

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5579432号

(P5579432)

(45) 発行日 平成26年8月27日 (2014. 8. 27)

(24) 登録日 平成26年7月18日 (2014. 7. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/61 (2006. 01)

C O 7 D 213/61 C S P

C O 7 C 217/90 (2006. 01)

C O 7 C 217/90

C O 7 D 213/73 (2006. 01)

C O 7 D 213/73

C O 7 D 213/69 (2006. 01)

C O 7 D 213/69

A 6 1 K 31/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/44

請求項の数 18 (全 143 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-504857 (P2009-504857)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月16日 (2007. 4. 16)
 (65) 公表番号 特表2009-533417 (P2009-533417A)
 (43) 公表日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/002127
 (87) 国際公開番号 W02007/135562
 (87) 国際公開日 平成19年11月29日 (2007. 11. 29)
 審査請求日 平成22年4月5日 (2010. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 06290611.0
 (32) 優先日 平成18年4月14日 (2006. 4. 14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 509303936
 ファブ ファルマ エス アー エス
 フランス国 パリ アヴニュー マイロン
 ヘリック 11
 (74) 代理人 100060874
 弁理士 岸本 瑛之助
 (74) 代理人 100079038
 弁理士 渡邊 彰
 (74) 代理人 100106091
 弁理士 松村 直都
 (72) 発明者 ドゥニ アレキシス
 フランス国 パリ リュ ゴドフロワ カ
 ヴェニャック 15アー

最終頁に続く

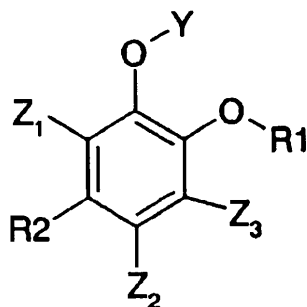
(54) 【発明の名称】 新規ヒドロキシフェニル誘導体およびその生物学的適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

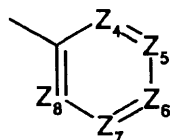


(I)

〔式中、

R 1 はフェニルであるか、または式：

【化 2】



(式中、Z 4、Z 5、Z 6、Z 7 および Z 8 は独立して C または N であり、N 数は最大 3 個である)

で示される 6 員の単環状含窒素ヘテロアリールであり；R 1 には同一または異なる 1 から 3 個の R が置換していてもよく、R は H、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、COOR_a、COR_a、CONR_aR_b、OCOR_a、CN、OR_a、NR_aR_b、CR_a=NOR_b、NR_aCOOR_b、OCONR_aR_b、NR_aCONR_bR_c、SR_a、SO₂R_a、SO₂NR_aR_b および NR_aC(S)NR_bR_c からなる群より選択され、すべてが R' により置換されていてもよい、または R は C₁ - C₄ フルオロアルキルであるか、または R は R 1 がフェニルである場合、フッ素であるか、または R は R 1 が含窒素ヘテロアリールである場合、ハロゲンである；

R 2 はフェニル、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₁ - C₄ フルオロアルキル、C₂ - C₄ フルオロアルケニル、OR_a または SR_a であり、すべてが 1 から 3 個の同一または異なる R' により置換されていてもよい；

R_a、R_b および R_c は同一または異なって、H、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、フェニル、ヘテロアリールおよび脂肪族ヘテロ環からなる群より選択され、当該ヘテロアリールおよびヘテロ環は、N、O および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の単環状ヘテロアリールまたは脂肪族ヘテロ環であり、R_a、R_b および R_c が結合する炭素原子および窒素原子により形成され得る；

R' は R 2 について上記定義したヘテロアリールおよび脂肪族ヘテロ環、C₁ - C₈ アルキル、CH₂CO₂R'', CO₂R'', COR'', CONR''R'', OCOR'', OR'', NR''R'', NR''COR'', NR''COOR'', OCONR''R'', NR''CONR''R'', NR''SO₂R'', SO₂R'', NR''SO₂R'', ハロゲン および CN からなる群より選択され、R'' および R''' は同一または異なって、H、C₁ - C₈ アルキルであるか、または一緒になって N、O および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子をもつ 4 員から 6 員のヘテロ環を形成する；

Y は H である；

Z 1 および Z 3 は同一または異なって、ハロゲンまたは H である；

Z 2 はフッ素である]

で示されるヒドロキシフェニル誘導体、または医薬的に許容されるその有機および無機塩 (ここで、式 (I) の誘導体が 1 つ以上のキラル中心をもつ場合のラセミ誘導体と各ユニークであるがラセミではない誘導体を含み、および式 (I) の誘導体が不飽和炭素=炭素二重結合をもつ場合のシス (Z) およびトランス (E) の異性体、および該誘導体の N-オキシド形状を含む)。

(ただし、

式 (I) のヒドロキシフェニル誘導体は、

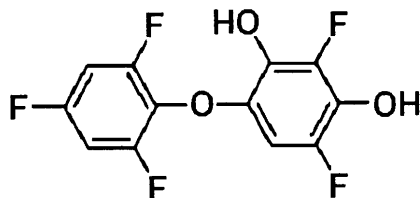
10

20

30

40

【化 3】



ではない)。

【請求項 2】

10

R 1 が 1 から 3 個の窒素原子を有する 6 員の単環状ヘテロアリールであって、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルおよびトリアジニルからなる群より選択されるものである請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 3】

R 1 がフェニルである請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 4】

R 1 がフェニルであり、R がフルオロである請求項 3 記載の誘導体。

【請求項 5】

R 1 が F、COR_a、OR_a、NR_aR_b、アルキニル、SO₂R_a、SO₂NR_aR_b、NR_aCOOR_b および CR_a=NOR_b からなる群より選択される 1 から 3 個の置換基により置換されている請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

20

【請求項 6】

Z 1 および Z 3 は、両方とも H である請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 7】

R 2 はフェニル、C₁—C₈ アルキル、C₂—C₈ アルケニル、C₂—C₈ アルキニル、C₁—C₄ フルオロアルキル、C₂—C₄ フルオロアルケニル、OR_a または SR_a である請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 8】

R 1 は、同一または異なる 1 から 3 個の R によって置換されたフェニルであり、R は、H、C₁—C₈ アルキル、C₂—C₈ アルケニル、C₂—C₈ アルキニル、COOR_a、COR_a、CONR_aR_b、OCOR_a、CN、OR_a、NR_aR_b、CR_a=NOR_b、NR_aCOOR_b、OCONR_aR_b、NR_aCONR_bR_c、SR_a、SO₂R_a、SO₂NR_aR_b および NR_aC(S)NR_bR_c からなる群から選択されるか、または、R はフルオロである；

30

R 2 は、フェニル、C₁—C₈ アルキル、C₂—C₈ アルケニル、C₂—C₈ アルキニル、C₁—C₄ フルオロアルキル、C₂—C₄ フルオロアルケニル、OR_a または SR_a である；

R_a、R_b および R_c は、同一または異なって、H、C₁—C₈ アルキル、C₂—C₈ アルケニル、C₂—C₈ アルキニル、フェニル、ヘテロアリールおよび脂肪族ヘテロ環からなる群から選択される；および

40

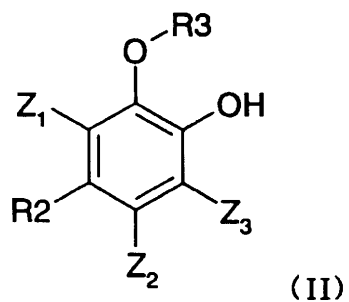
Z 1 および Z 3 は両方とも H である
請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 9】

請求項 1 記載の誘導体の製造法であって、

a) AR 1 と、式 (II)：

【化 4】

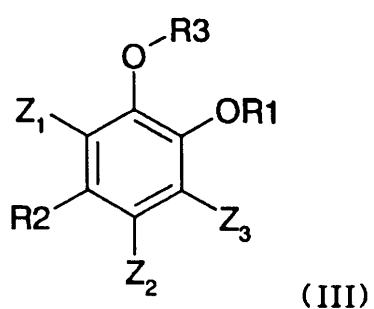


10

〔式中、R 1、R 2、Z 1、Z 2 および Z 3 は請求項 1 に定義のとおりであり；R 3 がアルキル基を表し；A はハロゲンまたはニトロである〕

で示されるフェノール誘導体とを塩基性条件下に反応させて、式 (III)：

【化 5】



20

で示される誘導体とする工程；

b) 式 (III) の誘導体とルイス酸とを反応させて、所望の式 (I) で示される誘導体とする工程；

からなることを特徴とする製造法。

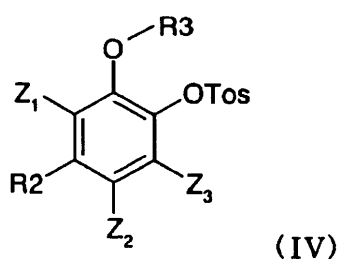
【請求項 10】

請求項 1 記載の誘導体の製造法であって、

a) 式 (II) の保護フェノール誘導体と TosCl とを反応させ、式 (IV)：

30

【化 6】

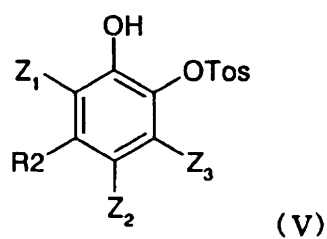


で示される誘導体とする工程；

40

b) 式 (IV) の誘導体とルイス酸とを反応させて、式 (V)：

【化 7】

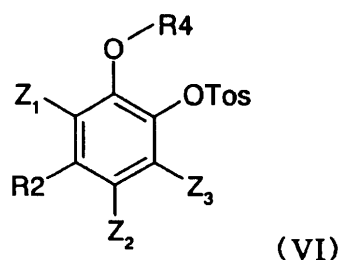


50

で示される誘導体とする工程；

c) 式 (V) の誘導体を塩基性または酸性条件下に処理し、R₄ (R₄ はベンジル、BOM、SEM、MOM、MEM、TBDMs、THP および類似体からなる群より選択される保護基である) を導入して、式 (VI)：

【化 8】

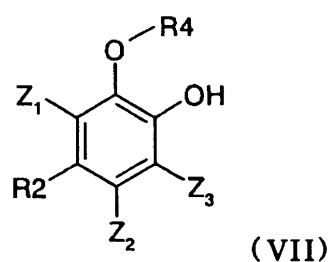


10

で示される誘導体とする工程；

d) 式 (VI) の当該誘導体を塩基性条件下で反応させるか、またはアルコール中で Mg と反応させて、Tos 基を除去し、式 (VII)：

【化 9】

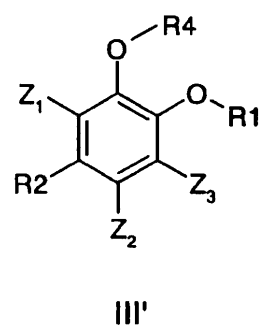


20

で示される誘導体を得る工程；

e) 式 (VII) の誘導体と請求項 9 に定義した AR₁ とを反応させて、式 (III')：

【化 10】



30

で示される産物を得る工程；

f) 該フェノール基を脱保護して、Y が H を表す所望の式 (I) で示される誘導体を得る工程；

40

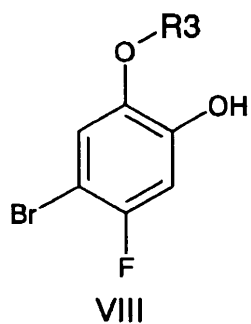
からなることを特徴とする製造法。

【請求項 11】

Z₂ がフッ素でありかつ Z₁ および Z₃ が H である請求項 1 記載の誘導体の製造法であって、

a) 式 (VIII)：

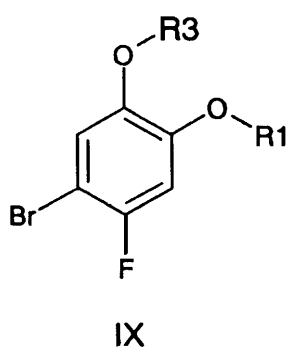
【化 1 1】



10

で示されるブロモフェノールと請求項 9 に定義した A R 1 とを塩基の存在下に反応させて、式 (IX) :

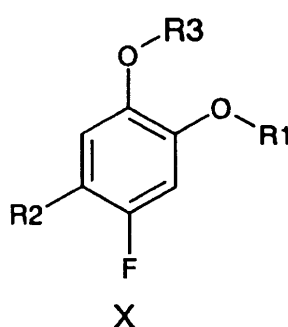
【化 1 2】



20

で示される化合物を得て、次いで、式 (IX) の化合物とパラジウム触媒とを、塩基および式 R 2 B (ただし、R 2 は上記定義のとおりであり、B はボロン酸エステル残基である) で示されるボロン酸反応剤の存在下に、反応させ、式 (X) :

【化 1 3】



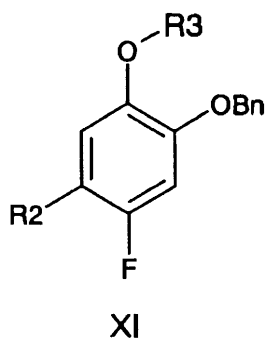
30

で示される誘導体を得る工程 ;

b) あるいは、式 (VIII) の化合物を、塩基および式 R 2 B で示されるボロン酸反応剤の存在下にパラジウム触媒と反応させる前に、ベンジル基で保護し、ベンジル化誘導体 (XI) :

40

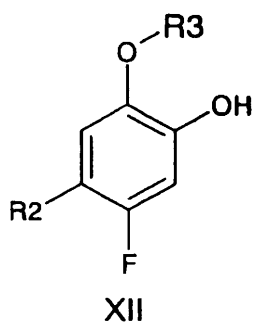
【化 1 4】



10

を得て、これをパラジウム／炭素および水素により脱ベンジル化して、式 (XII) :

【化 1 5】



20

で示される遊離フェノール化合物を得て、この (XII) を請求項 9 の工程 a) 同様に、A R 1 と反応させて、式 (X) の誘導体を生成させる工程 ;

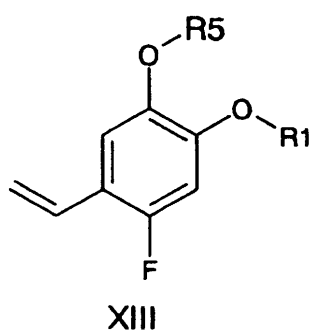
c) 式 (X) の化合物を請求項 9 の工程 b) に従って脱アルキル化し、式 (I) で示される誘導体を生成させる工程 ;
 からなることを特徴とする製造法。

【請求項 1 2】

式 (III) 、 (VI) 、 (VII) 、 (X) または (I) の化合物が、式 (XIII) :

30

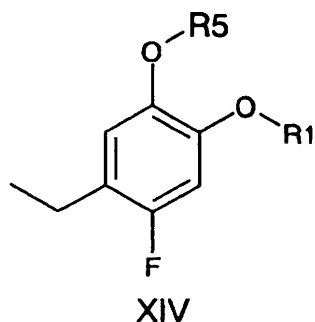
【化 1 6】



40

[式中、R 2 はビニルであり、R 5 は上記定義のように H、R 3 または R 4 である]
 で示される化合物から、パラジウム／炭素による水素化反応により、対応するエチル化合物誘導体 (XIV) :

【化 1 7】



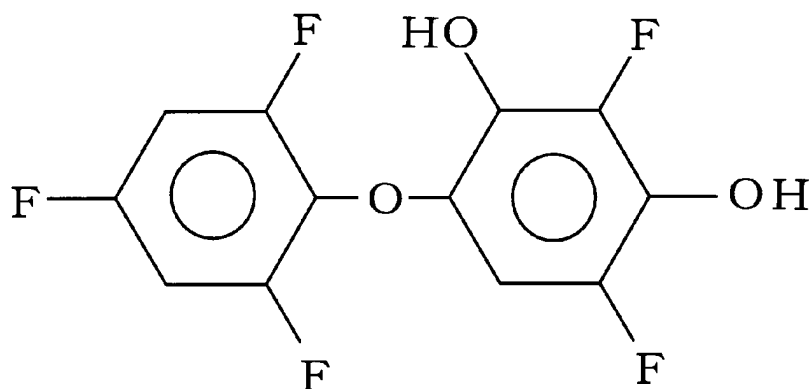
10

とし、さらに請求項 10 または 11 に従って脱保護し得るものである請求項 9 から 11 のいずれか 1 項に記載の製造法。

【請求項 13】

薬物として使用するための請求項 1 から 8 のいずれかに定義の式 (I) で示される誘導体 (ただし、式 (I) のヒドロキシフェニル誘導体は、

【化 2 2】



20

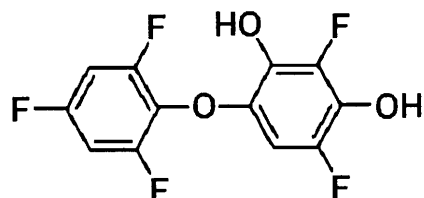
30

ではない)。

【請求項 14】

有効成分として、請求項 1 から 8 のいずれかに定義の式 (I) で示される誘導体 (ただし、式 (I) のヒドロキシフェニル誘導体は、

【化 2 3】



40

ではない) の治療有効量を、医薬的に許容される担体と組合わせて含有してなる医薬組成物。

【請求項 15】

経口、注射、非経口経路で患者に投与するように製剤化した請求項 14 に記載の医薬組成物。

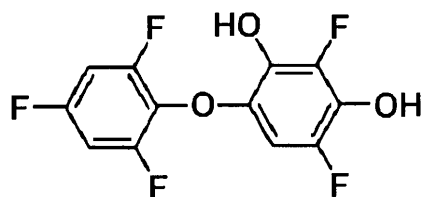
【請求項 16】

大腸菌、黄色ブドウ球菌、結核菌、ヘリコバクター・ピロリまたは熱帯マラリア原虫を含む微生物病原体によるヒトまたは動物の感染の治療のための医薬の製造における、請求

50

項 1 から 8 のいずれかに定義の式 (I) の誘導体または誘導体 (I) ;

【化 2 0】



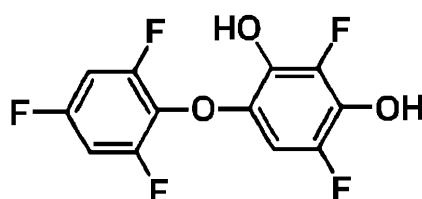
の使用。

10

【請求項 1 7】

微生物病原体によるヒトまたは動物の感染の治療における使用のための組成物であって、請求項 1 から 8 のいずれかに定義の式 (I) で示される誘導体または下記式：

【化 2 1】



20

で示される誘導体を含む組成物。

【請求項 1 8】

前記微生物病原体は、大腸菌、黄色ブドウ球菌、結核菌、ヘリコバクター・ピロリまたは熱帯マラリア原虫を含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明はヒドロキシフェニル誘導体およびその製造法に関する。また、本発明はその生物学的適用、取分け、抗菌剤および／または抗寄生虫剤としての適用に関する。

より詳しくは、本発明はトリクロサン (Triclosan) 誘導体に関する。

【背景技術】

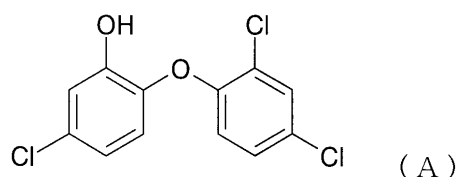
【0 0 0 2】

トリクロサン (TCL)、5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-フェノール (A) は、30 年以上も、主として、健康管理環境の設定において、式 (A) で示される抗菌性洗浄製品の成分として使用されてきた広範囲スペクトルの生物致死剤である。

【0 0 0 3】

40

【化 1】



【0 0 0 4】

より最近では、トリクロサンが消耗品類、例えば、歯磨き剤、口腔洗浄剤、脱臭剤、化

50

粧石鹼、およびローションなどの製品に幅広く使用されていることが分かった。このものはまた、子供の玩具、まな板、および肉製品の包装に使用するプラスチックフィルムにも取り込まれている。最近まで、疎水性小分子であるトリクロサンは、細菌の細胞壁に拡散して吸収されると考えられ、また細胞壁の非特異的分解が、トリクロサンの示す抗菌活性メカニズムによるものであると考えられていた。しかし、トリクロサンが脂肪酸生合成を阻害するということが始めて証明されたのは、トリクロサンに耐性の大腸菌株が単離されたときに由来し、その耐性は大腸菌トランスエノイルーアシル担体タンパク質還元酵素（ENR）をコードするFab I 遺伝子に地図化された。細菌における脂肪酸生合成は、細胞膜を含む多くの脂肪含有成分の産生に必須である。細菌脂肪酸シンターゼシステム（FAS II）は、アシル担体タンパク質（ACP）－会合基質と組合わさって作用する別々の単一機能性酵素を利用する。哺乳動物の脂肪酸シンターゼ（FAS I）は、脂肪の生合成が単一の多機能性酵素－ACP複合体によって仲介されるという点でFAS IIと異なる。原核細胞と真核細胞の脂肪酸生合成における差異は、選択的FAS II阻害のための魅力的な好機を提供する。Fab I は、FAS II の鎖延長過程の最終的律速段階を触媒するエノイルーACP還元酵素である。この反応は、ヒドリド源として補助因子NAD（P）Hを用い、エノイルーACPを対応するアシルーACPに共役還元することからなる。

【0005】

それ以降、広範な生化学的構造的な研究が、特異的大腸菌Fab I インヒビターとしてのトリクロサンを立証するために実施されている。2つのENRイソ型、FabKおよびFabLが、グラム陽性細菌、肺炎連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）および枯草菌（*Bacillus subtilis*）それぞれに発見されている。FabKはトリクロサンに耐性であるが、一方、FabLは逆にトリクロサンにより阻害される。トリクロサンはまた、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、ヘモフィルス・インフルエンザ（*Haemophilus influenzae*）からのFab I、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）からのENR、InhA、および熱帯マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）、マラリア寄生虫からのENRを直接阻害する。

【0006】

トリクロサンの細菌標的としてFab I が発見されて以来、構造的にTCLに関係のないいくつかの特異的インヒビターが報告されており、その二三のものは抗菌活性を示す。

【0007】

トリクロサンそれ自体のいくつかの類似体は、Fab I に対しトリクロサン様式の別個の化学－酵素研究で記載されている。取分け、数種の2－ヒドロキシジフェニルエーテルヘキサクロロフェンおよび2－ヒドロキシジフェニルメタン並びに5－アルキル化、フッ素化または－ホルミル化誘導体について、抗菌活性が決定されている。他方、TCLによるFab I の強力な阻害の発見の前に、TCLのジクロロフェノール部分のある種の修飾もまた報告されている。例えば、広範囲スペクトルではあるが、非特異的抗菌および抗真菌誘導体が、フェニル環の代わりにピリジンを導入したものとして報告された。

【0008】

微生物間の区別なしに広範囲スペクトルの生物致死作用を示すTCLと対照的に、黄色ブドウ球菌または大腸菌などのFab I 酵素を担持する微生物のみを標的とする新規TCL誘導体は、他の細菌種に対して抗菌作用または選択的抑制効果を持たない対象の選択的抗菌または抗寄生虫剤となろう。

【0009】

本発明者らはトリクロサンの基本構造を有するヒドロキシフェニル誘導体の特異的置換が、驚くべきことに、当該病原菌、特に細菌または寄生虫に対して選択的な狭いスペクトル活性を示す誘導体に導くことを発見した。

【発明の開示】

【0010】

従って、本発明の目的は、Fab I、FabL、FabK、InhAなどのFab酵素を担持する細菌の増殖を選択的に阻害する新規な置換ヒドロキシフェニル誘導体を提供することにあ

10

20

30

40

50

る。

【0011】

本発明の別の目的は、当該誘導体の合成方法を提供することにある。

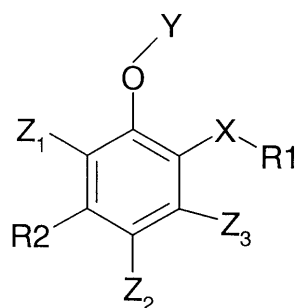
さらに別の目的は、当該分子の生物学的性質の有利性を利用して、微生物感染を処置するために特に有用な手段、すなわち、医薬組成物および方法を提供することにある。

【0012】

本発明のヒドロキシフェニル誘導体は式（A）：

【0013】

【化2】



(A)

【0014】

〔式中、

R₁はアリール、ヘテロ環、脂肪族ヘテロ環、シクロアルキル（すべてが1個または数個の環を有する）、アルキルであり；すべてが同一または異なる1個または数個のRにより置換されているか、または置換されておらず；RはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロ環、脂肪族ヘテロ環、フルオローアルキル、ハロゲン、COOH、CO₂R_a、COR_a、CONR_aR_b、OCOR_a、CN、OR_a、アリールオキシ、NR_aR_b、CR_a=NOR_b、NR_a-アリール、NR_aCOR_b、NR_aCOOR_b、OCONR_aR_b、NR_aCONR_bR_c、SR_a、SO₂R_a、SO₂NR_aR_b、NR_aSO₂R_b、NR_aC(S)NR_bR_cからなる群より選択される；

【0015】

R₂はアリール、アリールオキシ、ヘテロ環、脂肪族ヘテロ環、シクロアルキル（すべてが1個または数個の環を有する）、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、フルオローアルキル、フルオローアルケニル、OCF₃、OCHF₂、NR_aR_b、CO₂R_a、COR_a、OR_a、CONR_aR_b、CR_a=NOR_b、SR_aである；

すべてが上記定義の同一または異なる1個または数個のRにより置換されているか、または置換されていない；

【0016】

R_a、R_bおよびR_cは同一または異なって、Hであるか、またはRに関して上記に定義したとおりである；

隣接する2つのR、または隣接する2つのR_aおよび／またはR_b、および／またはR_cは一緒になって環を形成してもよい；

X=OまたはS；

YはC(O)R、C(O)OR、C(S)R、C(S)OR、C(O)NR_a、R_b、リン酸エステル、P(O)(OR)₂、CH₂OR、または遊離のフェノール化合物を再生するプロドラッグとして作用し得る不安定な基を表す；

Z₁、Z₂、Z₃は同一または異なって、ハロゲンまたはHである]

を有する化合物、および医薬的に許容される塩、有機および無機塩、並びに式（A）の誘導体が1つ以上のキラル中心をもつ場合のラセミ誘導体と各ユニークであるがラセミではない誘導体、式（A）の誘導体が不飽和炭素＝炭素二重結合をもつ場合のシス（Z）およびトランス（E）の両異性体、式（A）の誘導体が互変異性体形状で存在し得る場合の互

10

20

30

40

50

変異性体の両方の形状である；

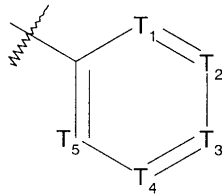
【0017】

ただし、式（A）に関して、R₂がHであるか、またはOH、NH₂、SH、ハロもしくはCO₂Hにより置換されているか、もしくは非置換のC₁からC₂₆のアルキルであるか、またはOR、SR、NHR、COOR、COR、CONHR、SO₂NHRである場合、RはHまたはOH、NH₂、SH、ハロもしくはCO₂Hにより置換されているか、もしくは非置換のC₁からC₂₆のアルキルである；Y=H；X=O；Z₁、Z₂、Z₃はHである；そしてR₁は式：

【0018】

【化3】

10



【0019】

で示される基である；

20

T₁およびT₅が独立してNまたはC-R（RはH、メチル、エチル、ハロである）である場合、

T₂またはT₄はCHまたはNと異なるか；

または

T₃はNまたはC-Rと異なる（ただし、RはH、メチル、エチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミドであるか、またはハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミドにより置換されたメチルもしくはエチル基を表す）；

【0020】

T₂およびT₄が独立してCHまたはNである場合、

T₁またはT₅はNまたはC-R（RはH、Me、エチル、ハロである）と異なるか；

30

または

T₃はNまたはC-Rと異なる（ただし、RはH、メチル、エチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミドであるか、またはハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミドにより置換されたメチルもしくはエチル基を表す）；

【0021】

T₃がNまたはC-R（ただし、RはH、メチル、エチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミドであるか、またはハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミドにより置換されたメチルもしくはエチル基を表す）を表す場合、

T₁またはT₅はNまたはC-R（RはH、Me、エチル、ハロである）と異なるか；

または

40

T₂またはT₄はCHまたはNと異なる。

【0022】

R₁がヘテロ環、より具体的にはピリジンである場合、本発明はまたN-オキシドの形状をも含む。

本明細書にて適用する「アルキル」は、置換基を有してもよいアルキル基を意味し、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよびt-ブチル、ペンチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルおよびオクチルである。

【0023】

「アルコキシ」および「チオアルキル」は、置換もしくは未置換のアルキル基が置換す

50

るOまたはS原子を意味する。

「アリールオキシ」、「チオアリール」、「NH-アリール」は、置換もしくは未置換のアリールまたはヘテロ環状基が置換するO、S、Nを意味する。

「アリール」(または「Ar」)はRにより置換されていてもよいフェニルまたはナフチルを意味する。

「アルケニル」および「アルキニル」は置換されていてもよいC=CまたはC≡C基を意味する。

「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、Br、およびIを意味する。

【0024】

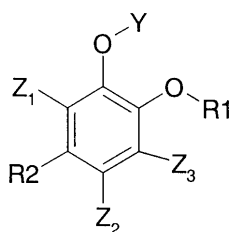
「脂肪族ヘテロ環」または「ヘテロ環」とは、窒素、酸素およびイオウの群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む、置換されていてもよい5員もしくは6員の単環式環、または9員もしくは10員の二環式環を意味し、これらは安定であり、かつ常套の化学合成により入手し得るものである。例示となるヘテロ環は、例えば、ベンゾフリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、キノリニル、イソキノリニル、およびテトラ-およびペルヒドロ-キノリニルおよびイソキノリニル、ピラジニル、ピラジニル、トリアジニル、プリン、インドリル、インダゾリル、ピリミジニル、ピリドニル、オキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルからなる群より選択される。

【0025】

より詳しくは、本発明は式(I)：

【0026】

【化4】



(I)

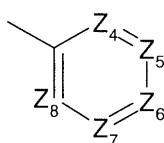
【0027】

[式中、

R₁はフェニルであるか、または式：

【0028】

【化5】



【0029】

(式中、Z₄、Z₅、Z₆、Z₇およびZ₈は独立してCまたはNであり、N数は最大3個である)

で示される6員の単環状含窒素ヘテロアリールであり；R₁には同一または異なる1から3個のRが置換していてもよい(RはH、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、N、OおよびSから選択される1から3個のヘテロ原子を含む5

10

20

30

40

50

員もしくは6員の単環状ヘテロアリールまたは脂肪族ヘテロ環、 COOR_a 、 COR_a 、 CONR_aR_b 、 OCOR_a 、 CN 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $\text{CR}_a=\text{NOR}_b$ 、 NR_aCOR_b 、 NR_aCOOR_b 、 OCONR_aR_b 、 $\text{NR}_a\text{CONR}_b\text{R}_c$ 、 SR_a 、 SO_2R_a 、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ および $\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{NR}_b\text{R}_c$ からなる群より選択され、すべてが R' により置換されていてもよい、または R は C_1-C_4 フルオロアルキルであるか、または R は R_1 がフェニルである場合、フッ素であるか、または R は R_1 が窒素ヘテロアリールである場合、ハロゲンである；

【0030】

R_2 はフェニル、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_2-C_4 フロロアルケニル、 OR_a 、 SR_a であり、すべてが1から3個の同一または異なる R' により置換されていてもよい；

10

R_a 、 R_b および R_c は同一または異なって、 H 、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、フェニル、 R_2 について上記定義したようなヘテロアリールおよび脂肪族ヘテロ環からなる群より選択され、当該ヘテロアリールおよびヘテロ環は、 R_a 、 R_b および R_c が結合する炭素原子および窒素原子により形成され得る；

【0031】

R' は R_2 について上記定義したヘテロアリールおよび脂肪族ヘテロ環、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $\text{CO}_2\text{R}''$ 、 COR'' 、 $\text{CONR}''\text{R}'''$ 、 OCOR'' 、 OR'' 、 $\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $\text{NR}''\text{COR}''$ 、 $\text{NR}''\text{COOR}''$ 、 $\text{OCONR}''\text{R}'''$ 、 $\text{NR}''\text{CONR}''\text{R}'''$ 、 $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'''$ 、 $\text{SO}_2\text{R}'''$ 、 $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'''$ 、ハロゲンおよび CN からなる群より選択され、 R'' および R''' は同一または異なって、 H 、 C_1-C_8 アルキルであるか、または一緒になって N 、 O および S から選択される1から3個のヘテロ原子をもつ4員から6員のヘテロ環を形成する；

20

【0032】

Y は H であるか、またはインビボで遊離のフェノール化合物を再生し得る不安定な化学基を表し、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a$ 、 R_b 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ および $\text{C}(\text{O})\text{CHR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ からなる群より選択される；

Z_1 および Z_3 は同一または異なって、ハロゲンまたは H である；

Z_2 はフッ素または H である；

【0033】

30

ただし、

Z_2 がフッ素であり、他の定義のすべてが上記定義のとおりであるか、

または、 Z_6 が上記定義の R により置換された炭素原子であり、 R が H 、アルキル、ハロゲン、 NH_2 、 OH 、 CONH_2 またはフルオロアルキルと異なり、他の定義のすべてが上記定義のとおりであるか、

