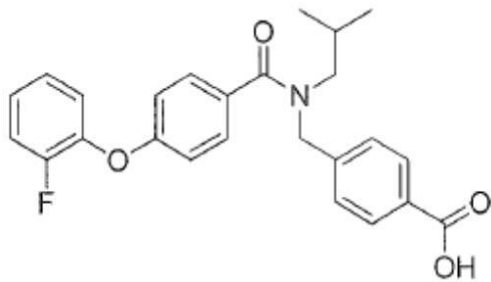
MS ES<sup>+</sup> : 448

40

## 【 0 3 1 8 】

実施例 4 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - イソブチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 1 9 】



## 【 0 3 2 0 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 9 ）から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 0.50 - 1.08 (m, 6 H) 1.77 - 2.17 (m, 1 H) 3.00 - 3.25 (m, 2 H) 4.49 - 4.86 (m, 2 H) 6.88 - 7.13 (m, 2 H) 7.13 - 7.57 (m, 8 H) 7.83 - 8.04 (m, 2 H) 12.69 - 13.02 (m, 1 H)

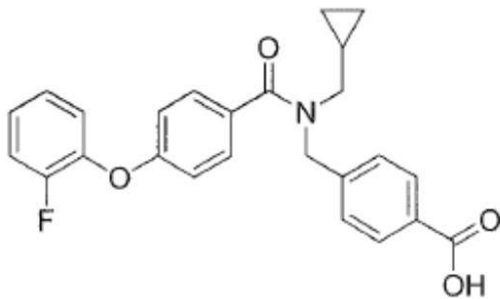
MS ES<sup>+</sup>: 422

## 【 0 3 2 1 】

実施例 5 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 2 2 】

20



## 【 0 3 2 3 】

30

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 1 0 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm - 0.13 - 0.26 (m, 2 H) 0.30 - 0.50 (m, 2 H) 0.75 - 1.06 (m, 1 H) 2.97 - 3.22 (m, 2 H) 4.79 (br s, 2 H) 6.88 - 7.12 (m, 2 H) 7.12 - 7.55 (m, 8 H) 7.86 - 7.97 (m, 2 H) 12.87 (br s, 1 H)

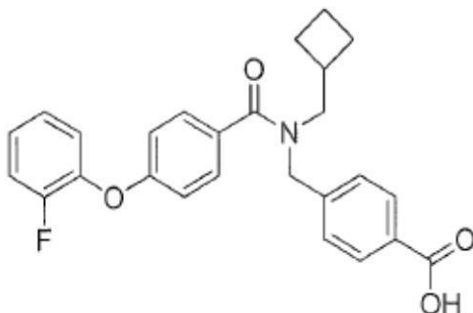
MS ES<sup>+</sup>: 420

## 【 0 3 2 4 】

実施例 6 : 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 2 5 】

40



## 【 0 3 2 6 】

50

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 1 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm 1.37 - 2.15 ( m, 6 H ) 2.49 - 2.82 ( m, 1 H ) 3.34 - 3.58 ( m, 2 H ) 4.60 - 4.78 ( m, 2 H ) 6.90 - 7.04 ( m, 2 H ) 7.14 - 7.29 ( m, 5 H ) 7.33 - 7.49 ( m, 3 H ) 7.82 - 8.03 ( m, 2 H )

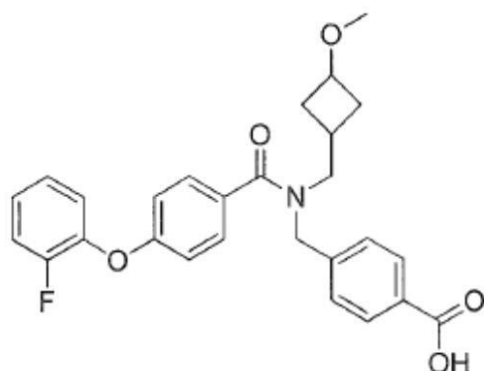
MS ES<sup>+</sup> : 434

【 0327 】

実施例 7 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( 3 - メトキシシクロブチル ) メチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸 ( シスとトランスの環異性体の混合物 )

10

【 0328 】



20

【 0329 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 5 8 ) から生成した。

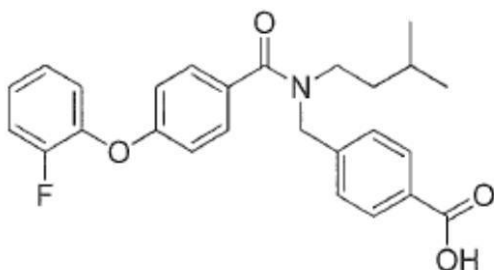
$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm 1.64 - 2.30 ( m, 4 H ) 3.04 ( br s, 3 H ) 3.16 - 3.70 ( m, 4 H ) 4.65 ( br s, 2 H ) 6.85 - 7.14 ( m, 2 H ) 7.14 - 7.59 ( m, 8 H ) 7.82 - 8.00 ( m, 2 H ) MS ES<sup>+</sup> : 464

【 0330 】

実施例 8 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

30

【 0331 】



40

【 0332 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 2 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm 0.48 - 1.00 ( m, 6 H ) 1.39 ( br s, 3 H ) 3.21 ( br s, 2 H ) 4.49 - 4.84 ( m, 2 H ) 7.01 ( br s, 2 H ) 7.17 - 7.57 ( m, 8 H ) 7.88 - 7.97 ( m, 2 H ) 12.90 ( br s, 1 H )

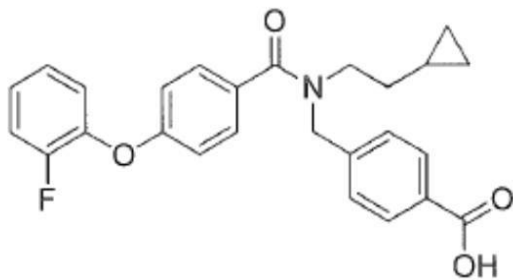
MS ES<sup>+</sup> : 436

【 0333 】

実施例 9 : 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸

50

## 【 0 3 3 4 】



10

## 【 0 3 3 5 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 3 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm - 0.22 - 0.17 ( m, 2 H ) 0.26 - 0.51 ( m, 2 H ) 0.52 - 0.79 ( m, 1 H ) 1.35 - 1.64 ( m, 2 H ) 3.35 - 3.63 ( m, 2 H ) 4.58 - 4.79 ( m, 2 H ) 6.90 - 7.08 ( m, 2 H ) 7.13 - 7.34 ( m, 5 H ) 7.37 - 7.54 ( m, 3 H ) 8.06 - 8.22 ( m, 2 H )

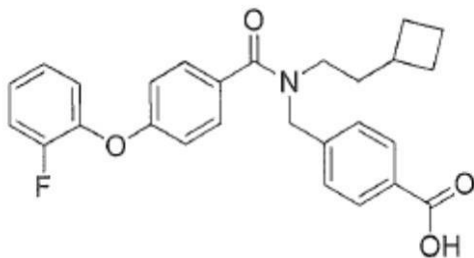
MS ES<sup>+</sup> : 434

## 【 0 3 3 6 】

実施例 10 : 4 - ( ( N - ( 2 - シクロブチルエチル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸

20

## 【 0 3 3 7 】



30

## 【 0 3 3 8 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 4 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm 1.24 - 2.30 ( m, 9 H ) 2.88 - 3.40 ( m, 2 H ) 4.48 - 4.82 ( m, 2 H ) 7.01 ( br s, 2 H ) 7.19 - 7.54 ( m, 8 H ) 7.88 - 7.96 ( m, 2 H ) 12.90 ( br s, 1 H )

MS ES<sup>+</sup> : 448

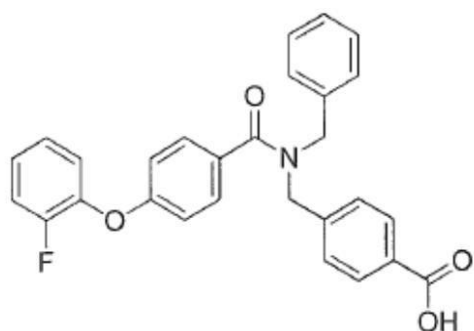
## 【 0 3 3 9 】

実施例 11 : 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) - メチル ) 安息香酸

40

## 【 0 3 4 0 】





## 【 0 3 4 1 】

10

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 1 5 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 4.37 - 4.80 (m, 4H) 6.92 - 7.06 (m, 2H) 7.11 - 7.60 (m, 13H) 7.85 - 7.99 (m, 2H)

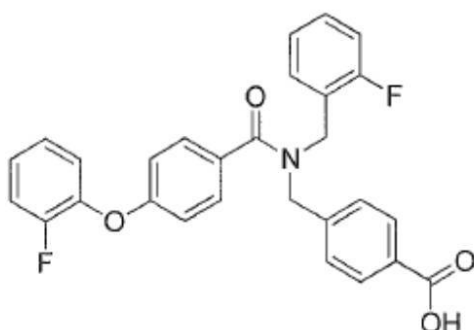
MS ES $^+$ : 456

## 【 0 3 4 2 】

実施例 12: 4 - ( ( N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 4 3 】

20



## 【 0 3 4 4 】

30

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 1 6 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 4.45 - 4.66 (m, 4H) 6.96 - 7.03 (m, 2H) 7.03 - 7.45 (m, 10H) 7.45 - 7.54 (m, 2H) 7.78 - 7.89 (m, 2H)

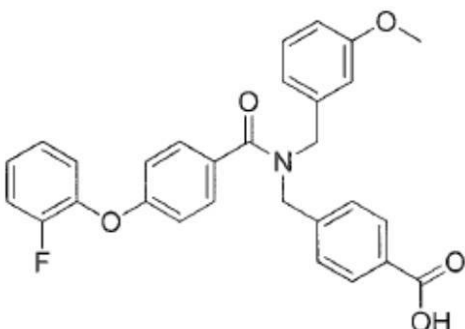
MS ES $^+$ : 474

## 【 0 3 4 5 】

実施例 13: 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 4 6 】

40



## 【 0 3 4 7 】

50

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 7 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) ppm 3.72 ( s, 3 H ) 4.42 - 4.71 ( m, 4 H ) 6.55 - 7.10 ( m, 5 H ) 7.16 - 7.62 ( m, 9 H ) 7.76 - 7.99 ( m, 2 H ) 12.92 ( br s, 1 H )

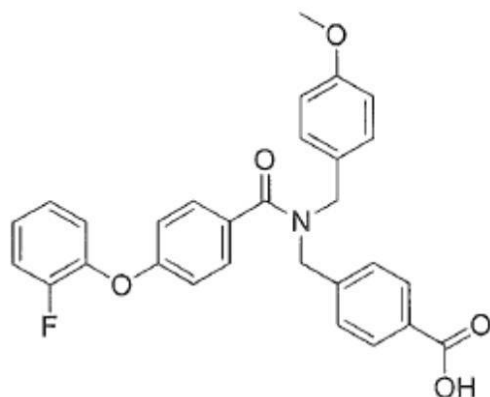
MS ES $^+$  : 486

【 0 3 4 8 】

実施例 1 4 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 4 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 3 4 9 】

10



20

【 0 3 5 0 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 8 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) ppm 3.74 ( s, 3 H ) 4.24 - 4.80 ( m, 4 H ) 6.83 - 7.65 ( m, 14 H ) 7.84 - 8.05 ( m, 2 H ) 12.90 ( br s, 1 H )

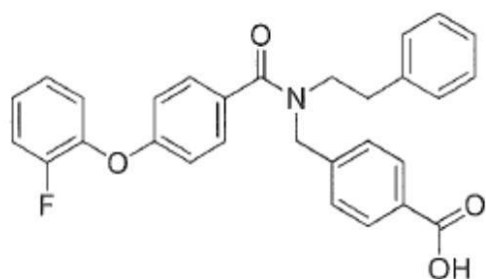
MS ES $^+$  : 486

【 0 3 5 1 】

実施例 1 5 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 3 5 2 】

30



【 0 3 5 3 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 1 9 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, CDCl $_3$  ) ppm 2.40 - 3.07 ( m, 2 H ) 3.07 - 4.11 ( m, 2 H ) 4.11 - 4.95 ( m, 2 H ) 6.55 - 7.49 ( m, 15 H ) 7.86 - 8.05 ( m, 2 H )

MS ES $^+$  : 470

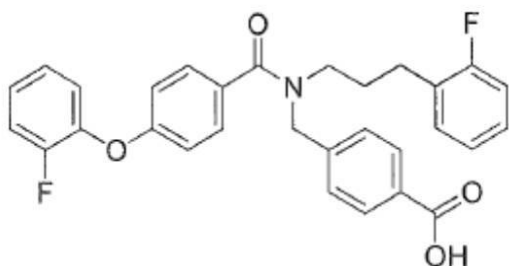
【 0 3 5 4 】

実施例 1 6 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 3 5 5 】

40

50



## 【 0 3 5 6 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 2 0 ）から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.66 - 1.98 (m, 2 H) 2.17 - 2.80 (m, 2 H) 3.05 - 3.52 (m, 2 H) 4.44 - 4.90 (m, 2 H) 6.83 - 7.55 (m, 14 H) 7.85 - 8.01 (m, 2 H) 12.90 (br s, 1 H)

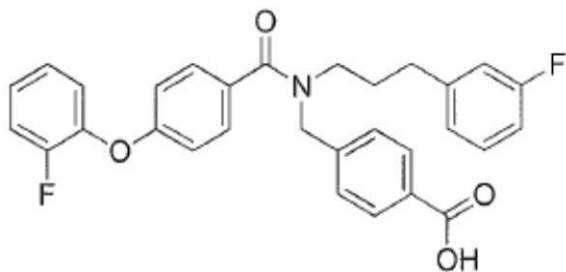
MS ES<sup>+</sup>: 502

## 【 0 3 5 7 】

実施例 17: 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) プロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 5 8 】

20



## 【 0 3 5 9 】

30

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 2 1 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.70 - 1.95 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 3.30 - 3.40 (m, 2 H) 4.74 (br s, 2 H) 6.80 - 7.56 (m, 14 H) 7.87 - 7.99 (m, 2 H) 12.88 (br s, 1 H)

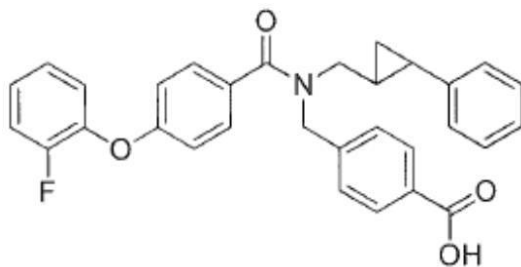
MS ES<sup>+</sup>: 502

## 【 0 3 6 0 】

実施例 18: 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( ( トランス - 2 - フェニルシクロプロピル ) メチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 6 1 】

40



## 【 0 3 6 2 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 2 2 ）から生成した。

50

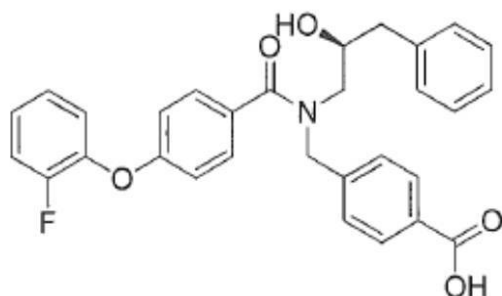
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) ppm 0.92 (br s, 2H) 1.20 - 1.35 (m, 1H) 1.52 - 1.78 (m, 1H) 3.42 (s, 2H) 4.75 - 4.99 (m, 2H) 6.86 - 7.10 (m, 4H) 7.10 - 7.29 (m, 6H) 7.29 - 7.50 (m, 5H) 8.00 - 8.12 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 496

【0363】

実施例19: (S)-4-((4-(2-フルオロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0364】



10

【0365】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C23)から生成した。

20

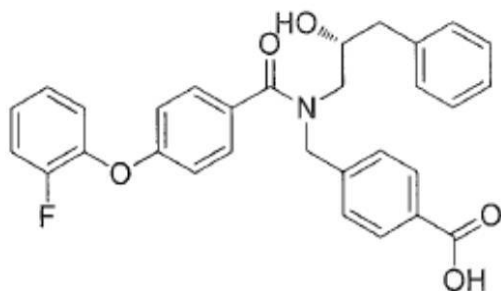
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 2.60 - 2.76 (m, 1H) 2.95 - 3.30 (m, 2H) 3.88 - 4.17 (m, 1H) 4.65 (br s, 2H) 4.85 - 4.97 (m, 1H) 5.00 - 5.29 (m, 1H) 6.85 - 7.33 (m, 12H) 7.33 - 7.50 (m, 3H) 7.79 - 7.90 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 500

【0366】

実施例20: (R)-4-((4-(2-フルオロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0367】



30

【0368】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C24)から生成した。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MSO}-d_6$ ) ppm 2.55 - 2.79 (m, 1H) 2.92 - 3.40 (m, 2H) 3.83 - 4.17 (m, 1H) 4.72 (br s, 2H) 4.85 - 5.05 (m, 1H) 5.06 - 5.23 (m, 1H) 6.83 - 7.53 (m, 15H) 7.84 - 7.97 (m, 2H)

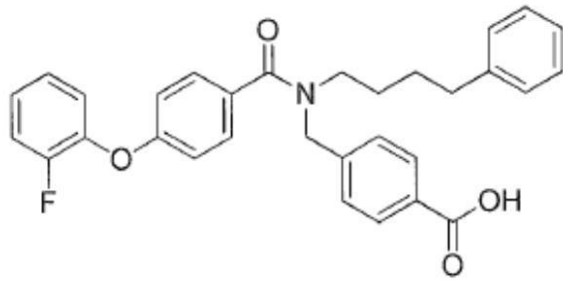
MS ES<sup>+</sup>: 500

【0369】

実施例21: 4-((4-(2-フルオロフェノキシ)-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0370】

50



## 【 0 3 7 1 】

10

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 5 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 1 . 2 9 - 1 . 7 0 ( m , 2 H )  
2 . 3 2 - 2 . 8 4 ( m , 2 H ) 3 . 1 0 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) 4 . 6 2 ( b r s , 2 H )  
6 . 8 6 - 7 . 4 6 ( m , 1 5 H ) 7 . 7 7 - 7 . 9 5 ( m , 2 H ) 1 2 . 5 7 ( b r s , 1 H )

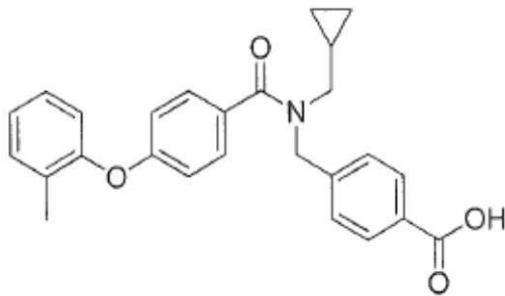
MS ES  $^+$  : 4 9 8

## 【 0 3 7 2 】

実施例 2 2 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 7 3 】

20



## 【 0 3 7 4 】

30

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 6 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm - 0 . 2 5 - 0 . 2 5 ( m , 2 H )  
0 . 2 5 - 0 . 5 0 ( m , 2 H ) 0 . 7 4 - 1 . 1 1 ( m , 1 H ) 2 . 1 3 ( s , 3 H ) 2 .  
8 7 - 3 . 4 7 ( m , 2 H ) 4 . 7 8 ( b r s , 2 H ) 6 . 7 5 - 7 . 6 2 ( m , 1 0 H )  
7 . 8 3 - 7 . 9 8 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 7 ( b r s , 1 H )

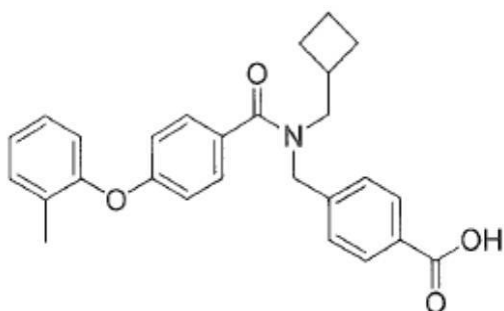
MS ES  $^+$  : 4 1 6

## 【 0 3 7 5 】

実施例 2 3 : 4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 7 6 】

40



50

## 【 0 3 7 7 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 7 ) から生成した。

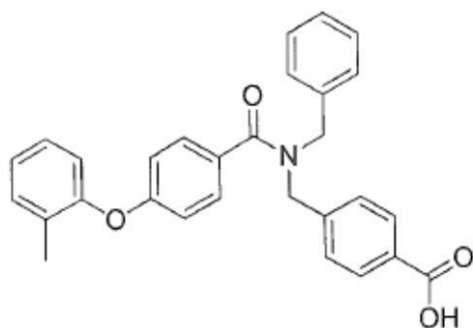
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 1 . 2 3 - 1 . 9 9 ( m , 7 H ) 2 . 1 5 ( s , 3 H ) 2 . 4 0 - 2 . 7 4 ( m , 2 H ) 4 . 6 5 ( b r s , 2 H ) 6 . 7 6 - 7 . 6 4 ( m , 1 0 H ) 7 . 8 7 - 8 . 0 2 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 0 ( b r s , 1 H )  
MS ES<sup>+</sup> : 4 3 0

## 【 0 3 7 8 】

実施例 2 4 : 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 7 9 】

10



## 【 0 3 8 0 】

20

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 8 ) から生成した。

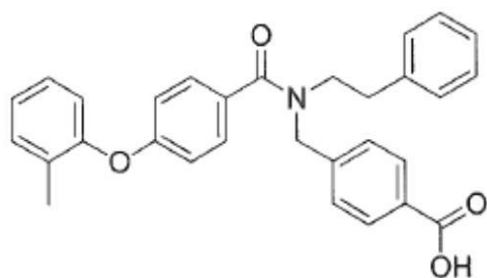
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 2 . 1 4 ( s , 3 H ) 4 . 5 8 ( b r s , 4 H ) 6 . 6 2 - 7 . 0 4 ( m , 3 H ) 7 . 0 7 - 7 . 6 0 ( m , 1 2 H ) 7 . 8 4 - 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 0 ( b r s , 1 H )  
MS ES<sup>+</sup> : 4 5 2

## 【 0 3 8 1 】

実施例 2 5 : 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 8 2 】

30



## 【 0 3 8 3 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 9 ) から生成した。

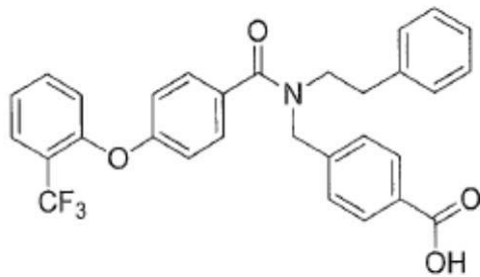
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 2 . 1 5 ( b r s , 3 H ) 2 . 7 2 - 2 . 9 8 ( m , 2 H ) 3 . 3 4 - 3 . 5 9 ( m , 2 H ) 4 . 4 3 - 4 . 8 8 ( m , 2 H ) 6 . 8 2 - 7 . 0 2 ( m , 4 H ) 7 . 2 8 ( b r s , 1 1 H ) 7 . 8 8 - 7 . 9 6 ( m , 2 H )  
MS ES<sup>+</sup> : 4 6 6

## 【 0 3 8 4 】

実施例 2 6 : 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 3 8 5 】

50



## 【 0 3 8 6 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 3 0 ) から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 2 . 7 1 - 2 . 9 9 ( m , 2 H )  
3 . 3 4 - 3 . 5 9 ( m , 2 H ) 4 . 4 3 - 4 . 8 7 ( m , 2 H ) 6 . 8 9 - 7 . 4 2 ( m ,  
1 2 H ) 7 . 4 3 - 7 . 5 4 ( m , 1 H ) 7 . 6 4 - 7 . 7 3 ( m , 1 H ) 7 . 7 7 - 7 .  
8 5 ( m , 1 H ) 7 . 8 8 - 7 . 9 8 ( m , 2 H )

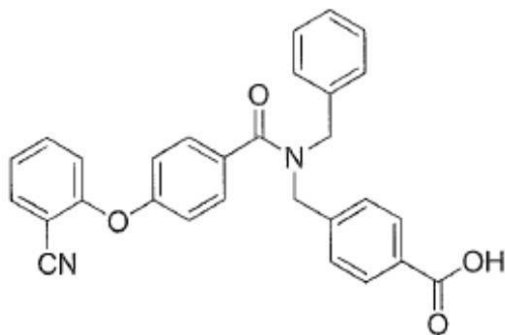
MS ES<sup>+</sup> : 5 2 0

## 【 0 3 8 7 】

実施例 2 7 : 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - シアノフェノキシ ) ベンズアミド ) メ  
チル ) 安息香酸

## 【 0 3 8 8 】

20



30

## 【 0 3 8 9 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 3 1 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 4 . 4 0 - 4 . 7 6 ( m , 4 H ) 7 .  
0 0 - 7 . 1 1 ( m , 1 5 H ) 7 . 8 5 - 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 7 ( b r s , 1 H )

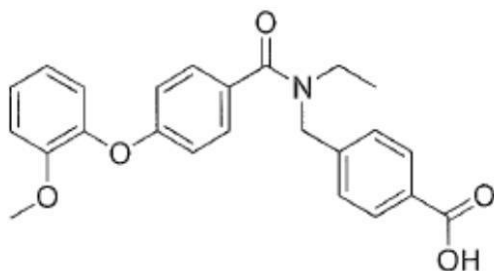
MS ES<sup>+</sup> : 4 6 3

## 【 0 3 9 0 】

実施例 2 8 : 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メ  
チル ) 安息香酸

## 【 0 3 9 1 】

40



## 【 0 3 9 2 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 3 2 ) から生成した。

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.01 - 1.11 (m, 3H) 3.22 - 3.33 (m, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.68 (br s, 2H) 6.79 - 6.88 (m, 2H) 6.96 - 7.03 (m, 1H) 7.07 - 7.13 (m, 1H) 7.16 - 7.28 (m, 2H) 7.40 (br s, 4H) 7.89 - 7.96 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

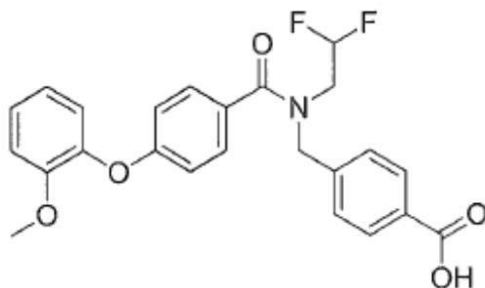
MS ES<sup>+</sup>: 406

【0393】

実施例29: 4 - ((N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0394】

10



【0395】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C33)から生成した。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 3.64 - 3.86 (m, 5H) 4.74 (br s, 2H) 6.07 - 6.44 (m, 1H) 6.78 - 6.92 (m, 2H) 6.96 - 7.03 (m, 1H) 7.07 - 7.13 (m, 1H) 7.15 - 7.46 (m, 6H) 7.87 - 7.97 (m, 2H) 12.93 (br s, 1H)

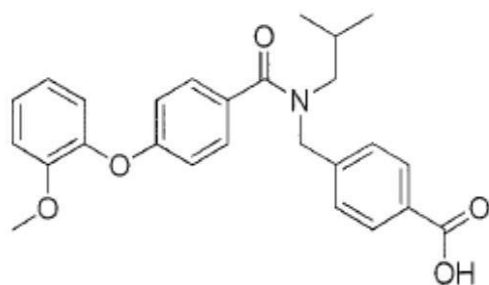
MS ES<sup>+</sup>: 442

【0396】

実施例30: 4 - ((N - イソブチル - 4 - (2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0397】

30



【0398】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C34)から生成した。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.58 - 0.97 (m, 6H) 1.80 - 2.13 (m, 1H) 3.06 - 3.19 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.68 (s, 2H) 6.77 - 6.90 (m, 2H) 6.94 - 7.05 (m, 1H) 7.05 - 7.13 (m, 1H) 7.16 - 7.53 (m, 6H) 7.87 - 7.97 (m, 2H) 12.91 (br s, 1H)