または、 Z_4 もしくは Z_5 、または Z_7 もしくは Z_8 が NR_aR_b もしくは OR_a により置換された炭素原子であり、 OR_a が H とは異なり、他の定義のすべてが上記定義のとおりであるか、

または、 Z_5 、または Z_7 が、 R により置換された炭素原子であり、 R が H とは異なり、他の定義のすべてが上記定義のとおりであるか、

40

または、 R_2 が C_1-C_8 アルキルヘテロアリール基または C_1-C_8 アルキル OR_a であり、他の定義のすべてが上記定義のとおりである]

で示されるヒドロキシフェニル誘導体、および医薬的に許容される有機および無機塩、並びに式(I)の誘導体が1つ以上のキラル中心をもつ場合のラセミ誘導体と各ユニークであるがラセミではない誘導体、および式(I)の誘導体が不飽和炭素=炭素二重結合をもつ場合のシス(Z)およびトランス(E)の両異性体、および該誘導体のN-オキシド形状、に関する。

【0034】

式(I)において：

本明細書にて適用する場合、「 C_1-C_8 アルキル」は、1から8個の炭素原子をもつ

50

直鎖、分枝または環状の炭化水素基を意味し、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび*t*-ブチル、ペンチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

【0035】

本明細書にて適用する場合、「 C_2-C_8 アルケニル」および「 C_2-C_8 アルキニル」とは、少なくとも1個の二重結合または1個の三重結合を有する2から8個の炭素原子の直鎖、分枝または環状の炭化水素基を意味し、好ましくは、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロヘキセニル、エチニル、プロパルギル、ブチニルである。

【0036】

「 C_1-C_4 フルオロアルキルおよび C_2-C_4 アルケニル」とは、1から7個のフッ素原子が置換する C_1-C_4 アルキルまたは C_2-C_4 アルケニル基を意味する。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br、およびIを意味する。

【0037】

本明細書にて適用する場合、「ヘテロアリール」および「脂肪族ヘテロ環」とは、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～10員の芳香族または非芳香族の単環状もしくは二環状環を意味する。例示となるヘテロ環は、例えば、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、キノリニル、イソキノリニル、およびテトラおよびペルヒドロキノリニルおよびイソキノリニル、ピラジニル、ピラジジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インダゾリル、プリミジニル、ピリドニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチエニル、キナゾリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フタリミジルからなる群より選択される。

【0038】

「 C_1-C_8 アルキル-ヘテロアリール」とは、上記定義のような1つのヘテロアリール基が置換する上記定義の C_1-C_8 アルキルを意味する。

「 C_1-C_8 アルキル-OR_a」は、上記定義の1個のOR_a基（OR_aはOHとは異なる）が置換する上記定義の C_1-C_8 アルキルを意味する。

【0039】

第一群によると、本発明は特に、R1が上記定義の6員の単環状ヘテロアリール基である式(I)で示される誘導体に関する。好ましくは、含窒素ヘテロアリールは1から3個の窒素原子を有し、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンまたはトリアジンからなる群より選択される。

【0040】

当該第一群の特に好適な誘導体において、R1は上記定義の置換されたヘテロアリール基である。

有益なものとして、該含窒素ヘテロアリール基には、F、COR_a、OR_a、NR_aR_b、アルキニル、SO₂R_a、NR_aSO₂R_b、SO₂NR_aR_b、NR_aCOOR_bおよびCR_a=NOR_bからなる群より選択される1個から数個の置換基が置換する。

【0041】

第二群によると、本発明は特に、R1がフェニル基である式(I)で示される誘導体に関する。

当該第二群の特に好適な誘導体には、F、COR_a、OR_a、NR_aR_b、アルキニル、SO₂R_a、NR_aSO₂R_b、SO₂NR_aR_b、NR_aCOOR_bおよびCR_a=NOR_bからなる群より選択される1個から数個の置換基が置換する。

【0042】

好適な実施態様において、当該第一および/または第二群の上記定義の誘導体においては、Z2がフッ素である。フッ素原子は、有利には、Y=Hの場合、式(I)の化合物の

10

20

30

40

50

OH基のパラ位に位置し、インビトロまたはインビボでフェノール性化合物が対応するキノンに酸化されるのを防止する。

【0043】

別の実施態様によると、Z6は上記定義のRが置換する炭素原子であり、RはH、アルキル、ハロゲン、 NH_2 、OH、 CONH_2 、またはフルオロアルキルとは異なり、また他の定義のすべてが式(I)に関して定義したとおりである。

【0044】

さらに別の好適な実施態様によると、Z4もしくはZ5、またはZ7もしくはZ8が NR_aR_b もしくは OR_a により置換された炭素原子であり、 OR_a がOHとは異なり、他の定義のすべてが式(I)に関して定義したとおりである。

10

【0045】

さらなる実施態様において、Z5またはZ7はRが置換する炭素原子である；RはHとは異なり、他の定義のすべてが式(I)に関して定義したとおりである。

他の実施態様群によると、本発明は、R2が C_1-C_8 アルキル-ヘテロアリールまたは C_1-C_8 アルキル- OR_a (OR_a はOHと異なる)である式(I)で示される誘導体に関する。

【0046】

より好適な実施態様において、YはHを表す。

本発明にはまた、YがHと異なり、インビボで式(I)の遊離のフェノール化合物(YはHである)を再生し得る不安定な化学基、例えば、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{COCHR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ などである。

20

【0047】

上記定義の実施態様は、他の定義の実施態様のいずれか1つと組合わせて使用し得ることが理解し得よう。

本発明はまた上に定義した誘導体の製造法にも関する。

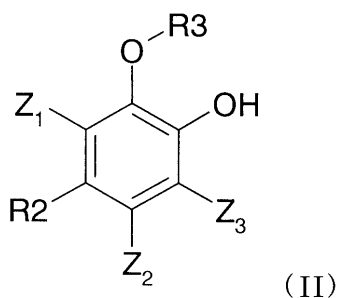
本発明の第一の実施態様において、当該製造方法は、

a) AR1と、式(II)：

【0048】

【化6】

30



【0049】

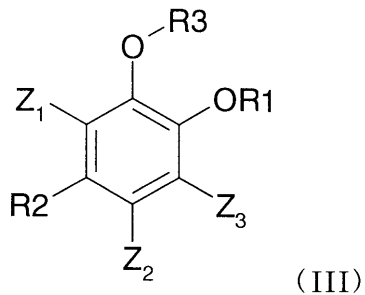
[式中、R1、R2、Z1、Z2およびZ3は上記定義のとおりであり；R3がアルキル基を表し；Aは、当業者既知の塩基性条件下に、(II)のOH基と反応し得るハロゲンまたはニトロなどの反応性基である]

40

で示されるフェノール誘導体とを塩基性条件下に反応させて、式(III)：

【0050】

【化 7】



10

【0051】

で示される誘導体とする工程；

b) 式 (III) の保護フェノール誘導体と適当なルイス酸、例えば、 BB r_3 または BC l_3 とを、所望の式 (I) で示される誘導体を生成する条件下に反応させる工程；
 からなることを特徴とする。

R_2 が官能基を表す場合、その誘導体を得るために、所望の機能を R_3 の除去前に導入する。

【0052】

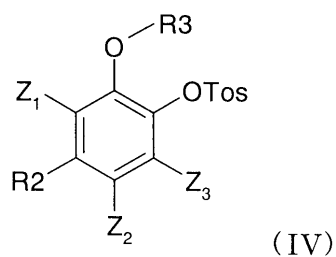
別法として、式 (I) の誘導体は、有利には、式 (II) の保護フェノールから、 $\text{R}_3 =$ アルキルとは異なる R_4 基（この基は水素化、酸性条件またはフッ化物誘導体での処理による非限定的方法で容易に除去され、式 (I) の化合物を生成することができる）を導入することにより得られる；該方法は、

20

a) 式 (II) の保護フェノール誘導体と Tos Cl とをある条件下に反応させて、式 (IV)：

【0053】

【化 8】



30

【0054】

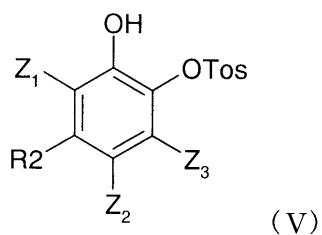
で示される誘導体を得る工程；

b) 式 (IV) の誘導体と適当なルイス酸、例えば、 BB r_3 、 BC l_3 などとを、式 (V)：

【0055】

【化 9】

40



【0056】

で示される誘導体を生成する適切な条件下に反応させる工程；

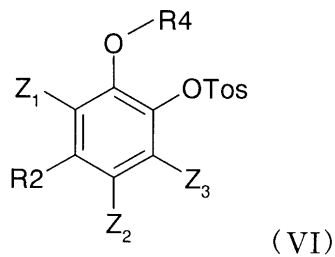
c) 式 (V) の誘導体を塩基性または酸性条件下に処理し、 R_4 （ R_4 はベンジル、 B

50

OM、SEM、MOM、MEM、TBDMs、THPまたは類似体など、直鎖アルキルとは異なる保護基である）を導入して、式（VI）：

【0057】

【化10】



10

【0058】

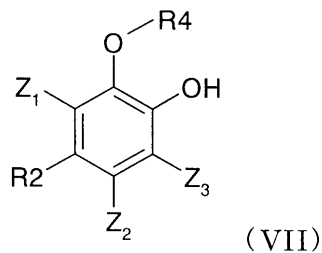
で示される誘導体とする工程；

d) 式（VI）の当該誘導体を適切な条件下で反応させてトシル基を除去し、式（VII）

:

【0059】

【化11】



20

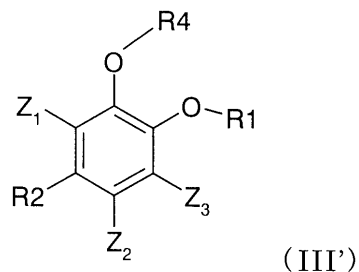
【0060】

で示される誘導体を得る工程；

e) このようにして得られた式（VII）の誘導体と上記で定義したAR1とを反応させて、式（III'）：

【0061】

【化12】



30

40

【0062】

で示される化合物を得る工程；および

f) 該フェノール基を脱保護して、YがHを表す所望の式（I）で示される誘導体を得る工程（ただし、R2は所望により、選択肢として式（VI）の誘導体から上記のように機能化する）；

からなることを特徴とする。

【0063】

第二の実施態様によると、Z2 = Fである式（I）で示される化合物は、以下の合成反応工程図1に従って得ることができる；該方法は、

a) 式（VIII）のプロモフェノールを先ず上記定義のAR1および塩基と反応させ、式

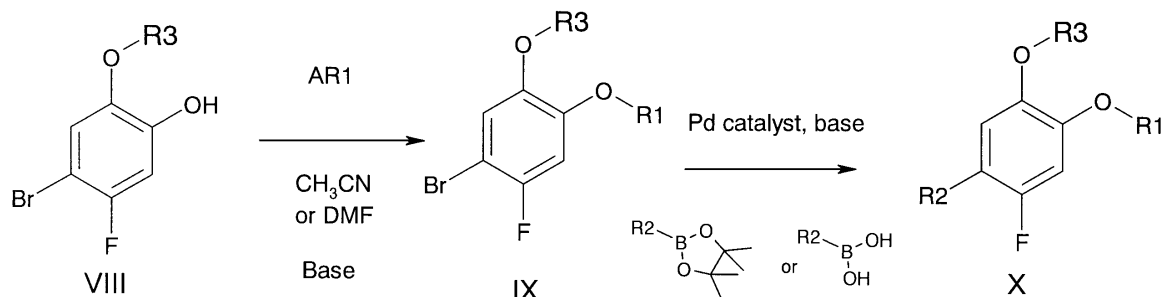
50

(IX) の誘導体を生成させる；次いで、式 (IX) の誘導体と、該基から選択されるそのリガンドをもつ適当なパラジウム触媒、限定されるものではないが、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ または $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ など、DCM、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムなどの適当な塩基、および R_2B (R_2 は上記定義のとおりであり、 B はホウ酸エステル残基である) と反応させ、式 (X) の誘導体を得る：

【0064】

【化13】

反応工程図 1：



10

【0065】

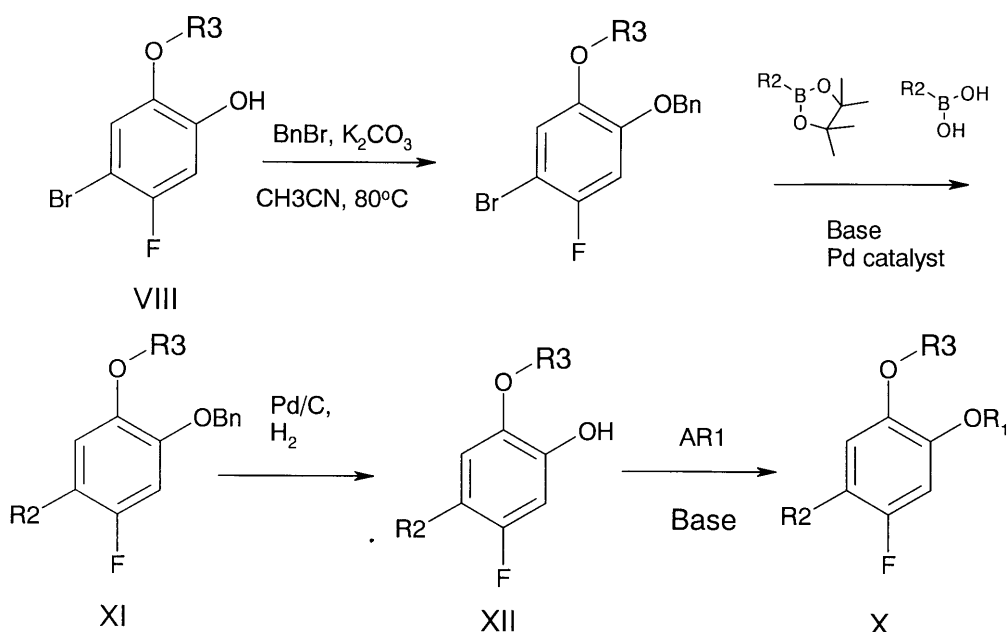
あるいは別法として、

b) 式 (VIII) の化合物はベンジル基で保護し、次いで、上記定義の塩基および式 R_2B のホウ酸反応体の存在下に、パラジウム触媒と反応させて、ベンジル化誘導体 (XI) を生成させる；パラジウム／炭素と水素により脱ベンジル化して、遊離のフェノール化合物 (XII) を生成させ、次いでこれを上記の工程に従って、 AR_1 と反応させ、式 (X) の誘導体を生成させる。

【0066】

【化14】

反応工程図 2：



30

40

【0067】

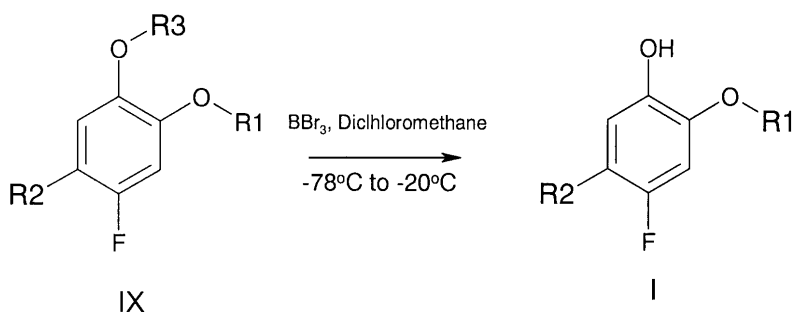
c) 最終工程では、式 (X) の化合物を反応工程図 3 に従って、三臭化ホウ素により脱アルキル化して、式 (I) の誘導体を生成させる。

【0068】

50

【化 1 5】

反応工程図 3 :



10

【0069】

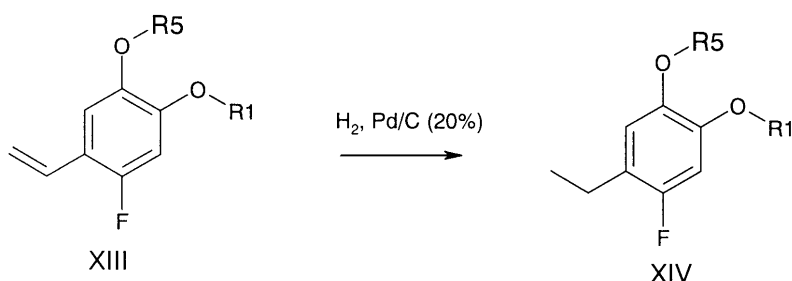
第三の実施態様によると、本発明はまた、式 (III)、(VI)、(VII)、(X) または (I) で示される化合物に相当する式 (XIII) の化合物 (式中、R2 はビニルであり、R5 は上記定義の R3 または R4 または H である) をパラジウム/炭素により水素化還元 (反応工程図 4 による) して、式 (III)、(VI)、(VII)、(X) または (I) で示される化合物に相当する R2 = エチル化合物誘導体 (XIV) とする方法からなる; この化合物はさらに R5 = R3 または R4 である場合の上記方法に従い、脱保護し得る。

【0070】

【化 1 6】

20

反応工程図 4 :



30

【0071】

第四の実施態様によると、本発明の式 (I) で示される化合物の製造法は、有利には、Y = H の式 (I) の誘導体を当業者既知の方法により、Y が C(O)R_a、CO(O)R_a、C(O)NR_a、R_b、P(O)(OH)₂ および COCHR_aNR_bR_c である化合物に変換することからなる。

【0072】

本明細書後記の実施例にて説明するように、上に開示した本発明のフェノール誘導体は価値ある生物学的性質を有する。

【0073】

特に、それらは、病原菌に対しての活性のスクリーニングに使用する標準細菌株に対し、インビトロで選択的な活性スペクトルを有する抗菌剤として有用である。取分け、本発明の誘導体は、Fab I、Fab L、Fab K、Inh A などの Fab 酵素を担持する細菌に対し、高い活性を示す。特に、多剤耐性株を含む黄色ブドウ球菌、大腸菌、ヘリコバクター・ピロリ、および Inh A などの同族の Fab 酵素を担持する結核菌などの細菌、または熱帯マラリア原虫などの他の生物に対して活性である。当該誘導体は取分け薬物の活性の本源として適切である。

40

【0074】

従って、本発明はまた、医薬として使用する上記定義の式 (I) で示されるフェノール誘導体を含む組成物に関する。

本発明はまた、上記定義の式 (I) で示されるフェノール誘導体と、医薬的に許容され

50

る担体とを組合わせて含有してなる医薬組成物に関する。

当該医薬組成物は、処置すべき患者にとって適切な用量で、経口、注射、非経口経路により投与するための剤形とする。

【0075】

本発明の組成物は、簡便には単位投与形態で提供され得るものであり、薬学技術分野において周知の方法により調製し得る。単位投与形態を製造するために担体材料と組合わせ得る有効成分量は、一般に、治療効果を生じる化合物の量である。

【0076】

本発明化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるために有効な最低用量である化合物の量である。一般に、患者にとっての本発明化合物の局所、静脈内および皮下投与量は、指定された効果について使用する場合、一日あたり、体重1kgにつき約0.0001から約100mgの範囲であり、1回の用量または1日に適当な間隔で分割投与する数回の用量とするが、選択肢としては単位投与形態で投与する。

10

【0077】

当該組成物は、特に、大腸菌、ピロリ菌もしくは黄色ブドウ球菌もしくは結核菌などの微生物病原体および熱帯マラリア原虫などの寄生虫によるヒトまたは動物の感染症の処置に有用である。

【0078】

当該組成物は他の薬物、例えば、抗生物質と組合わせて、多剤療法にも有用である。

本発明はまた、微生物感染の処置方法であって、それを必要とする患者に、上記定義の医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする方法に関する。

20

【0079】

本発明のその他の特徴および有益性は、本明細書の以下の実施例に示すが、図1および2を参照すると、これらは細菌増殖の致死的作用に対抗するマウスの防御作用を示す。

【0080】

実施例化合物の合成：

プロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルは、300MHzまたは400MHzで記録し、化学シフトは内部基準テトラメチルシラン (TMS) からダウンフィールドの100万分の1 (δ) で報告する。NMRデータの略号は以下のとおりである：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、qt = 五重線、se = 六重線、m = 多重線、dd = 二重線の二重線、dt = 三重線の二重線、br = 幅広い。Jは測定したNMR結合定数をヘルツで示す。CDCl₃は重水素化クロロホルムであり、DMSO-d⁶はヘキサ重水素化ジメチルスルホキシドであり、CD₃ODはテトラ重水素化メタノールである。質量スペクトルはエレクトロスプレー (ESI) または大気圧光イオン化 (APPI) 法により得られた。アナルテック・シリカゲルGFおよびE、メルク・シリカゲル60F-254薄層プレートは薄層クロマトグラフィーに使用した。フラッシュ・クロマトグラフィーは、フラッシュマートパック・カートリッジ、不規則性シリカ40-60 μm または球状シリカ20-40 μm 上で実施した。

30

【0081】

TLCは薄層クロマトグラフィーをいい、MSは質量スペクトルをいい、HPLCは高圧液体クロマトグラフィーをいい、NMRは核磁気共鳴をいい、APTは付着プロトンテストをいい、HSQCは異種核単量子相関をいい、NOESYは核オーバーハウザー強化スペクトル法をいう。

40

【0082】

特定の試薬類および遊離基は、本明細書において以下のように略記する。t-Buは三級ブチル基をいう；Bocはt-ブチルオキシカルボニル基をいう；Phはフェニル基をいう；Cbzはベンジルオキシカルボニル基をいう；Bnはベンジル基をいう；Meはメチルをいう；Etはエチルをいう；Acはアセチルをいう；Nphは1-または2-ナフチルをいう；また、cHexはシクロヘキシルをいう。DCCはジシクロヘキシルカルボジイミドをいう；DMApは4-ジメチルアミノピリジンをいう；EDCは1-(3-ジ

50

メチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド、塩酸塩をいう；HOBtは1ーヒドロキシベンゾトリアゾールをいう；THFはテトラヒドロフランをいう；DIEAはジイソプロピルアミンをいう；DEADはアゾジカルボン酸ジエチルをいう；PPh₃はトリフェニルホスフィンをいう；DIADはアゾジカルボン酸ジイソプロピルをいう；DMEはジメトキシエタンをいう；DMFはジメチルホルムアミドをいう；NBSはNーブロモコハク酸イミドをいう；Pd/Cは炭素上のパラジウム触媒をいう；PPAはポリリン酸をいう；DPPAはアジ化ジフェニルホスホリルをいう；BOPはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシートリス(ジメチルーアミノ)ホスホニウムをいう；TEAはトリエチルアミンをいう；TFAはトリフルオロ酢酸をいう；PCCはクロクロム酸ピリジニウムをいう；TBAFはフッ化テトラブチルアンモニウムをいう；Tosはトシルをいい、TosClは塩化トシルをいう；BOMはpーメトキシベンジルをいう；MOMはメトキシメチルをいう；MEMはメトキシエトキシメチルをいう；SEMはトリメチルーシリルーエトキシメチルをいう；THPはテトラヒドロピラニルをいう；TSIはトリエチルシリルをいう；TBDMSはtーブチルージメチルーシリルをいう；DCMはジクロロメタンをいう；CANはアセトニトリルをいう；Petエーテルは石油エーテルをいう。

10

【実施例】

【0083】

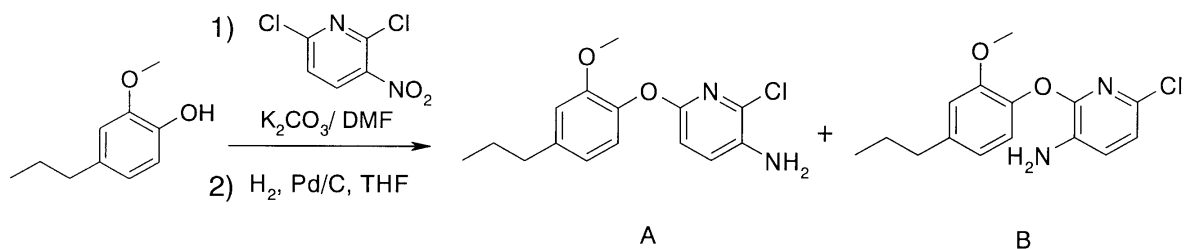
実施例1：

2ー[(3ーアミノー6ークロロピリジンー2ーイル)オキシ]ー5ープロピルフェノール
a) 2ークロロー6ー(2ーメトキシー4ープロピルフェノキシ)ピリジンー3ーアミン
(A) および 6ークロロー2ー(2ーメトキシー4ープロピルフェノキシ)ピリジンー3ーアミン (B)

20

【0084】

【化17】



30

【0085】

無水DMF(1mL)中、K₂CO₃(2.4mmol；331mg)の懸濁液に、アルゴン下、2ーメトキシー4ープロピルフェノール(1mmol；0.16ml)を加え、次いで、2,6ージクロロー3ーニトロピリジン(1mmol；176mg)を加えた。この反応混合物を48時間40℃で攪拌した。

NaOH(0.1N；3mL)で反応停止させた後、混合物を酢酸エチル(3×3mL)で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、黄色固体(480mg；1.49mmol；74%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。この固形物(240mg；0.75mmol)をアルゴン下にTHF(3mL)に溶かした。パラジウム／活性炭素(50mg)を加え、次いで、水素を2回反応液に流し、一夜攪拌放置した。次いで、反応混合物をセライト上で濾過し、次いで、酢酸エチル(3×5mL)ですすぎ、位置異性体の混合物を得た。分取用TLC(ジクロロメタン)で精製した後、位置異性体を淡黄色油として単離した(A：40mg、0.14mmol；B：30mg、0.1mmol；合計収率：32%)。

40

【0086】

A：¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm)：7.08(d, 1H, J=8.3Hz)；6.97(d, 1H, J=7.9Hz)；6.76(m, 2H)；6.59(d, 1

50

H, $J = 8.5 \text{ Hz}$) ; 2.59 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$,) ; 1.65 (se, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$) ; 0.98 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$) .

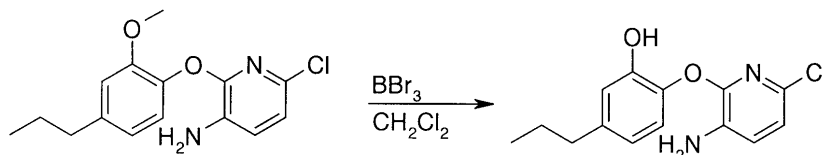
B : ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 7.6 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$) ; 6.98 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$) ; 6.79 (m, 3H) ; 2.59 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$,) ; 1.67 (se, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$) ; 0.97 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$) .

b) 2-[(3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

【0087】

【化18】

10



【0088】

アルゴン下、 -78°C に冷却したジクロロメタン (2 mL) 中、6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミン (0.1 mmol ; 30 mg) の溶液に、 BBr_3 (0.5 mmol ; 0.5 mL) を滴下した。反応混合物を -20°C まで徐々に昇温させながら5時間攪拌した。 -20°C で、飽和 NH_4Cl (4 mL) により反応液を加水分解し、ジクロロメタン ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮し、さらに精製することなく所望の産物を淡褐色固体として得た (27 mg ; 0.1 mmol ; 97%) .

20

【0089】

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 7.06 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$) ; 6.99 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$) ; 6.89 (m, 2H) ; 6.69 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$) ; 2.52 (t, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$,) ; 1.64 (se, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$) ; 0.93 (t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$) .

【0090】

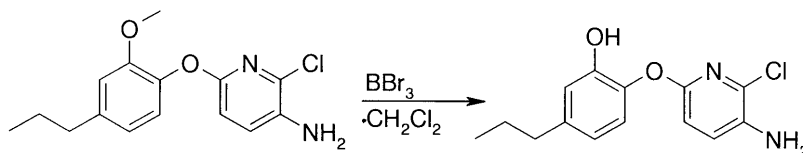
30

実施例2

2-[(5-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

【0091】

【化19】



40

【0092】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-クロロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミン (0.14 mmol ; 40 mg) に置き換えた以外は、実施例1 (b) の手順に従い、標題化合物 (30 mg ; 0.11 mmol ; 77%) を精製することなしに淡褐色固体として調製した。

【0093】

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 7.13 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 6.94 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$) ; 6.88 (s, 1H) ; 6.74 (d, 1H,

50

$J = 8.4 \text{ Hz}$) ; 6.66 (d, 1 H , $J = 8.2 \text{ Hz}$) ; 2.52 (t, 2 H , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.63 (se, 2 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$) ; 0.95 (t, 3 H , $J = 7.3 \text{ Hz}$) .

【0094】

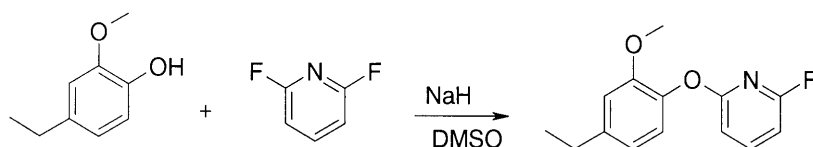
実施例 3

5-エチル-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェノール

a) 2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン

【0095】

【化20】



10

【0096】

無水DMSO (1 mL) 中、NaH (1.2 mmol ; 50 mg) の懸濁液に、アルゴン下、4-エチル-2-メトキシフェノール (1 mmol ; 152.2 mg) を加え、次いで2,6-ジフルオロピリジン (1 mmol ; 0.1 mL) を加えた。反応混合物を120℃で一夜攪拌した。NaOH (0.1 N ; 3 mL) にて反応停止させた後、混合物をジクロロメタン (3 × 5 mL) で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、標題化合物を淡黄色油として得た (250 mg ; 1 mmol ; 100%) ; これをさらに精製することなく使用した。

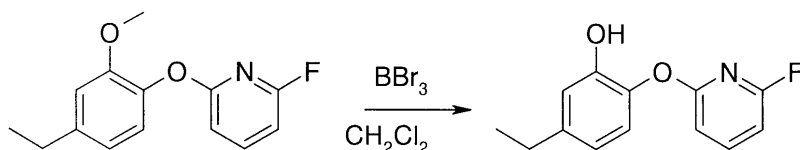
20

MS (ES) : m/e 248 (M+H)⁺.

b) 5-エチル-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェノール

【0097】

【化21】



30

【0098】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン (250 mg ; 1 mmol) に置き換えた以外は、実施例1 (b) の手順に従い、標題化合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (勾配ジクロロメタン/メタノール) により精製して、白色固体 (80 mg ; 34%) として調製した。

MS (ES) : m/e 234 (M+H)⁺.

40

【0099】

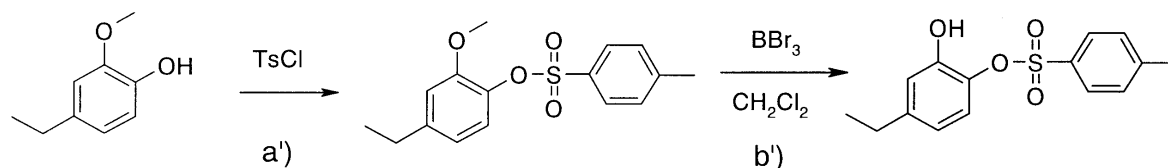
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 7.77 (q, 1 H , $J_1 = 7.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.0 \text{ Hz}$) ; 7.01 (d, 1 H , $J = 8.2 \text{ Hz}$) ; 6.92 (d, 1 H , $J = 1.9 \text{ Hz}$) ; 6.75 (td, 2 H , $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$) ; 6.64 (dd, 1 H , $J_1 = 7.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$) ; 2.62 (q, 2 H , $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.6 \text{ Hz}$) ; 1.23 (t, 3 H , $J = 7.6 \text{ Hz}$) .