MS ES<sup>+</sup>: 434

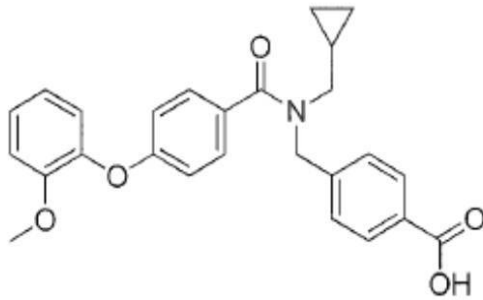
【0399】

実施例31: 4 - ((N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0400】

50





10

## 【0401】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C35)から生成した。

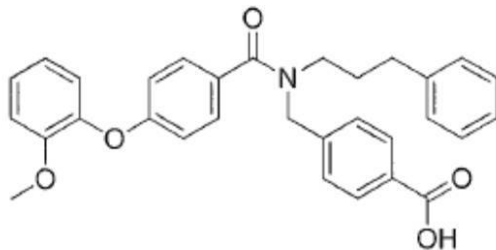
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) - 0.14 - 0.20 (m, 2H) 0.30 - 0.44 (m, 2H) 0.81 - 1.03 (m, 1H) 3.15 (br s, 2H) 3.70 (s, 3H) 4.79 (br s, 2H) 6.78 - 6.91 (m, 2H) 6.96 - 7.03 (m, 1H) 7.08 - 7.14 (m, 1H) 7.16 - 7.28 (m, 2H) 7.30 - 7.50 (m, 4H) 7.87 - 7.96 (m, 2H) 12.88 (s, 1H)  
MS ES<sup>+</sup>: 432

## 【0402】

20

実施例32: 4-((4-((2-メトキシフェノキシ)-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

## 【0403】



30

## 【0404】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C36)から生成した。

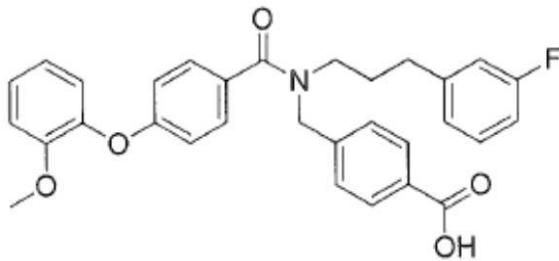
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.83 (br s, 2H) 2.40 (br s, 2H) 3.22 (br s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.70 (br s, 2H) 6.77 - 6.82 (m, 2H) 6.95 - 7.44 (m, 13H) 7.88 - 7.93 (m, 2H) 12.89 (s, 1H)  
MS ES<sup>+</sup>: 496

## 【0405】

40

実施例33: 4-((N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

## 【0406】



## 【 0 4 0 7 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 3 7 ) から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  )   p p m 1 . 8 4 ( b r s , 2 H ) 2 . 4 2 ( b r s , 2 H ) 3 . 2 1 ( b r s , 2 H ) 3 . 7 3 ( s , 3 H ) 4 . 7 0 ( b r s , 2 H ) 6 . 7 6 - 6 . 8 2 ( m , 2 H ) 6 . 8 3 - 7 . 4 7 ( m , 1 2 H ) 7 . 8 6 - 7 . 9 4 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 8 ( b r s , 1 H )

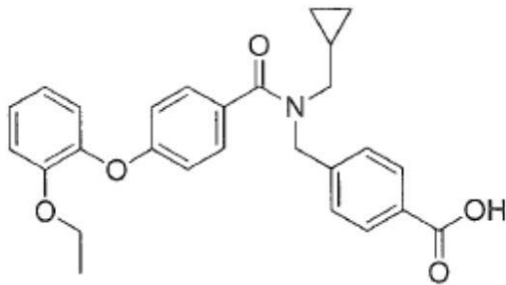
M S E S  $^+$  : 5 1 4

## 【 0 4 0 8 】

実施例 3 4 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 0 9 】

20



## 【 0 4 1 0 】

30

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 3 8 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  )   p p m - 0 . 2 4 - 0 . 6 0 ( m , 4 H ) 0 . 6 9 - 1 . 4 1 ( m , 4 H ) 2 . 8 7 - 3 . 3 1 ( m , 2 H ) 3 . 8 0 - 4 . 1 5 ( m , 2 H ) 4 . 7 6 ( b r s , 2 H ) 6 . 6 0 - 7 . 5 7 ( m , 1 0 H ) 7 . 7 5 - 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 6 ( b r s , 1 H )

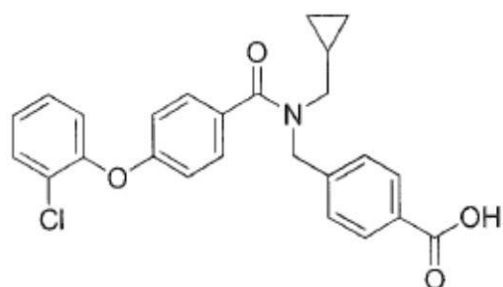
M S E S  $^+$  : 4 4 6

## 【 0 4 1 1 】

実施例 3 5 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 1 2 】

40



## 【 0 4 1 3 】

50

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 3 9 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm ppm - 0 . 3 0 - 0 . 2 3 ( m , 2 H ) 0 . 2 3 - 0 . 5 0 ( m , 2 H ) 0 . 7 4 - 1 . 1 2 ( m , 1 H ) 2 . 8 1 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) 4 . 7 9 ( b r s , 2 H ) 6 . 8 6 - 7 . 0 4 ( m , 2 H ) 7 . 1 2 - 7 . 6 6 ( m , 8 H ) 7 . 8 4 - 7 . 9 7 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 7 ( b r s , 1 H )

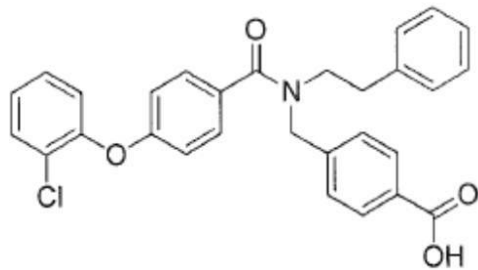
MS ES<sup>+</sup> : 4 3 6

【 0 4 1 4 】

実施例 3 6 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 4 1 5 】

10



【 0 4 1 6 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 2 . 7 2 - 2 . 9 5 ( m , 2 H ) 3 . 3 5 - 3 . 6 0 ( m , 2 H ) 4 . 4 1 - 4 . 8 8 ( m , 2 H ) 6 . 8 8 - 7 . 0 1 ( m , 3 H ) 7 . 1 4 - 7 . 5 4 ( m , 1 1 H ) 7 . 5 8 - 7 . 6 6 ( m , 1 H ) 7 . 8 7 - 7 . 9 8 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 9 ( b r s , 1 H )

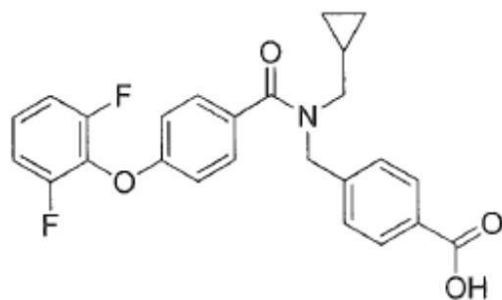
MS ES<sup>+</sup> : 4 8 6

【 0 4 1 7 】

実施例 3 7 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 4 1 8 】

30



【 0 4 1 9 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 1 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 0 . 0 0 ( b r s , 2 H ) 0 . 3 8 ( b r s , 2 H ) 0 . 9 2 ( b r s , 1 H ) 3 . 1 2 ( b r s , 2 H ) 4 . 8 0 ( b r s , 2 H ) 7 . 0 1 ( b r s , 2 H ) 7 . 2 4 - 7 . 5 6 ( m , 7 H ) 7 . 8 4 - 7 . 9 9 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 8 ( b r s , 1 H )

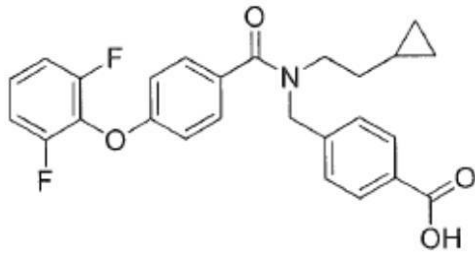
MS ES<sup>+</sup> : 4 3 8

【 0 4 2 0 】

実施例 3 8 : 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 4 2 1 】

50



## 【 0 4 2 2 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 2 ) から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm - 0.27 - 0.10 ( m, 2 H )  
 0.18 - 0.75 ( m, 3 H ) 1.25 - 1.57 ( m, 2 H ) 3.14 - 3.47 ( m, 2 H )  
 4.52 - 4.81 ( m, 2 H ) 6.87 - 7.11 ( m, 2 H ) 7.22 - 7.56 ( m, 7 H )  
 7.84 - 8.00 ( m, 2 H ) 12.88 ( br s, 1 H )

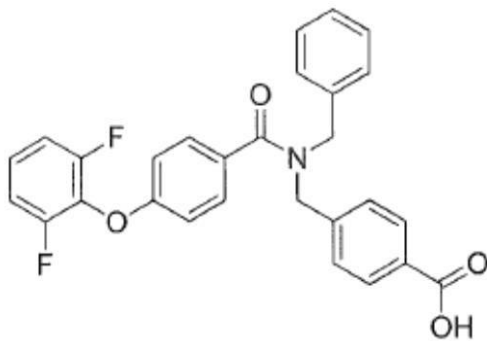
$\text{MS HS}^+$  : 452

## 【 0 4 2 3 】

実施例 39 : 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 2 4 】

20



## 【 0 4 2 5 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 3 ) から生成した。

30

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm 4.40 - 4.68 ( m, 4 H )  
 6.95 - 7.04 ( m, 2 H ) 7.11 - 7.44 ( m, 10 H ) 7.45 - 7.55 ( m, 2 H )  
 7.86 - 7.94 ( m, 2 H )

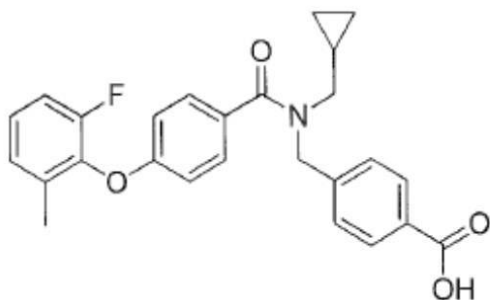
$\text{MS ES}^+$  : 474

## 【 0 4 2 6 】

実施例 40 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 2 7 】

40



## 【 0 4 2 8 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 4 ) から生成した。

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm - 0.16 - 0.24 (m, 2H) 0.26 - 0.48 (m, 2H) 0.77 - 1.08 (m, 1H) 2.15 (s, 3H) 2.94 - 3.32 (m, 2H) 4.78 (br s, 2H) 6.88 (br s, 2H) 7.09 - 7.28 (m, 3H) 7.42 (br s, 4H) 7.85 - 7.96 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

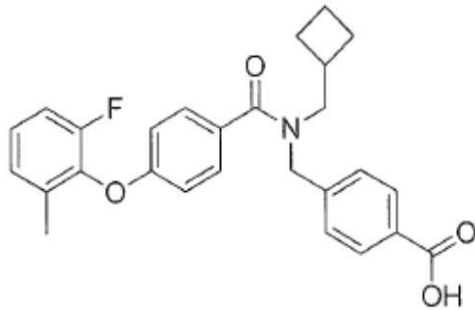
MS ES<sup>+</sup>: 434

【0429】

実施例41: 4 - ((N - (シクロブチルメチル) - 4 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0430】

10



【0431】

20

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C45)から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.36 - 2.01 (m, 6H) 2.16 (s, 3H) 3.22 - 3.42 (m, 3H) 4.64 (br s, 2H) 6.80 - 6.95 (m, 2H) 7.17 - 7.29 (m, 3H) 7.32 - 7.56 (m, 4H) 7.81 - 8.02 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

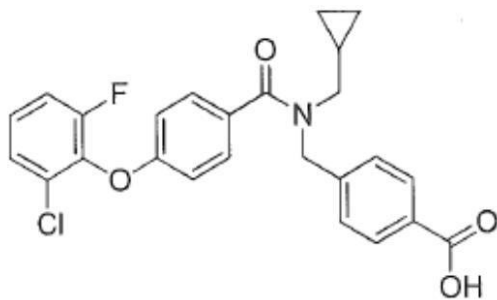
MS ES<sup>+</sup>: 448

【0432】

実施例42: 4 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ) - N - (シクロプロピルメチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0433】

30



【0434】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C46)から生成した。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.00 (br s, 2H) 0.38 (br s, 2H) 0.93 (br s, 1H) 3.13 (br s, 2H) 4.80 (br s, 2H) 6.95 (br s, 2H) 7.24 - 7.60 (m, 7H) 7.86 - 7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

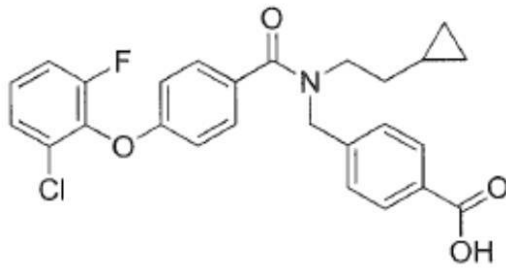
MS ES<sup>+</sup>: 454

【0435】

実施例43: 4 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ) - N - (2 - シクロプロピルエチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0436】

50



## 【 0 4 3 7 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 7 ) から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  )    ppm - 0 . 2 9 - 0 . 7 7 ( m , 5 H )  
 1 . 2 3 - 1 . 5 7 ( m , 2 H ) 3 . 1 5 - 3 . 5 2 ( m , 2 H ) 4 . 4 9 - 4 . 8 4 ( m , 2 H )  
 6 . 9 5 ( m , 2 H ) 7 . 2 1 - 7 . 5 7 ( m , 7 H ) 7 . 8 9 - 7 . 9 6 ( m , 2 H )  
 1 2 . 8 9 ( b r s , 1 H )

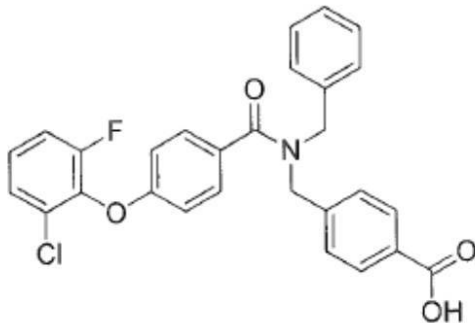
MS ES<sup>+</sup> : 4 6 8

## 【 0 4 3 8 】

実施例 4 4 : 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 3 9 】

20



## 【 0 4 4 0 】

30

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 8 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  )    ppm 4 . 3 9 - 4 . 7 0 ( m , 4 H ) 6 . 8 7 - 6 . 9 9 ( m , 2 H )  
 7 . 0 8 - 7 . 5 9 ( m , 1 2 H ) 7 . 8 6 - 7 . 9 5 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 7 ( b r s , 1 H )