【0100】

別法として、実施例3の化合物は、以下の手順に従って、4-エチル-2-メトキシフェノールの代わりに2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノールから出発して合成し得る：

50

c) 4-エチル-2-ヒドロキシフェニル-4-メチルベンゼンスルホン酸エステル
 【0101】
 【化22】



【0102】

10

a') アセトニトリル (20 mL) 中、2-メトキシ-4-エチルフェノール (26.3 mmol; 4.0 g)、NaI (5.25 mmol; 788 mg)、および K_2CO_3 (28.9 mmol; 3.98 g) からなる溶液に、アルゴン下、塩化トシル (27.6 mmol; 5.24 g) を加えた。反応混合物を 70 °C で 30 時間攪拌し、次いで、NaOH (0.1 N; 50 mL) で反応停止させ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。併合した有機相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (50 mL)、次いで水 (50 mL) で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮した。粗製物をシクロヘキサン (10 mL) 中で再結晶し、褐色油 (5.53 g; 18.1 mmol; 68%) を得て、工程 b' でさらに精製することなく行った。

【0103】

20

b') ジクロロメタン (15 mL) 中、トルエン-4-スルホン酸 4-エチル-2-メトキシフェニルエステル (16.3 mmol) 5 g の溶液をアルゴン下に -78 °C に冷却し、これに BBr_3 (35 mmol; 35 mL) を滴下した。反応混合物は徐々に -20 °C まで昇温させながら 6 時間攪拌した。 -78 °C で、飽和 NH_4Cl (30 mL) により加水分解し、ジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出した。併合した有機相を飽和 $NaHCO_3$ (100 mL) で洗い、 Na_2SO_4 で乾燥、減圧濃縮し、シリカゲル上で精製 (ジクロロメタン/シクロヘキサン; 勾配) した後、標題化合物 (1.97 g; 41%) を無色油として得た。

【0104】

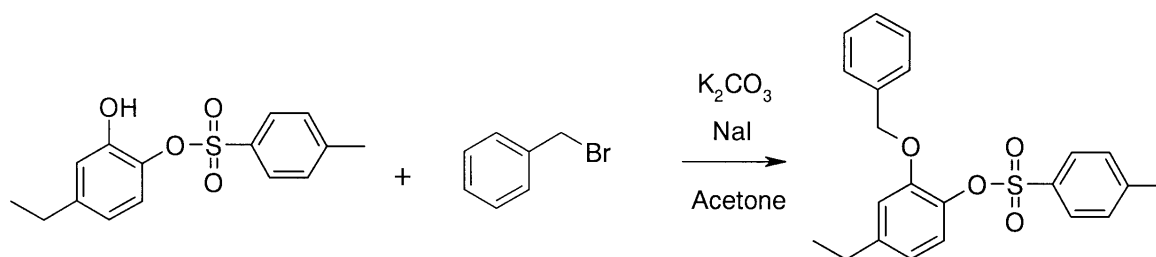
^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.76 (d, 2H, $J=8.1$ Hz); 7.34 (d, 2H, $J=7.9$ Hz); 6.84 (s, 1H); 6.65 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 6.58 (d, 1H, $J=6.8$ Hz); 5.86 (s, 1H); 2.56 (q, 2H, $J=7.6$ Hz); 2.46 (s, 3H); 1.18 (t, 3H, $J=7.6$ Hz).

30

d) 2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェニル-4-メチルベンゼンスルホン酸エステル

【0105】

【化23】



40

【0106】

アセトン (10 mL) 中、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル-4-メチルベンゼンスルホン酸エステル (5 mmol; 1.46 g) の溶液に、アルゴン下、 K_2CO_3 (6 mmol; 0.83 g)、NaI (1 mmol; 0.15 g)、および臭化ベンジル (5.5

50

mmol ; 0.65 mL) を加えた。反応液を 40 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで飽和 NH₄Cl 液 (10 mL) で加水分解し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。併合した有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製し (ジクロロメタン/シクロヘキサン; 勾配) 標題化合物を澄明油 (1.68 g ; 4.39 mmol ; 87%) として得た。

【0107】

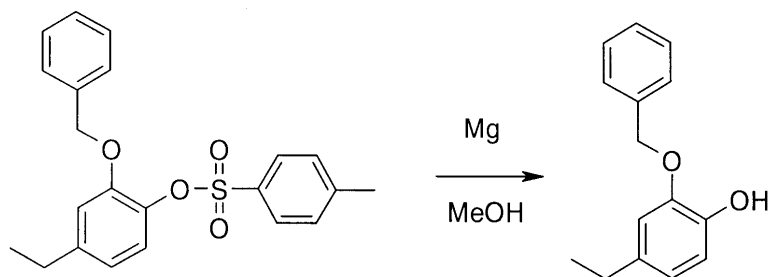
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 7.69 (d, 2H, J = 8.3 Hz) ; 7.34 (m, 5H) ; 7.11 (m, 3H) ; 6.74 (m, 2H) ; 4.87 (s, 2H) ; 2.59 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 2.37 (s, 3H) ; 1.19 (t, 3H, J = 7.6 Hz) .

10

e) 2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノール

【0108】

【化24】



20

【0109】

メタノール (2 mL) 中、2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェニル-4-メチルベンゼンスルホン酸エステル メチルベンゼンスルホン酸エステル (0.26 mmol ; 100 mg) の溶液に、アルゴン下、マグネシウム (2.61 mmol ; 0.63 g) を加えた。反応液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を 1N-HCl (3 mL) で加水分解し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。併合した有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥、濃縮した。残渣を分取用 TLC (ジクロロメタン/シクロヘキサン ; 9/1) により精製し、標題化合物を黄色油 (48 mg ; 0.21 mmol ; 80%) として得た。

30

【0110】

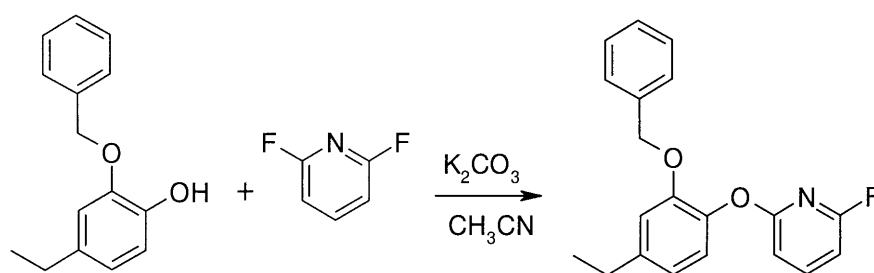
MS (ES) m/e 229 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 7.43 (m, 5H) ; 6.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz) ; 6.82 (s, 1H) ; 6.75 (d, 1H, J = 8.0 Hz) ; 5.55 (s, 1H) ; 5.12 (s, 2H) ; 2.61 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.25 (t, 3H, J = 7.6 Hz) .

f) 2-[2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノキシ]-6-フルオロピリジン

【0111】

【化25】



40

【0112】

50

無水アセトニトリル（2 mL）中、 K_2CO_3 （0.25 mmol；35 mg）の懸濁液に、アルゴン下、2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノール（48 mg；0.21 mmol）を加え、次いで、2,6-ジフルオロピリジン（100 μ L；1.10 mmol）を加えた。反応混合物を80℃で一夜攪拌した。アルゴン下で濃縮し、 NH_4Cl （0.1 N；3 mL）で洗い、その混合物を酢酸エチル（3×3 mL）で抽出した。併合した有機相を $NaHCO_3$ で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮、分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；9／1）により精製して標題化合物を淡い油（28.5 mg；42%）として得た。

【0113】

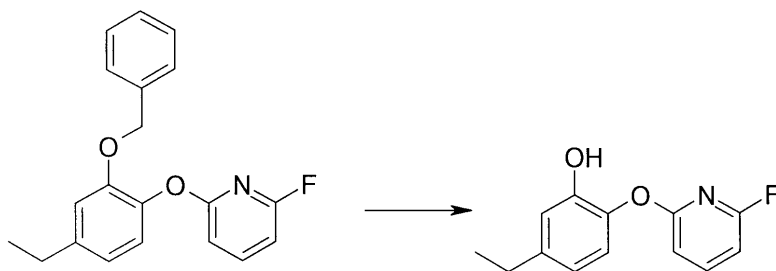
^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 7.70 (q, 1H, $J=8.0$ Hz) ; 7.27 (m, 3H) ; 7.17 (d, 2H, $J=5.8$ Hz) ; 7.11 (d, 1H, $J=8.0$ Hz) ; 6.90 (s, 1H) ; 6.86 (d, 1H, $J=8.1$ Hz) ; 6.73 (d, 1H, $J=7.5$ Hz) ; 6.56 (dd, 1H, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=2.4$ Hz) ; 5.06 (s, 2H) ; 2.66 (q, 2H, $J=7.6$ Hz) ; 1.27 (t, 3H, $J=7.6$ Hz) .

10

g) 5-エチル-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェノール

【0114】

【化26】



20

【0115】

2-[2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノキシ]-6-フルオロピリジン（28 mg；0.09 mmol）をエタノール（4 mL）にアルゴン下で溶かした。パラジウム／炭素（4 mg；0.02 mmol）を加え、その反応液に水素を2回流し、次いで室温で一夜攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、次いで、メタノール（3×3 mL）ですすいだ。濃縮して標題化合物を白色固体（25 mg；98%）として得た。

30

MS (ES) m/e 234 ($M+H$)⁺.

【0116】

実施例4

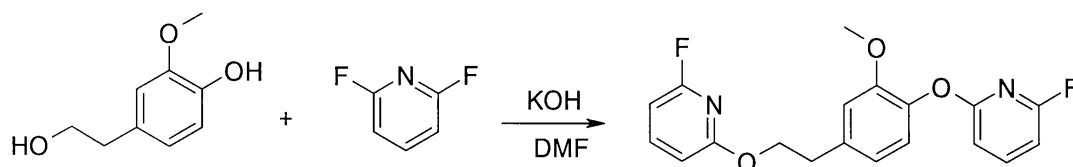
2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-{2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]エチル}フェノール

a) 2-フルオロ-6-(4-{2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]エチル}-2-メトキシフェノキシ)ピリジン

40

【0117】

【化27】



【0118】

KOH（2 mmol；112 mg）と無水DMF（1 mL）からなる懸濁液に、アルゴ

50

ン下、4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノール(1mmol; 168mg)を加え、次いで、2,6-ジフルオロピリジン(1mmol; 0.1ml)を加えた。反応混合物を110℃で20時間攪拌した。NaOH(0.1N; 3mL)で反応を停止させ、その混合物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥、減圧下に濃縮し、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)で精製して澄明な油(50mg; 0.14mmol; 28%)を得た。

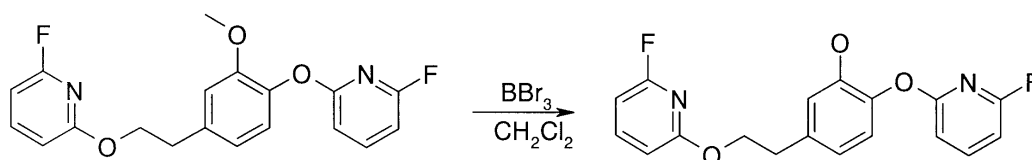
MS(ES): m/e 359 (M+H)⁺

b) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-{2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]エチル}フェノール

10

【0119】

【化28】



【0120】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-フルオロ-6-(4-(2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]エチル)-2-メトキシフェノキシ)ピリジン(50mg; 0.14mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 9/1)により精製して、標題化合物(20mg; 30%)を白色固体として調製した。

20

【0121】

MS(ES): m/e 234 (M+H)⁺.

¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.76(q, 1H, J₁=7.9Hz, J₂=8.0Hz); 7.62(q, 1H, J₁=8.3Hz, J₂=7.99); 7.02(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J₁=8.2Hz, J₂=2.0Hz); 6.76(d, 1H, J₁=7.8Hz, J₂=2.0Hz); 6.65(dd, 1H, J₁=7.7Hz, J₂=1.8Hz); 6.59(dd, 1H, J₁=8.0Hz, J₂=1.1Hz); 6.45(dd, 1H, J₁=7.7Hz, J₂=2.1Hz); 6.09(s, 1H); 4.47(t, 2H, J=6.9Hz); 3.03(t, 2H, J=6.9Hz).

30

【0122】

実施例5

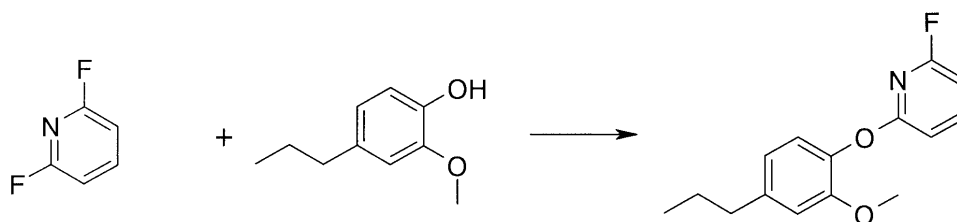
2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

a) 2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン

【0123】

【化29】

40



【0124】

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノールを2-メトキシ-4-プロピ

50

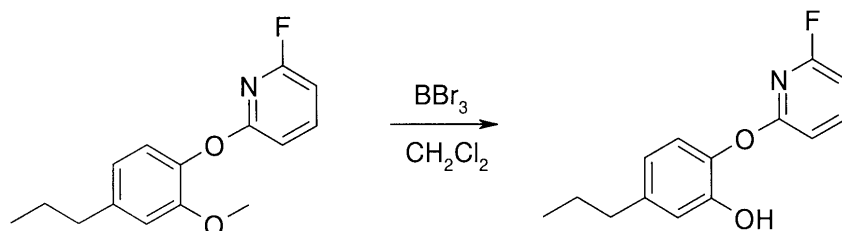
ルフェノール（ 2.1 mmol ； 0.34 mL ）に置き換えた以外は、実施例 4（a）の手順に従い、標題化合物（ 449 mg ； 86% ）をシリカゲル・クロマトグラフィー（勾配シクロヘキサン／ジクロロメタン）により精製して、白色固体として調製した。

MS（ES） $m/e\ 262\ (M+H)^+$

b）2－〔（6－フルオロピリジン－2－イル）オキシ〕－5－プロピルフェノール

【0125】

【化30】



10

【0126】

アルゴン下、ジクロロメタン（ 1.5 mL ）中、2－フルオロ－6－（2－メトキシ－4－プロピルフェノキシ）ピリジン（ 1.7 mmol ； 449 mg ）の溶液を -78°C に冷却し、これに BBr_3 （ 17 mmol ； $1\text{ M}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ； 17 mL ）を加えた。反応混合物は徐々に室温まで加温しながら一夜攪拌した。 -20°C にて、飽和 NH_4Cl （ 3 mL ）により反応液を加水分解し、酢酸エチル（ $3 \times 10\text{ mL}$ ）により抽出した。併合した有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（勾配シクロヘキサン／ジクロロメタン）に付し、所望の産物を白色固体（ 160 mg ； 0.65 mmol ； 38% ）として得た。

20

【0127】

MS（ES） $m/e\ 248\ (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ） δ （ppm）：7.78（q，1H， $J=8\text{ Hz}$ ）；7.02（d，1H， $J=8.4\text{ Hz}$ ）；6.92（d，1H， $J=2\text{ Hz}$ ）；6.76（ta，2H， $J=9.2\text{ Hz}$ ）；6.65（dd，1H， $J_1=8\text{ Hz}$ ， $J_2=2, 4\text{ Hz}$ ）；2.58（t，2H， $J=7.6\text{ Hz}$ ）；1.67（s，2H， $J=7.6\text{ Hz}$ ）；0.98（t，3H， $J=7.2\text{ Hz}$ ）。

30

【0128】

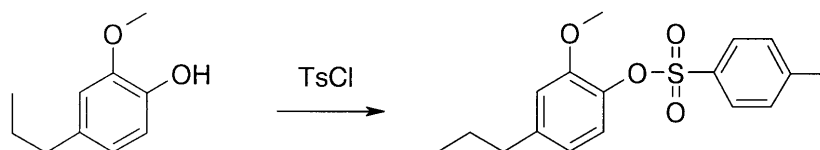
別法として、実施例 5 の化合物は、実施例 3 の工程 f）および g）と同じプロトコールを用いて、2－メトキシ－4－プロピルフェノールの代わりに2－（ベンジルオキシ）－4－プロピルフェノールから出発して合成し得る：

2－（ベンジルオキシ）－4－プロピルフェノールの合成：

a）4－メチルベンゼンスルホン酸 2－メトキシ－4－プロピルフェニル

【0129】

【化31】



40

【0130】

アセトニトリル（ 20 mL ）中、2－メトキシ－4－プロピルフェノール（ 10.0 mmol ； 1.6 mL ）、 NaI （ 1.0 mmol ； 150 mg ）、および K_2CO_3 （ 11.0 mmol ； 1.52 g ）からなる溶液に、アルゴン下、塩化トシル（ 10.5 mmol ）

50

；2.0 g）を加えた。反応混合物を70℃で36時間攪拌し、次いで、NaOH（0.1 N；3 mL）で反応停止させ、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。併合した有機相を飽和NaHCO₃溶液（5 mL）で洗い、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮した。粗製物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（勾配シクロヘキサン／ジクロロメタン）に付して所望の化合物を澄明な油（2.13 g；6.6 mmol；66%）として得た。

【0131】

MS (ES) m/e 321 (M+H)⁺

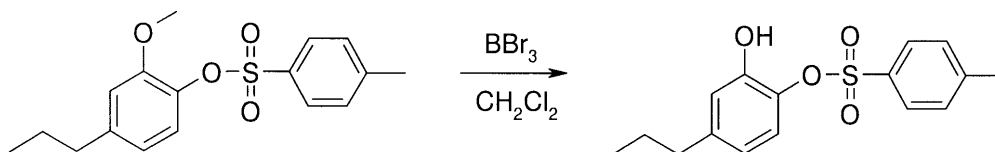
NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7.77 (d, 2H, J=8.2 Hz) ; 7.31 (d, 2H, J=8.0 Hz) ; 7.03 (d, 1H, J=8.2 Hz) ; 6.70 (m, 2H) ; 3.57 (s, 3H) ; 2.54 (t, 2H, J=7.7 Hz) ; 2.46 (s, 3H) ; 1.63 (se, 2H, J=7.6 Hz) ; 0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz) .

10

b) 4-メチルベンゼンスルホン酸2-ヒドロキシ-4-プロピルフェニル

【0132】

【化32】



20

【0133】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-メチルベンゼンスルホン酸2-メトキシ-4-プロピルフェニル（64 mg；0.2 mmol）に置き換えた以外は、実施例1（b）の手順に従い、標題化合物（40 mg；65%）をシリカゲル・クロマトグラフィー（勾配シクロヘキサン／ジクロロメタン）により精製して、澄明な油として調製した。

【0134】

MS (ES) m/e 305 (M-H)⁻

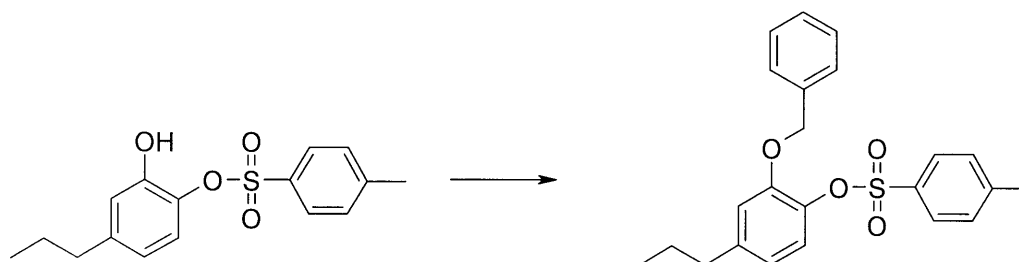
30

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7.80 (d, 2H, J=8.3 Hz) ; 7.37 (d, 2H, J=8.1 Hz) ; 6.85 (s, 1H) ; 6.71 (d, 1H, J=8.3 Hz) ; 6.60 (d, 1H, J=8.3 Hz) ; 6.11 (s, 1H) ; 2.53 (t, 2H, J=7.6 Hz) ; 2.50 (s, 3H) ; 1.63 (se, 2H, J=7.5 Hz) ; 0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz) .

c) 4-メチルベンゼンスルホン酸2-(ベンジルオキシ)-4-プロピルフェニル

【0135】

【化33】



40

【0136】

アセトン（0.2 mL）中、4-メチルベンゼンスルホン酸2-ヒドロキシ-4-プロピルフェニル（0.11 mmol；33 mg）の溶液に、アルゴン下、K₂CO₃（0.1

50

3 mmol ; 18 mg)、NaI (0.02 mmol ; 3 mg)、および臭化ベンジル (0.12 mmol ; 0.015 mL) を加えた。反応液を 40 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl (3 mL) で加水分解し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。併合した有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) で洗い、MgSO₄ で乾燥、濃縮した。残渣を分取用 TLC (ジクロロメタン) で精製し、標題化合物を澄明な油 (28 mg ; 0.07 mmol ; 64 %) として得た。

【0137】

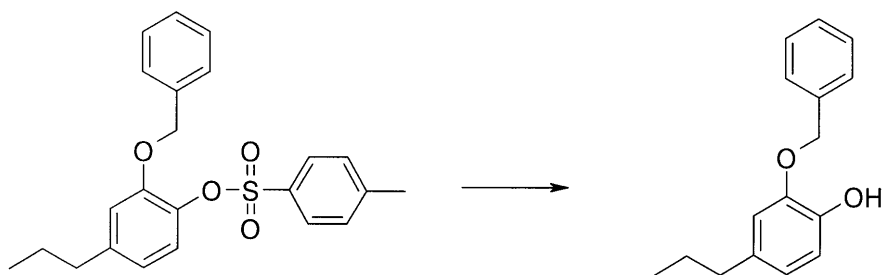
MS (ES) m/e 397 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz) ; 7.34 (m, 5H) ; 7.12 (d, 3H, J = 8.3 Hz) ; 6.74 (s, 2H) ; 4.88 (s, 2H) ; 2.54 (t, 2H, J = 7.6 Hz) ; 2.39 (s, 3H) ; 1.61 (se, 2H, J = 7.4 Hz) ; 0.92 (t, 3H, J = 7.3 Hz) .

d) 2-(ベンジルオキシ)-4-プロピルフェノール

【0138】

【化34】



【0139】

エタノール (0.2 mL) と水 (0.1 mL) の混合物中、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(ベンジルオキシ)-4-プロピルフェニル (0.07 mmol ; 28 mg) の溶液に、アルゴン下、KOH (0.09 mmol ; 5 mg) を加えた。反応液を 1 時間還流し、次いで飽和 NH₄Cl (3 mL) で加水分解し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。併合した有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) で洗い、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC (シクロヘキサン/ジクロロメタン) により精製し、標題化合物を澄明な油 (16 mg ; 0.06 mmol ; 86 %) として得た。

【0140】

MS (ES) m/e 243 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7.41 (m, 5H) ; 6.87 (d, 1H, J = 8.0 Hz) ; 6.79 (s, 1H) ; 6.71 (d, 1H, J = 8.0 Hz) ; 5.51 (s, 1H) ; 5.11 (s, 2H) ; 2.53 (t, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.61 (se, 2H, J = 7.5 Hz) ; 0.94 (t, 3H, J = 7.3 Hz) .

【0141】

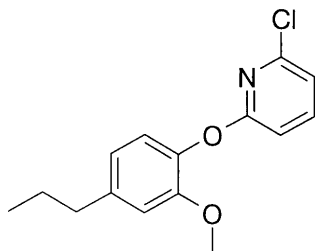
実施例 6

2-[(6-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

a) 2-クロロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン

【0142】

【化 3 5】



【0143】

10

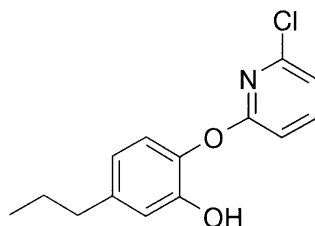
2,6-ジフルオロピリジンを経た2,6-ジクロロピリジン(296mg、2mmol)に置き換えた以外は、実施例5(a)の手順に従い、標題化合物(450mg; 81%)をシリカゲル・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/酢酸エチル)による精製を経て、澄明な油として調製した。

MS (ES) m/e 278 (M+H)⁺

b) 2-[(6-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

【0144】

【化 3 6】



20

【0145】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2-クロロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン(450mg、1.62mmol)に置き換えた以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(148mg; 35%)をシリカゲル・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/酢酸エチル)による精製を経て、白色固体として調製した。

30

【0146】

MS (ES) m/e 264 (M+H)⁺

NMR ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 7.70 (t, 1H, J=8.0Hz); 7.06 (d, 1H, J=7.7Hz); 6.93 (d, 1H, J=8.1Hz); 6.78 (s, 1H); 6.69 (m, 2H); 2.53 (t, 2H, J=7.8Hz); 1.65 (se, 2H, J=7.6Hz); 0.95 (t, 3H, J=7.4Hz).

【0147】

実施例 7

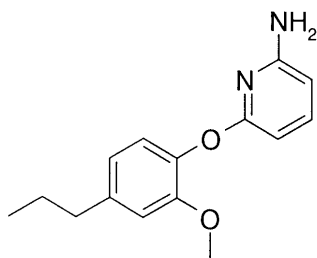
40

2-[(6-アミノピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

a) 6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-アミン

【0148】

【化 3 7】



10

【0 1 4 9】

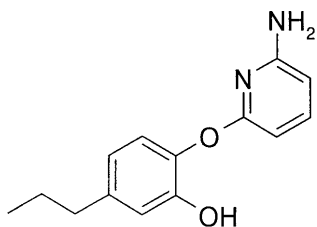
2,6-ジフルオロピリジンを2-アミノ-6-ブロモピリジン(173mg、1mmol)に置き換えた以外は、実施例5(a)の手順に従い、標題化合物(125mg; 48%)をシリカゲル・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)による精製を経て、澄明な油として調製した。

MS (ES) m/e 259 (M+H)⁺

b) 2-[(6-アミノピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

【0 1 5 0】

【化 3 8】



20

【0 1 5 1】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-アミン(125mg、0.48mmol)に置き換えた以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(5mg; 4%)を分取用TLC(シクロヘキサン/ジクロロメタン)による精製を経て、澄明な油として調製した。

30

【0 1 5 2】

MS (ES) m/e 245 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.45 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.02 (d, 1H, J=8.1Hz); 6.90 (s, 1H); 6.70 (d, 1H, J=8.0Hz); 6.27 (d, 1H, J=7.8Hz); 6.22 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.45 (br, 2H); 2.55 (t, 2H, J=7.6Hz); 1.66 (se, 2H, J=7.6Hz); 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz).

40

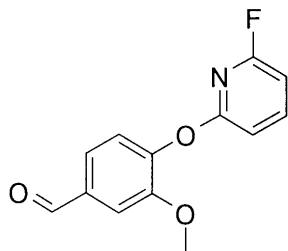
【0 1 5 3】

実施例 8

4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-ヒドロキシベンズアルデヒド
a) 4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド

【0 1 5 4】

【化 3 9】



【0155】

10

4-(2-(4-(4-(4-methoxy-3-(2-(4-fluorophenyl)oxy)benzylidene)phenyl)ethoxy)phenyl)-2-methoxyphenyl ether (304 mg; 2 mmol) に置き換えた以外は、実施例 4 (a) の手順に従い、標題化合物 (220 mg; 44%) をシリカゲル・クロマトグラフィー (勾配シクロヘキサン/酢酸エチル) による精製を経て、白色固体として調製した。

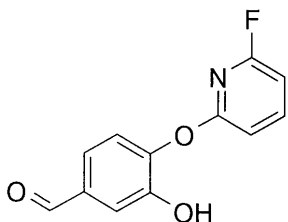
MS (ES) m/e 248 (M+H)⁺

b) 4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-ヒドロキシベンズアルデヒド

【0156】

【化 4 0】

20



【0157】

2-フルオロ-6-(2-(4-(4-(4-methoxy-3-(2-(4-fluorophenyl)oxy)benzylidene)phenyl)ethoxy)phenyl)-2-methoxyphenyl ether (220 mg, 0.89 mmol) に置き換えた以外は、実施例 5 (b) の手順に従い、標題化合物 (10 mg; 7%) を分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル) による精製を経て、白色固体として調製した。

30

MS (ES) m/e 234 (M+H)⁺

NMR ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 9.95 (s, 1H); 7.88 (q, 1H, J₁ = 8.0 Hz); 7.59 (d, 1H, J = 2.0 Hz); 7.49 (dd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.0 Hz); 7.29 (da, 2H, J = 8.0 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 7.6 Hz); 6.75 (dd, 1H, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz).

【0158】

40

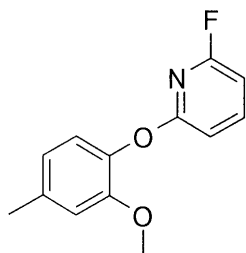
実施例 9

2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-メチルフェノール

a) 2-フルオロ-6-(2-(4-(4-(4-methoxy-3-(2-(4-fluorophenyl)oxy)benzylidene)phenyl)ethoxy)phenyl)-2-methoxyphenyl ether

【0159】

【化 4 1】



【0160】

10

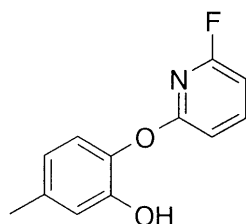
4-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノールを2-メトキシ-4-メチルフェノール(0.25 mL; 2 mmol)に置き換えた以外は、実施例4(a)の手順に従い、標題化合物(457 mg; 97%)をシリカゲル・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)による精製を経て、白色固体として調製した。

MS (ES) m/e 234 (M+H)⁺

b) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-メチルフェノール

【0161】

【化 4 2】



20

【0162】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)ピリジン(457 mg、1.93 mmol)に置き換えた以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(71 mg; 16%)をジエチルエーテルでの洗浄後に、白色固体として調製した。

30

【0163】

MS (ES) m/e 220 (M+H)⁺

NMR ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 7.81 (q, 1H, J₁ = 8.0 Hz); 6.79 (m, 2H); 6.63 (m, 3H); 2.28 (s, 3H).

【0164】

実施例10

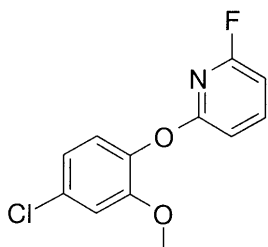
4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-4'-メチルビフェニル-3-オール

a) 2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン

40

【0165】

【化 4 3】



50

【0166】

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノールを2-メトキシ-4-クロロフェノール(0.24 mL; 2 mmol)に置き換えた以外は、実施例4(a)の手順に従い、標題化合物(423 mg; 84%)をシリカゲル・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)による精製を経て、白色固体として調製した。

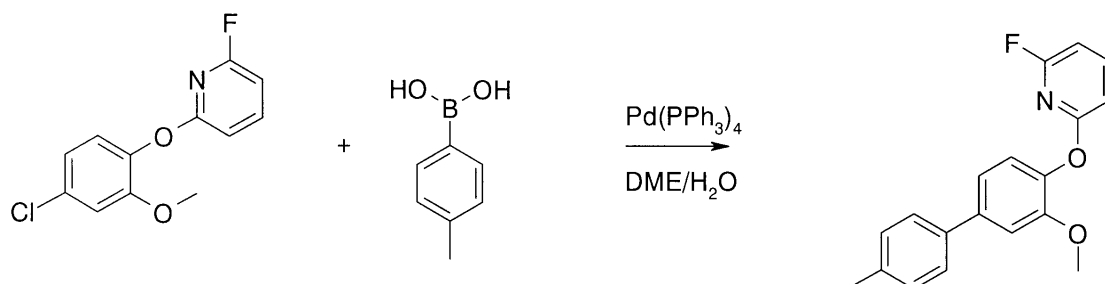
MS (ES) m/e 254 (M+H)⁺

b) 2-フルオロ-6-[(3-メトキシ-4'-メチルビフェニル-4-イル)オキシ]ピリジン

【0167】

【化44】

10



【0168】

脱気DME/水混合物(1.5/0.5 mL)中、2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン(0.53 mmol; 135 mg)および4-メチルフェニルホウ酸(0.94 mmol; 127 mg)からなる溶液に、アルゴン下、K₂CO₃(2.0 mmol; 276 mg)を加え、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.07 mmol; 47 mg)を加えた。反応液を105℃で48時間攪拌した。濃縮後、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)により精製して、所望の産物を残りの出発原料と共に得た(160 mg; 0.53 mmol; 100%最大)。

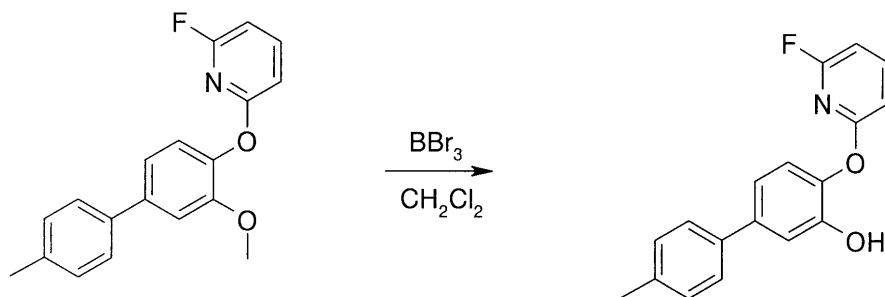
MS (ES) m/e 310 (M+H)⁺

c) 4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-4'-メチルビフェニル-3-オール

【0169】

【化45】

30



40

【0170】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2-フルオロ-6-[(3-メトキシ-4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]ピリジン(160 mg, 0.53 mmol)に置き換えた以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(37 mg; 24%)を分取用TLC(ジクロロメタン)による精製を経て、白色固体として調製した。

【0171】

MS (ES) m/e 296 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (q, 1H, J = 8.0 Hz); 7.

50

5.0 (d, 2H, $J=8.1$ Hz); 7.32 (d, 1H, $J=1.6$ Hz); 7.27 (d, 2H, $J=8.0$ Hz); 7.17 (m, 2H); 6.84 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 6.68 (dd, 1H, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=2.2$ Hz); 6.33 (sb, 1H); 2.42 (s, 3H).