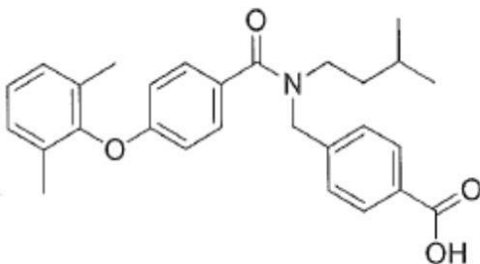
MS ES<sup>+</sup> : 4 9 0

## 【 0 4 4 1 】

実施例 4 5 : 4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - N - イソペンチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 4 2 】

40



## 【 0 4 4 3 】

方法 H 2 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 9 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  )    ppm 0 . 3 9 - 1 . 6 1 ( m , 9 H )

50

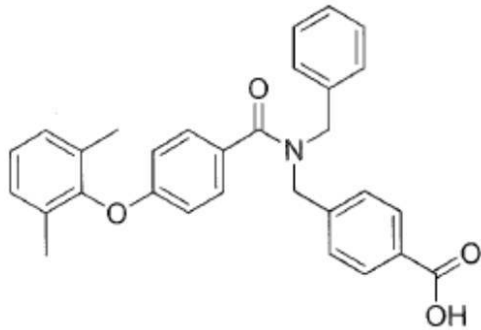
2.06 (s, 6H) 2.75 - 3.48 (m, 2H) 4.47 - 4.86 (m, 2H) 6.62 - 6.89 (m, 2H) 7.05 - 7.25 (m, 3H) 7.25 - 7.58 (m, 4H) 7.85 - 8.02 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES<sup>+</sup>: 446

【0444】

実施例46: 4 - ((N - ベンジル - 4 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0445】



10

【0446】

方法H2にて親物質のメチルエステル(中間体C50)から生成した。

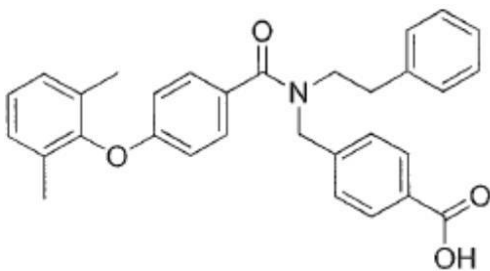
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 2.04 (s, 6H) 4.35 - 4.79 (m, 4H) 6.68 - 6.87 (m, 2H) 7.02 - 7.58 (m, 12H) 7.82 - 8.02 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES<sup>+</sup>: 466

【0447】

実施例47: 4 - ((4 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - N - フェネチルベンズアミド)メチル)安息香酸

【0448】



30

【0449】

方法H2にて親物質のメチルエステル(中間体C51)から生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 2.07 (s, 6H) 2.62 - 3.04 (m, 2H) 3.10 - 3.70 (m, 2H) 4.35 - 4.98 (m, 2H) 6.65 - 7.63 (m, 14H) 7.85 - 8.03 (m, 2H)

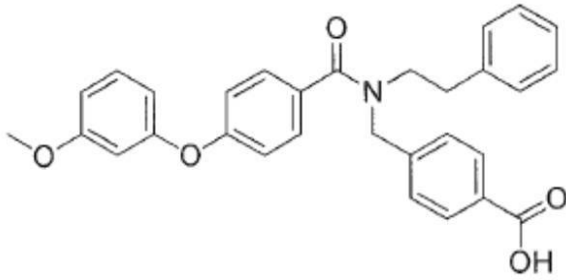
MS ES<sup>+</sup>: 480

【0450】

実施例48: 4 - ((4 - (3 - メトキシフェノキシ) - N - フェネチルベンズアミド)メチル)安息香酸

【0451】

40



## 【 0 4 5 2 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 5 2 ) から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  )   ppm 2 . 7 2 - 2 . 9 5 ( m , 2 H )  
 3 . 3 5 - 3 . 6 1 ( m , 2 H ) 3 . 7 4 ( s , 3 H ) 4 . 4 0 - 4 . 8 8 ( m , 2 H ) 6  
 . 5 4 - 6 . 6 6 ( m , 2 H ) 6 . 7 2 - 6 . 8 0 ( m , 1 H ) 6 . 9 0 - 7 . 1 1 ( m ,  
 3 H ) 7 . 1 3 - 7 . 5 7 ( m , 9 H ) 7 . 8 6 - 8 . 0 1 ( m , 2 H ) 1 2 . 8 7 ( b r  
 s , 1 H )

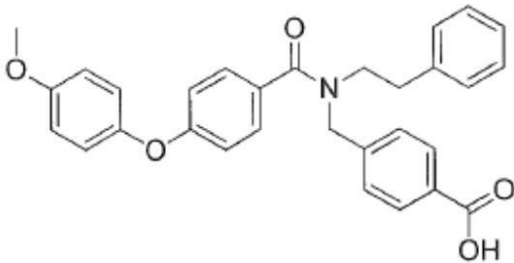
MS ES<sup>+</sup> : 4 8 2

## 【 0 4 5 3 】

実施例 4 9 : 4 - ( ( 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド )  
 メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 5 4 】

20



## 【 0 4 5 5 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 5 3 ) から生成した。

30

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  )   ppm 2 . 7 0 - 2 . 9 6 ( m , 2 H )  
 3 . 3 5 - 3 . 5 7 ( m , 2 H ) 3 . 7 6 ( s , 3 H ) 4 . 4 0 - 4 . 8 7 ( m , 2 H ) 6  
 . 8 5 - 7 . 5 6 ( m , 1 5 H ) 7 . 8 5 - 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 0 ( b r s , 1  
 H )

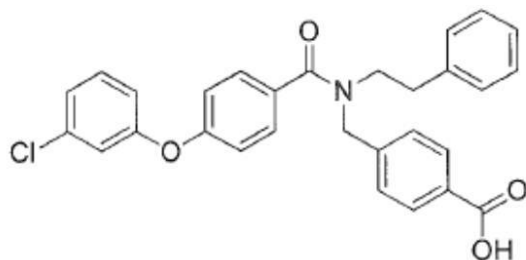
MS ES<sup>+</sup> : 4 8 2

## 【 0 4 5 6 】

実施例 5 0 : 4 - ( ( 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド )  
 メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 5 7 】

40



## 【 0 4 5 8 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 5 4 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , DMSO -  $d_6$  )   ppm 2 . 7 3 - 2 . 9 8 ( m , 2 H ) 3

50



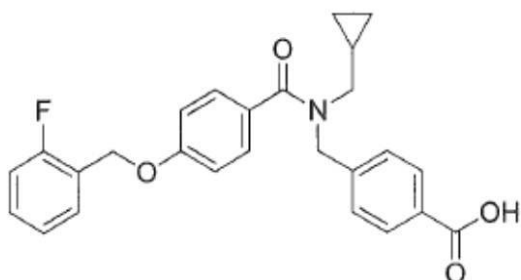
. 36 - 3.62 (m, 2H) 4.42 - 4.90 (m, 2H) 6.87 - 7.57 (m, 15H) 7.93 (br s, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES<sup>+</sup>: 486

【0459】

実施例 51: 4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - ( (2 - フルオロベンジル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸

【0460】



10

【0461】

方法 H1 にて親物質のメチルエステル (中間体 C55) から生成した。

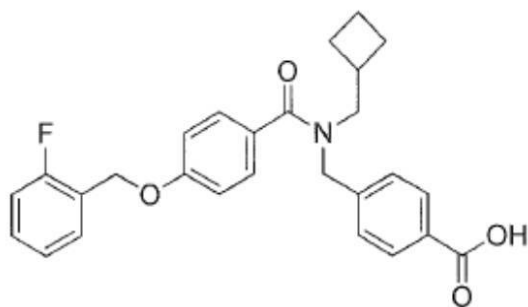
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm ppm - 0.22 - 0.25 (m, 2H) 0.26 - 0.47 (m, 2H) 0.77 - 1.08 (m, 1H) 2.73 - 3.45 (m, 2H) 4.77 (br s, 2H) 5.15 (s, 2H) 6.98 - 7.63 (m, 10H) 7.85 - 7.97 (m, 2H) 12.84 (br s, 1H)

MS ES<sup>+</sup>: 434

【0462】

実施例 52: 4 - ( (N - (シクロブチルメチル) - 4 - ( (2 - フルオロベンジル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸

【0463】



30

【0464】

方法 H1 にて親物質のメチルエステル (中間体 C56) から生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.20 - 2.20 (m, 7H) 2.26 - 2.74 (m, 2H) 4.64 (s, 2H) 5.18 (s, 2H) 6.97 - 7.66 (m, 10H) 7.83 - 8.07 (m, 2H) 12.81 (br s, 1H)

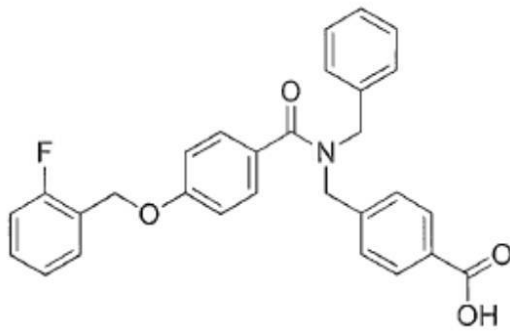
MS ES<sup>+</sup>: 448

【0465】

実施例 53: 4 - ( (N - ベンジル - 4 - ( (2 - フルオロベンジル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸

【0466】

40



【 0 4 6 7 】

10

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 5 7 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 4 . 5 6 ( br s , 4 H ) 5 . 1 6 ( s , 2 H ) 7 . 0 0 - 7 . 6 1 ( m , 1 5 H ) 7 . 8 7 - 7 . 9 9 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 2 ( br s , 1 H )

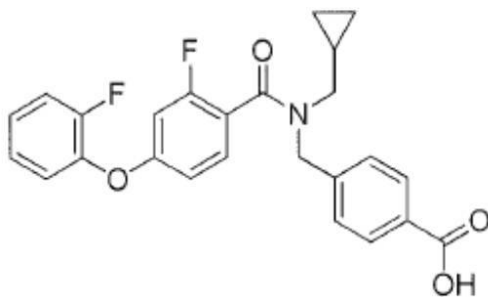
MS ES<sup>+</sup> : 4 7 0

【 0 4 6 8 】

実施例 5 4 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 4 6 9 】

20



【 0 4 7 0 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 5 9 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm - 0 . 0 6 - 0 . 2 8 ( m , 2 H ) 0 . 3 1 - 0 . 5 2 ( m , 2 H ) 0 . 7 3 - 1 . 1 5 ( m , 1 H ) 2 . 9 9 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) 4 . 5 5 - 4 . 9 7 ( m , 2 H ) 6 . 7 3 - 7 . 0 7 ( m , 2 H ) 7 . 2 5 - 7 . 5 6 ( m , 7 H ) 7 . 8 6 - 8 . 0 2 ( m , 2 H ) 1 2 . 9 1 ( br s , 1 H )

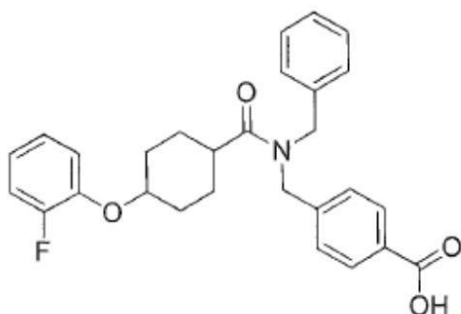
MS ES<sup>+</sup> : 4 3 8

【 0 4 7 1 】

実施例 5 5 : 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸 ( シスおよびトランス環異性体のおおよそ 1 : 1 の混合物 )

【 0 4 7 2 】

40



【 0 4 7 3 】

50

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6 0）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.27 - 2.13 (m, 8H) 2.61 - 2.86 (m, 1H) 4.00 - 4.40 (m, 1H) 4.45 - 4.73 (m, 4H) 6.88 - 7.00 (m, 1H) 7.05 - 7.44 (m, 10H) 7.85 - 8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

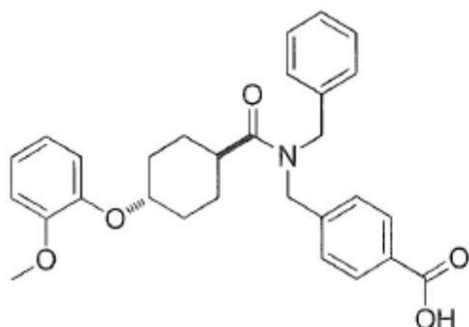
MS ES<sup>+</sup>: 462

【0474】

実施例 56: トランス-4-( (N-ベンジル-4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサ<sup>ン</sup>カルボキシアミド)メチル)安息香酸

【0475】

10



20

【0476】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6 1）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.10 - 2.11 (m, 8H) 2.57 - 2.78 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 4.11 - 4.25 (m, 1H) 4.46 - 4.74 (m, 4H) 6.81 - 7.04 (m, 4H) 7.15 - 7.44 (m, 7H) 7.86 - 8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

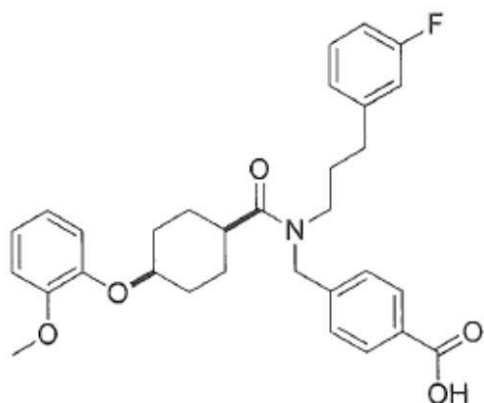
MS ES<sup>+</sup>: 474

【0477】

実施例 57: シス-4-( (N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)-4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサ<sup>ン</sup>カルボキシアミド)メチル)安息香酸

【0478】

30



40

【0479】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6 2）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.34 - 1.98 (m, 10H) 2.39 - 2.66 (m, 3H) 3.15 - 3.40 (m, 2H) 3.71 - 3.87 (m, 3H) 4.37 - 4.51 (m, 1H) 4.52 - 4.78 (m, 2H) 6.79 - 7.12 (m, 7H) 7.19 - 7.39 (m, 3H) 7.82 - 8.01 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

50

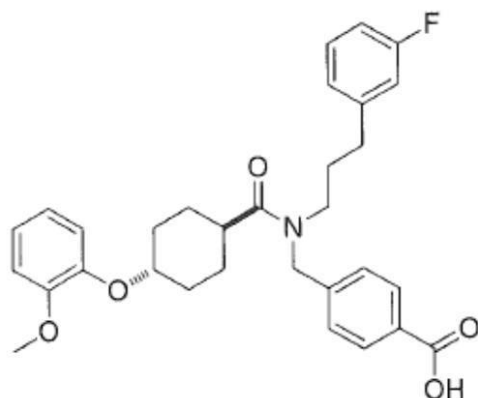
80 (br s, 1H)