【0172】

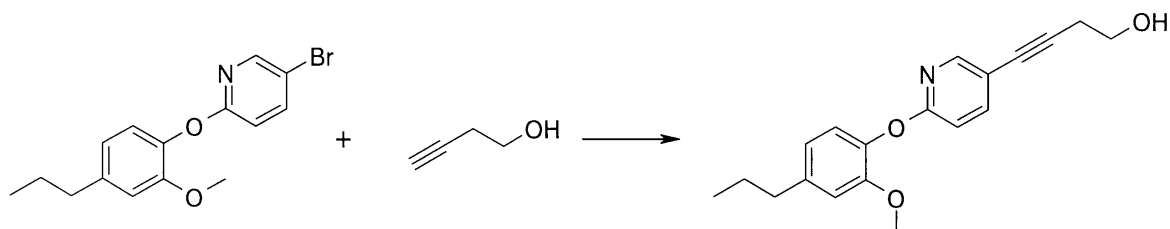
実施例 11

2- { [5- (4-ブロモブト-1-イン-1-イル) ピリジン-2-イル] オキシ} -5-プロピルフェノール

a) 4- [6- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン-3-イル] ブト-3-イン-1-オール

【0173】

【化46】



【0174】

脱気DME (1 mL) 中、5-ブロモ-2- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン (0.19 mmol; 60 mg) の溶液に、アルゴン下、3-ブチン-1-オール (0.47 mmol; 33 mg)、Pd/C (0.02 mmol; 42 mg)、CuI (0.04 mmol; 7.6 mg)、 K_2CO_3 (0.47 mmol; 64 mg)、およびトリフェニルホスフィン (0.08 mmol; 21 mg) を加えた。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、次いで、セライト上で濾過し、エーテル (3 mL)、次いで酢酸エチル (3 mL) で洗った。併合した有機相を飽和 NH_4Cl (3 mL) で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC (ジクロロメタン/酢酸エチル) により精製し、所望の化合物を澄明な油 (25 mg; 0.08 mmol; 42%) として得た。

【0175】

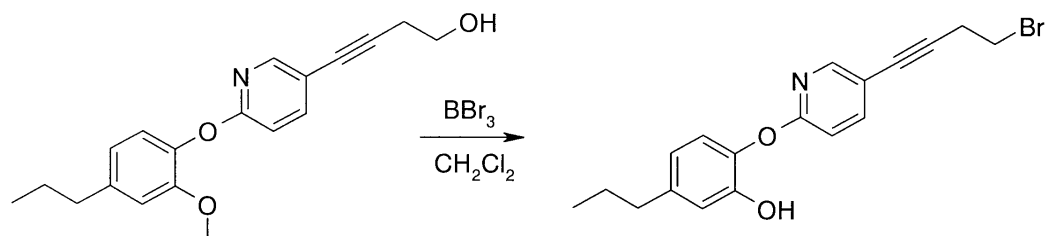
MS (ES) m/e 312 ($M+H$)⁺

^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.21 (d, 1H, $J=1.8$ Hz); 7.67 (dd, 1H, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=2.3$ Hz); 7.04 (d, 1H, $J=7.9$ Hz); 6.82 (m, 3H); 3.81 (t, 2H, $J=6.3$ Hz); 3.75 (s, 3H); 2.68 (t, 2H, $J=6.3$ Hz); 2.60 (t, 2H, $J=7.8$ Hz); 2.07 (sb, 1H); 1.69 (se, 2H, $J=7.6$ Hz); 0.98 (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

b) 2- { [5- (4-ブロモブト-1-イン-1-イル) ピリジン-2-イル] オキシ} -5-プロピルフェノール

【0176】

【化47】



10

20

30

40

50

【0177】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを4-[6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル]ブト-3-イン-1-オール(25mg、0.08mmol)に置き換えた以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(6mg; 21%)を分取用TLC(ジクロロメタン)による精製を経て、澄明な油として調製した。

【0178】

MS(ES) m/e 361 (M+H)⁺

NMR¹H(CDC1₃) δ(ppm): 8.24(s, 1H); 7.75(d, 1H, J=8.5Hz); 7.01(d, 1H, J=8.2Hz); 6.93(m, 2H); 6.74(d, 1H, J=8.1Hz); 3.54(t, 2H, J=7.2Hz); 2.99(t, 2H, J=7.2Hz); 2.56(t, 2H, J=7.8Hz); 1.66(se, 2H, J=7.6Hz); 0.96(t, 3H, J=7.4Hz).

10

【0179】

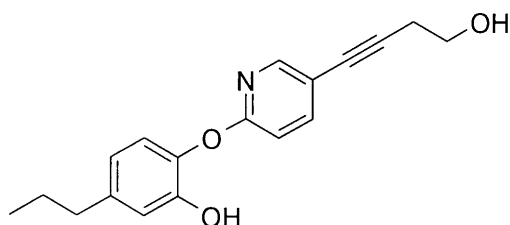
実施例12

2-{[5-(4-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)ピリジン-2-イル]オキシ}-5-プロピルフェノール

【0180】

【化48】

20



【0181】

標題化合物(1mg; 4%)は、実施例11(b)から、分取用TLC(ジクロロメタン)により精製して、白色固体として単離した。

30

MS(ES) m/e 298 (M+H)⁺

NMR¹H(CDC1₃) δ(ppm): 8.25(s, 1H); 7.75(d, 1H, J=8.4Hz); 7.02(d, 1H, J=8.5Hz); 6.93(m, 2H); 6.74(d, 1H, J=8.0Hz); 3.84(t, 2H, J=6.2Hz); 2.71(t, 2H, J=6.2Hz); 2.56(t, 2H, J=7.9Hz); 1.66(se, 2H, J=7.6Hz); 0.96(t, 3H, J=7.4Hz).

【0182】

実施例13

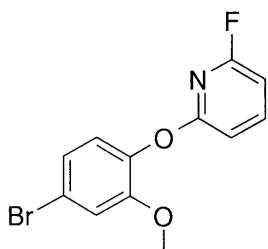
2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-イソブチルフェノール

a) 2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン

40

【0183】

【化49】



50

【0184】

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノールを2-メトキシ-4-プロモフェノール(406mg; 2mmol)に置き換えた以外は、実施例4(a)の手順に従い、標題化合物(540mg; 90%)をシリカゲル・クロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)による精製を経て、澄明な油として調製した。

【0185】

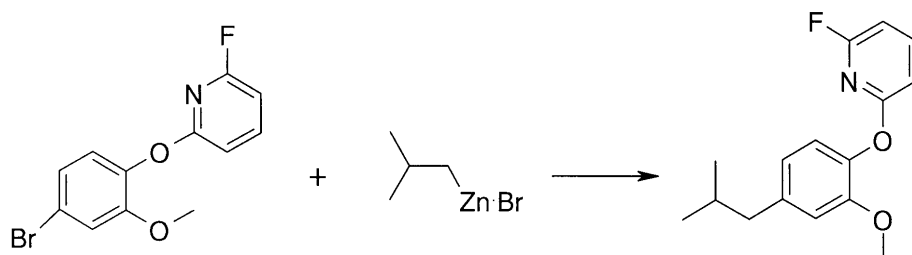
MS(ES) m/e 299 (M+H)⁺

¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.79(q, 1H, J=8.0Hz); 7.16(m, 2H); 7.06(d, 1H, J=9.0Hz); 6.80(d, 1H, J=8.0Hz); 6.62(d, 1H, J=7.8Hz); 3.81(s, 3H).

b) 2-フルオロ-6-(4-イソブチル-2-メトキシフェノキシ)ピリジン

【0186】

【化50】



【0187】

無水脱気ジオキサン(2mL)中、Pd(PPh₃)₄(0.025mmol; 17mg)の懸濁液に、アルゴン下、遮光下、2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン(0.51mmol; 151mg)を加え、次いで、臭化イソブチル亜鉛(1.0mmol; 2.0mL)を加えた。反応液を105℃に24時間加熱した。次いで、この混合物を水(3mL)で加水分解し、酢酸エチル(3×3mL)で抽出した。併合した有機相をMgSO₄で乾燥し、減圧下に濃縮した。次いで、粗製物を分取用クロマトグラフィー(シクロヘキサン/ジクロロメタン)により精製し、所望の産物(28mg; 0.10mmol; 20%)を澄明な油として得た。

【0188】

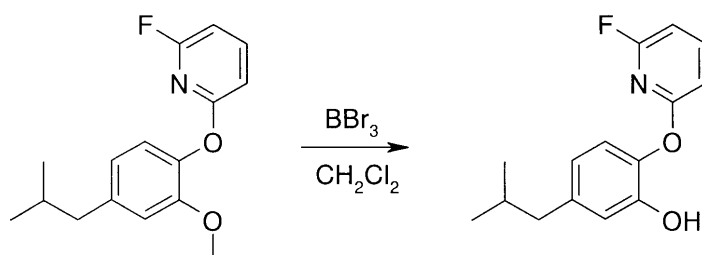
MS(ES) m/e 276 (M+H)⁺

¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.71(q, 1H, J=8.0Hz); 7.04(d, 1H, J=7.9Hz); 6.78(m, 2H); 6.68(d, 1H, J=7.3Hz); 6.56(d, 1H, J=7.8Hz); 3.77(s, 3H); 2.50(d, 2H, J=7.2Hz); 1.90(se, 1H, J=6.7Hz); 0.96(d, 6H, J=6.6Hz).

c) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-イソブチルフェノール

【0189】

【化51】



【0190】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2-フルオ

10

20

30

40

50

ロー 6 - (4 - イソブチル - 2 - メトキシフェノキシ) ピリジン (25 mg、0.1 mmol) に置き換えた以外は、実施例 5 (b) の手順に従い、標題化合物 (18 mg; 69%) を精製することなしに、澄明な油として調製した。

【0191】

MS (ES) m/e 262 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (q, 1H, J = 8.0 Hz); 7.02 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 6.89 (s, 1H); 6.77 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 6.72 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 6.66 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 2.46 (d, 2H, J = 7.2 Hz); 1.88 (se, 1H, J = 6.7 Hz); 0.94 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

10

【0192】

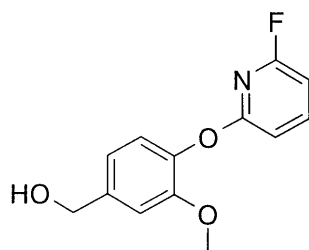
実施例 14

2 - [(6 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ] - 5 - (ヒドロキシメチル) フェノール

a) {4 - [(6 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル} メタノール

【0193】

【化 5 2】



20

【0194】

4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシフェノールを 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシフェノール (308 mg; 2 mmol) に置き換えた以外は、実施例 4 (a) の手順に従い、標題化合物 (200 mg; 40%) をシリカゲル・クロマトグラフィー (勾配シクロヘキサン/酢酸エチル) による精製を経て、澄明な油として調製した。

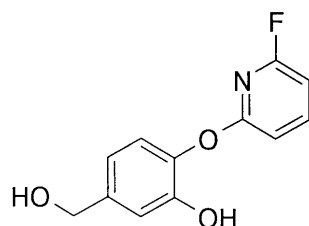
30

MS (ES) m/e 250 (M+H)⁺

b) 2 - [(6 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ] - 5 - (ヒドロキシメチル) フェノール

【0195】

【化 5 3】



40

【0196】

2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - 4 - プロピルフェノキシ) ピリジンを {4 - [(6 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル} メタノール (104 mg、0.42 mmol) に置き換えた以外は、実施例 5 (b) の手順に従い、標題化合物 (98 mg; 98%) をジエチルエーテルでの洗浄後に、白色固体として調製した。

50

【0197】

MS (ES) m/e 236 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (q, 1H, J=8.0 Hz); 7.11 (s, 1H); 7.08 (d, 1H, J=8.3 Hz); 6.95 (d, 1H, J=8.3 Hz); 6.83 (d, 1H, J=7.9 Hz); 6.68 (d, 1H, J=7.9 Hz); 4.46 (s, 2H).

【0198】

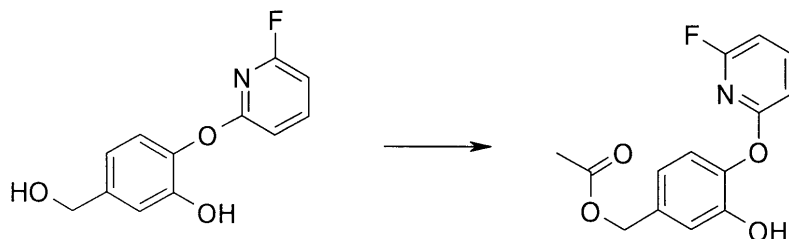
実施例15

酢酸4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-ヒドロキシベンジル

【0199】

【化54】

10



【0200】

無水DMF (0.8 mL) 中、2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール (0.42 mmol; 104 mg) の溶液に、アルゴン下、K₂CO₃ (0.5 mmol; 68 mg)、DMAP (0.08 mmol; 12 mg)、および無水酢酸 (0.41 mmol; 0.04 mL) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (4 mL) で希釈した後、有機相を飽和NaHCO₃ (3×3 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、減圧濃縮し、分取用TLC (ジクロロメタン) により精製して、標題化合物 (3 mg; 0.01 mmol; 3%) を澄明油として得た。

20

【0201】

MS (ES) m/e 278 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.82 (q, 1H, J=8.0 Hz); 7.56 (m, 3H); 6.82 (d, 1H, J=6.9 Hz); 6.68 (dd, 1H, J₁=7.8 Hz, J₂=2.6 Hz); 5.16 (s, 2H); 2.17 (s, 3H).

30

【0202】

実施例16

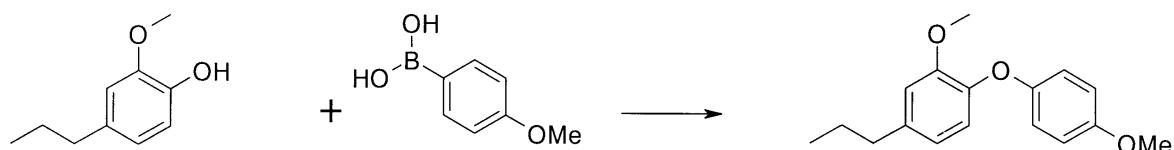
2-(4-メトキシフェノキシ)-5-プロピルフェノール

a) 2-メトキシ-1-(4-メトキシフェノキシ)-4-プロピルベンゼン

【0203】

【化55】

40



【0204】

ジクロロメタン (3 mL) 中、2-メトキシ-4-プロピルフェノール (0.625 mmol; 100 μ l)、酢酸銅 (II) (0.625 mmol; 114 mg)、4-メトキシフェニルホウ酸 (1.25 mmol; 190 mg)、トリエチルアミン (3.12 mmol; 0.43 mL)、一部破碎したモレキュラーシーブ 4 Å からなる混合物を室温空气中

50

、24時間攪拌した。残渣をセライト上クロロホルムで濾過する。有機相を飽和 NH_4Cl 、飽和 NaHCO_3 および食塩水で洗う。乾燥(MgSO_4)、濃縮、シリカゲル上の分取用TLC(酢酸エチル/シクロヘキサン; 20/80)で精製した後、標題化合物(70mg; 0.26mmol; 41%)を無色油として収集する。

【0205】

MS (ES) 273 $[\text{M}+1]^+$ and 295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

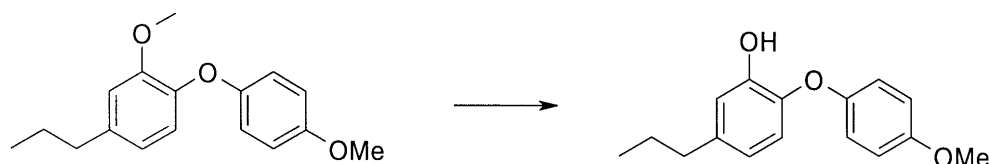
NMR ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 6.94 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$); 6.85 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$); 6.82 (s, 1H); 6.80 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$); 6.70 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$); 3.87 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 2.58 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$); 1.67 (se, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 0.98 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

10

b) 2-(4-メトキシフェノキシ)-5-プロピルフェノール

【0206】

【化56】



20

【0207】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンと2-メトキシ-1-(4-メトキシフェノキシ)-4-プロピルベンゼン(0.18mmol; 50mg)に置き換え、三臭化ホウ素4当量(0.735mmol; 735 μl)を加えたこと以外は、実施例5(b)の手順に従い調製し、標題化合物をシリカゲル上の分取TLC(酢酸エチル/シクロヘキサン; 20/80)による精製後に、32%の収率(0.06mmol; 15mg)で取得した。

【0208】

MS (ES) 257 $[\text{M}-1]^-$

NMR ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 6.99 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$); 6.89 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$); 6.87 (s, 1H); 6.72 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$); 6.63 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$); 5.57 (s br, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.54 (t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$); 1.64 (se, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 0.96 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$). NOEが δ 3.82および6.89ppm間に観察される。

30

【0209】

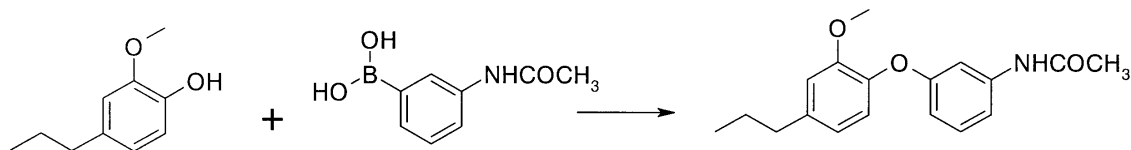
実施例17

N-[3-(2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ)フェニル]アセトアミド

a) N-[3-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)フェニル]アセトアミド

【0210】

【化57】



40

【0211】

4-メトキシフェニルホウ酸を3-アセトアミドフェニルホウ酸(1.25mmol; 224mg)に置き換えた以外は、実施例16(a)の手順に従い、標題化合物(0.0

50

6 mmol ; 18 mg) をシリカゲル上の分取用 T L C (酢酸エチル/シクロヘキサン ; 70/30) による精製を経て 10 % の収率で調製した。

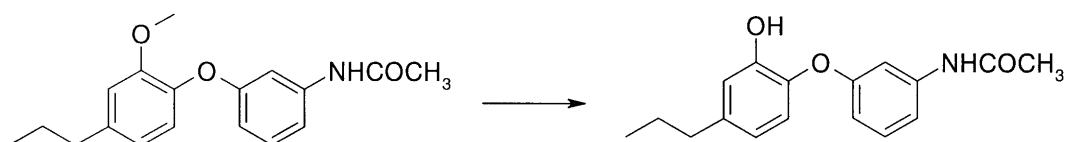
【0212】

NMR ^1H (CDCl₃) δ (ppm) : 7.28–7.16 (m, 3H) ; 7.05 (s, 1H) ; 6.92 (d, 1H, J=8.0 Hz) ; 6.83 (s, 1H) ; 6.76 (d, 1H, J=7.9 Hz) ; 6.68 (d, 1H, J=7.4 Hz) ; 3.82 (s, 3H) ; 2.60 (t, 2H, J=7.4 Hz) ; 2.15 (s, 3H) ; 1.68 (t, 3H, J=7.4 Hz) .

b) N- [3- (2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ) フェニル] アセトアミド

【0213】

【化58】



【0214】

2-フルオロ-6- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジンを N- [3- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) フェニル] アセトアミド (0.06 mmol ; 17 mg) に置き換えた以外は、実施例 5 (b) の手順に従い、標題化合物 (0.03 mmol ; 9 mg) をシリカゲル上の分取用 T L C (酢酸エチル/シクロヘキサン ; 70/30) により精製して、56 % 収率で調製した。

【0215】

MS (ES) 286 [M+1]⁺ 及び 308 [M+Na]⁺

NMR ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9.90 (s, 1H) ; 9.37 (s, 1H) ; 7.28–7.19 (m, 3H) ; 6.86 (d, 1H, J=8.1 Hz) ; 6.79 (s, 1H) ; 6.64 (d, 1H, J=8.1 Hz) ; 6.52 (d, 1H, J=7.9 Hz) ; 2.00 (s, 3H) ; 1.59 (se, 2H, J=7.5 Hz) ; 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz) .

【0216】

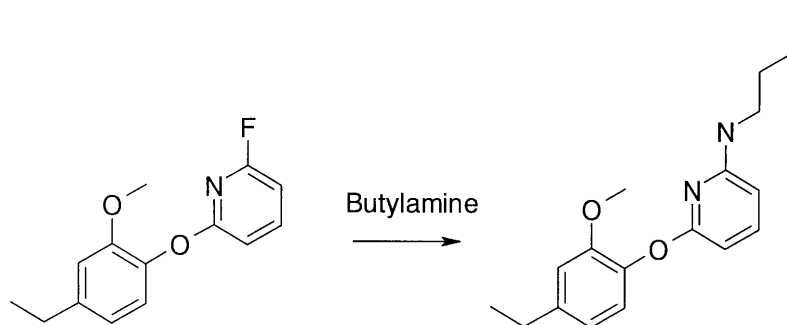
実施例 18

2- { [6- (ブチルアミノ) ピリジン-2-イル] オキシ} -5-エチルフェノール

a) N-ブチル-6- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) ピリジン-2-アミン

【0217】

【化59】



【0218】

アルゴン下、2- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -6-フルオロピリジン (94 mg ; 0.32 mmol) にブチルアミン (0.5 mL) を加えた。反応液を 80 °C に

10

20

30

40

50

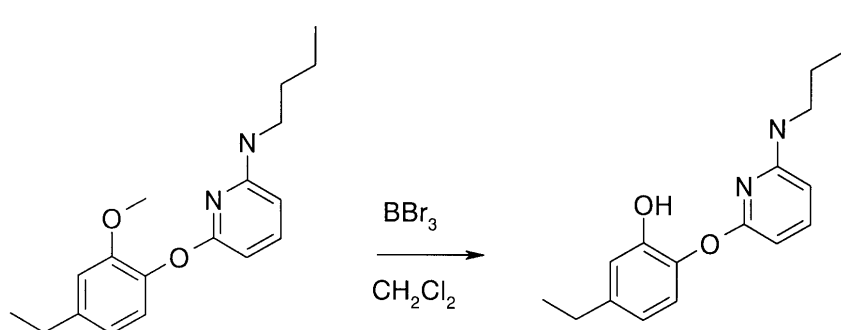
18時間加熱した。この混合物を減圧濃縮した。飽和 NaHCO_3 (10 mL) で反応停止した後、ジクロロメタン (3×5 mL) 抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、標題化合物を淡褐色油として得、これをさらに精製することなく使用した (87 mg; 0.29 mmol; 89%)。

MS (ES) m/e 301 (M+H)⁺

b) 2- { [6- (ブチルアミノ) ピリジン-2-イル] オキシ} -5-エチルフェノール

【0219】

【化60】



【0220】

6-クロロ-2- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン-3-アミンをN-ブチル-6-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ) ピリジン-2-アミン (87 mg; 0.29 mmol) に置き換えた以外は、実施例1 (b) の手順に従い、標題化合物 (36 mg; 43%) を分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; 8/2) による精製を経て、淡褐色油として入手した。

【0221】

MS (ES) m/e 287 (M+H)⁺

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.41 (t, 1H, $J=7.9$ Hz); 7.01 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); 6.91 (s, 1H); 6.69 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 6.17 (d, 1H, $J=7.8$ Hz); 6.06 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); 4.56 (sl, 1H); 3.18 (t, 2H, $J=7.0$ Hz); 2.61 (q, 2H, $J=7.5$ Hz); 1.55 (qt, 2H, $J=7.5$ Hz); 1.39 (se, 2H, $J=7.4$ Hz); 1.23 (t, 3H, $J=7.6$ Hz); 0.93 (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

【0222】

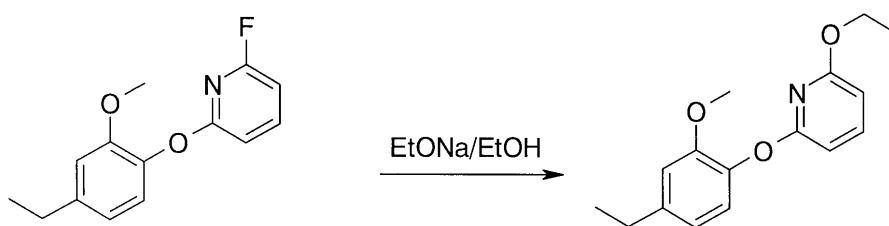
実施例19

2- [(6-エトキシピリジン-2-イル) オキシ] -5-エチルフェノール

a) 2-エトキシ-6- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) ピリジン

【0223】

【化61】



【0224】

エタノール (2 mL) 中、ナトリウム (55 mg; 2.39 mmol) の溶液に、アル

10

20

30

40

50

ゴン下、2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン(82mg; 0.33mmol)を加えた。反応液を80℃に16時間、次いで90℃に26時間加熱した。この混合物を減圧下に濃縮した。飽和NaHCO₃(10mL)で反応停止させた後、酢酸エチル(3×5mL)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して、所望の産物を淡褐色油(82mg; 0.30mmol; 90%)として得た;これをさらに精製することなく使用した。

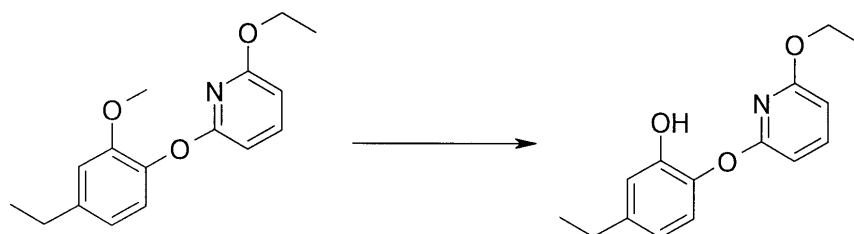
MS(ES) m/e 274 (M+H)⁺

b) 2-[(6-エトキシピリジン-2-イル)オキシ]-5-エチルフェノール

【0225】

【化62】

10



【0226】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-エトキシ-6-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)ピリジン(82mg; 0.30mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(31mg; 37%)を分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 8/2)による精製を経て、淡褐色油として入手した。

20

【0227】

MS(ES) m/e 260 (M+H)⁺

¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.56(t, 1H, J=7.6Hz); 7.01(d, 1H, J=8.2Hz); 6.91(d, 1H, J=1.8Hz); 6.70(dd, 1H, J₁=1.9Hz, J₂=8.2Hz); 6.46(d, 1H, J=5.1Hz); 6.43(d, 1H, J=4.8Hz); 4.22(q, 2H, J=7.0Hz); 2.61(q, 2H, J=7.6Hz); 1.33(t, 3H, J=7.1Hz); 1.23(t, 3H, J=7.0Hz).

30

【0228】

実施例20

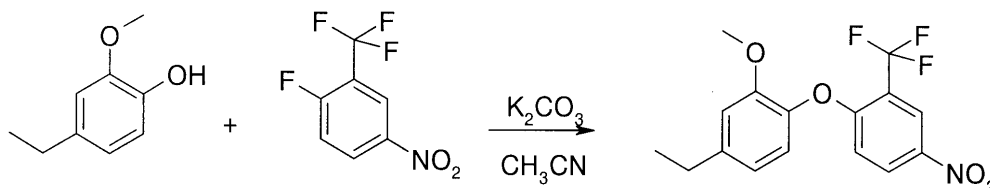
2-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5-エチルフェノール

a) 4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼン

【0229】

【化63】

40



【0230】

無水アセトニトリル(1mL)中、K₂CO₃(2mmol; 276mg)の懸濁液に、アルゴン下、2-メトキシ-4-エチルフェノール(0.285mL; 2mmol)を加え、次いで、1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(41

50

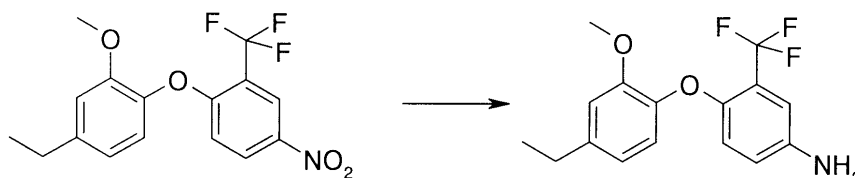
8 mg ; 2 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で一夜攪拌した。アルゴン下で濃縮し、NaOH (0.1 N ; 3 mL) で洗い、その混合物を酢酸エチル (2 × 3 mL) で抽出した。併合した有機相を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して標題化合物 (651 mg ; 95 %) を淡褐色油として得た ; これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 342 (M+H)⁺.

b) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

【0231】

【化64】



10

【0232】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼン (1.90 mmol ; 651 mg) をアルゴン下に無水 THF (8 mL) に溶かした。パラジウム/炭素 (0.095 mmol ; 20 mg) を加え、反応液に 2 回水素を流し、一夜攪拌放置した。反応混合物をセライト上で濾過し、メタノール (3 × 10 mL) ですすいだ。濃縮して淡褐色油 (579 mg ; 98 %) を得た ; さらに精製することなく使用した。

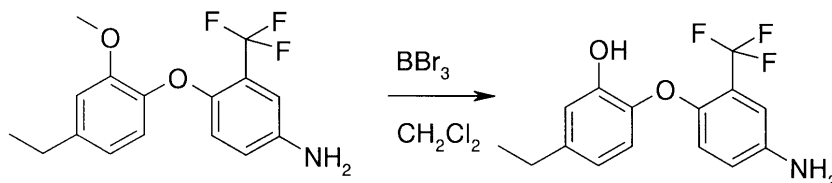
20

MS (ES) m/e 312 (M+H)⁺.

c) 2-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5-エチルフェノール

【0233】

【化65】



30

【0234】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (54 mg ; 0.170 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (24 mg ; 47 %) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール ; 98/2) による精製を経て、淡褐色固体として調製した。

40

【0235】

MS (ES) m/e 298 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 6.95 (d, 1H, J = 2.1 Hz) ; 6.88 (s, 1H) ; 6.81 (d, 1H, J = 8.7 Hz) ; 6.75 (dd, 1H, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 8.4 Hz) ; 6.70 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 6.64 (d, 1H, 8.0 Hz) ; 2.59 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.22 (t, 3H, 7.6 Hz) .

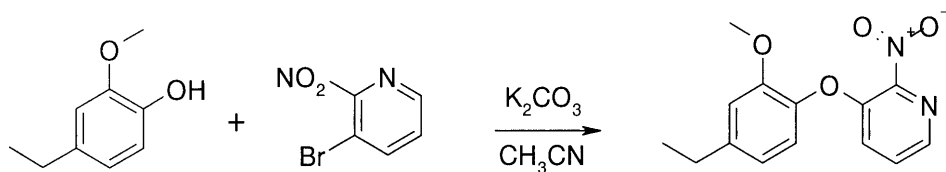
【0236】

実施例 2 1

2-[(2-アミノピリジン-3-イル) オキシ] -5-エチルフェノール

50

a 1) 3-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロピリジン
 【0237】
 【化66】



10

【0238】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを3-ブロモ-2-ニトロピリジン(2 mmol; 406 mg)に置き換えた以外は、実施例20(a)の手順に従い、標題化合物(73 mg; 13%)をシリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/酢酸エチル)を経て調製した。

MS (ES) m/e 275 (M+H)⁺

【0239】

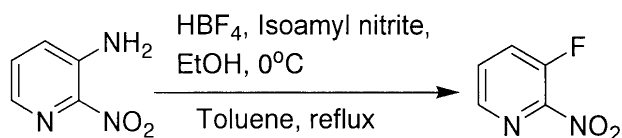
別法として、3-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロピリジンは、以下の手法に従って合成することができる：

a 2) 3-フルオロ-2-ニトロピリジン

20

【0240】

【化67】



【0241】

乾燥エタノール(20 ml)中、3-アミノ-2-ニトロピリジン(2.5 g; 17.9 mmol)の攪拌溶液に、10 mlのテトラフルオロホウ酸(48%/水)を加えた。反応混合物を0°Cに冷却し、亜硝酸イソアミル(2.6 g; 22.4 mmol)を0°Cで滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗った。濾取固形物を予め加熱した(150 mL)トルエンに攪拌しながら加え、反応混合物を24時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(200 ml)に取り込み、水、次いで食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、粗製の3-フルオロ-2-ニトロピリジンを得た。このものは、10%酢酸エチル/石油エーテルを溶出液とするシリカゲルのカラムで精製して、標題化合物1 g(39%)を黄色固体として得た。

30

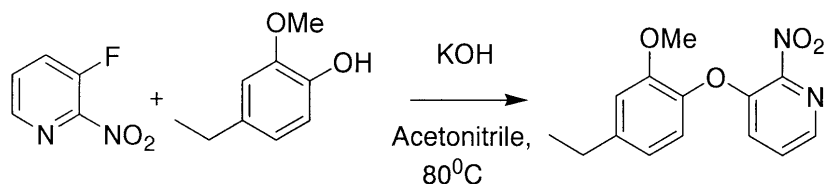
¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.45 (d, J = 4.24 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H)

40

a 3) 3-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロピリジン

【0242】

【化 6 8】



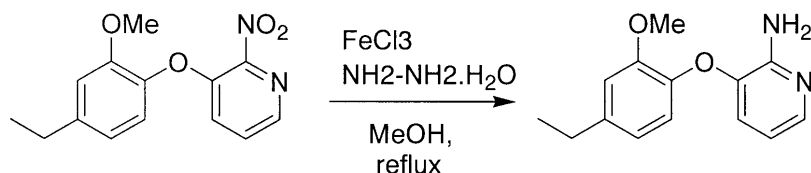
【0 2 4 3】

乾燥アセトニトリル (20 ml) 中、3-フルオロ-2-ニトロピリジン (1.6 g、0.01126 mol) の攪拌溶液に、乾燥アセトニトリル (10 ml) 中の4-エチル-2-メトキシフェノール (1.71 g、11.3 mmol) を加え、次いで、水酸化カリウム (0.696 g、12.4 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C に加熱し、2 時間維持した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチル (200 ml) に取り込んだ。有機層を水、次いで、食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して 2.6 g の粗製産物を得た；カラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / 石油エーテル) で精製して、標題化合物 1.75 g (56 %) を得た。

b) 3-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-2-アミン

【0 2 4 4】

【化 6 9】



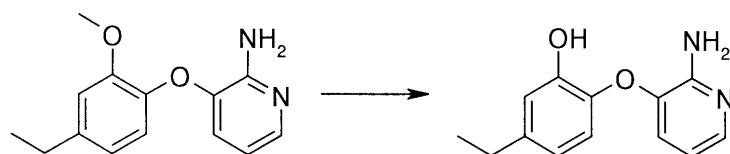
【0 2 4 5】

メタノール (30 ml) 中、3-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロピリジン (1.3 g、4.7 mmol) の攪拌溶液に、無水塩化第二鉄 (66 mg) および活性炭素 (66 mg) を加えた。得られる混合物を加熱還流し、ヒドラジン水和物 (80 %) (2 mL ; 39 mmol) を滴下した。反応液を還流条件下で 5 時間攪拌し、セライトで濾過した。減圧下に濾液を濃縮し、酢酸エチル (150 ml) に取り込んだ。有機相を水、次いで食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、標題化合物 1.11 g (100 % 収率) を得た。

c) 2-[(2-アミノピリジン-3-イル)オキシ]-5-エチルフェノール

【0 2 4 6】

【化 7 0】



【0 2 4 7】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 3-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-2-アミン (63 mg ; 0.26 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (13 mg ; 22 %) を分取用 TLC (ジクロロメタン / メタノール ; 9 / 1) により 2 回精製し、淡褐色油として入手した。

【0248】

MS (ES) m/e 231 (M+H)⁺

¹H NMR (MeOD) δ (ppm): 7.61 (m, 1H); 6.84 (m, 3H); 6.70 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.55 (m, 1H); 2.60 (q, 2H, J=7.5 Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz)

【0249】

実施例 22

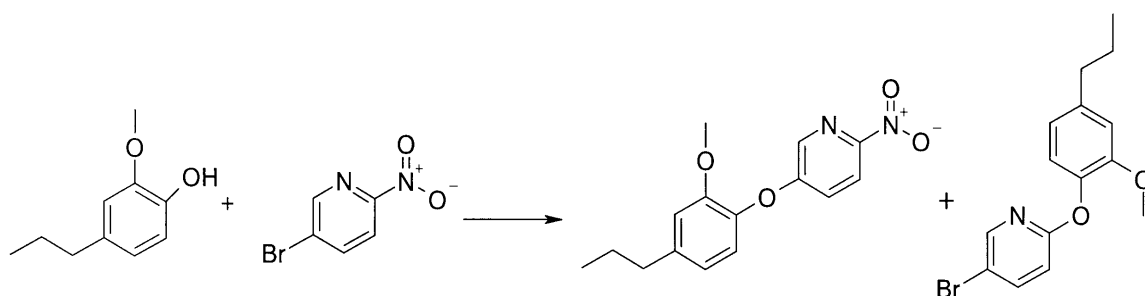
N-[5-(2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-イル]メタン
スルホンアミド

a) 5-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)-2-ニトロピリジン

10

【0250】

【化71】



20

【0251】

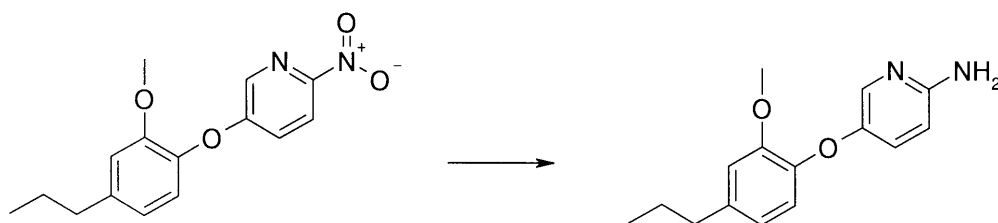
1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを5-ブロモ-2-ニトロピリジン(406 mg; 2 mmol)に置き換えた以外は、実施例20(a)の手順に従い、標題化合物(220 mg; 38%)をシリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)を経て、5-ブロモ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン(238 mg; 37%)と共に調製した。

MS (ES) m/e 289 (M+H)⁺

b) 5-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-アミン

【0252】

【化72】



30

【0253】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを5-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)-2-ニトロピリジン(144 mg; 0.5 mmol)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(130 mg; 100%)を精製せずに白色固体として調製した。

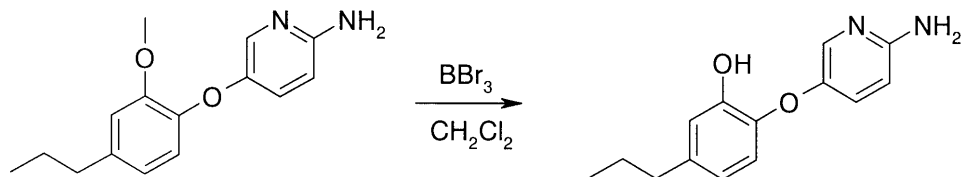
MS (ES) m/e 259 (M+H)⁺

c) 2-[(6-アミノピリジン-3-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

【0254】

40

【化 7 3】



【0 2 5 5】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 5-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-アミン (130 mg; 0.50 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (112 mg; 92%) を、ジエチルエーテルでの洗浄後に白色固体として調製した。

【0 2 5 6】

MS (ES) m/e 245 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.92 (s, 1H); 7.22 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$); 6.90 (s, 1H); 6.68 (q, 2H, $J=9.3\text{ Hz}$); 6.54 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$); 2.55 (t, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$); 1.66 (se, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$); 0.97 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$).

【0 2 5 7】

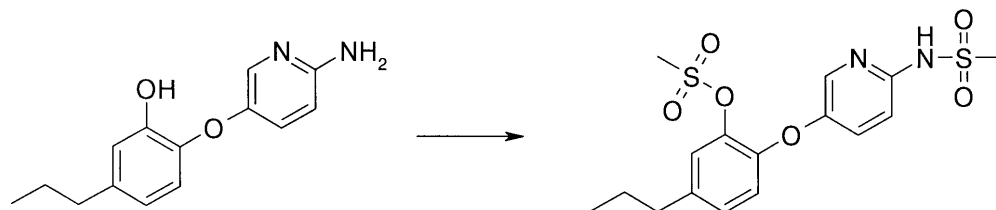
実施例 23

N-[5-(2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

a) メタンスルホン酸 2-({6-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-3-イル} オキシ) -5-プロピルフェニル

【0 2 5 8】

【化 7 4】



【0 2 5 9】

無水ジクロロメタン (0.5 mL) 中、2-[(6-アミノピリジン-3-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール (0.12 mmol; 30 mg) の溶液を -40°C に冷やし、これに、アルゴン下、ピリジン (0.13 mmol; 0.01 mL) および MsCl (0.12 mmol; 0.01 mL) を加えた。反応混合物は漸進的に室温まで昇温させながら一夜攪拌した。 NH_4Cl (1 mL) で反応停止させた後、酢酸エチル ($3 \times 3\text{ mL}$) で抽出し、併合した有機相を水 (3 mL) で洗い、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。粗製物を分取用 TLC (ジクロロメタン/酢酸エチル) により精製して、標題化合物 (37 mg; 0.09 mmol; 77%) を白色固体として得た。

【0 2 6 0】

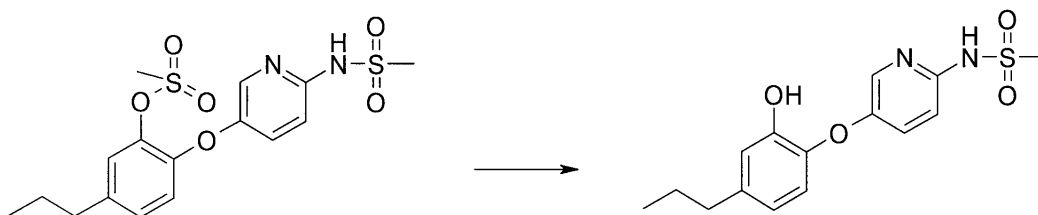
MS (ES) m/e 401 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (アセトン- d_6) δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 7.52 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$); 7.33 (s, 1H); 7.22 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 7.04 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$); 3.35 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 2.63 (m, 2H); 1.67 (m, 2H); 0.95 (m, 3H).

b) N-〔5-〔2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ〕ピリジン-2-イル〕メタンスルホンアミド

【0261】

【化75】



10

【0262】

水(0.5 mL)中、メタンスルホン酸2-〔6-〔(メチルスルホニル)アミノ〕ピリジン-3-イル〕オキシ〕-5-プロピルフェニル(0.09 mmol; 30 mg)の溶液に、アルゴン下、KOH(0.26 mmol; 15 mg)を加えた。反応混合物を4時間還流した。NH₄Cl(1 mL)で反応停止させた後、酢酸エチル(3×3 mL)で抽出し、併合した有機相を水(3 mL)で洗い、MgSO₄で乾燥、減圧濃縮して、標題化合物(37 mg; 0.09 mmol; 77%)を白色固体として得た。

【0263】

MS (ES) m/e 323 (M+H)⁺

¹H NMR (アセトン-d₆) δ (ppm): 7.99 (d, 1H, J=13.2 Hz); 7.31 (d, 1H, J=9.1 Hz); 7.16 (d, 1H, J=9.0 Hz); 6.94 (d, 1H, J=7.8 Hz); 6.89 (s, 1H); 6.73 (d, 1H, J=7.3 Hz); 3.24 (s, 3H); 2.80 (s, 3H); 2.54 (t, 2H, J=6.8 Hz); 1.64 (se, 2H, J=6.4 Hz); 0.95 (t, 3, J=6.3 Hz).

【0264】

実施例24

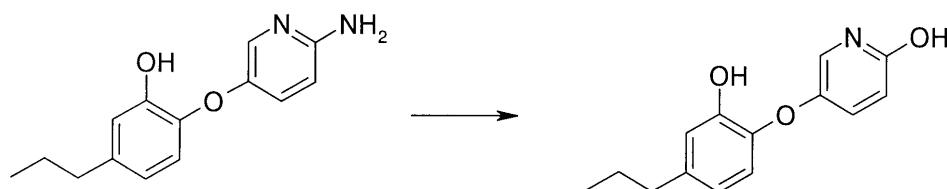
2-〔(6-エトキシピリジン-3-イル)オキシ〕-5-プロピルフェノール

30

a) 5-〔2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ〕ピリジン-2-オール

【0265】

【化76】



40

【0266】

アルゴン下、H₂SO₄(35%; 0.2 mL)中、2-〔(6-アミノピリジン-3-イル)オキシ〕-5-プロピルフェノール(0.20 mmol; 50 mg)の溶液を0℃に冷やし、これに、水(0.2 mL)中のNaNO₂(0.26 mmol; 18 mg)をゆっくり加えた。30分後に、水(1 mL)中のCuSO₄(3 mmol; 477 mg)を加え、次いでCu₂O(0.18 mmol; 26 mg)を加えた。30分後に、混合物を飽和NaHCO₃(1 mL)で中和し、酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。併合した有機相を水(3 mL)で洗い、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮した。分析サンプルは分取用TLCで入手し、標題化合物(5 mg; 0.02 mmol; 約20%)を白色固体として得た。

50

【0267】

MS (ES) m/e 246 (M+H)⁺

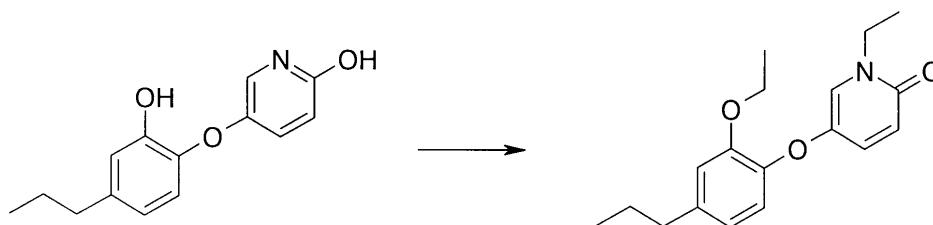
¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7.48 (dd, 1H, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 3.2 Hz); 7.01 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.80 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 6.76 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 6.63 (dd, 1H, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 2.0 Hz); 6.54 (d, 1H, J = 9.8 Hz); 2.48 (t, 2H, J = 7.8 Hz); 1.60 (se, 2H, J = 7.5 Hz); 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

b) 5-(2-エトキシ-4-プロピルフェノキシ)-1-エチルピリジン-2(1H)-オン

10

【0268】

【化77】



20

【0269】

無水DMF (0.5 mL) 中、5-(2-ヒドロキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-オール (0.08 mmol; 20 mg) の溶液をアルゴン下 0℃ に冷却し、これに LiOH (0.09 mmol; 2 mg) を加え、次いで EtBr (0.09 mmol; 0.007 mL) を加えた。この混合物を一夜で室温まで昇温させ、反応液を NaHCO₃ (1 mL) で中和し、酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。併合した有機相を水 (3 mL) で洗い、MgSO₄ で乾燥し、減圧下に濃縮して、標題化合物 (14 mg; 0.05 mmol; 58%) を褐色油として得た；これをそのまま使用した。

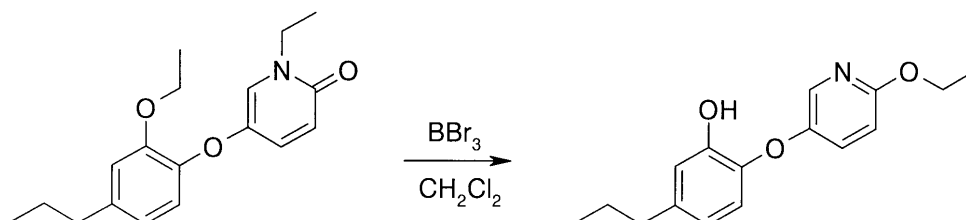
MS (ES) m/e 302 (M+H)⁺

c) 2-[(6-エトキシピリジン-3-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール

30

【0270】

【化78】



40

【0271】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 5-(2-エトキシ-4-プロピルフェノキシ)-1-エチルピリジン-2(1H)-オン (14 mg; 0.05 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (7 mg; 51%) を、分取用 TLC (ジクロロメタン/酢酸エチル) による精製を経て、白色固体として調製した。

【0272】

MS (ES) m/e 274 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (d, 1H, J = 6.8 Hz); 7.10 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz);

50

6. 63 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6. 58 (d, 1H, J=9.8 Hz); 3. 95 (q, 2H, J=7.1 Hz); 2. 51 (t, 2H, J=7.7 Hz); 1. 62 (se, 2H, J=7.8 Hz); 1. 34 (t, 3H, J=7.2 Hz); 0. 92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

【0273】

実施例 25

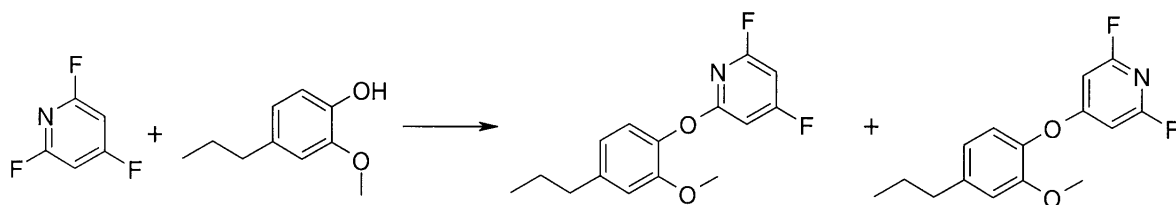
2-[(4,6-ジフルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール (25A) および 2-[(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール (25B)

a) 2,4-ジフルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンおよび 2,6-ジフルオロ-4-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン

10

【0274】

【化79】



20

【0275】

2,6-ジフルオロピリジンを2,4,6-トリフルオロピリジン (0.32 mL; 2 mmol) に置き換えた以外は、実施例 5 (a) の手順に従い、標題化合物 (265 mg; 47%) をシリカゲル・クロマトグラフィー (勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン) による精製を経て、澄明な油として調製した。

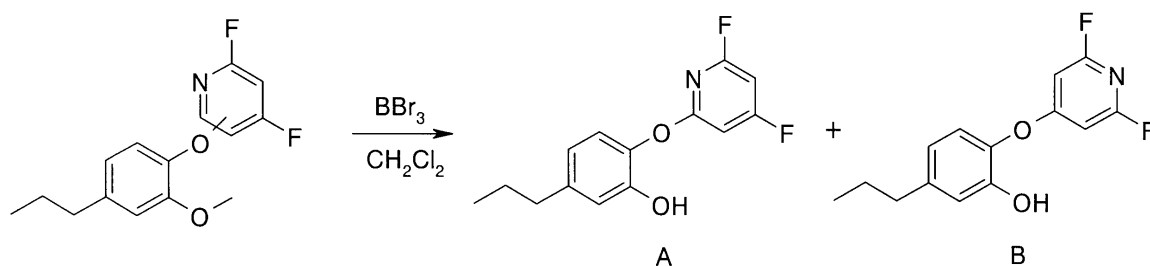
MS (ES) m/e 280 (M+H)⁺

b) 2-[(4,6-ジフルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール (25A) および 2-[(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)オキシ]-5-プロピルフェノール (25B)

【0276】

30

【化80】



【0277】

40

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2,4-ジフルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンおよび 2,6-ジフルオロ-4-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン (67 mg, 0.24 mmol) に置き換えた以外は、実施例 5 (b) の手順に従い、標題化合物 A (11 mg; 17%) を白色固体として、また標題化合物 B (22 mg; 35%) を澄明な油として、分取用 TLC (ジクロロメタン/酢酸エチル) による精製を経由して調製した。

【0278】

A: MS (ES) m/e 266 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.01 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.92 (s, 1H); 6.77 (d, 1H, J=8.3 Hz); 6.49 (d, 1H, J

50

= 8.7 Hz) ; 6.41 (d, 1H, J = 7.7 Hz) ; 5.72 (br, 1H) ; 2.57 (t, 2H, J = 7.8 Hz) ; 1.67 (se, 2H, J = 7.3 Hz) ; 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz) .

【0279】

B : MS (ES) m/e 266 (M+H)⁺

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 6.97 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 6.92 (s, 1H) ; 6.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz) ; 6.36 (s, 2H) ; 5.37 (br, 1H) ; 2.58 (t, 2H, J = 7.8 Hz) ; 1.68 (se, 2H, J = 7.6 Hz) ; 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz) .

【0280】

10

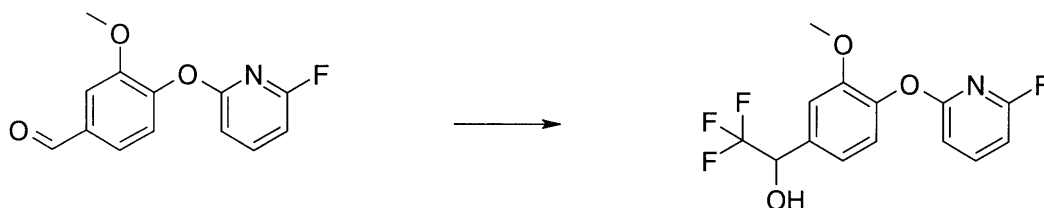
実施例 26

2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノール

a) 2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}エタノール

【0281】

【化81】



20

【0282】

THF (3 mL) 中、4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド (300 mg ; 1.2 mmol) とトリフルオロメチルトリメチルシラン (228 μl ; 1.46 mmol) との溶液に、アルゴン下、0℃にて、TBAF / THF のモル濃度溶液 (10 μl ; 0.012 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、HCl の1モル溶液 (2.5 mL ; 2.5 mmol) を滴下した。反応混合物をさらに2時間攪拌し、水とジエチルエーテルを加えた。水相をさらに抽出した (2 × 酢酸エチル) 。併合した有機相をMgSO₄で乾燥し、減圧下に濃縮して、標題化合物 (333 mg ; 1.05 mmol ; 88%) を白色固体として得た。

30

【0283】

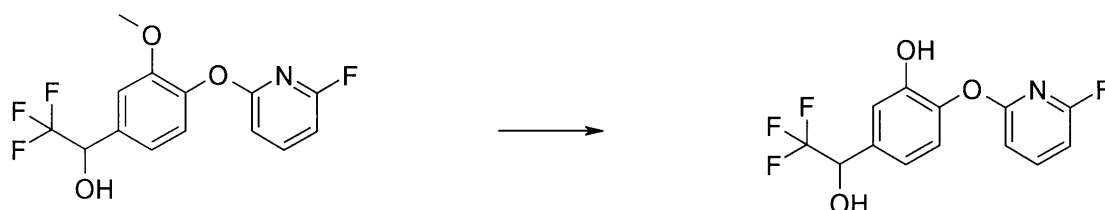
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 7.79 (q, 1H, J = 8.0 Hz) ; 7.24-7.20 (m, 2H) ; 7.17-7.09 (m, 1H) ; 6.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz) ; 6.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz) ; 5.10 (m, 1H) ; 3.85 (s, 3H) .

b) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノール

40

【0284】

【化82】



【0285】

50

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}エタノール(0.15 mmol; 50 mg)に置き換え、3.5当量の三臭化ホウ素(0.47 mmol; 470 μ l)を加えたこと以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(0.13 mmol; 38 mg)をシリカゲル上の分取用TLC(酢酸エチル/シクロヘキサン; 40/60)による精製後に84%の収率で得た。

【0286】

MS(ES) 304 [M+1]⁺

¹H NMR(DMSO) δ (ppm): 9.79 (s, 1H); 7.97 (q, 1H, J=8.3 Hz); 7.12 (s, 1H); 7.11 (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.96 (d, 1H, J=9.1 Hz); 6.85 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.81 (d, 2H, J=5.4 Hz); 5.11 (qt, 1H).

10

【0287】

実施例27

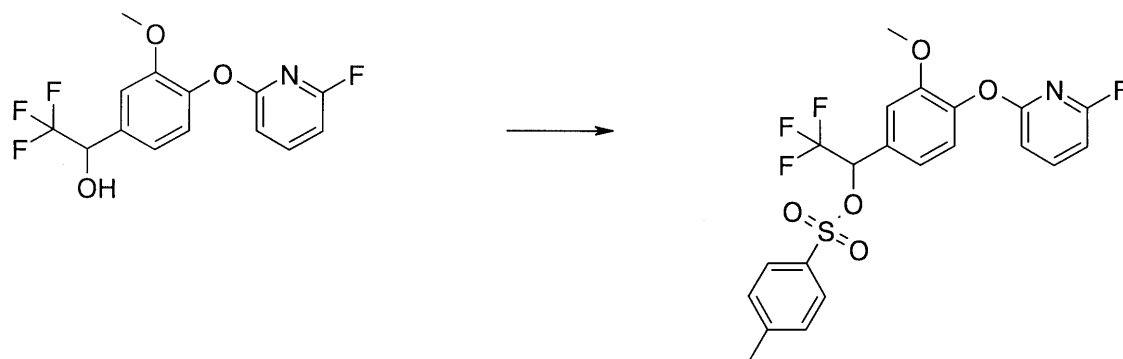
2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノール

a) 4-メチルベンゼンスルホン酸2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}エチル

【0288】

【化83】

20



30

【0289】

ジクロロメタン(4 mL)中、2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}エタノール(0.52 mmol; 165 mg)、塩化トシル(0.57 mmol; 109 mg)およびDMAP(0.01 mmol; 1.5 mg)からなる溶液に、アルゴン下、0℃でTEA(1.04 mmol; 145 μ l)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、食塩水(2 $\times$)で洗い、MgSO₄で乾燥、濃縮して、シリカゲル上分取用TLC(酢酸エチル/シクロヘキサン; 30/70)により精製して、標題化合物(101 mg; 0.21 mmol; 41%)を得た。

40

【0290】

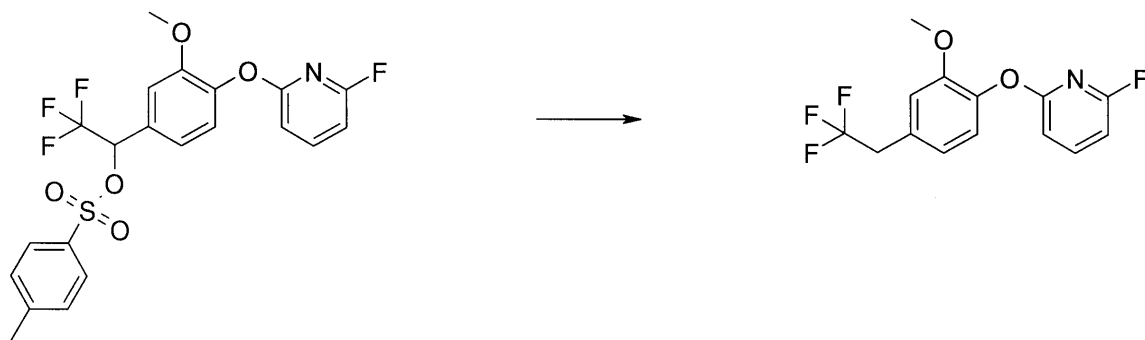
¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (q, 1H, J=8.6 Hz); 7.65 (d, 2H, J=8.2 Hz); 7.29 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.06 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.92 (d, 1H, J=9.7 Hz); 6.86 (s, 1H); 6.77 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.63 (d, 1H, J=8.1 Hz); 5.69 (q, 1H, J=6.3 Hz); 3.67 (s, 3H); 2.40 (s, 3H).

b) 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ]ピリジン

【0291】

50

【化 8 4】



10

【0 2 9 2】

エタノール（3 ml）中、4-メチルベンゼンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-〔4-〔（6-フルオロピリジン-2-イル）オキシ〕-3-メトキシフェニル〕エチル（0.2 mmol；96 mg）からなり、触媒量の Pd/C（10% 湿潤；0.014 mmol；30 mg）を含む溶液を、2.5 気圧の水素下、室温で 16 時間攪拌した。シリカゲル上分取用 TLC（酢酸エチル／シクロヘキサン；30／70）により精製して、標題化合物（48 mg；0.16 mmol；80%）を得た。

【0 2 9 3】

MS (ES) 302 [M+1]⁺

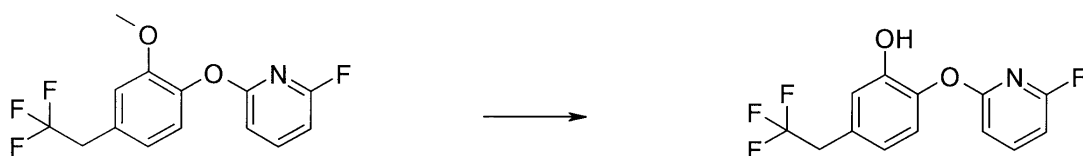
20

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm)：7.75 (q, 1H, J=7.9 Hz)；7.13 (d, 1H, J=8.5 Hz)；6.96-6.90 (m, 2H)；6.76 (d, 1H, J=7.3 Hz)；6.59 (d, 1H, J=7.9 Hz)；3.80 (s, 3H)；3.40 (q, 1H, J=10.9 Hz)。

c) 2-〔（6-フルオロピリジン-2-イル）オキシ〕-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）フェノール

【0 2 9 4】

【化 8 5】



30

【0 2 9 5】

2-フルオロ-6-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジンを 2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（2,2,2-トリフルオロエチル）フェノキシ〕ピリジン（0.14 mmol；43 mg）に置き換え、3.5 当量の三臭化ホウ素（0.5 mmol；500 μl）を加えたこと以外は、実施例 5（b）の手順に従い、標題化合物（0.11 mmol；30 mg）をシリカゲル上の分取用 TLC（酢酸エチル／シクロヘキサン；30／70）による精製後に 75% の収率で得た。

40

【0 2 9 6】

MS (ES) 288 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm)：7.84 (q, 1H, J=7.6 Hz)；7.12 (d, 1H, J=8.7 Hz)；7.05 (s, 1H)；6.89-6.82 (m, 2H)；6.71 (d, 1H, J=6.3 Hz)；6.02 (s br, 1H)；3.36 (q, 1H, J=10.3 Hz)。

【0 2 9 7】

実施例 28

2-〔（6-フルオロピリジン-2-イル）オキシ〕-5-（トリフルオロビニル）フェ

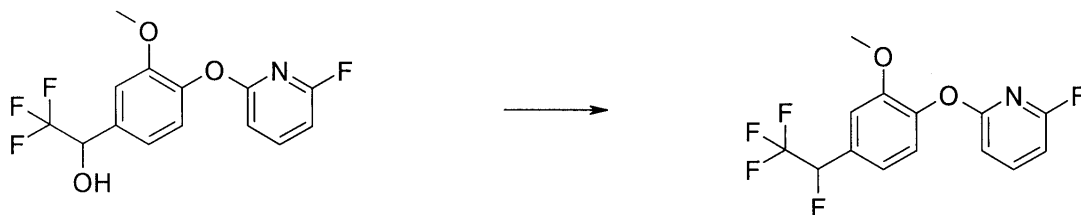
50

ノール

a) 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(1,2,2,2-テトラフルオロエチル)フェノキシ]ピリジン

【0298】

【化86】



10

【0299】

ジクロロメタン (2 mL) 中、2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}エタノール (0.22 mmol; 70 mg) の溶液に、アルゴン下、-78℃で、DAST (0.22 mmol; 29 μl) を滴下した。反応混合物を2時間で室温に戻し、食塩水 (3 ml) で反応停止させた。水相を集め、重炭酸ナトリウムで中和し、クロロホルムで2回抽出した。有機相を併合し、MgSO₄ で乾燥、濃縮してシリカゲル上の分取用 TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン; 30/70) で精製し、標題化合物 (25 mg; 0.08 mmol; 37%) を得た。

20

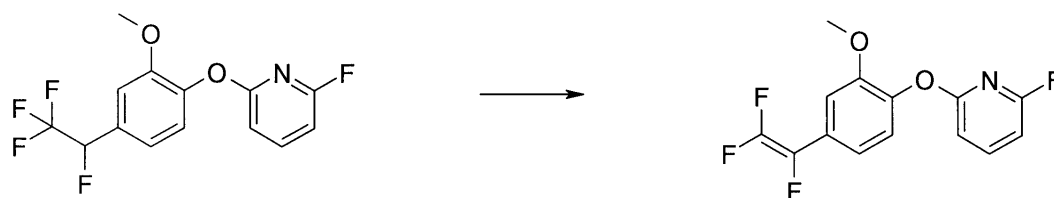
【0300】

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (q, 1H, J=8.1 Hz); 7.22 (d, 1H, J=8.0 Hz); 7.10 (m, 2H); 6.80 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.62 (d, 1H, J=7.8 Hz); 5.62 (dq, 1H, J=37.8 及び 6.2 Hz); 3.82 (s, 3H)。

b) 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロビニル)フェノキシ]ピリジン

【0301】

【化87】



30

【0302】

THF (1 mL) 中、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(1,2,2,2-テトラフルオロエチル)フェノキシ]ピリジン (0.078 mmol; 25 mg) の溶液に、アルゴン下、0℃で、1モル LiHMDS/THF 溶液 (0.094 mmol; 94 μl) を滴下した。反応混合物を16時間で室温に戻した。濃縮し、シリカゲル上分取用 TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン; 30/70) により精製して、標題化合物 (10 mg; 0.033 mmol; 43%) を得た。

40

【0303】

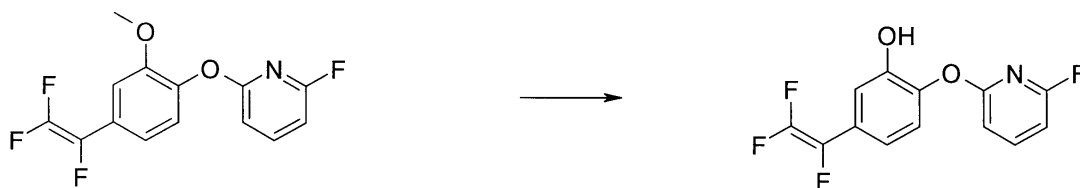
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (q, 1H, J=7.9 Hz); 7.21 (d, 1H, J=8.1 Hz); 7.12 (d, 1H, J=9.9 Hz); 7.11 (s, 1H); 6.80 (d, 1H, J=7.9 Hz); 6.61 (d, 1H, J=7.7 Hz); 3.81 (s, 3H)。

50

c) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(トリフルオロビニル)フェノール

【0304】

【化88】



10

【0305】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロビニル)フェノキシ]ピリジン(0.033 mmol; 10 mg)に置き換え、3.5当量の三臭化ホウ素(0.117 mmol; 117 μ l)を加えたこと以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(0.021 mmol; 6 mg)をシリカゲル上の分取用TLC(酢酸エチル/シクロヘキサン; 30/70)による精製後に64%の収率で得た。

【0306】

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (q, 1H, $J=8.0$ Hz); 7.13 (d, 1H, $J=1.9$ Hz); 7.11 (d, 1H, $J=8.6$ Hz); 6.98 (d, 1H, $J=10.0$ Hz); 6.80 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 6.63 (d, 1H, $J=9.6$ Hz); 6.00 (s br, 1H).