MS ES<sup>+</sup>: 520

【0480】

実施例58: トランス-4-((N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)-4-(2-メトキシフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸

【0481】



10

【0482】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C63)から生成した。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.19 - 2.13 (m, 10H) 2.36 - 2.65 (m, 3H) 3.15 - 3.49 (m, 2H) 3.67 - 3.81 (m, 3H) 4.09 - 4.24 (m, 1H) 4.51 - 4.78 (m, 2H) 6.79 - 7.10 (m, 7H) 7.18 - 7.40 (m, 3H) 7.81 - 8.00 (m, 2H) 12.86 (br s, 1H)

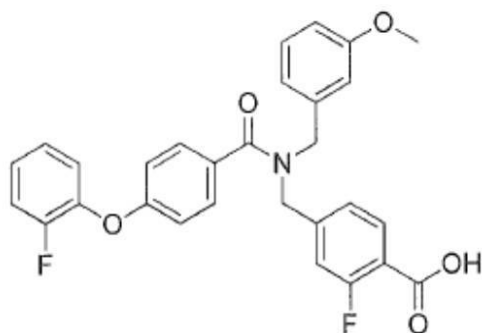
MS ES<sup>+</sup>: 520

【0483】

実施例59: 2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロフェノキシ)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0484】

30



40

【0485】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C64)から生成した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 3.79 (s, 3H) 4.34 - 4.91 (m, 4H) 6.57 - 7.34 (m, 12H) 7.34 - 7.61 (m, 2H) 7.90 - 8.07 (m, 1H)

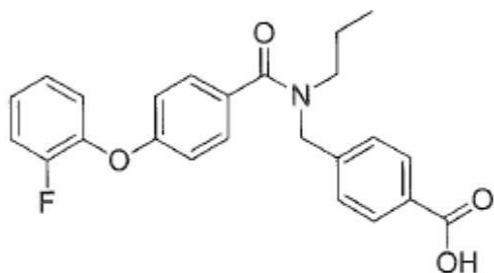
MS ES<sup>+</sup>: 504

【0486】

実施例60: 4-((4-(2-フルオロフェノキシ)-N-プロピルベンズアミド)メチル)安息香酸

【0487】

50



## 【 0 4 8 8 】

10

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 5 a ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 0 . 6 5 - 1 . 0 6 ( m , 3 H ) 1 . 4 8 - 1 . 7 9 ( m , 2 H ) 3 . 1 1 - 3 . 5 2 ( m , 2 H ) , 4 . 5 6 - 4 . 8 5 ( m , 2 H ) 6 . 8 7 - 7 . 5 2 ( m , 1 0 H ) 8 . 0 6 - 8 . 1 2 ( m , 2 H )

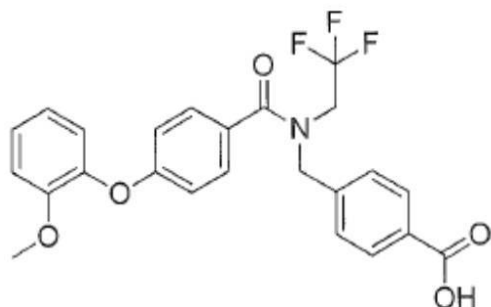
MS ES<sup>+</sup> : 4 0 8

## 【 0 4 8 9 】

実施例 6 1 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 9 0 】

20



30

## 【 0 4 9 1 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 a ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 3 . 7 9 ( s , 3 H ) 3 . 8 4 - 4 . 1 2 ( m , 2 H ) 4 . 7 7 - 4 . 9 5 ( m , 2 H ) 6 . 8 5 - 7 . 4 7 ( m , 1 0 H ) 8 . 0 3 - 8 . 1 2 ( m , 2 H )

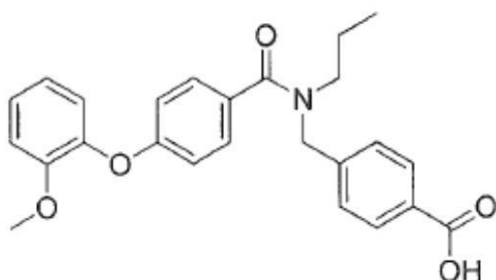
MS ES<sup>+</sup> : 4 6 0

## 【 0 4 9 2 】

実施例 6 2 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 4 9 3 】

40



## 【 0 4 9 4 】

50

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 b ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 0 . 6 5 - 1 . 0 5 ( m , 3 H ) 1 . 4 1 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) 3 . 1 2 - 3 . 5 2 ( m , 2 H ) . 3 . 8 0 ( s , 3 H ) 4 . 5 5 - 4 . 8 7 ( m , 2 H ) 6 . 8 1 - 7 . 5 1 ( m , 1 0 H ) 8 . 0 4 - 8 . 1 2 ( m , 2 H )

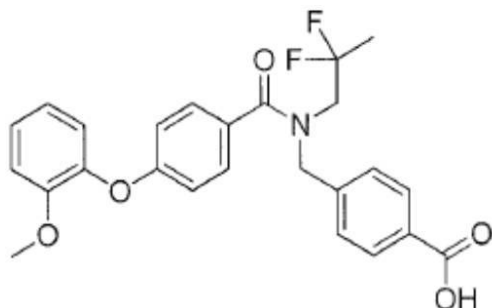
MS ES<sup>+</sup> : 4 2 0

【 0 4 9 5 】

実施例 6 3 : 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 4 9 6 】

10



【 0 4 9 7 】

20

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 c ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 1 . 3 2 - 1 . 8 4 ( m , 3 H ) 3 . 4 5 - 4 . 0 2 ( m , 5 H ) 4 . 6 5 - 5 . 0 6 ( m , 2 H ) 6 . 7 9 - 7 . 5 0 ( m , 1 0 H ) 7 . 9 9 - 8 . 1 5 ( m , 2 H )

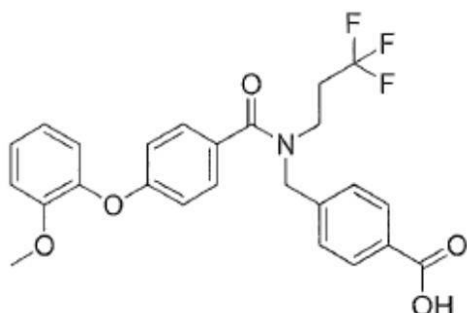
MS ES<sup>+</sup> : 4 5 6

【 0 4 9 8 】

実施例 6 4 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 4 9 9 】

30



【 0 5 0 0 】

40

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 d ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 2 . 3 5 - 2 . 6 7 ( m , 2 H ) 3 . 5 0 - 3 . 6 9 ( m , 5 H ) 4 . 5 8 - 4 . 8 1 ( m , 2 H ) 6 . 8 0 - 7 . 4 8 ( m , 1 0 H ) 8 . 0 6 - 8 . 1 4 ( m , 2 H )

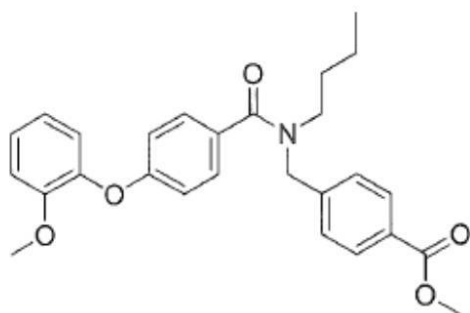
MS ES<sup>+</sup> : 4 7 4

【 0 5 0 1 】

実施例 6 5 : 4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【 0 5 0 2 】

50



## 【0503】

10

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C40e)から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.67 - 1.01 (m, 3H) 1.01 - 1.74 (m, 4H) 3.11 - 3.56 (m, 2H) 4.56 - 4.90 (m, 2H) 6.80 - 7.58 (m, 10H) 8.03 - 8.14 (m, 2H)

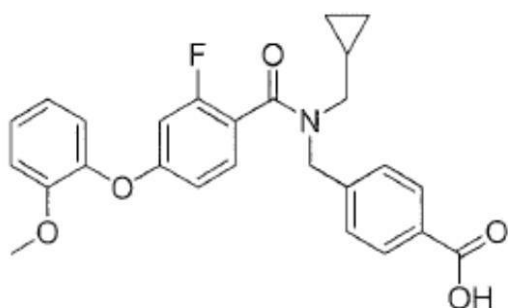
MS ES<sup>+</sup>: 434

## 【0504】

実施例66: 4-((N-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロ-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

## 【0505】

20



## 【0506】

30

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C65)から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm -0.06 - 0.29 (m, 2H) 0.30 - 0.53 (m, 2H) 0.78 - 1.16 (m, 1H) 2.98 - 3.45 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.57 - 4.98 (m, 2H) 6.59 - 6.87 (m, 2H) 6.98 - 7.51 (m, 7H) 7.84 - 8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

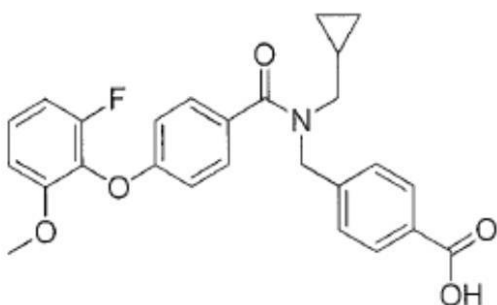
MS ES<sup>+</sup>: 450

## 【0507】

実施例67: 4-((N-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

40

## 【0508】



50

## 【 0 5 0 9 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6 6 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm - 0 . 1 0 - 0 . 2 8 ( m , 2 H ) 0 . 3 7 - 0 . 5 8 ( m , 2 H ) 0 . 7 8 - 1 . 1 5 ( m , 1 H ) 2 . 9 8 - 3 . 5 0 ( m , 2 H ) 3 . 7 9 ( s , 3 H ) 4 . 6 8 - 5 . 0 5 ( m , 2 H ) 6 . 6 9 - 7 . 5 0 ( m , 9 H ) 8 . 0 2 - 8 . 1 1 ( m , 2 H )

MS ES<sup>+</sup> : 4 5 0

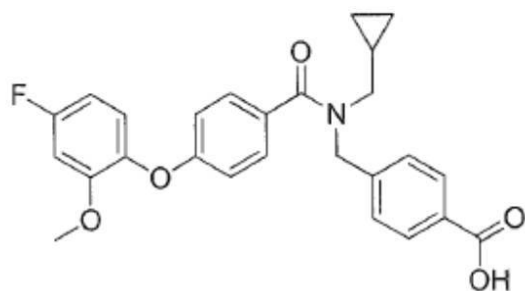
## 【 0 5 1 0 】

実施例 6 8

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

10

## 【 0 5 1 1 】



20

## 【 0 5 1 2 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6 7 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm - 0 . 0 9 - 0 . 2 9 ( m , 2 H ) 0 . 4 4 - 0 . 5 8 ( m , 2 H ) 0 . 7 8 - 1 . 1 7 ( m , 1 H ) 3 . 0 1 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) 3 . 7 8 ( s , 3 H ) 4 . 7 0 - 5 . 0 5 ( m , 2 H ) 6 . 7 0 - 7 . 5 2 ( m , 9 H ) 8 . 0 3 - 8 . 1 2 ( m , 2 H )

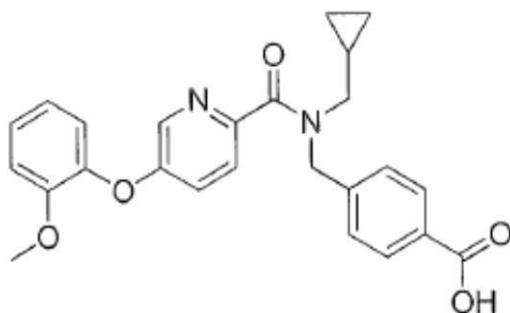
MS ES<sup>+</sup> : 4 5 0

## 【 0 5 1 3 】

実施例 6 9 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸

30

## 【 0 5 1 4 】



40

## 【 0 5 1 5 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル（中間体 C 6 8 ）から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm - 0 . 0 8 - 0 . 6 8 ( m , 4 H ) 0 . 8 5 - 1 . 3 3 ( m , 1 H ) 3 . 1 6 - 3 . 5 6 ( m , 2 H ) 3 . 6 1 - 4 . 0 4 ( m , 3 H ) 4 . 7 8 - 5 . 1 9 ( m , 2 H ) 6 . 8 0 - 8 . 5 5 ( m , 1 1 H )

MS ES<sup>+</sup> : 4 3 3

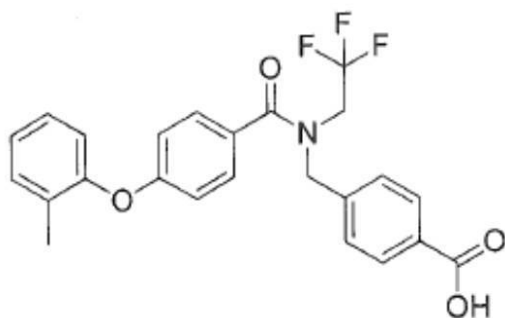
## 【 0 5 1 6 】

実施例 7 0 : 4 - ( ( 4 - ( 4 - トリフルオロエ

50



チル)ベンズアミド)メチル)安息香酸  
【0517】



10

【0518】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C40f)から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 2.18 (s, 3H) 4.02 (br s, 2H) 4.85 (br s, 2H) 6.81 - 7.58 (m, 10H) 8.00 - 8.20 (m, 2H)

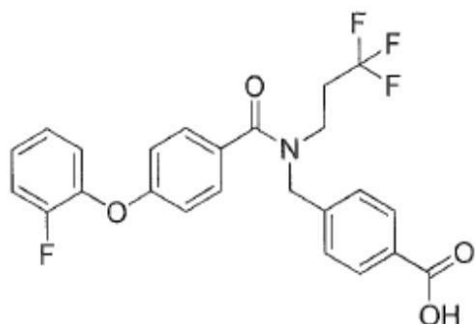
MS ES<sup>+</sup>: 444

【0519】

実施例71; 4-((4-(2-(3,3,3-トリフル  
オロプロピル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

20

【0520】



30

【0521】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C25b)から生成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 2.35 - 2.65 (m, 2H) 3.53 - 3.68 (m, 2H) 4.60 - 4.78 (m, 2H) 6.88 - 7.45 (m, 10H) 8.06 - 8.13 (m, 2H)