20

【0307】

実施例29

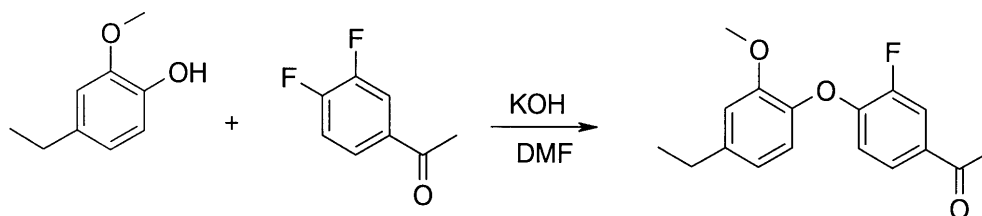
1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]エタノン

a) 1-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]エタノン

【0308】

30

【化89】



【0309】

2,6-ジヒドロピリジンを1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノン(0.77 mmol; 0.97 ml)に置き換えた以外は、実施例4(a)の手順に従い、標題化合物(244 mg; 定量的)を淡褐色油として単離し、精製せずに使用した。

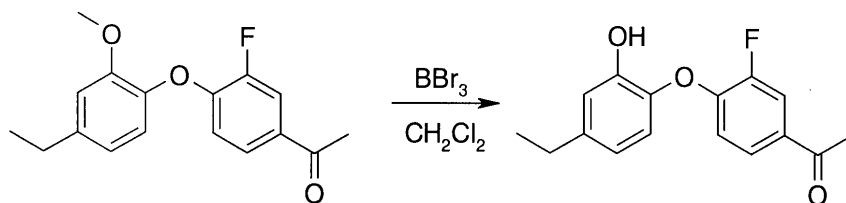
40

MS (ES) m/e 289 ($M+H$) $^+$

b) 1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]エタノン

【0310】

【化 9 0】



【0311】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを
1-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]エタノン
(244 mg; 0.70 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、
標題化合物の分析用サンプル (11 mg; 5%) を分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸
エチル; 7/3) により精製して、淡褐色油として調製した。

10

【0312】

MS (ES) m/e 275 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.38 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz); 7.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); 6.95 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz); 6.85 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz); 6.72 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); 5.59 (s, 1H); 2.62 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz); 2.56 (s, 3H); 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

20

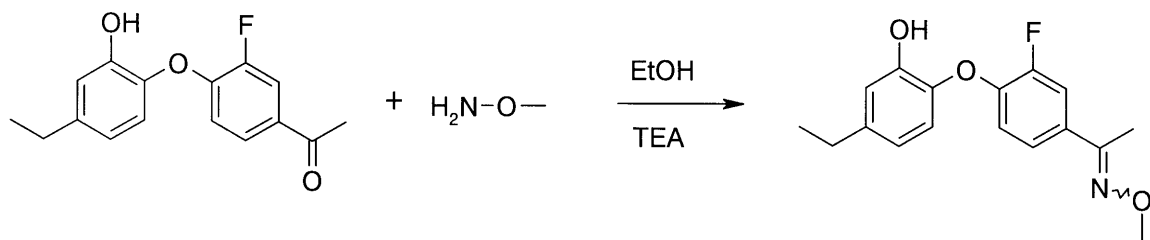
【0313】

実施例 30

(1E)-1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]
エタノン-O-メチルオキシム

【0314】

【化 9 1】



30

【0315】

エタノール (1 mL) 中、1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-
フルオロフェニル]エタノン (46 mg; 0.17 mmol) の溶液に、アルゴン下、
O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (14 mg; 0.17 mmol) および 0.05 mL
のトリエチルアミンを加えた。反応液を室温で一夜攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、
分取用 TLC により精製して、所望の産物 (14.5 mg; 0.048 mmol; 28%)
を淡褐色油として得た。

40

【0316】

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (dd, 1H, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz); 7.33 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 6.99 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz); 6.90 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz); 6.75 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 6.66 (dd, 1H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz); 5.54 (s, 1H); 3.99 (s, 3H); 2.60 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz); 2.19 (s, 3H); 1.23 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz).

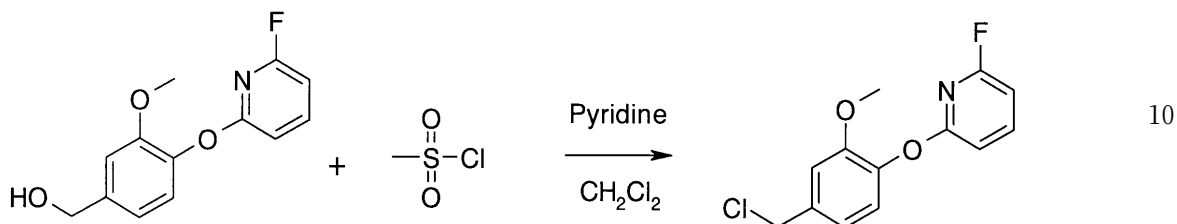
【0317】

50

実施例 3 1

2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェノール

a) 2-[4-(クロロメチル)-2-メトキシフェノキシ]-6-フルオロピリジン
【0318】
【化92】



【0319】

ジクロロメタン (6 mL) 中、{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}メタノール (367 mg; 1.47 mmol) の溶液に、アルゴン下、-40℃の冷却下にピリジン (131 μL; 1.62 mmol) を加え、次いで、塩化メタンスルホニル (115 μL; 1.47 mmol) を加えた。反応混合物は徐々に室温に戻しながら6時間攪拌した。混合物を-40℃に冷却し、ピリジン (50 μL; 0.62 mmol) および塩化メタンスルホニル (40 μL; 0.51 mmol) を加えた。反応液は徐々に室温に戻しながら一夜攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl (10 mL) で加水分解し、酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。標題化合物 (185 mg; 47%) は、シリカゲル上の精製 (シクロヘキサン/酢酸エチル; 95/5) 後に、軽油として得た。

20

【0320】

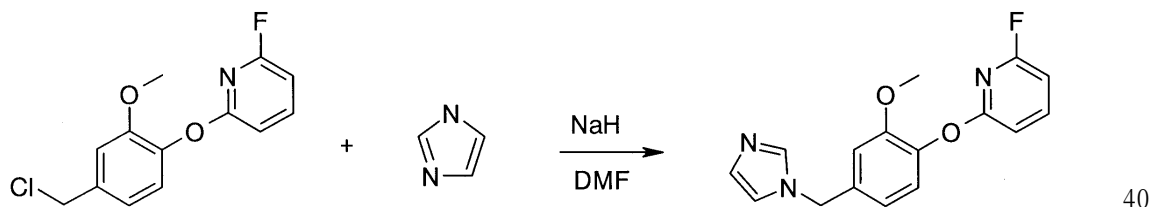
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (q, 1H, J=7.6 Hz); 7.10 (d, 1H, J=7.9 Hz); 7.04 (s, 1H); 7.00 (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.74 (d, 1H, J=7.9 Hz); 6.57 (dd, 1H, J₁=7.8 Hz, J₂=1.8 Hz); 4.60 (s, 2H); 3.79 (s, 3H).

30

b) 2-フルオロ-6-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシフェノキシ]ピリジン

【0321】

【化93】



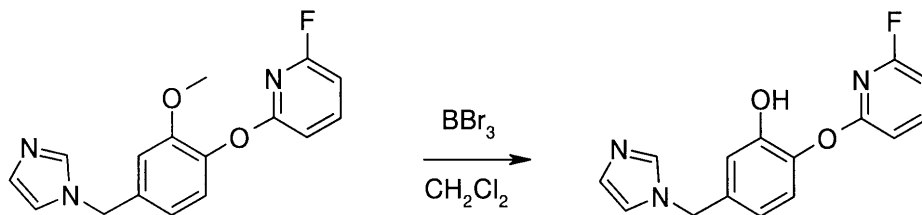
【0322】

DMF (1 mL) 中、イミダゾール (18 mg; 0.27 mmol) およびNaH (12 mg; 0.30 mmol) からなる溶液に、アルゴン下、DMF (1 mL) 中の2-[4-(クロロメチル)-2-メトキシフェノキシ]-6-フルオロピリジン (65 mg; 0.24 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を一夜攪拌し、40℃とした。濃縮後、反応液を飽和NH₄Cl (1 mL) で加水分解し、AcOEt (2×1 mL) で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、標題化合物 (68 mg; 93%) を得た。

c) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(1H-イミダゾール

50

【化 9 4】



10

【 0 3 2 4 】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-ブロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-フルオロ-6-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシフェノキシ]ピリジン(68mg; 0.23mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(16mg; 24%)を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 9/1)により精製して、白色固体として入手した。

【 0 3 2 5 】

MS (ES) m/e 286 (M+H)⁺

¹H NMR (MeOD) δ (ppm) : 7.93 (m, 2H) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.12 (m, 2H) ; 6.84 (m, 3H) ; 6.72 (dd, 1H, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz) ; 5.27 (s, 2H) .

20

【 0 3 2 6 】

实施例 3 2

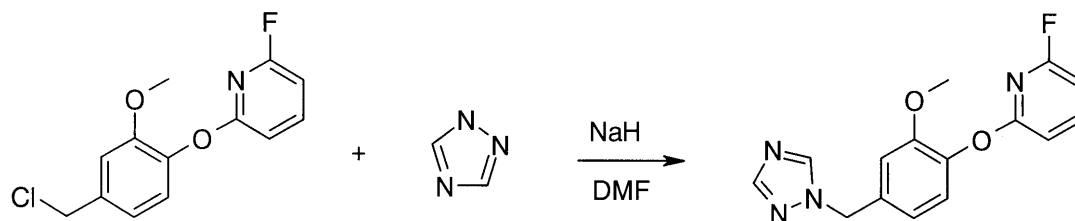
2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェノール

a) 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェノキシ]ピリジン

【 0 3 2 7 】

【化 9 5】

30



【 0 3 2 8 】

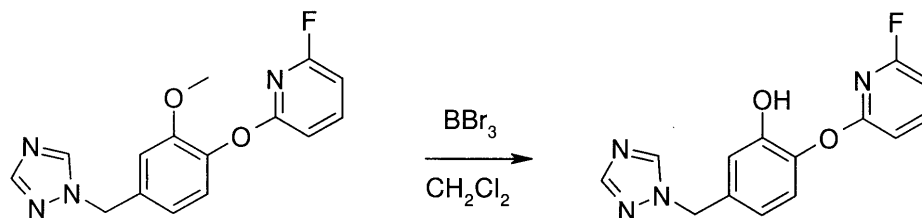
DMF (1 mL) 中、トリアゾール (18 mg; 0.267 mmol) および NaH (10 mg; 0.25 mmol) の溶液に、アルゴン下、DMF (1 mL) 中の 2-[4-(クロロメチル)-2-メトキシフェノキシ]-6-フルオロピリジン (65 mg; 0.243 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 40 °C で一夜攪拌した。濃縮後、反応液を飽和 NH₄Cl (1 mL) で加水分解し、AcOEt (2 × 1 mL) で抽出した。併合した有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して、標題化合物 (72 mg; 定量的) を得た。

40

b) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェノール

【 0 3 2 9 】

【化 9 6】



【0330】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェノキシ]ピリジン(71mg; 0.24mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(37mg; 54%)をシリカゲル上の分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 9/1)による精製を経て調製した。

10

【0331】

^1H NMR (MeOD) δ (ppm): 8.75 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.74 (q, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$); 6.95 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$); 6.82 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$); 6.76 (dd, 1H, $J_1=8.1\text{ Hz}$, $J_2=1.8\text{ Hz}$); 6.64 (dd, 1H, $J_1=8.0\text{ Hz}$, $J_2=1.0\text{ Hz}$); 6.55 (dd, 1H, $J_1=7.8\text{ Hz}$, $J_2=2.2\text{ Hz}$); 5.32 (s, 2H).

20

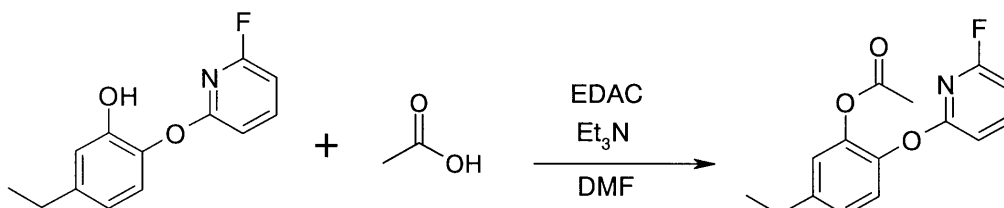
【0332】

実施例 33

酢酸5-エチル-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェニル

【0333】

【化 9 7】



30

【0334】

ジメチルホルムアミド(2mL)中、5-エチル-2-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-フェノール(20mg; 0.09mmol)の溶液に、アルゴン下、0℃の冷却下に、トリエチルアミン(36μL; 0.26mmol)および酢酸(10μL; 0.18mmol)を加えた。反応混合物は徐々に室温に昇温しながら、一夜攪拌した。反応液を濃縮し、飽和NaHCO₃(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×3mL)で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥、減圧濃縮し、中性アルミナゲル上精製(シクロヘキサン/酢酸エチル; 9/1)して標題化合物(8mg; 34%)を澄明な油として得た。

40

【0335】

^1H RMN (CDCl₃) (ppm): 7.73 (q, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$); 7.11 (m, 2H); 6.72 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$); 6.60 (dd, 1H, $J_1=7.8\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$); 2.67 (q, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$); 2.11 (s, 3H); 1.26 (t, 3H, $J=7.6\text{ Hz}$).

【0336】

実施例 34

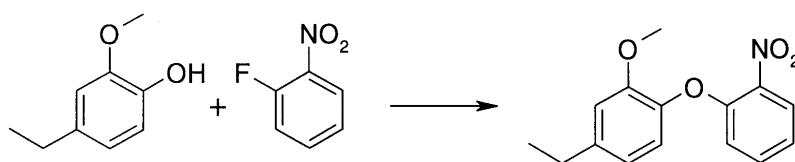
2-(2-アミノフェノキシ)-5-エチルフェノール

a) 4-エチル-2-メトキシ-1-(2-ニトロフェノキシ)ベンゼン

50

【0337】

【化98】



【0338】

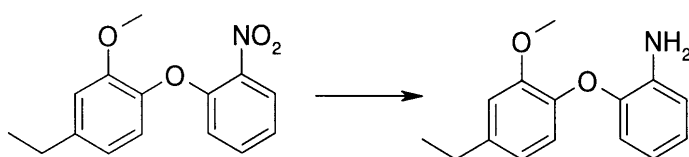
3-フルオロ-2-ニトロピリジン(0.72mmol; 102mg)に置き換えた以外は、実施例21(a3)の手順に従い、標題化合物(205mg)を定量的収率で調製し、さらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 274 (M+H)⁺

b) 2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)アニリン

【0339】

【化99】



【0340】

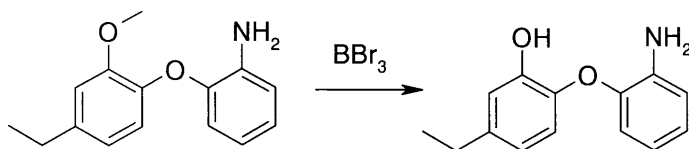
4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-エチル-2-メトキシ-1-(2-ニトロフェノキシ)ベンゼン(0.66mmol; 180mg)に、THFをエタノールに置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(181mg)を定量的に調製し、さらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 244 (M+H)⁺

c) 2-(2-アミノフェノキシ)-5-エチルフェノール

【0341】

【化100】



【0342】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)アニリン(50mg; 0.21mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(0.09mmol; 20mg)をシリカゲル上の分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 40/60)による精製を経て、42%の収率で調製した。

【0343】

MS (ES) m/e 244 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.93 (t, 1H, J=7.4Hz); 6.89-6.85 (m, 2H); 6.82-6.79 (m, 2H); 6.76-6.72 (m, 1H); 6.64 (dd, 1H, J₁=8.1Hz; J₂=1.8Hz); 2.58 (q, 2H, J=7.6Hz); 1.22 (t, 3H, J=7.6Hz).

【0344】

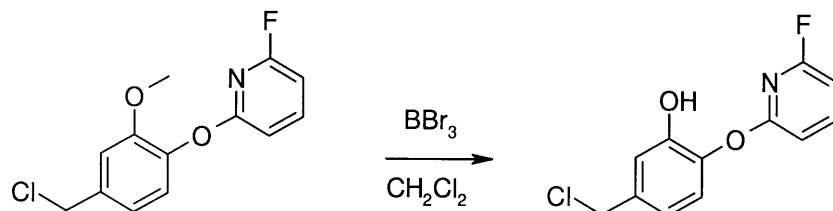
実施例36

2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(メトキシメチル)フェノール

a) 5-(クロロメチル)-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェノール

【0345】

【化101】



10

【0346】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-[4-(クロロメチル)-2-メトキシフェノキシ]-6-フルオロピリジン(205mg; 0.77mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物

20

(185mg; 95%)をさらに精製することなく、淡褐色固体として調製した。

【0347】

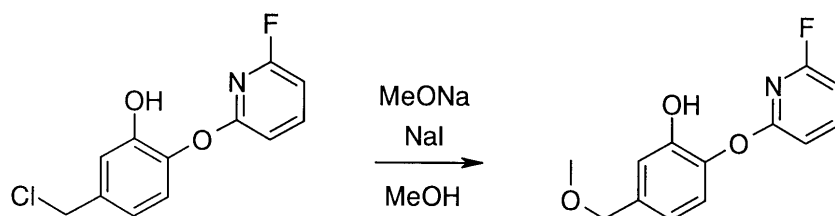
MS(ES) m/e 254 (M+H)⁺

¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.81(q, 1H, J=8.0Hz); 7.11(m, 2H); 6.95(dd, 1H, J₁=8.2Hz, J₂=1.9Hz); 6.83(d, 1H, J=8.0Hz); 6.68(dd, 1H, J₁=7.9Hz, J₂=2.1Hz); 4.55(s, 2H).

b) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-(メトキシメチル)フェノール

【0348】

【化102】



30

【0349】

メタノール(1mL)中、5-(クロロメチル)-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェノール(50mg; 0.20mmol)の溶液に、アルゴン下、ナトリウムメトキシド(3.94mmol; 22mg)およびヨウ化ナトリウム(0.07mmol; 10mg)を加えた。反応混合物を一夜室温で攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl(5mL)で加水分解し、酢酸エチル(3×2mL)で抽出し、5mLの飽和NaHCO₃で洗浄した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して、標題化合物(49mg; 100%)をさらに精製することなく淡黄色油として調製した。

40

【0350】

MS(ES) m/e 250 (M+H)⁺

¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.77(q, 1H, J=8.0Hz); 7.07(m, 2H); 6.89(dd, 1H, J₁=8.1Hz, J₂=1.3Hz)

50

; 6.77 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); 6.65 (dd, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz); 4.42 (s, 2H); 3.40 (s, 3H).

【0351】

実施例 37

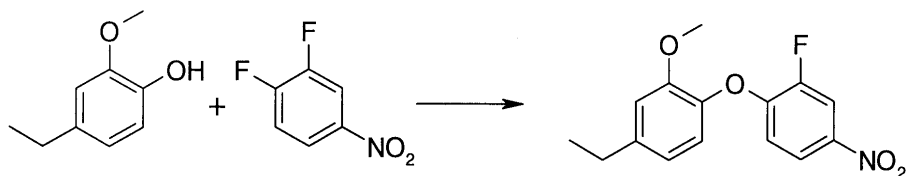
5-エチル-2- {2-フルオロ-4- [(4-ヒドロキシブチル) アミノ] フェノキシ} フェノール

a) 4-エチル-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン

【0352】

【化103】

10



【0353】

1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを3,4-ジフルオロニトロベンゼン (318 mg; 2.0 mmol) に置き換えた以外は、実施例 20 (a) の手順に従い、標題化合物 (551 mg; 95%) を黄色固体として調製し、これをさらに精製することなく使用した。

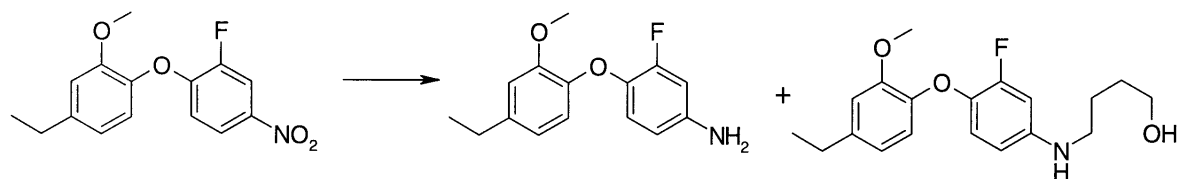
20

MS (ES) m/e 292 ($M+H$)⁺.

b) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリンおよび4-{[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]アミノ}ブタン-1-オール

【0354】

【化104】



30

【0355】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-エチル-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン (551 mg; 1.89 mmol) に置き換えた以外は、実施例 20 (b) の手順に従い、シリカゲル上の精製 (勾配シクロヘキサン/酢酸エチル) を経て2種の化合物を得た。

【0356】

4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (202 mg; 40%)

MS (ES) m/e 262 ($M+H$)⁺.

4-{[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]アミノ}ブタン-1-オール (30 mg; 5%)

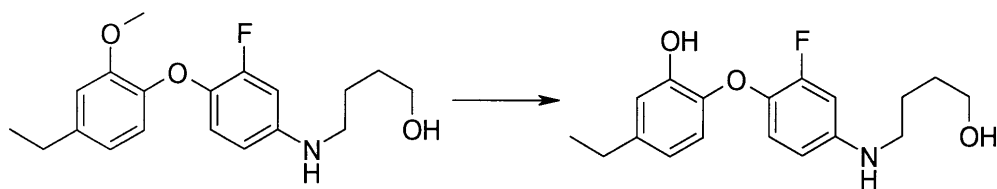
MS (ES) m/e 334 ($M+H$)⁺.

c) 5-エチル-2- {2-フルオロ-4- [(4-ヒドロキシブチル) アミノ] フェノキシ} フェノール

【0357】

40

【化105】



【0358】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを
4-{[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]アミノ}
ブタン-1-オール(30mg; 0.009mmol)に置き換えた以外は、実施例1
(b)の手順に従い、標題化合物(24mg; 83%)は分取用TLC(ジクロロメタン
／メタノール; 95/5)による精製を経て、淡褐色固体として調製した。

10

【0359】

MS(ES) m/e 320 (M+H)⁺

¹H RMN(CDCl₃) δ(ppm): 6.90(m, 2H); 6.60(m, 2H); 6.42(d, 1H, J=12.8Hz); 6.33(d, 1H, J=8.7Hz); 3.71(m, 2H); 3.12(t, 2H, J=5.9Hz); 2.56(q, 2H, J=7.6Hz); 1.70(s, 4H); 1.20(t, 3H, J=7.6Hz)

20

【0360】

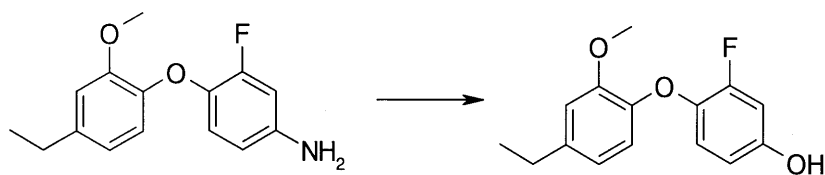
実施例38

2-{3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェノキシ]プロピル}-イソインドール-1,3-ジオン

a) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェノール

【0361】

【化106】



30

【0362】

H₂SO₄(35%)中、4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオ
ロアニリン(215mg; 0.82mmol)の溶液に、NaNO₂(69mg; 1mm
ol)／水(1mL)溶液を0℃で加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌した。水6
mL中、硫酸銅(II)(1.85g; 11.6mmol)の溶液を加え、次いで、酸化銅(I)
(99mg; 0.69mmol)を加えた。反応液を室温で45分間攪拌し、次いで、
飽和NaHCO₃(6mL)およびNH₄OHで加水分解した。この混合物を酢酸エチル
(3×5mL)で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。標
題化合物(85mg; 0.032mmol; 39%)は、分取用TLC(シクロヘキサン
／酢酸エチル; 7/3)による精製を経て、油として得た。

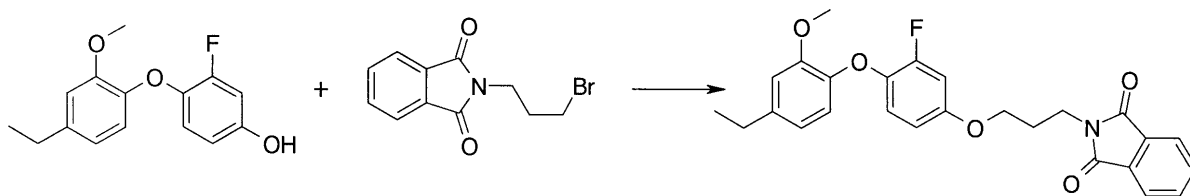
40

MS(ES) m/e 285 (M+Na)⁺

b) 2-{3-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェ
ノキシ]プロピル}-イソインドール-1,3-ジオン

【0363】

【化107】



【0364】

乾燥アセトン（3 mL）中、4-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-3-フルオロフェノール（0.32 mmol；85 mg）の溶液に、アルゴン下、水酸化カリウム（0.39 mmol；54 mg）、NaI（0.065 mmol；10 mg）およびN-（3-ブロモプロピル）フタルイミド（0.40 mmol；107 mg）を加えた。反応液を50℃で3日間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、飽和NH₄Cl（5 mL）で加水分解し、酢酸エチル（3×3 mL）で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下に濃縮した。標題化合物（75 mg；0.17 mmol；51%）は、分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；7／3）による精製を経て、油として得た。

10

【0365】

MS (ES) m/e 285 (M+Na)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.83 (dd, 2H, J₁=5.2 Hz ; J₂=3.0 Hz) ; 7.71 (dd, 2H, J₁=5.2 Hz ; J₂=2.9 Hz) ; 6.86 (t, 1H, J=9.1 Hz) ; 6.80 (s, 1H) ; 6.67 (s, 2H) ; 6.61 (dd, 1H, J₁=12.1 Hz ; J₂=2.5 Hz) ; 6.50 (d, 1H, J=8.9 Hz) ; 3.98 (t, 2H, J=5.9 Hz) ; 3.91-3.87 (m, 5H) ; 2.61 (q, 2H, J=7.6 Hz) ; 2.20-2.16 (m, 2H) ; 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz) .

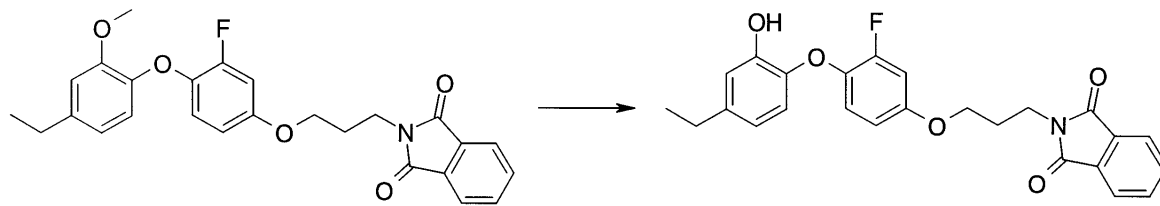
20

c) 2- {3- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) -3-フルオロフェノキシ] プロピル} イソインドール-1,3-ジオン

【0366】

【化108】

30



【0367】

6-クロロ-2-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジン-3-アミンを2- {3- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロフェノキシ] プロピル} イソインドール-1,3-ジオン（64 mg；0.14 mmol）に置き換えた以外は、実施例1（b）の手順に従い、標題化合物（0.12 mmol；52 mg）をシリカゲル上の分取用TLC（酢酸エチル／シクロヘキサン；30／70）による精製を経て、83%の収率で淡褐色固体として調製した。

40

【0368】

MS (ES) m/e 436 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.84 (dd, 2H, J₁=5.4 Hz ; J₂=3.1 Hz) ; 7.71 (dd, 2H, J₁=5.4 Hz ; J₂=3.0 Hz) ; 6.94 (t, 1H, J=9.0 Hz) ; 6.86 (s, 1H) ; 6.63-6.60 (m, 2H) ; 6.54-6.50 (m, 1H) ; 3.98 (t, 2H, J=5.9 Hz

50

); 3.90 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 2.56 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 2.17 (qt, 2H, J = 6.2 Hz); 1.20 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

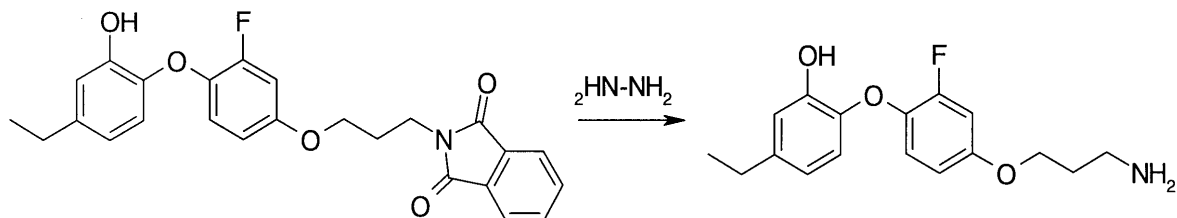
【0369】

実施例39

2-[4-(3-アミノプロポキシ)-2-フルオロフェノキシ]-5-エチルフェノール

【0370】

【化109】



10

【0371】

メタノール (2 mL) 中、2-{3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェノキシ]プロピル}イソインドール-1,3-ジオン (0.096 mmol; 42 mg) の溶液に、アルゴン下、ヒドラジン-水和物 (0.21 mmol; 10 μ L) を加えた。反応液を1時間30分加熱還流した。0℃に冷却した後、混合物を1N-HClで加水分解し、濾過した。濾液を0.1N-NaOH (pH = 11) で塩基性とし、クロロホルム (3 $\times$ 5 mL) で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。標題化合物 (13 mg; 0.04 mmol; 44%) は分取用TLC (ジクロロメタン/メタノール/NH₄OH; 90/10/1) による精製を経て、黄色油として得た。

20

【0372】

MS (ES) m/e 306 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.92 (t, 1H, J = 9.1 Hz); 6.85 (s, 1H); 6.68 (dd, 1H, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 2.6 Hz); 6.63-6.56 (m, 3H); 3.90 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 3.86 (sl, 2H); 2.96 (sl, 2H); 2.56 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 1.97 (qt, 2H, J = 6.2 Hz); 1.19 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

30

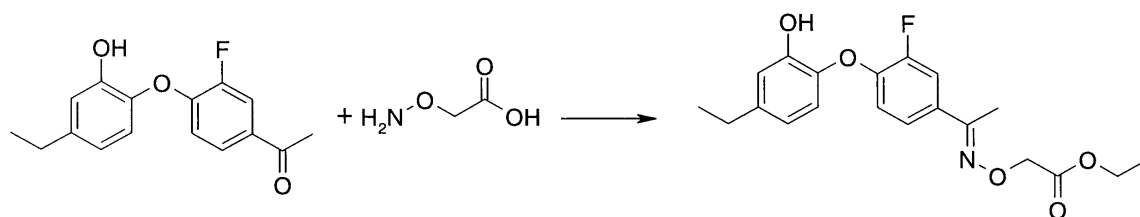
【0373】

実施例40

[1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-エチル-(E)-イリデンアミノオキシ]酢酸エチルエステル

【0374】

【化110】



40

【0375】

O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を(アミノオキシ)酢酸塩酸塩 (0.21 mmol; 23 mg) に置き換えた以外は、実施例30の手順に従い、標題化合物 (43 mg; 65%) を分取用TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン/酢酸; 40/60/1) による精製を経て単離した。

50

【0376】

MS (ES) m/e 376 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (dd, 1H, J₁=12.0 Hz, J₂=1.9 Hz); 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.96 (t, 1H, J=8.4 Hz); 6.89 (s, 1H); 6.75 (d, 1H, J=8.3 Hz); 6.66 (dd, 1H, J₁=8.2 Hz, J₂=1.6 Hz); 4.72 (s, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.1 Hz); 2.60 (q, 2H, J=7.6 Hz); 2.27 (s, 3H); 1.29 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.22 (t, 3H, J=7.6 Hz).

【0377】

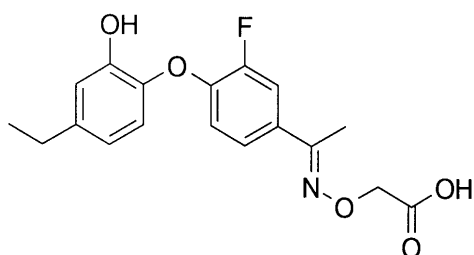
10

実施例41

[({ (1E) - 1 - [4 - (4 - エチル - 2 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - フルオロフェニル] エチリデン } アミノ) オキシ] 酢酸

【0378】

【化111】



20

【0379】

標題化合物 (11 mg; 18%) は、実施例40から白色固体として、分取用TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン酢酸; 40/60/1) による精製を経て、単離した。

MS (ES) m/e 348 (M+H)⁺

¹H RMN (MeOD) δ (ppm): 7.52 (d, 1H, J=12.5 Hz); 7.33 (d, 1H, J=8.3 Hz); 6.83-6.80 (m, 2H); 6.77 (t, 1H, J=8.0 Hz); 6.68 (dd, 1H, J₁=8.2 Hz, J₂=1.8 Hz); 4.86 (s, 2H); 2.59 (q, 2H, J=7.6 Hz); 2.26 (s, 3H); 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz).