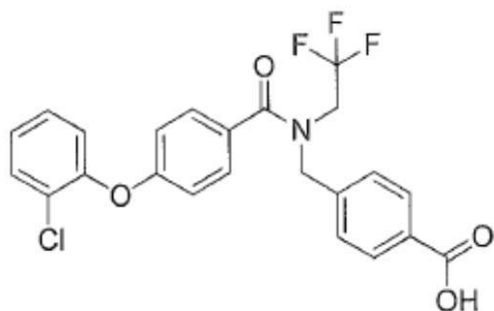
MS ES<sup>+</sup>: 462

【0522】

実施例72: 4-((4-(2-(2,2,2-トリフル  
オロエチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸

40

【0523】



## 【 0 5 2 4 】

10

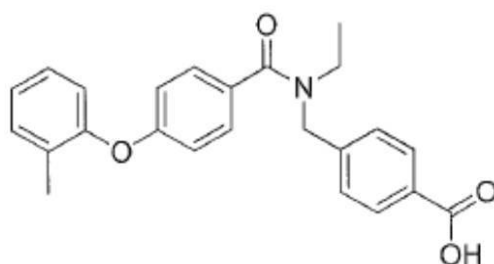
方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 g ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  )   ppm 3 . 8 1 - 4 . 1 8 ( m , 2 H ) 4 . 8 4 ( b r s , 2 H ) 6 . 8 8 - 7 . 5 7 ( m , 1 0 H ) 8 . 0 1 - 8 . 1 6 ( m , 2 H )  
MS ES<sup>+</sup> : 4 6 4

## 【 0 5 2 5 】

実施例 7 3 : 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( o - トリルオキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 5 2 6 】



20

## 【 0 5 2 7 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 h ) から生成した。

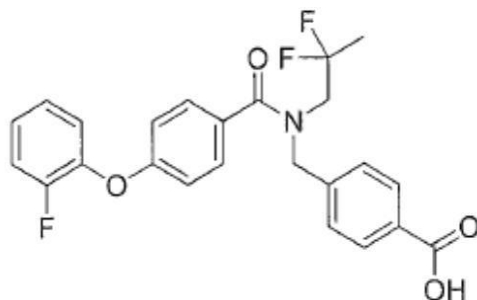
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{DMSO}-d_6$  )   ppm 0 . 9 2 - 1 . 1 2 ( m , 3 H ) 2 . 1 1 ( s , 3 H ) 3 . 0 8 - 3 . 4 0 ( m , 2 H ) 4 . 4 6 - 4 . 7 8 ( m , 2 H ) 6 . 7 4 - 7 . 5 0 ( m , 1 0 H ) 7 . 8 2 - 7 . 9 3 ( m , 2 H )  
MS ES<sup>+</sup> : 3 9 0

30

## 【 0 5 2 8 】

実施例 7 4 : 4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 5 2 9 】



40

## 【 0 5 3 0 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 2 5 c ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  )   ppm 1 . 2 4 - 1 . 9 2 ( m , 3 H ) 3 . 3 6 - 4 . 0 8 ( m , 2 H ) 4 . 5 7 - 5 . 1 3 ( m , 2 H ) 6 . 7 9 - 7 . 5 8 ( m , 1 0 H ) 7 . 9 0 - 8 . 2 0 ( m , 2 H )

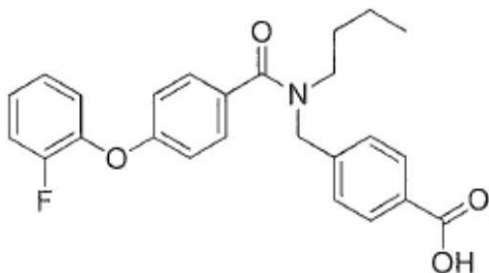
50

MS ES<sup>+</sup> : 444

【0531】

実施例75 : 4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【0532】



10

【0533】

方法H1にて親物質のメチルエステル ( 中間体C25d ) から生成した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 0.66 - 1.77 ( m, 7 H ) 3.08 - 3.57 ( m, 2 H ) 4.49 - 4.93 ( m, 2 H ) 6.81 - 7.57 ( m, 10 H ) 8.04 - 8.18 ( m, 2 H )

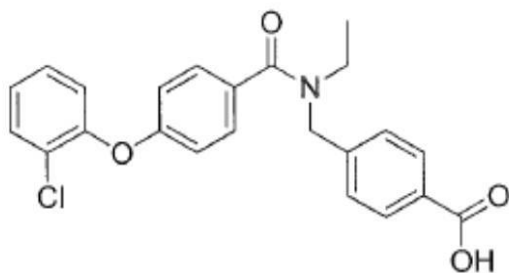
MS ES<sup>+</sup> : 422

20

【0534】

実施例76 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - エチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

【0535】



30

【0536】

方法H1にて親物質のメチルエステル ( 中間体C40i ) から生成した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 0.78 - 1.23 ( m, 3 H ) 2.98 - 3.65 ( m, 2 H ) 4.40 - 4.82 ( m, 2 H ) 6.70 - 7.70 ( m, 10 H ) 7.77 - 8.01 ( m, 2 H )

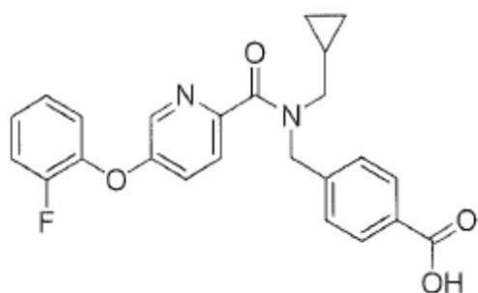
MS ES<sup>+</sup> : 410

【0537】

実施例77 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸

【0538】

40



## 【 0 5 3 9 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 6 9 ) から生成した。

10

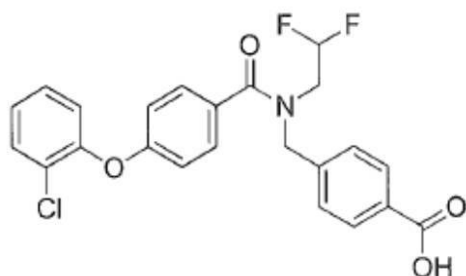
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm - 0 . 0 6 - 0 . 2 5 ( m, 2 H ) 0 . 3 8 - 0 . 5 6 ( m, 2 H ) 0 . 7 7 - 1 . 3 3 ( m, 1 H ) 3 . 2 7 - 3 . 4 0 ( m, 2 H ) 4 . 9 9 ( s, 2 H ) 7 . 0 7 - 8 . 4 4 ( m, 1 1 H )

MS ES<sup>+</sup> : 4 2 1

## 【 0 5 4 0 】

実施例 7 8 : 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 5 4 1 】



20

## 【 0 5 4 2 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 4 0 j ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 3 . 5 9 - 3 . 8 1 ( m, 2 H ) 4 . 8 0 ( br s, 2 H ) 5 . 0 5 - 6 . 4 0 ( m, 1 H ) 6 . 8 1 - 7 . 5 3 ( m, 1 0 H ) 8 . 0 4 - 8 . 1 7 ( m, 2 H )

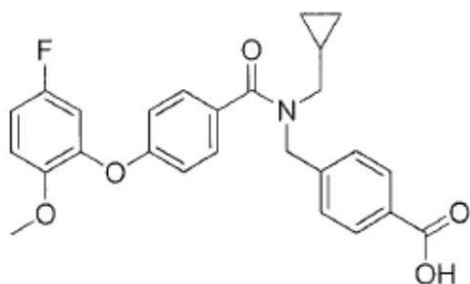
30

MS ES<sup>+</sup> : 4 4 6

## 【 0 5 4 3 】

実施例 7 9 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 5 4 4 】



40

## 【 0 5 4 5 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 6 7 b ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) - 0 . 1 2 - 0 . 3 2 ( m, 2 H ) 0 . 4 1 - 0 . 5 8 ( m, 2 H ) 0 . 7 8 - 1 . 1 5 ( m, 1 H ) 3 . 0 2 - 3 . 5 2 ( m, 2 H ) 3 . 7 8 ( s, 3 H ) 4 . 6 8 - 5 . 0 8 ( m, 2 H ) 6 . 6 9 - 7 . 0 8 ( m, 5 H ) 7

50

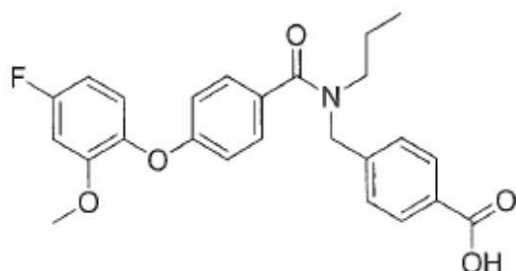
. 19 - 7.58 (m, 4H) 8.04 - 8.12 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 450

【0546】

実施例80: 4-((4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-プロピルベンズアミド)メチル)安息香酸

【0547】



10

【0548】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C67a)から生成した。

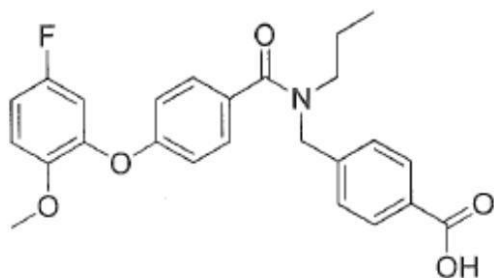
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.65 - 1.08 (m, 3H) 1.47 - 1.74 (m, 2H) 3.10 - 3.50 (m, 2H), 3.77 (s, 3H) 4.55 - 4.98 (m, 2H) 6.58 - 7.58 (m, 9H) 7.90 - 8.23 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 438

【0549】

実施例81: 4-((4-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-プロピルベンズアミド)メチル)安息香酸

【0550】



30

【0551】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C67c)から生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.65 - 1.12 (m, 3H) 1.40 - 1.84 (m, 2H) 3.03 - 3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) 4.48 - 5.01 (m, 2H) 6.67 - 7.12 (m, 5H) 7.20 - 7.67 (m, 4H) 8.00 - 8.22 (m, 2H)

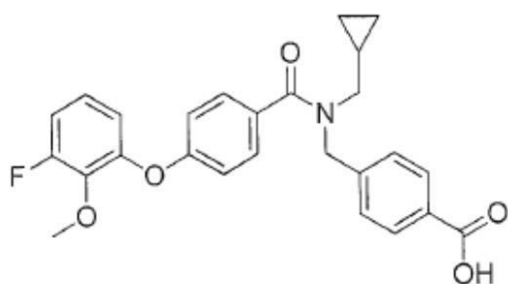
MS ES<sup>+</sup>: 438

【0552】

実施例82: 4-((N-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸

【0553】

40



## 【 0 5 5 4 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 6 7 d ) から生成した。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) - 0 . 0 9 - 0 . 2 7 ( m , 2 H ) 0 . 4 2 - 0 . 5 8 ( m , 2 H ) 0 . 7 8 - 1 . 1 5 ( m , 1 H ) 3 . 0 3 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) 3 . 8 6 ( s , 3 H ) 4 . 7 0 - 5 . 0 8 ( m , 2 H ) 6 . 7 2 - 6 . 8 7 ( m , 1 H ) 6 . 8 7 - 7 . 0 8 ( m , 4 H ) 7 . 2 2 - 7 . 5 8 ( m , 4 H ) 8 . 0 3 - 8 . 1 2 ( m , 2 H )

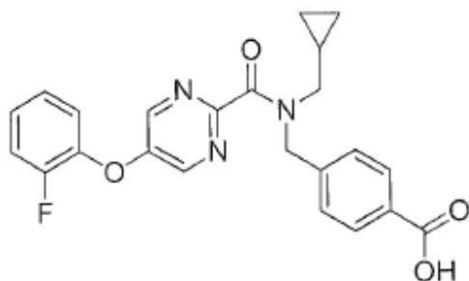
MS ES<sup>+</sup> : 4 5 0

## 【 0 5 5 5 】

実施例 8 3 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 5 5 6 】

20



## 【 0 5 5 7 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 7 2 ) から生成した。

30

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) - 0 . 0 6 - 0 . 2 0 ( m , 2 H ) 0 . 3 8 - 0 . 5 7 ( m , 2 H ) 0 . 9 1 - 1 . 1 4 ( m , 1 H ) 3 . 0 1 - 3 . 4 3 ( m , 2 H ) 4 . 6 4 - 5 . 0 6 ( m , 2 H ) , 7 . 1 2 - 7 . 3 3 ( m , 4 H ) 7 . 4 0 - 7 . 5 3 ( m , 2 H ) 8 . 0 1 - 8 . 1 0 ( m , 2 H ) 8 . 3 8 - 8 . 5 7 ( m , 2 H )

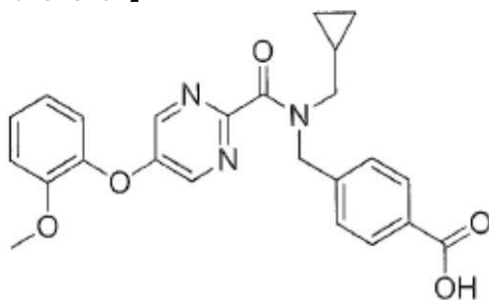
MS ES<sup>+</sup> : 4 2 2

## 【 0 5 5 8 】

実施例 8 4 : 4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸

## 【 0 5 5 9 】

40



## 【 0 5 6 0 】

方法 H 1 にて親物質のメチルエステル ( 中間体 C 7 3 ) から生成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 MHz ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) - 0 . 1 2 - 0 . 2 0 ( m , 2 H ) 0 .

50

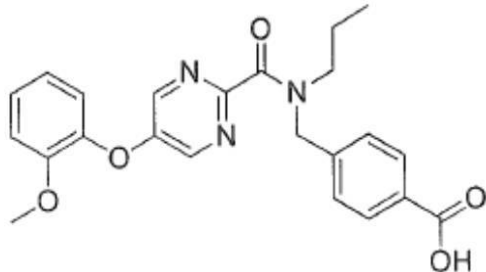
2.6 - 0.42 (m, 2H) 0.76 - 1.12 (m, 1H) 2.82 - 3.30 (m, 2H) 3.68 - 3.76 (m, 3H) 4.35 - 4.79 (m, 2H), 6.95 - 7.34 (m, 6H) 7.69 - 7.82 (m, 2H) 8.39 - 8.49 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 434

【0561】

実施例85: 4 - ((5 - (2 - メトキシフェノキシ) - N - プロピルピリミジン - 2 - カルボキシアミド)メチル)安息香酸

【0562】



10

【0563】

方法H1にて親物質のメチルエステル(中間体C74)から生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.63 - 0.99 (m, 3H) 1.48 - 1.77 (m, 2H) 3.03 - 3.50 (m, 2H), 3.71 - 3.86 (m, 3H) 4.49 - 4.93 (m, 2H) 6.93 - 7.53 (m, 6H) 7.96 - 8.14 (m, 2H) 8.28 - 8.52

MS ES<sup>+</sup>: 422

【0564】

3. 本発明の化合物の生物学的有効性

【0565】

インビトロLPA5受容体試験

LPA5受容体がそのリガンド、オレオイル-L- - リソホスファチジン酸(LPA)と結合すると、細胞内に蓄積されたカルシウムが細胞質に放出されるが、これはGqによるイノシトールトリホスフェイト(IP3)量の増加により調整される。Gqはヘテロ三量体Gタンパク質のサブユニットで、ホスホリパーゼCを活性化する。

30

【0566】

試験対象の化合物について、ヒトLPA5受容体を発現するRH7777細胞から蓄積カルシウムの細胞内放出がLPAにより引き起こされるのを防止する能力を、様々な試験対象化合物が存在下でLPAを有する細胞を刺激して試験対象化合物の拮抗作用、つまりインビトロでの活性を測定して評価した。

【0567】

通常培養培地(最小必須培地、10%ウシ胎児血清)に約1万個の細胞を、黒色クリア底でポリ-D-リジンでコーティングされた384ウェルプレート(Corning社)のアッセイウェル毎に播種した。細胞を30分常温で放置し、その後37 ± 5% CO<sub>2</sub>の雰囲気で一晩培養した。播種から16時間から20時間後、培養培地を、1.25 mMのプロベネシドを含むアッセイバッファ(1×ハンス平衡塩溶液、25 mM HEPES 0.1% w/v 無脂肪酸BSA(牛血清アルブミン)、pH 7.4)と1×カルシウム5試薬(Molecular Devices社)で置換してカルシウム感受性蛍光染料を細胞に添加した。細胞を37 ± 5% CO<sub>2</sub>で1時間培養して染料を取り込ませた。

40

【0568】

拮抗剤作用を試験するため、最終的な濃度範囲0.32 nM ~ 10 μM(アッセイバッファで希釈)の試験対象の化合物をアッセイウェルに添加し、15分間培養させた。試験対象の化合物と共に培養させた後、アッセイプレートをFLIPRテトラシステム(Molecular Devices社)に配置し、LPA(アッセイバッファで希釈)を添

50

加して、LPA5受容体に対するEC<sub>50</sub>の測定値と同等の最終濃度に調製した。515～575 nM続いて470～495 nMにおける励起により変化した蛍光染料の測定値によりリガンド依存の細胞内カルシウム量を求めた。試験対象の化合物が無い状態の対照ウェルの測定値により、4パラメータカーブを当てはめるアルゴリズムを用いて阻害率カーブをプロットでき、またIC<sub>50</sub>値を各化合物について算出することができた。

# 【0569】

## 結果

| 実施例番号 | 平均 IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例番号 | 平均 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
|       |                          | 1     | 840                      |
| 2     | 690                      | 3     | 43                       |
| 4     | 63                       | 5     | 16                       |
| 6     | 24                       | 7     | 31                       |
| 8     | 32                       | 9     | 15                       |
| 10    | 48                       | 11    | 6                        |
| 12    | 9                        | 13    | 3                        |
| 14    | 2                        | 15    | 120                      |
| 16    | 1                        | 17    | 1                        |
| 18    | 2                        | 19    | 9                        |
| 20    | 40                       | 21    | 11                       |
| 22    | 24                       | 23    | 44                       |
| 24    | 7                        | 25    | 29                       |
| 26    | 260                      | 27    | 200                      |
| 28    | 45                       | 29    | 43                       |
| 30    | 12                       | 31    | 5                        |
| 32    | 0.4                      | 33    | 0.4                      |
| 34    | 460                      | 35    | 7                        |
| 36    | 24                       | 37    | 28                       |
| 38    | 140                      | 39    | 11                       |
| 40    | 31                       | 41    | 89                       |
| 42    | 17                       | 43    | 58                       |
| 44    | 11                       | 45    | 99                       |

10

20

30

40



| 実施例番号 | 平均 I C <sub>50</sub> (nM) | 実施例番号 | 平均 I C <sub>50</sub> (nM) |
|-------|---------------------------|-------|---------------------------|
| 46    | 17                        | 47    | 11                        |
| 48    | 3300                      | 49    | 4600                      |
| 50    | 3600                      | 51    | 53                        |
| 52    | 370                       | 53    | 58                        |
| 54    | 26                        | 55    | 690                       |
| 56    | 180                       | 57    | 410                       |
| 58    | 32                        | 59    | 6                         |
| 60    | 60                        | 61    | 8                         |
| 62    | 9                         | 63    | 10                        |
| 64    | 7                         | 65    | 4                         |
| 66    | 5                         | 67    | 5                         |
| 68    | 10                        | 69    | 8                         |
| 70    | 140                       | 71    | 83                        |
| 72    | 42                        | 73    | 890                       |
| 74    | 98                        | 75    | 22                        |
| 76    | 140                       | 77    | 74                        |
| 78    | 170                       | 79    | 68                        |
| 80    | 45                        | 83    | 350                       |
| 84    | 91                        | 85    | 120                       |

## 【0570】

インビボでのファルネシルニリン酸誘導の炎症モデル

ファルネシルニリン酸 (FPP) は、LPA5 受容体の内生リガンドであり、インビトロでは EC<sub>50</sub> が 49 nM であり、他の LPA 受容体の 3 倍の選択力を有すると報告されている (Williams ら (2009), 'Unique Ligand Selectivity of the GPR92/LPA5 Lysophosphatidate Receptor Indicates Role in Human Platelet Activation' J Biol. Chem., 284 (25): 17304 - 17319)。FPP が誘導する痛覚過敏モデルは、LPA5 受容体の作用薬である FPP を後ろ足の足底に注射することで痛覚を誘導する薬力学ラットモデルである。LPA5 受容体拮抗剤を事前投与すると FPP 誘導の痛覚過敏症を防ぐことができる。

## 【0571】

成人のオスのラットの基準値測定を、ランドルセリット法 (Randall-Selitto method) により後ろ足に与えた痛みを伴う圧力刺激に対する逃避閾値を評価することで求めた (Randall and Selitto (1957), 'A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue'. Arch Int Pharmacodyn Ther., 111 (4):

409-19)。その後、FPPの足底注射(32 nMで100 μm)の30分から120分前にこの動物に対して腹腔内(ip)または経口(po)で試験対象の化合物または食塩水ビヒクルを投与した。同じ側の足のFPP注射30~90分後に逃避反応を再度評価した。

#### 【0572】

##### 結果

| 実施例番号の化合物 | 投与ルート | インビボ有効性<br>(最小有効量(MED)<br>mg/kg) |
|-----------|-------|----------------------------------|
| 3         | po    | ≤10                              |
| 4         | po    | ≤10                              |
| 4         | ip    | 1                                |
| 5         | po    | ≤10                              |
| 5         | ip    | 0.3                              |
| 8         | po    | 100                              |
| 11        | po    | ≤10                              |
| 24        | po    | 30                               |
| 29        | po    | 3                                |
| 31        | po    | 1                                |
| 40        | po    | 60                               |

#### 【0573】

##### インビトロLPA1受容体アッセイ

LPA1が、そのリガンドであるオレオイル-L- - リゾホスファチジン酸(LPA)と結合すると、細胞内に蓄積されたカルシウムが細胞質に放出される、これはGqによるイノシトールトリホスフェイト(IP3)量の増加により調製される。Gqはヘテロ三量体Gタンパク質のサブユニットで、ホスホリパーゼCを活性化する。

#### 【0574】

試験対象の化合物について、ヒトLPA1受容体を発現するRH7777細胞から蓄積カルシウムの細胞内放出がLPAにより引き起こされるのを防止する能力を、様々な試験対象化合物が存在する状態でLPAを有する細胞を刺激して試験対象化合物の拮抗作用、つまりビトロでの活性を測定して評価した。

#### 【0575】

通常培養培地(ダルベッコ改変イーグル培地、10%ウシ胎児血清)に約1万個の細胞を、黒色クリア底でポリ-D-リジンでコーティングされた384ウェルプレート(Beckton Dickinson社)のアッセイウェル毎に播種した。細胞を30分常温で放置し、その後37℃5%CO<sub>2</sub>の雰囲気で一晩培養した。播種から16時間から20時間後、培養培地を、1.25 mMのプロベネシドを含むアッセイバッファ(1×ハンス平衡塩溶液、25 mM HEPES 0.1% w/v 無脂肪酸BSA(牛血清アルブミン)、pH 7.4)と1×カルシウム5試薬(Molecular Devices社)で置換してカルシウム感受性蛍光染料を細胞に添加した。細胞を37℃で1時間培養して染

料を取り込ませた。

【0576】

拮抗剤作用を試験するため、最終的な濃度範囲0.32 nM ~ 10 μM (アッセイバッファで希釈) の試験対象の化合物をアッセイウェルに添加し、25分間培養させた。試験対象の化合物と共に培養させた後、アッセイプレートにFLIPRテトラシステム (Molecular Devices 社) に配置し、LPA (アッセイバッファで希釈) を添加して、LPA1受容体に対するEC<sub>80</sub>の測定値と同等の最終濃度に調製した。515 ~ 575 nM 続いて470 ~ 495 nMにおける励起により変化した蛍光染料の測定値によりリガンド依存の細胞内カルシウム量を求めた。試験対象の化合物が無い状態の対照ウェルの測定値により、4パラメータカーブを当てはめるアルゴリズムを用いて阻害率カーブをプロットでき、またIC<sub>50</sub>値を各化合物について算出することができた。

【0577】

| 実施例番号 | 平均IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例番号 | 平均IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-------------------------|-------|-------------------------|
| 3     | 35                      | 4     | 49                      |
| 5     | 46                      | 8     | 46                      |
| 11    | 6                       | 13    | 4                       |
| 14    | 2                       | 17    | 0.4                     |
| 18    | 1                       | 19    | 7                       |
| 20    | 12                      | 22    | 30                      |
| 24    | 11                      | 25    | 14                      |
| 28    | 46                      | 29    | 34                      |
| 30    | 12                      | 31    | 4                       |
| 32    | 2                       | 33    | 0.3                     |
| 36    | 24                      | 37    | 25                      |
| 38    | 36                      | 40    | 160                     |
| 45    | 75                      | 46    | 19                      |
| 47    | 22                      | 54    | 27                      |
| 58    | 17                      |       |                         |
| 60    | 33                      | 61    | 4                       |
| 62    | 5                       | 63    | 7                       |
| 64    | 9                       | 65    | 5                       |
| 66    | 7                       | 67    | 7                       |
| 68    | 13                      | 69    | 12                      |
| 70    | 47                      | 71    | 59                      |
| 72    | 29                      | 73    | 120                     |
| 74    | 40                      | 75    | 31                      |
| 76    | 130                     | 77    | 86                      |

| 実施例番号 | 平均 I C <sub>50</sub> (nM) | 実施例番号 | 平均 I C <sub>50</sub> (nM) |
|-------|---------------------------|-------|---------------------------|
| 78    | 390                       | 79    | 94                        |
| 80    | 110                       | 83    | 540                       |
| 84    | 170                       | 85    | 180                       |

## 【 0 5 7 8 】

インビボでのプレオマイシン誘導の強皮症モデル

## 【 0 5 7 9 】

## 実験概要

成人のオスの C 5 7 B L / 6 マウス ( 8 ~ 1 0 週 齢 ) を 群 に 割 当 て 、 1 週 間 順 応 さ せ た 。 一 日 前 に マウスの背中の皮を剃った。 0 日 目 より マウスにプレオマイシン硫酸塩を溶解したリン酸緩衝食塩水 ( P B S ) 溶 液 ( 1 m g / m l ) 1 0 0 μ L を 、 剃 っ た 皮 膚 に 皮 内 注 射 で 投 与 し た 。 注 射 は 、 4 週 間 一 日 お き に 1 平 方 セ ン チ メ ー ト ル 内 で 繰 り 返 し た 。 1 0 匹 の マウスの群 ( 対 照 群 ) に は 同 量 の P B S を 注 射 し た 。 治 療 は 下 記 の 表 に 示 し た 投 与 計 画 に 則 り 行 わ れ た 。 0 日 目 の 実 験 開 始 時 に マウスの体重を測定し、実験中週 2 回体重を測定した。実験の終了時、 2 8 日 目 に は 、 マウスを処分し、背中の皮をの試料を更に分析した。全ての群は n = 1 0 で あり、ビヒクルは蒸留水で投与量は強制飼養 ( 経 口 ) に て 1 0 m l / k g で あ っ た 。 局 所 塗 布 で は 投 与 量 は 2 5 μ l で あ っ た 。

## 【 0 5 8 0 】

## 結果

| グループ | 物質  | 投与量 | 投与<br>ルート | 投与回数                     | 皮膚感受性化  |
|------|-----|-----|-----------|--------------------------|---|
| 1    | 賦形剤 | n/a | 経口        | 2 回/日<br>( 0 ~ 2 8 日 目 ) | 一日おきに P<br>BS を 皮 膚 内<br>注 射 ( 0 ~<br>2 8 日 目 ) |
| 2    | 賦形剤 | n/a | 経口        | 2 回/日<br>( 0 ~ 2 8 日 目 ) |   |

|   |              |              |    |                                  |                                |
|---|--------------|--------------|----|----------------------------------|--------------------------------|
| 3 | イマチニブ        | 150<br>mg/kg | 経口 | 2回/日<br>(0~28日目)                 | 一日おきにブレオマイシンを皮膚内注射<br>(0~28日目) |
| 4 | グループ5の化合物    | 30 mg/kg     | 経口 | 2回/日<br>(0~28日目)                 |                                |
| 5 | グループ5の化合物    | 30 mg/kg     | 経口 | 2回/日<br>(14~28日目)                |                                |
| 6 | 「プロトピック」(商標) | 0.1%         | 局所 | 2回/日<br>(0~28日目)                 |                                |
| 7 | ベタメタゾン       | 0.1%         | 局所 | 2回/日<br>(0~9日目)<br>1回/日(10~28日目) |                                |