30

【0380】

実施例42

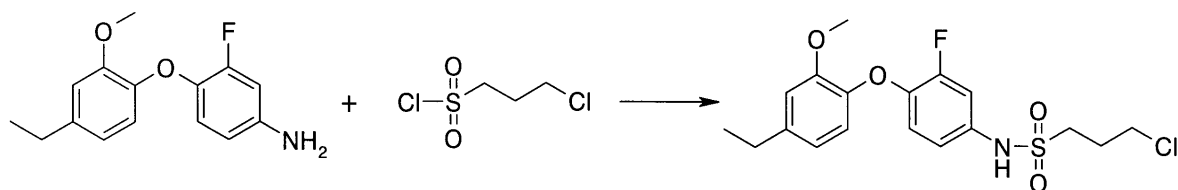
3-モルホリン-4-イルプロパン-1-スルホン酸 [4 - (4 - エチル - 2 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - フルオロフェニル] アミド

a) 3-クロロ-N- [4 - (4 - エチル - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - フルオロフェニル] プロパン-1-スルホンアミド

【0381】

【化112】

40



【0382】

乾燥ジクロロメタン (1 mL) 中、4 - (4 - エチル - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - フルオロアニリン (0.38 mmol; 100 mg) の溶液に、アルゴン下、0℃で、

50

ピリジン (0.46 mmol; 37 μ L) および塩化3-クロロプロパンスルホン (0.46 mmol; 56 μ L) を加えた。反応液を一夜室温で攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl (2 mL) で加水分解し、ジクロロメタン (3 $\times$ 1 mL) で抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下に濃縮した。標題化合物 (200 mg; 0.38 mmol; 定量的) を褐色油として得た; これをさらに精製することなく使用した。

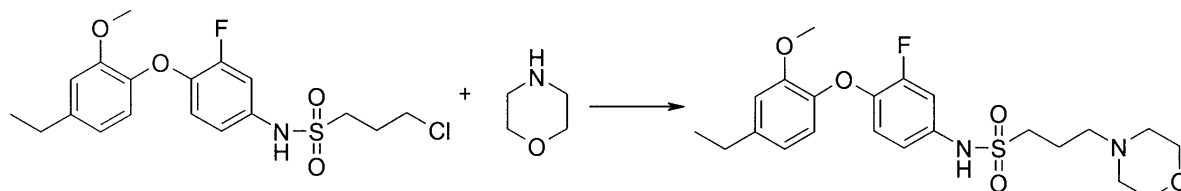
MS (ES) m/e 306 (M+H)⁺

b) 3-モルホリン-4-イルプロパン-1-スルホン酸 [4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル] アミド

【0383】

【化113】

10



【0384】

乾燥アセトニトリル (2 mL) 中、3-クロロ-N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル] プロパン-1-スルホンアミド (0.38 mmol; 153 mg) の溶液に、アルゴン下、モルホリン (1.1 mmol; 100 μ L) を加えた。反応液を一夜 50 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。室温に冷やした後、混合物を水 5 mL で加水分解し、ジクロロメタン (3 $\times$ 2 mL) で抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、シリカゲル上分取用 TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン; 40/60) による精製を経て、標題化合物 (62 mg; 36%) を得た。

20

【0385】

MS (ES) m/e 453 (M+H)⁺

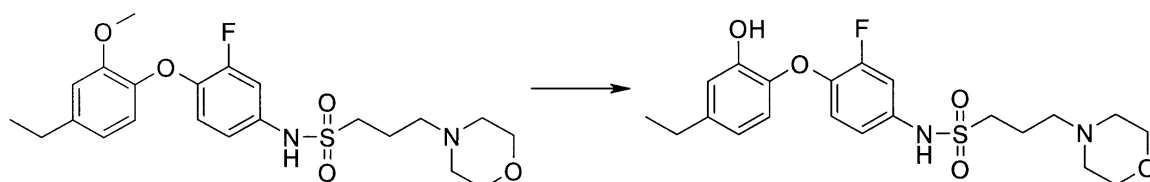
¹H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.11 (dd, 1H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz); 6.84–6.72 (m, 5H); 3.83 (s, 3H); 3.69 (m, 4H); 3.19 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz); 2.64 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz); 2.51–2.47 (m, 6H); 2.04 (qt, 2H, $J = 6.8$ Hz); 1.25 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz).

30

c) 3-モルホリン-4-イルプロパン-1-スルホン酸 [4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル] アミド

【0386】

【化114】



40

【0387】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを3-モルホリン-4-イルプロパン-1-スルホン酸 [4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル] アミド (0.11 mmol; 50 mg) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (0.07 mmol; 29 mg) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール; 95/5) による精製を経て、60% の収率で調製した。

【0388】

50

MS (ES) m/e 439 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.16 (dd, 1H, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 2.3 Hz) ; 6.95–6.88 (m, 3H) ; 6.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 6.65 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.9 Hz) ; 3.71 (t, 4H, J = 4.2 Hz) ; 3.18 (t, 2H, J = 7.0 Hz) ; 2.61–2.53 (m, 8H) ; 2.06 (qt, 2H, J = 6.8 Hz) ; 1.21 (t, 3H, J = 7.6 Hz) .

【0389】

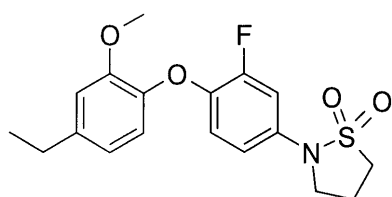
実施例 43

2-[4-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ]-5-エチルフェノール 10

a) 2-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド

【0390】

【化115】



20

【0391】

標題化合物 (44 mg ; 31%) は、実施例 42 (b) から白色固体として、シリカゲル上の分取用 TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン ; 40/60) による精製を経て、単離した。

MS (ES) m/e 388 (M+Na)⁺

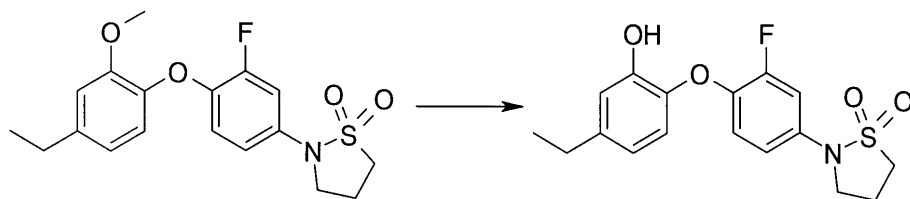
¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.11 (dd, 1H, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 2.5 Hz) ; 6.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz) ; 6.87–6.80 (m, 3H) ; 6.72 (dd, 1H, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 1.3 Hz) ; 3.83 (s, 3H) ; 3.71 (t, 2H, J = 6.6 Hz) ; 3.38 (t, 2H, J = 7.4 Hz) ; 2.63 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 2.51 (qt, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.24 (t, 3H, J = 7.6 Hz) .

30

b) 2-[4-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ]-5-エチルフェノール

【0392】

【化116】



40

【0393】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 2-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド (0.10 mmol ; 38 mg) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (0.08 mmol ; 28 mg) をシリカゲル上の分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール ; 95/5) による精製を経て、76

50

%の収率で調製した。

【0394】

MS (ES) m/e 374 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.11 (dd, 1H, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 2.5 Hz); 7.03–6.96 (m, 2H); 6.88 (s, 1H); 6.70 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 6.63 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz); 3.73 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 3.39 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.61–2.50 (m, 4H); 1.21 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

【0395】

10

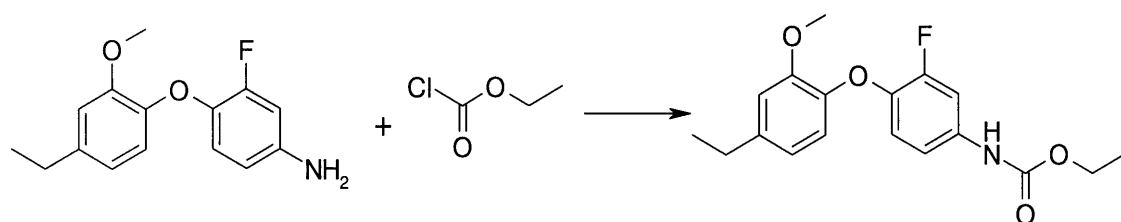
実施例 44

[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸エチル

a) [4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸エチル

【0396】

【化117】



20

【0397】

飽和NaHCO₃/THF (1/1) (1 mL)中の4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (0.19 mmol; 50 mg)に、0℃で、クロロギ酸エチル (0.38 mmol; 41 mg)を加えた。反応液を室温で一夜攪拌した。この混合物を飽和NH₄Cl (4 mL)で加水分解し、ジクロロメタン (3×2 mL)で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲル上の分取用TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン; 70/30)により精製して、標題化合物 (36 mg; 56%)を褐色油として得た。

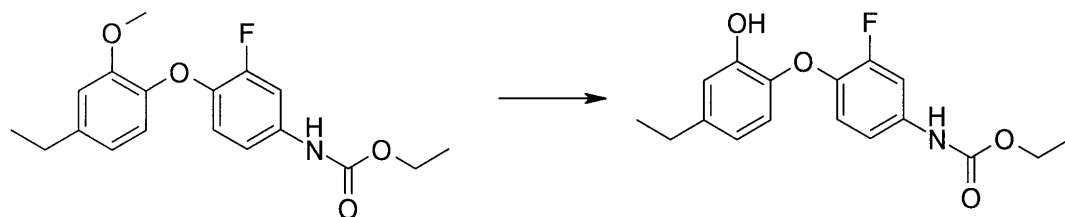
30

MS (ES) m/e 334 (M+H)⁺

b) [4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸エチル

【0398】

【化118】



40

【0399】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを [4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸エチル (0.11 mmol; 35 mg)に置き換えた以外は、実施例 1 (b)の手順に従い、標題化合物 (0.07 mmol; 23 mg)を、分取用TLC (酢酸エチル/シクロヘキサン; 70/30)による精製を経て、69%の収率で調製した。

50

【0400】

MS (ES) m/e 320 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.41 (d, 1H, J=12.0 Hz); 6.99–6.96 (m, 2H); 6.88 (sl, 1H); 6.67 (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.62 (dd, 1H, J₁=8.2 Hz, J₂=1.8 Hz); 4.23 (q, 2H, J=7.1 Hz); 2.58 (q, 2H, J=7.6 Hz); 1.31 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.21 (t, 3H, J=7.6 Hz).

【0401】

実施例 45

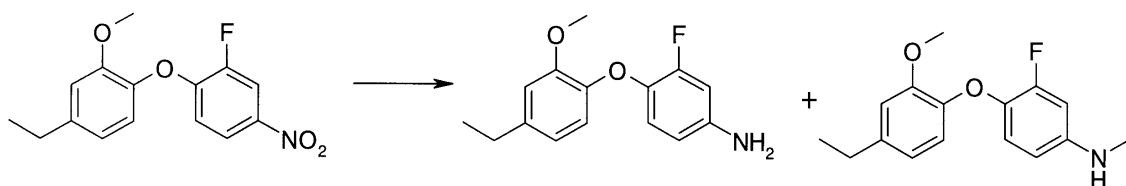
5-エチル-2-[4-(エチルアミノ)-2-フルオロフェノキシ]フェノール

10

a) N-エチル-4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン

【0402】

【化119】



20

【0403】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-エチル-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン (1.16 g; 4.0 mmol) に、またテトラヒドロフランをエタノール (16 mL) に置き換えた以外は、実施例 20 (b) の手順に従い、シリカゲル上の精製 (勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン) により 2 種の化合物を得た。

【0404】

4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (466 mg; 45%)

MS (ES) m/e 262 (M+H)⁺

30

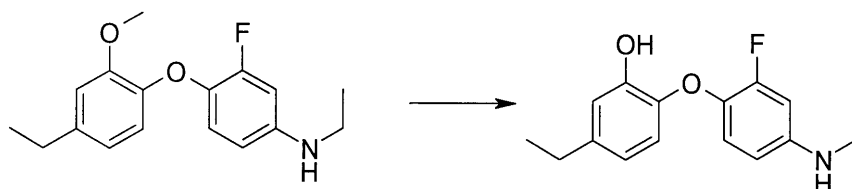
N-エチル-4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (461 mg; 40%)

MS (ES) m/e 290 (M+H)⁺

b) 5-エチル-2-[4-(エチルアミノ)-2-フルオロフェノキシ]フェノール

【0405】

【化120】



40

【0406】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンをN-エチル-4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (461 mg; 1.59 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (270 mg; 62%) を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (勾配ジクロロメタン/酢酸エチル) による精製を経て、淡褐色固体として調製した。

【0407】

50

MS (ES) m/e 276 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.93 (t, 1H, J=8.9 Hz); 6.87 (s, 1H); 6.62 (q, 2H, J=6.6 Hz); 6.46 (dd, 1H, J₁=12.7 Hz, J₂=2.5 Hz); 6.37 (d, 1H, J=8.7 Hz); 3.15 (q, 2H, J=7.2 Hz); 2.59 (q, 2H, J=7.6 Hz); 1.30 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.21 (t, 3H, J=7.6 Hz).

【0408】

実施例 46

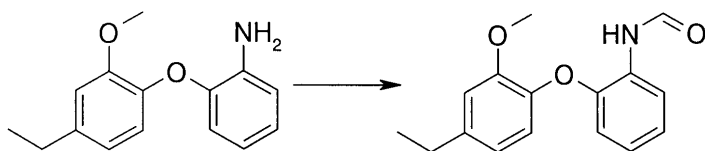
5-エチル-2-[2-(メチルアミノ)フェノキシ]フェノール

a) N-[2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル]ホルムアミド

10

【0409】

【化121】



【0410】

アルゴン下、無水酢酸 (0.53 mmol; 51 μL) に、0℃で、ギ酸 (0.66 mmol; 25 μL) を加えた。反応液を 60℃で 2 時間攪拌した。0℃に冷却した後、この混合物を乾燥 THF 1 mL で希釈し、次いで、2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)アニリン (0.21 mmol; 50 mg) と乾燥 THF (1 mL) との溶液を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を減圧下に濃縮し、標題化合物 (72 mg; 定量的) を褐色油として得た; これをさらに精製することなく使用した。

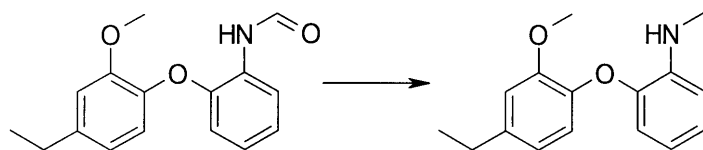
20

MS (ES) m/e 272 (M+H)⁺.

b) 2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-N-メチルアニリン

【0411】

【化122】



30

【0412】

乾燥 THF 中、N-[2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル]ホルムアミド (0.21 mmol; 72 mg) の溶液に、アルゴン下、0℃で、ボラン・ジメチルスルフィド複合体 (0.51 mmol; 49 μL) を加えた。反応液を 3 時間 30 分還流下に攪拌した。0℃に冷却した後、混合物を乾燥メタノール 1 mL で希釈し、1 時間攪拌した。HCl (4 M/ジオキサン) を 0℃で加えて pH 2 とし、次いで、混合物を 1 時間還流した。室温に冷却した後、反応液をメタノール 5 mL で希釈し、減圧濃縮した。粗製物を 1 N-NaOH (5 mL) で処理して pH 12 とし、酢酸エチル (3×2 mL) で抽出した。併合した有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して標題化合物 (66 mg; 定量的) を赤色油として得た; これをさらに精製することなく使用した。

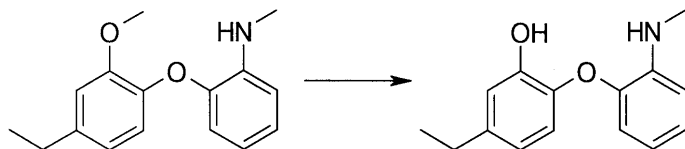
40

MS (ES) m/e 258 (M+H)⁺.

c) 5-エチル-2-[2-(メチルアミノ)フェノキシ]フェノール

【0413】

【化 1 2 3】



【0 4 1 4】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを
2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-N-メチルアニリン(0.26 mmol ;
66 mg)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(0.13 m
mol ; 31 mg)を、分取用TLC(酢酸エチル/シクロヘキサン; 70/30)によ
る精製を経て、50%の収率で調製した。

10

【0 4 1 5】

MS (ES) m/e 244 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.07 (t, 1H, J = 6.6 Hz) ;
6.88 (s, 1H) ; 6.81-6.76 (m, 3H) ; 6.69-6.64 (m, 2
H) ; 2.89 (s, 3H) ; 2.60 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.23 (t,
3H, J = 7.6 Hz) .

【0 4 1 6】

20

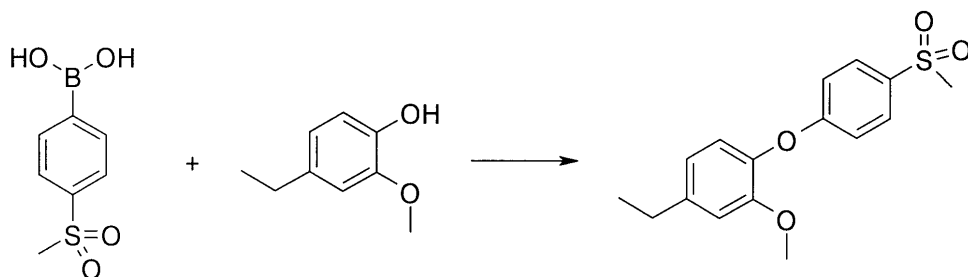
実施例 4 7

5-エチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール

a) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル メチル スルホン

【0 4 1 7】

【化 1 2 4】



30

【0 4 1 8】

無水ジクロロメタン(5 mL)中、Cu(OAc)₂(3.0 mmol ; 543 mg)
、4-(メタンスルホニル)ベンゼンホウ酸(4.0 mmol ; 800 mg)および活性
化モレキュラーシーブ(800 mg)の懸濁液に、空气中、2-メトキシ-4-エチルフ
ェノール(2.0 mmol ; 0.28 mL)、無水トリエチルアミン(10 mmol ; 1.
4 mL)、および無水ピリジン(10 mmol ; 0.8 mL)を加えた。反応液を室温で
2日間攪拌した。粗製物をシリカゲルで濾過し、酢酸エチルで洗い、濃縮した。次いで、
残渣をカラムクロマトグラフィー(勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン)により精製し
て、標題化合物(617 mg ; 2.0 mmol ; 定量的)を澄明な油として得た。

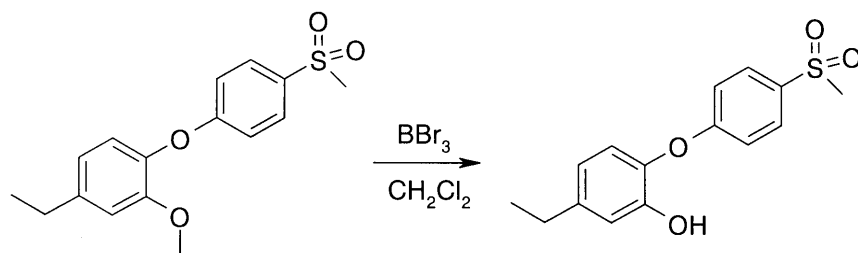
40

MS (ES) m/e 307 (M+H)⁺

b) 5-エチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール

【0 4 1 9】

【化 1 2 5】



【0 4 2 0】

10

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチルスルホン(130mg; 0.42mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(94mg; 76%)を、分取用TLC(ジクロロメタン)による精製を経て、白色固体として調製した。

【0 4 2 1】

MS(ES) m/e 293 (M+H)⁺

¹H RMN(CDCl₃) δ(ppm): 7.91(d, 2H, J=8.8Hz); 7.13(d, 2H, J=8.9Hz); 6.95(s, 1H); 6.92(d, 1H, J=8.2Hz); 6.78(d, 1H, J=8.2Hz); 3.07(s, 3H); 2.66(q, 2H, J=7.6Hz); 1.26(t, 3H, J=7.6Hz).

20

【0 4 2 2】

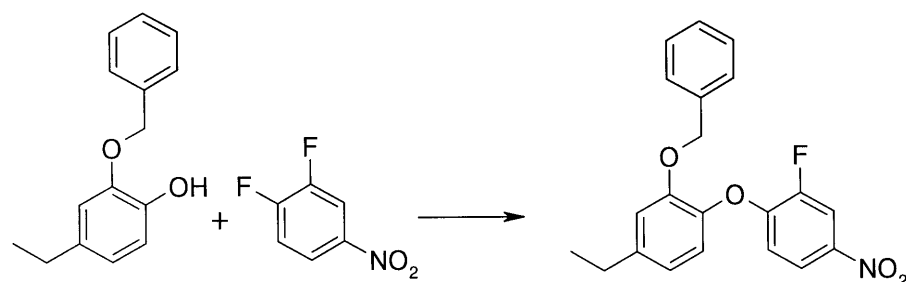
実施例 48

5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシープロピルアミノ)フェノキシ]フェノール

a) 2-(ベンジルオキシ)-4-エチル-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ベンゼン

【0 4 2 3】

【化 1 2 6】



30

【0 4 2 4】

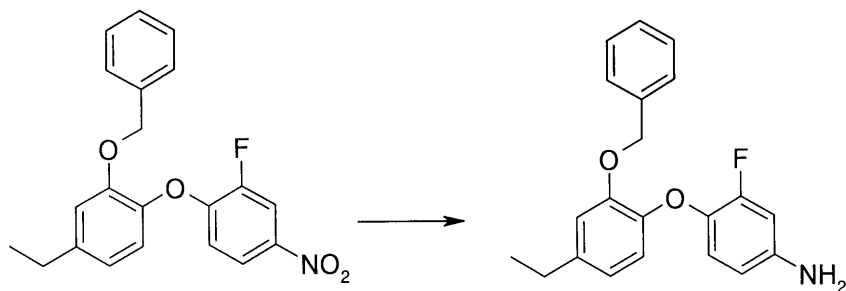
1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを3,4-ジフルオロニトロベンゼン(30.5g; 192mmol)に、また2-メトキシ-4-エチルフェノールを2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノール(33.6g; 147mmol)に置き換えた以外は、実施例20(a)の手順に従い、標題化合物(58.1g; 100%)を褐色油として調製し、これをさらに精製することなく使用した。

40

b) 4-[2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノキシ]-3-フルオロアニリン

【0 4 2 5】

【化 1 2 7】



10

【0 4 2 6】

エーテル（86 mL）中、2-（ベンジルオキシ）-4-エチル-1-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ベンゼン（25 g；68 mmol）の溶液をアルゴン下に0℃に冷却し、これに二塩化スズ（153 g；801 mmol）とHCl（50 mL；2 mol）の懸濁液を加えた。混合物を一夜で室温まで加温し、次いで、10% NaOH溶液を滴下した。得られる混合物を酢酸エチル（5×400 mL）で抽出した。併合した有機相を水（400 mL）および食塩水で洗い、次いで、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル（酢酸エチル／シクロヘキサン；1：9）上で精製し、標題化合物（15.8 g；68.8%）を淡褐色固体として得た。

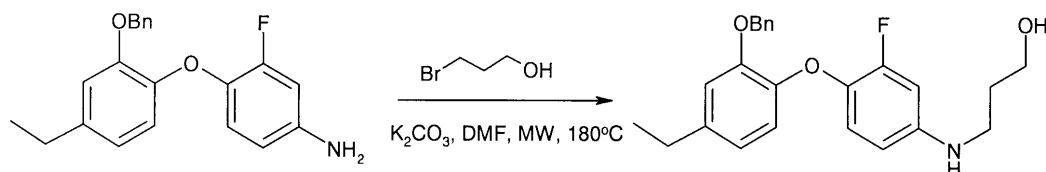
MS (ES) m/e 338 (M+H)⁺

20

c) 3-〔4-（2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ）-3-フルオロフェニルアミノ〕プロパン-1-オール

【0 4 2 7】

【化 1 2 8】



30

【0 4 2 8】

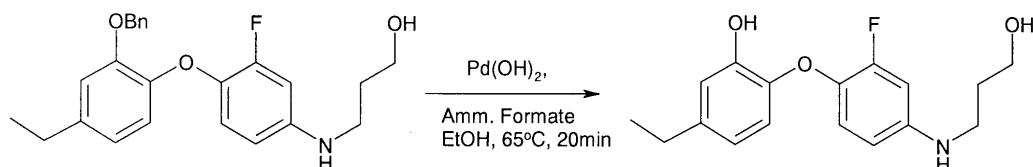
マイクロ波用バイアル中、4-〔2-（ベンジルオキシ）-4-エチルフェノキシ〕-3-フルオロアニリン（500 mg、1.48 mmol）、K₂CO₃（1.23 g、8.9 mmol）および3-ブロモ-1-プロパノール（410 mg、2.9 mmol）を乾燥DMF（2 mL）に取り込み、180℃で2時間マイクロ波照射した。反応混合物をセライト上で濾過し、残渣を酢酸エチルでよく洗った。併合した有機フラクションを濾液と共に水、食塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。得られた粗製物を、100 mgおよび200 mgのバッチから得た当初の粗製産物と組み合わせ、一緒にして40%酢酸エチル／石油エーテルによるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、純品としての標題化合物400 mg（42.6%）を得た。

40

d) 5-エチル-2-〔2-フルオロ-4-（3-ヒドロキシプロピルアミノ）-フェノキシ〕フェノール

【0 4 2 9】

【化 1 2 9】



50

【0430】

窒素下、3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニルアミノ]プロパン-1-オール(400mg; 1.01mmol)を無水エタノール15mlに取り込んだ。これにPd(OH)₂(20%; 50mg)を加え、次いで、ギ酸アンモニウム(200mg; 3.1mmol)を加えた。反応混合物を65℃に加熱し、TLCでモニターした。出発原料が完全に消費された後(20分)、加熱をやめ、混合物を室温に冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、残渣をメタノールで洗った。併合した濾液を濃縮し、HPLCで70%を示す粗製化合物300mgを得た。粗製物を分取用HPLC(カラム:C18シンメトリ(300×19mm)、7μ、移動相A:20mM酢酸アンモニウム; 移動相B:アセトニトリル)により精製して、標題化合物140mg(45.3%)を得た。

10

【0431】

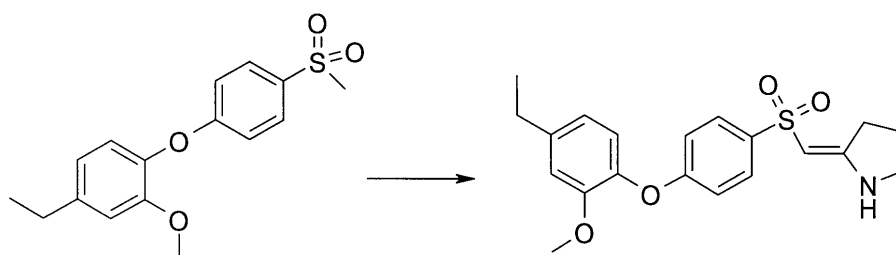
実施例49

5-エチル-2-(4-{[(E)-ピロリジン-2-イリデンメチル]スルホニル}フェノキシ)フェノール

a) (2E)-2-({[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル]スルホニル}メチレン)ピロリジン

【0432】

【化130】



20

【0433】

無水THF(1mL)中、4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチルスルホン(0.44mmol; 136mg)の溶液を、アルゴン下に0℃に冷却し、これに、sBuLi(1.2M/シクロヘキサン; 0.89mmol; 0.74mL)を加えた。30分間攪拌した後、1-BOC-2-ピロリドン(0.44mmol; 0.08mL)と無水THF(1mL)との溶液をゆっくり加えた。反応液を30分間0℃で攪拌し、次いで一夜でゆっくりと室温にもどした。混合物を水と飽和NH₄Cl(3mL)で反応停止させ、酢酸エチル(2×3mL)で抽出し、淡黄色油(164mg)を得た;これをさらに精製することなく使用した。

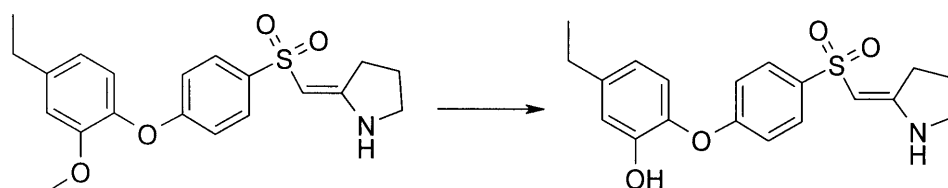
30

MS(ES) m/e 374 (M+H)⁺

b) 5-エチル-2-(4-{[(E)-ピロリジン-2-イリデンメチル]スルホニル}フェノキシ)フェノール

【0434】

【化131】



40

【0435】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを

50

(2E)-2-({[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル]スルホニル}メチレン)ピロリジン(164mg; 0.44mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(34mg; 0.09mmol; 22%)を、分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル)による精製を経て、澄明な油として調製した。

【0436】

MS(ES) m/e 378 (M+H₂O+H)⁺

¹H RMN(CDCl₃) δ(ppm): 7.78(d, 2H, J=8.8Hz); 6.99(d, 2H, J=8.8Hz); 6.90(s, 1H); 6.87(d, 1H, J=8.3Hz); 6.73(d, 1H, J=8.0Hz); 4.66(s, 1H); 3.75(t, 2H, J=1.8Hz); 2.79(q, 2H, J=6.7Hz); 2.63(t, 2H, J=7.6Hz); 1.95(qu, 2H, J=7.1Hz); 1.24(t, 3H, J=7.6Hz).

【0437】

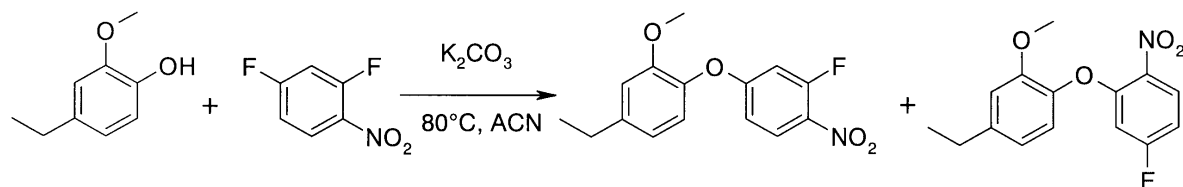
実施例50

2-(2-アミノ-5-フルオロフェノキシ)-5-エチルフェノール

a) 4-エチル-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼンおよび4-エチル-1-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン

【0438】

【化132】



【0439】

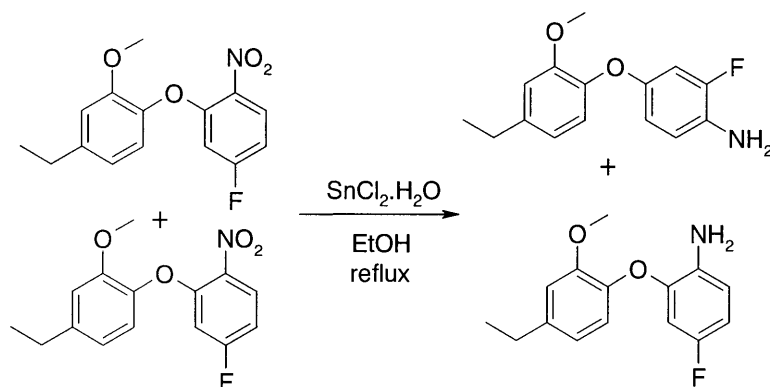
1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(110μL; 1mmol)に置き換えた以外は、実施例20(a)の手順に従い、標題化合物(253mg; 87%)を、分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 9/1)による精製を経て、黄色固体として得た。

MS(ES) m/e 292 (M+H)⁺.

b) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-2-フルオロアニリンおよび2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-4-フルオロアニリン

【0440】

【化133】



【0441】

エタノール(5mL)中、4-エチル-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)

10

20

30

40

50

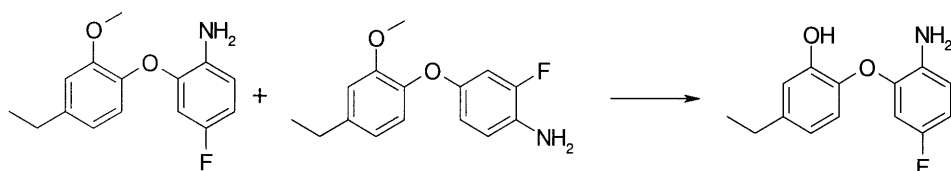
ー2-メトキシベンゼンおよび4-エチル-1-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン(100.5mg、0.69mmol)の溶液に、塩化スズ(II)二水和物(794mg、3.45mmol)を加えた。反応混合物を1時間30分加熱還流した。反応混合物を水、固形炭酸水素ナトリウムおよびNaOH溶液(1N)で洗った。混合物を酢酸エチルで抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下に濃縮して、分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)で精製した後、淡褐色油(51mg; 28%)として標題産物を得た。

MS (ES) m/e 262 (M+H)⁺.

c) 2-(2-アミノ-5-フルオロフェノキシ)-5-エチルフェノール

【0442】

【化134】



【0443】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンと4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-2-フルオロアニリンおよび2-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-4-フルオロアニリンの混合物(50.9mg、0.19mmol)に置き換えた以外は、実施例5(b)の手順に従い、標題化合物(8.9mg; 19%)を、分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル; 9/1)による精製を経て、入手した。

【0444】

MS (ES) m/e 248 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.90-6.87 (m, 2H); 6.80-6.67 (m, 3H); 6.59 (dd, 1H, J₁=2.8Hz; J₂=9.6Hz); 2.62 (q, 2H, J=7.6Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.6Hz).

【0445】

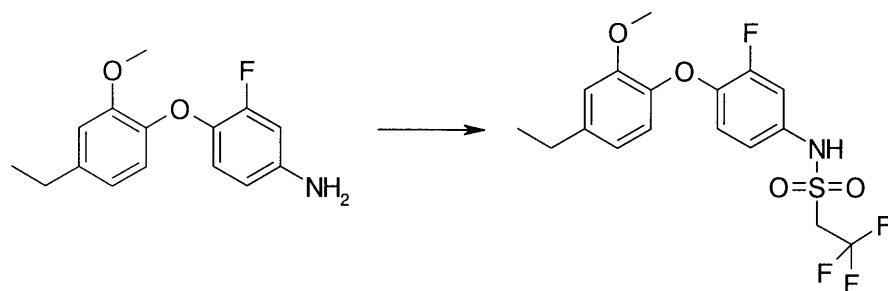
実施例51

N-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド

a) N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド

【0446】

【化135】



【0447】

塩化3-クロロプロパンスルホン酸を塩化トリフルオロエタンスルホン酸(0.46mmol; 84mg)に置き換えたこと以外は、実施例42(a)の手順に従い、標題化合物

10

20

30

40

50

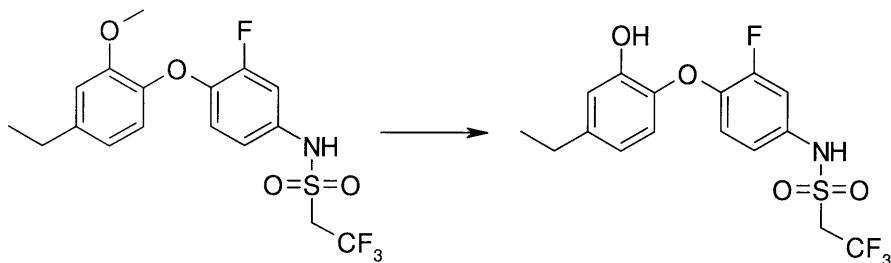
物 (177 mg; 定量的収率) を褐色油として調製した; これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 408 (M+H)⁺

b) N-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド

【0448】

【化136】



10

【0449】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド (0.38 mmol; 156 mg) に置き換えた 20
 以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (0.20 mmol; 80 mg) を、
 分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3) による精製を経て、53% の収率
 で調製した。

【0450】

MS (ES) m/e 394 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (dd, 1H, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz); 7.11 (s, 1H); 7.01-6.93 (m, 2H); 6.90 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 6.77 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 6.69 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.0 Hz); 3.83 (q, 2H, J = 8.8 Hz); 2.60 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 1.24 (t, 3H, J = 7.6 Hz). 30

【0451】

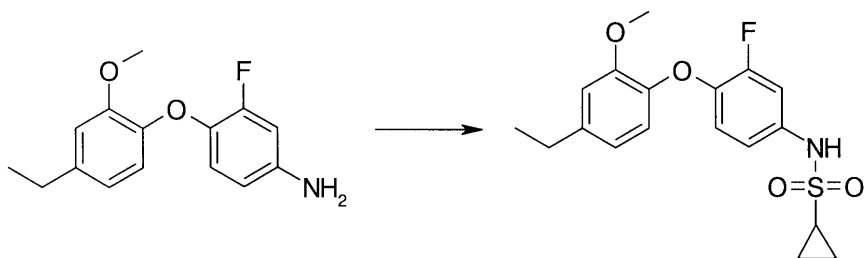
実施例 52

N-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]シクロプロパンスルホンアミド

a) N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]シクロプロパンスルホンアミド

【0452】

【化137】



40

【0453】

塩化 3-クロロプロパンスルホンニルを塩化シクロプロパンスルホンニル (0.46 mmol)

50

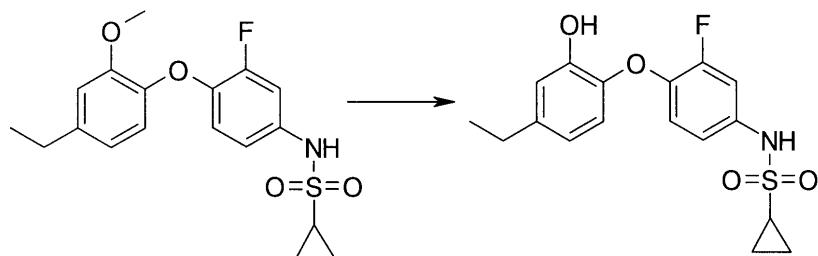
1 ; 47 μ L) に置き換えたこと以外は、実施例 42 (a) の手順に従い、標題化合物 (170 mg ; 定量的収率) を褐色油として調製した ; これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 366 (M+H)⁺

b) N- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) -3-フルオロフェニル] シクロプロパンスルホンアミド

【0454】

【化138】



10

【0455】

6-クロロ-2- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン-3-アミンを N- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロフェニル] シクロプロパンスルホンアミド (0.38 mmol ; 140 mg) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (0.36 mmol ; 126 mg) を、分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル ; 7/3) による精製を経て、94% の収率で調製した。

20

【0456】

MS (ES) m/e 352 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.19 (d, 1H, J = 11.8 Hz) ; 6.97 (m, 2H) ; 6.87 (m, 2H) ; 6.72 (d, 1H, J = 8.3 Hz) ; 6.66 (dd, 1H, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 2.0 Hz) ; 2.59 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 2.51 (m, 1H) ; 1.24-1.17 (m, 5H) ; 1.03-0.98 (m ; 2H)

30

【0457】

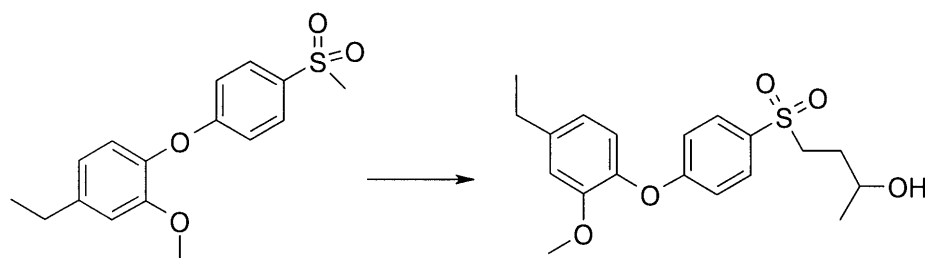
実施例 53

5-エチル-2- {4- [(3-ヒドロキシブチル) スルホニル] フェノキシ} フェノール

a) 4- { [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) フェニル] スルホニル} ブタン-2-オール

【0458】

【化139】



40

【0459】

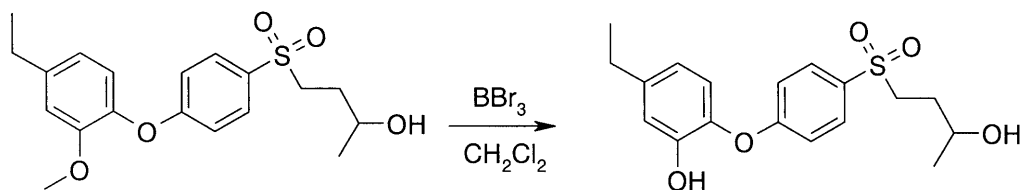
1-BOC-2-ピロリジノンプロピレンオキシド (0.2 mL ; 2.8 mmol) に置き換えた以外は、実施例 49 (a) の手順に従い、標題化合物 (200 mg ; 0.56 mmol ; 100%) を黄色油として調製した ; これを精製することなく使用した。

50

b) 5-エチル-2-〔4-〔(3-ヒドロキシブチル)スルホニル〕フェノキシ〕フェノール

【0460】

【化140】



10

【0461】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-〔〔4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル〕スルホニル〕ブタン-2-オール(200mg; 0.56mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(11mg; 0.03mmol; 6%)を、分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル)による精製を経て、澄明な油として調製した。

【0462】

MS(ES) m/e 351 (M+H)⁺

¹H RMN(CDCl₃) δ(ppm): 7.81(d, 2H, J=8.9Hz); 7.08(d, 2H, J=8.9Hz); 6.90(d, 2H, J=9.9Hz); 6.75(d, 1H, J=8.2Hz); 5.6(s, 1H); 3.90(m, 1H); 3.21(m, 2H); 2.63(q, 2H, J=7.6Hz); 1.91(m, 1H); 1.74(m, 1H); 1.26(t, 3H, J=7.6Hz); 1.20(d, 3H, J=6.2Hz).

20

【0463】

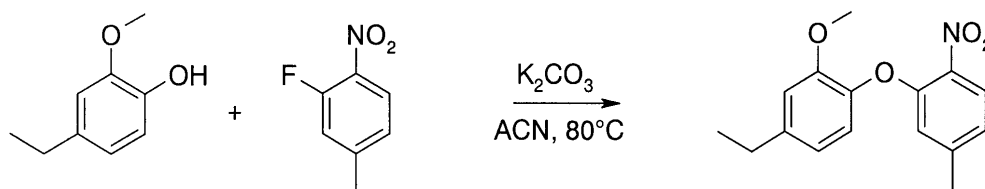
実施例54

2-(2-アミノ-5-メチルフェノキシ)-5-エチルフェノール

a) 4-エチル-2-メトキシ-1-(5-メチル-2-ニトロフェノキシ)ベンゼン

【0464】

【化141】



【0465】

1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを2-フルオロ-4-ニトロトルエン(157mg; 1mmol)に置き換えた以外は、実施例20(a)の手順に従い、標題化合物(258mg; 90%)を、分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)による精製を経て、黄色油として調製した。

MS(ES) m/e 288 (M+H)⁺.

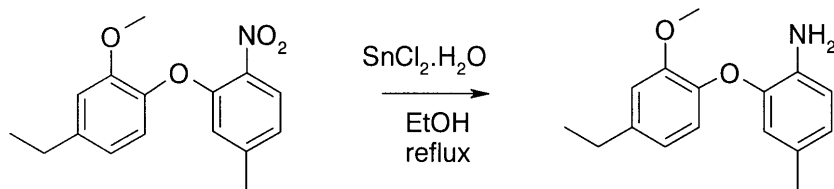
b) 4-エチル-2-メトキシ-1-〔(3-メチル-5-アミノ)フェノキシ〕ベンゼン

【0466】

40

30

【化 1 4 2】



【0 4 6 7】

4-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-2-フルオロアニリンおよび2-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-4-フルオロアニリンを4-エチル-2-メトキシ-1-（5-メチル-2-ニトロフェノキシ）ベンゼン（257mg；0.90mmol）に置き換えた以外は、実施例50（b）の手順に従い、標題化合物（167mg；72%）を、分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；7／3）による精製を経て、褐色油として調製した。

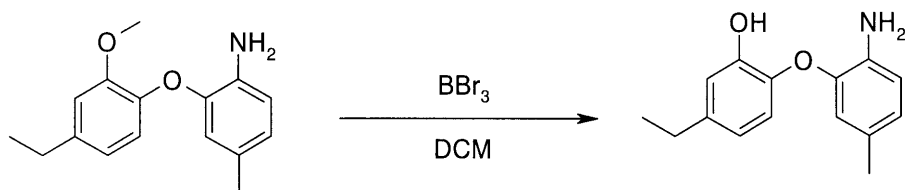
10

MS (ES) m/e 258 (M+H)⁺.

c) 2-（2-アミノ-5-メチルフェノキシ）-5-エチルフェノール

【0 4 6 8】

【化 1 4 3】



20

【0 4 6 9】

6-クロロ-2-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジン-3-アミンを2-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-4-メチルアニリン（66.4mg；0.26mmol）に置き換えた以外は、実施例1（b）の手順に従い、標題化合物（4.9mg；8%）を、分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；7／3）による精製を経て、褐色固体として調製した。

30

【0 4 7 0】

MS (ES) m/e 244 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 6.89 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 6.83 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6.79 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6.75 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6.68 (s, 1H) ; 6.66 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 2.61 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$) ; 2.21 (s, 3H) ; 1.24 (t, 3H, 1.24Hz).

【0 4 7 1】

40

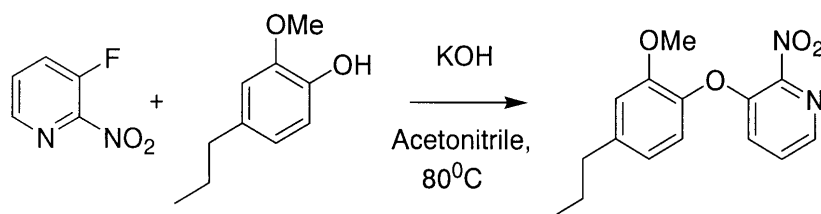
実施例 55

2-（2-フルオロピリジン-3-イルオキシ）-5-プロピルフェノール

a) 3-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）-2-ニトロピリジン

【0 4 7 2】

【化 1 4 4】



【0 4 7 3】

4-エチル-2-メトキシフェノールを2-メトキシ-4-プロピルフェノール (1.93 g; 11.61 mmol) に置き換えた以外は、実施例 21 (a3) の手順に従い、標題化合物 (2.6 g) を、シリカゲル上の精製 (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル; 15:85) を経て、淡黄色液体として 86% の収率で調製した。

【0 4 7 4】

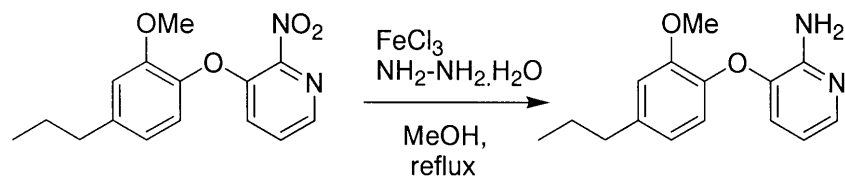
^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.16 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.8–6.83 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.62–1.7 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

LC-MS m/z 289.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

b) 3-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)-2-アミノピリジン

【0 4 7 5】

【化 1 4 5】



【0 4 7 6】

メタノール (15 ml) 中、3-(4-プロピル-2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロピリジン (1.1 g, 3.8 mmol) の攪拌溶液に、無水塩化第二鉄 (55 mg, 5 重量%) および活性炭 (55 mg, 5 重量%) を加えた。得られる混合物を加熱還流し、ヒドラジン-水和物 (570 mg, 11.45 mmol) を滴下した。反応液は還流条件下に一夜攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、酢酸エチル (150 ml) に取り込んだ。有機層を水洗し、次いで食塩水で洗って、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカカラムに通し (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル; 1:3)、標題化合物 900 mg (91.3%) を淡黄色固体として得た。

【0 4 7 7】

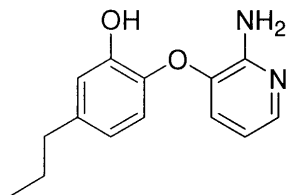
^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.74 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.9 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.8–6.83 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.12$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.09 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.59 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.60–1.66 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

LC-MS m/z 259.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

c) 2-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)-5-プロピルフェノール

【0 4 7 8】

【化 1 4 6】



【0 4 7 9】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 3-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.9 g ; 3.48 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (0.52 g ; 61%) を得た。

10

【0 4 8 0】

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm) : 9.4 (s, D $_2$ O 置換可能, 1H), 7.59 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.66-6.61 (m, 2H), 6.43 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=4.88$ Hz, 1H), 5.82 (bs, D $_2$ O 置換可能, 2H), 2.46 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

20

LC-MS m/z 244.8 (M+H) $^+$

【0 4 8 1】

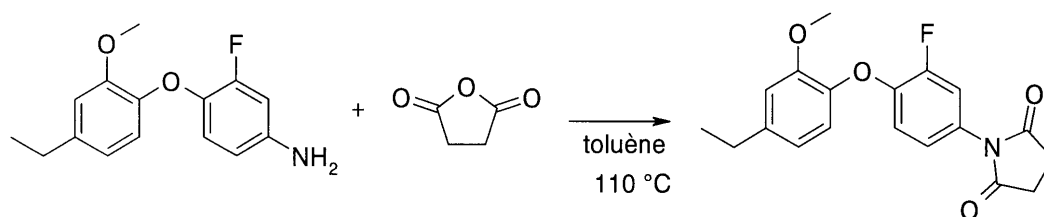
実施例 5 6

N-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチルアミド

a) 1-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]ピロリジン-2,5-ジオン

【0 4 8 2】

【化 1 4 7】



30

【0 4 8 3】

2-(4-アミノフェノキシ)-5-エチル-4-フルオロフェノール (785 mg, 3 mmol) に、トルエン (1.5 mL) および無水コハク酸 (360.3 mg, 3.6 mmol) を加えた。反応液はアルゴン下に3日間、110 °Cで攪拌放置し、次いで濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、飽和NaHCO $_3$ 溶液および1 M-KOH溶液で洗い、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機相をNa $_2$ SO $_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮してシリカゲル上精製 (ジクロロメタン) し、標題化合物 (624.3 mg ; 61%) を白色固体として得た。

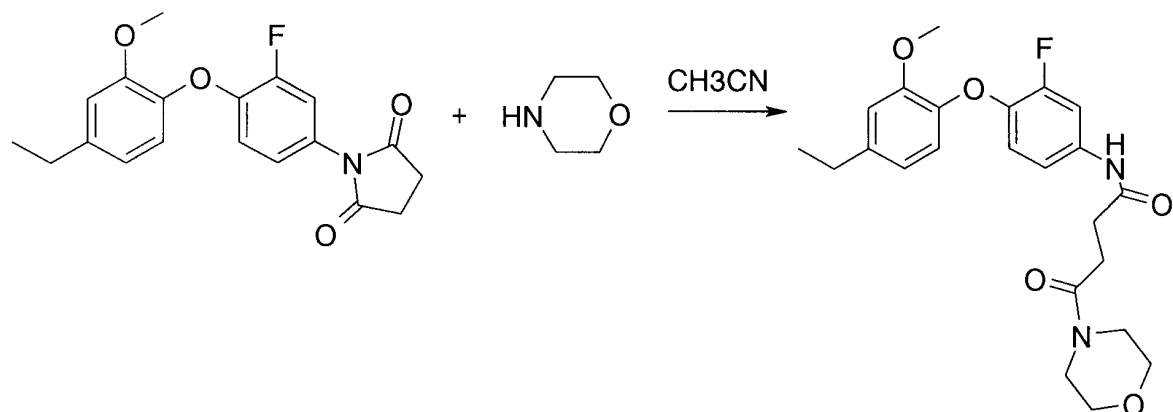
40

MS (ES) m/e 344 (M+H) $^+$

b) N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチルアミド

【0 4 8 4】

【化 1 4 8】



10

【0 4 8 5】

1- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロフェニル] ピロリジン-2,5-ジオン (40.4 mg、0.12 mmol) に、アセトニトリル (120 μ L) およびモルホリン (20 μ L、0.24 mmol) を加えた。アルゴン下、反応混合物を 30 $^{\circ}$ C に 3 日間攪拌し、次いで濃縮し、酢酸エチルに溶かし、飽和 NH_4Cl で洗い、酢酸エチルで抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール; 9/1) により精製して、標題産物 (45.1 m

20

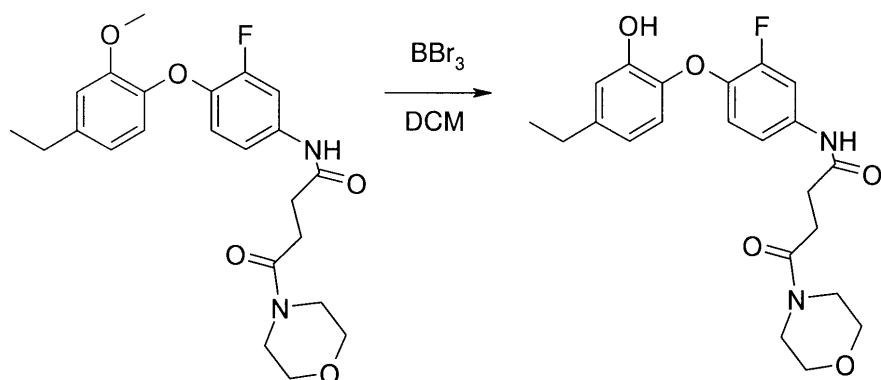
g; 87%) を得た。

MS (ES) m/e 431 (M+H)⁺

c) N- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシーフェノキシ) -3-フルオロフェニル] -4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチルアミド

【0 4 8 6】

【化 1 4 9】



30

【0 4 8 7】

6-クロロ-2- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン-3-アミンを N- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロフェニル] -4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチルアミド (45 mg; 0.10 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール; 95/5) により精製して、白色固体 (29 mg; 69%) として調製した。

40

【0 4 8 8】

MS (ES) m/e 417 (M+H)⁺

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (dd, 1H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz); 7.10-7.07 (m, 1H); 6.97 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz); 6.89 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz); 6.68 (d, 1H, $J = 8.$

50

0 Hz) ; 6.63 (dd, 1H, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 3.73–3.66 (m, 8H), 2.76–2.73 (m, 4H), 2.60 (q, 2H, $J = 1.6$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J = 1.6$ Hz).

【0489】

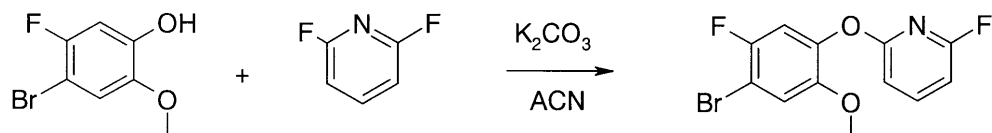
実施例 57

2-フルオロ-6-[(3-フルオロ-4-エチル-6-ヒドロキシ)フェノキシ]ピリジン

a) 2-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン

【0490】

【化150】



【0491】

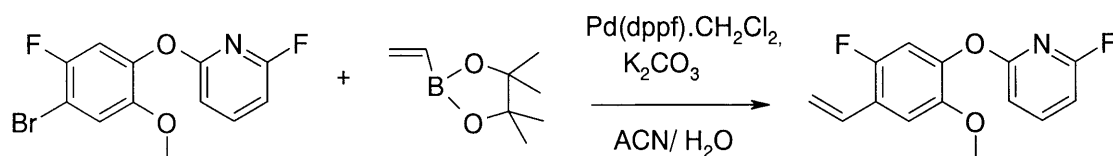
2-メトキシ-4-プロピルフェノールを4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノール (441 mg; 2 mmol) に、また1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを2,6-ジフルオロピリジン (0.18 mL; 2 mmol) に置き換えた以外は、実施例 20 (a) の手順に従い、標題化合物 (246 mg; 39%) を、シリカゲル上での精製 (シクロヘキサン/酢酸エチル; 95/5) を経て、黄色油として調製した。

MS (ES) m/e 317 ($M+H$)⁺.

b) 2-フルオロ-6-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ)ピリジン

【0492】

【化151】



【0493】

2-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン (227 mg, 0.71 mmol) に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンとの複合体 (58.9 mg, 0.07 mmol) および炭酸カリウム (597 mg, 4.26 mmol) を加えた。この混合物に、アセトニトリル (4 mL)、水 (1.3 mL) およびビニルホウ酸ピナコールエステル (180 μ L, 1.07 mmol) を加えた。反応液にアルゴンを通じ、60℃で3日間攪拌放置した。次いで、反応混合物をセライト上で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮した。分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; 70/30) により精製して、標題産物 (166 mg; 89%) を橙色油として単離した。

MS (ES) m/e 264 ($M+H$)⁺.

c) 2-フルオロ-6-[(3-フルオロ-4-エチル-6-メトキシ)フェノキシ]ピリジン

【0494】

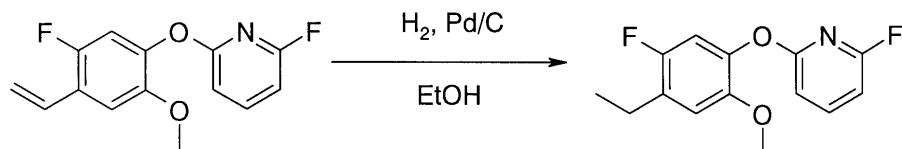
10

20

30

40

【化 1 5 2】



【0 4 9 5】

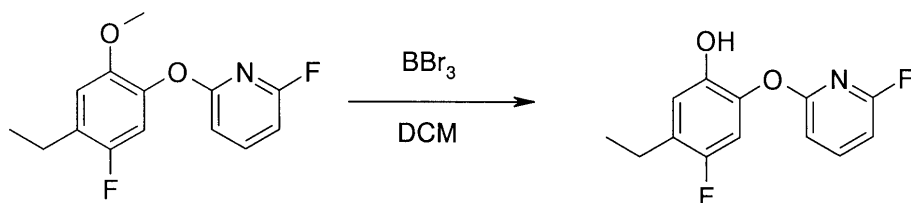
4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを2-フルオロ-6-[(3-フルオロ-4-ビニル-6-メトキシ)フェノキシ]ピリジン(166mg; 0.63mmol)に、またテトラヒドロフランをエタノール(2mL)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 80/20)により精製して、標題産物(145.4mg; 87%)を単離した。

MS (ES) m/e 266 (M+H)⁺.

d) 2-フルオロ-6-[(3-フルオロ-4-エチル-6-ヒドロキシ)フェノキシ]ピリジン

【0 4 9 6】

【化 1 5 3】



【0 4 9 7】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-フルオロ-6-[(3-フルオロ-4-エチル-6-メトキシ)フェノキシ]ピリジン(145mg; 0.55mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物を分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)により精製して、油(120.5mg; 87%)として調製した。

【0 4 9 8】

MS (ES) m/e 252 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (q, 1H, J=8Hz); 6.92 (d, 1H, J=7.6Hz); 6.84 (d, 2H, J=9.6Hz); 6.70 (dd, 1H, J=8Hz); 2.65 (q, 2H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=3.6Hz).

【0 4 9 9】

実施例 58

2-(4-{[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]スルホニル}フェノキシ)-5-エチルフェノール

a) 2-{2-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]エチル}-[1,3]ジオキサラン

【0 5 0 0】

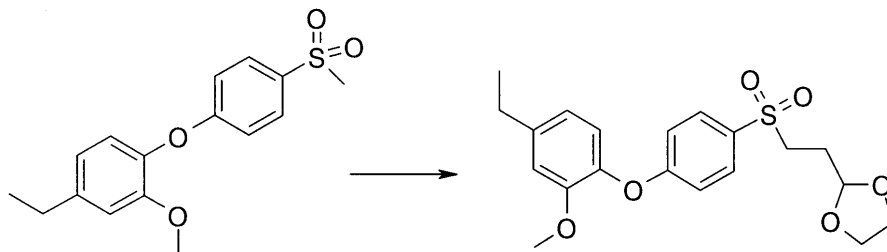
10

20

30

40

【化 1 5 4】



【0 5 0 1】

10

1-BOC-2-ピロリジノンに2-ブロモメチル-1,3-ジオキソラン(0.05 mL; 0.47 mmol)に置き換えた以外は、実施例49(a)の手順に従い、標題化合物(152 mg; 0.39 mmol; 100%)を黄色油として調製した;これを精製せずに使用した。

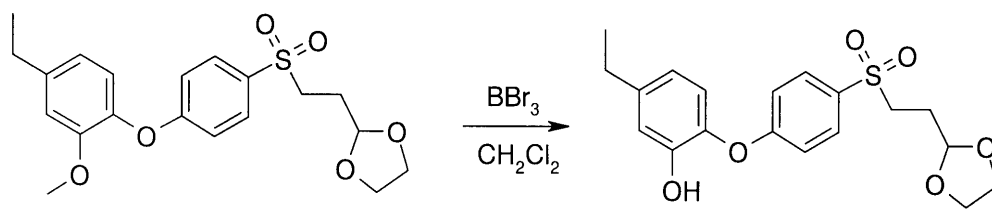
MS (ES) m/e 393 (M+H)⁺

b) 2-(4-{[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]スルホニル}フェノキシ)-5-エチルフェノール

【0 5 0 2】

【化 1 5 5】

20



【0 5 0 3】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-{2-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]エチル}-[1,3]ジオキソラン(152 mg; 0.39 mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物を分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル)により精製して、澄明な油(3 mg; 0.02 mmol; 2%)として調製した。

30

【0 5 0 4】

MS (ES) m/e 379 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=8.8 Hz); 7.12 (d, 2H, J=8.8 Hz); 6.95 (d, 1H, J=1.7 Hz); 6.92 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.78 (d, 1H, J=8.2 Hz); 4.97 (t, 1H, J=3.9 Hz); 3.94 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 2.66 (q, 2H, J=7.6 Hz); 2.10 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.6 Hz).

40

【0 5 0 5】

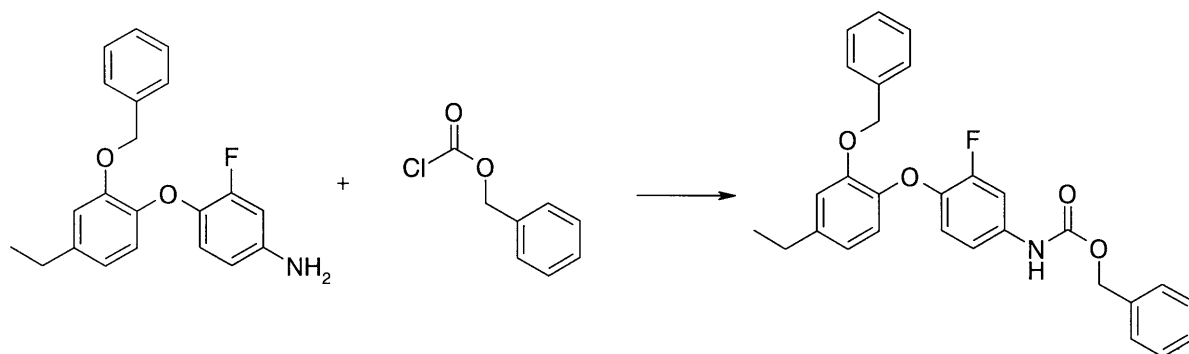
実施例 59

(5R)-3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-5-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

a) [4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸ベンジルエステル

【0 5 0 6】

【化 1 5 6】



10

【0 5 0 7】

4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリンを4-[2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノキシ]-3-フルオロアニリン(200mg; 0.59mmol)に、またクロロギ酸エチルをクロロギ酸ベンジル(150μL; 0.73mmol)に置き換えた以外は、実施例44(a)の手順に従い、標題化合物(300mg; 定量的)を褐色固体として得た;これをさらに精製することなく使用した。

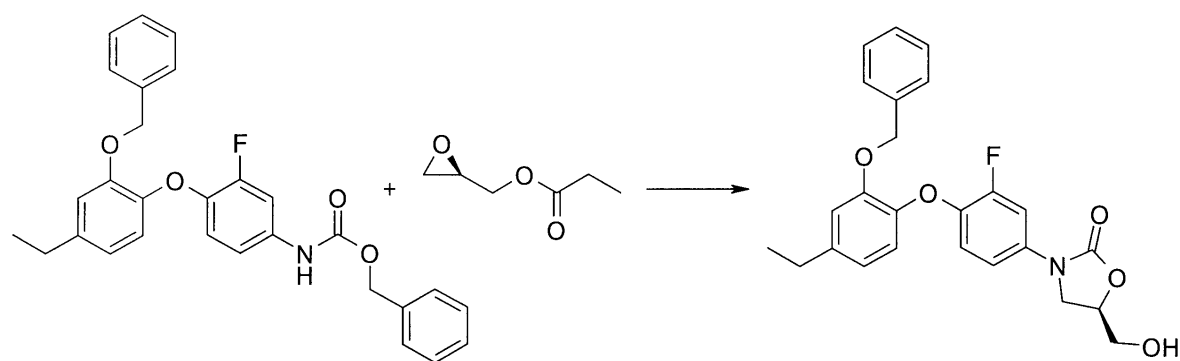
MS(E S) m/e 494 (M+Na)⁺

b) (5R)-3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン

20

【0 5 0 8】

【化 1 5 7】



30

【0 5 0 9】

アルゴン下、-78℃に冷却した乾燥THF中、[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸ベンジルエステル(0.31mmol; 145mg)の溶液に、2.3M-n-ブチルリチウム/THF(0.46mmol; 200μL)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、酪酸(R)-グリシジルエステル(0.34mmol; 48μL)を加えた。ゆっくりと室温にもどしながら、反応液を一夜攪拌した。混合物を飽和NH₄Clで処理し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。分取用TLC(溶出液:ジクロロメタン/メタノール;95/5)により精製して、標題化合物(70mg; 52%)を得た。