10

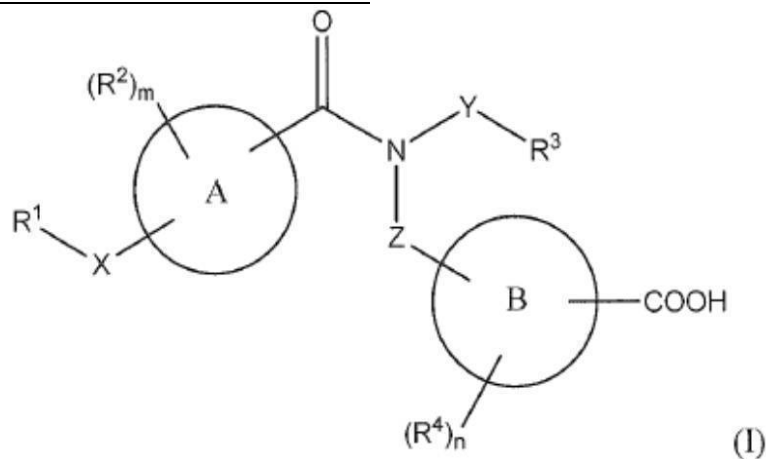
体重を標準誤差 (SEM) と共にグラフにした。皮膚試料 (各マウスにつき2枚の生体試料、各直径4 mm) を加水分解し、試料のヒドロキシプロリン含有量を、連続フロー分析器を使用した半自動プロセスの分析で測定した。自動分析器の測定値をヒドロキシプロリン対照をと算出したコラーゲン含有量に対して調整した。体重の減少が、実施例5を投与された群で見られたが、ビヒクルを投与された群の体重の減少と変わりなかった。ブレオマイシンの投与では、10%未満の体重の減少が見られた。ブレオマイシン投与は、対照や食塩水を投与した群と比較して皮膚コラーゲン含有量の非常に大きな増加を引き起こした ( $p < 0.01$ )。イマチニブとベタメタゾン0.1%は、賦形剤を投与した群と比較して、皮膚コラーゲン含有量の顕著な減少を引き起こした ( $p < 0.05$ )。0日目および14日目から投与された実施例5の化合物は、ビヒクルを投与された群と比較して皮膚コラーゲン含有量の非常に大きな増加を引き起こした ( $p < 0.01$ )。プロトピック0.1%は、賦形剤を投与した群と比較して、皮膚コラーゲン含有量の非常に顕著な減少を引き起こした ( $p < 0.001$ )。よって、実施例5の化合物は、コラーゲンの皮膚含有量の測定値としての抗線維症効果をインビボのブレオマイシン誘導強皮症モデルにて示した。

20

30

本発明は、以下の態様を提供する。

[1] 式(I)の化合物、



40

(式中、

50

$R^1$  は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $-NR^5R^6$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルアミノ、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基（該アルキル基は、少なくとも1つのハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、または $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル基により任意に置換されてもよい）、飽和または不飽和の5または6員環（該5または6員環は、それぞれ独立して窒素、酸素、硫黄から選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を有していてもよく、該環自体はハロゲン基、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルおよび $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されていてもよい）から選択される少なくとも1つの置換基により置換されている $C_5 \sim C_{10}$  のアリール基を示し、

10

X は、酸素原子または $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}CH_2-$ 、 $-CHF-$  または $-CF_2-$  基を示し、

m は、0、1、または2であり、

各 $R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、またはヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または $NR^{15}R^{16}$  基を示し、

20

Y は、 $R^9$  と $R^{10}$  がそれぞれ独立して水素原子またはメチル基を示す $CR^9R^{10}$  を示し、

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、または飽和または不飽和の3～10員環系（該環系は窒素、酸素、硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含んでいてもよい）を示し、前記基は、それぞれ任意で、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_5 \sim C_6$  アリールオキシ、 $C_5 \sim C_6$  アリール $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および飽和または不飽和の3～10員環系（該環系は、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環系自体は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、および $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキルからそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの置換基により任意に置換されている）からそれぞれ独立して選択される少なくとも1つの置換基により任意で置換されており、

30

40

Z は、 $CR^{11}R^{12}$ （ $R^{11}$  と $R^{12}$  は、それぞれ独立して水素原子またはメチル基を示すが、両方同時にメチル基を示せない）を示し、

n は0、1、または2であり、

各 $R^4$  は、それぞれ独立してハロゲン原子かヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、または $NR^{18}R^{19}$  基を示し、

$R^5$  および $R^6$  は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは $R^5$  および $R^6$  は、それらに結合した窒素原子と共に、4～7員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^7$  と $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を示すか、も

50

しくは  $R^7$  と  $R^8$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{13}$  と  $R^{14}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは  $R^{13}$  と  $R^{14}$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{15}$  と  $R^{16}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは  $R^{15}$  と  $R^{16}$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

$R^{17}$  は、水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示し、

$R^{18}$  と  $R^{19}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示すか、もしくは  $R^{18}$  と  $R^{19}$  は、それらに結合した窒素原子と共に 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を形成し、

環 A および B は、それぞれ独立して飽和または不飽和の 5 ~ 10 員の環系（窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を有してもよい）を示す）

または、その薬理学的に許容可能な塩。

[ 2 ] [ 1 ] に記載の化合物であって、 $R^1$  は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$  アルキル（該アルキル基は少なくとも 1 つのハロゲン原子により置換されていてもよい）から選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換された  $C_5 \sim C_{10}$  のアリール基を示す前記化合物。

[ 3 ] [ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物であって、X は酸素または原子または  $-CH_2O-$  を示す前記化合物。

[ 4 ] [ 1 ] ないし [ 3 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、m は 0、または m は 1 ないし 2 であって、 $R^2$  がそれぞれ独立してハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示す前記化合物。

[ 5 ] [ 1 ] ないし [ 4 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、Y が  $CH_2$  を示す前記化合物。

[ 6 ] [ 1 ] ないし [ 5 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、 $R^3$  が [ 1 ] に定義する 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示す前記化合物。

[ 7 ] [ 1 ] ないし [ 5 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、 $R^3$  が [ 1 ] に定義する 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい飽和または不飽和の 3 ~ 6 員のヒドロカルビル環系を示す前記化合物。

[ 8 ] [ 6 ] または [ 7 ] に記載の化合物であって、前記置換基が、フッ素、塩素、ヒドロキシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、および飽和または不飽和の 3、4、5 または 6 員の環系であって、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含んでいてもよく、前記環系自体はハロゲン、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、および  $C_1 \sim C_2$  アルコキシから選択された少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい環系から選択されるものである前記化合物。

[ 9 ] [ 1 ] ないし [ 8 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、Z が  $CH_2$  を示す前記化合物。

[ 10 ] [ 1 ] ないし [ 9 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、n が 0 または n が 1 であって、 $R^4$  がハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基を示す上記化合物。

[ 11 ] [ 1 ] ないし [ 10 ] の何れか 1 項に記載の化合物であって、環 A および B が、それぞれ独立してシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4 - オキサジアゾリル）、テトラヒドロフラニル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオ

10

20

30

40

50

キサゾリル、キノリニル、オキサゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 3 - チアジアゾリル）、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンジミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニルから選択される前記化合物。

[12] [1] ないし [10] の何れか1項に記載の化合物であって、環AおよびBがそれぞれフェニルを示す前記化合物。

[13] 下記からなる群から選択される化合物：

4 - ( (N - エチル - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - イソブチルベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (シクロブチルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - メトキシシクロブチル) メチル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - イソペンチルベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (2 - シクロプロピルエチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (2 - シクロブチルエチル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - ベンジル - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (N - (2 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - メトキシベンジル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (4 - メトキシベンジル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - フェネチルベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロピル) ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (トランス - 2 - フェニルシクロプロピル) メチル) ベンズアミド) - メチル) 安息香酸、

(S) - 4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - ベンズアミド) メチル) 安息香酸、

(R) - 4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) ベンズアミド) - メチル) 安息香酸、

4 - ( (4 - (2 - フルオロフェノキシ) - N - (4 - フェニルブチル) ベンズアミド

10

20

30

40

50



|  |    |
|--|----|
| <p>メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 4 - ( o - トリロキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>  |    |
| <p>4 - ( ( N - (シクロブチルメチル) - 4 - ( o - トリロキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( o - トリロキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                                     |    |
| <p>4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( o - トリロキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - フェネチル - 4 - ( 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                               |    |
| <p>4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - シアノフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - エチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                                      | 10 |
| <p>4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - イソブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                    |    |
| <p>4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ) - N - ( 3 - フェニルプロピル)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                 | 20 |
| <p>4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル)プロピル) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 4 - ( 2 - エトキシフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>      |    |
| <p>4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ) - N - (シクロプロピルメチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ) - N - フェネチルベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                             |    |
| <p>4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - ( 2 - シクロプロピルエチル) - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>     | 30 |
| <p>4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - (シクロプロピルメチル) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>             |    |
| <p>4 - ( ( N - (シクロブチルメチル) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチルフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ) - N - (シクロプロピルメチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p> | 40 |
| <p>4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ) - N - ( 2 - シクロプロピルエチル)ベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>   |    |
| <p>4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - N - イソペンチルベンズアミド)メチル)安息香酸、<br/> 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>                          |    |
| <p>4 - ( ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - N - フェネチルベンズアミド)メチル)安息香酸、</p>  | 50 |

）安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 3 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - N - フェネチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロブチルメチル ) - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

トランス - 4 - ( ( N - ベンジル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) - メチル ) 安息香酸、

シス - 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

トランス - 4 - ( ( N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) シクロヘキサンカルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

2 - フルオロ - 4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - メトキシベンジル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ブチル - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( o - トリルオキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベ

10

20

30

40

50

ンズアミド)メチル)安息香酸、

4 - ( ( N - エチル - 4 - ( o - トリロキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - プチル - 4 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - エチルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピコリンアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸、

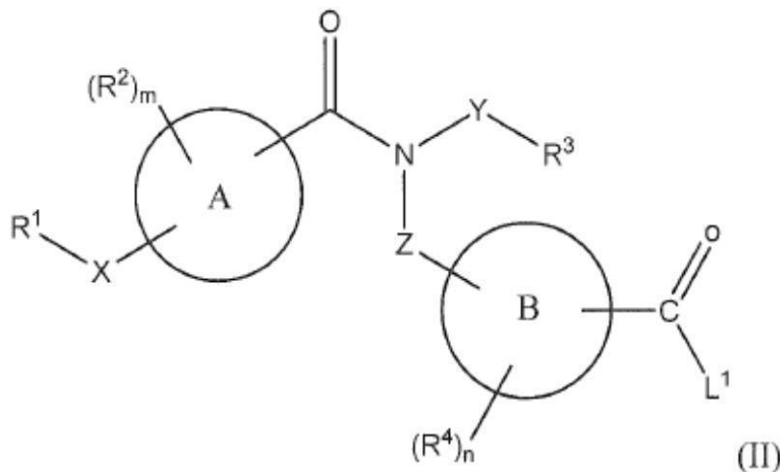
4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、

4 - ( ( 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - N - プロピルピリミジン - 2 - カルボキシアミド ) メチル ) 安息香酸、および

それらの薬学的に許容可能な塩。

[ 1 4 ] [ 1 ] に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の製造方法であって、好適な塩基の存在下において、式 ( I I ) の化合物の加水分解を含み、



式中

$L^1$  は、脱離基 (例えばメトキシなどのアルコキシ基) であり、 $R^1$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $Z$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、および  $B$  は式 ( I ) で定義されたものと同様であり、前記加水分解後に任意で、

- ・式 ( I ) のある化合物を他の式 ( I ) の他の化合物へ変換すること、
- ・保護基を除去すること、
- ・薬学的に許容可能な塩を形成すること、

の内の1つまたは複数を行うことを含む、前記製造方法。

[ 1 5 ] [ 1 ] ないし [ 1 3 ] のいずれか1項に記載の上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な補助剤、希釈剤、または担体、そして任意で1つ以上の他の治療剤と共に含む薬学的組成物。

[ 1 6 ] 発症または病状が L P A R 5 活性に関連している疾病の治療における使用のための [ 1 ] ないし [ 1 3 ] のいずれか1項に記載の上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[ 1 7 ] 発症または病状が L P A R 1 活性に関連している疾病の治療における使用のための [ 1 ] ないし [ 1 3 ] のいずれか1項に記載の上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[ 1 8 ] 疼痛性障害、アテローム性動脈硬化症、線維症の治療における使用のための [ 1 ] ないし [ 1 3 ] のいずれか1項に記載の上記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

## フロントページの続き

|                |           |                |       |
|----------------|-----------|----------------|-------|
| (51)Int.Cl.    |           | F I            |       |
| C 0 7 D 239/34 | (2006.01) | C 0 7 D 239/34 |       |
| A 6 1 K 31/195 | (2006.01) | A 6 1 K 31/195 |       |
| A 6 1 P 29/00  | (2006.01) | A 6 1 P 29/00  |       |
| A 6 1 P 25/04  | (2006.01) | A 6 1 P 25/04  |       |
| A 6 1 P 9/10   | (2006.01) | A 6 1 P 9/10   | 1 0 1 |
| A 6 1 P 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P 43/00  | 1 0 5 |
| A 6 1 K 31/44  | (2006.01) | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1 |
| A 6 1 K 31/513 | (2006.01) | A 6 1 K 31/44  |       |
| A 6 1 K 45/00  | (2006.01) | A 6 1 K 31/513 |       |
| A 6 1 K 31/277 | (2006.01) | A 6 1 K 45/00  |       |
|                |           | A 6 1 K 31/277 |       |

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 バフマン、ウィリアム

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

(72)発明者 カニング、ハンナ

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

(72)発明者 ダヴェンポート、リチャード

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

(72)発明者 ファーナビー、ウィリアム

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

(72)発明者 マック、ステファン

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

(72)発明者 パーマー、アルカ

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

(72)発明者 ライト、スザンヌ

イギリス国、ケンブリッジ シービー4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
1 8、タケダ ケンブリッジ リミテッド内

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 3 1 1 1 8 (WO , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C 2 3 5 / 5 2  
A 6 1 K 3 1 / 1 9 5  
A 6 1 K 3 1 / 2 7 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 4  
A 6 1 K 3 1 / 5 1 3  
A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 C 2 3 1 / 1 2

C 0 7 C 2 5 3 / 3 0

C 0 7 C 2 5 5 / 5 4

C 0 7 D 2 1 3 / 8 1

C 0 7 D 2 3 9 / 3 4

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )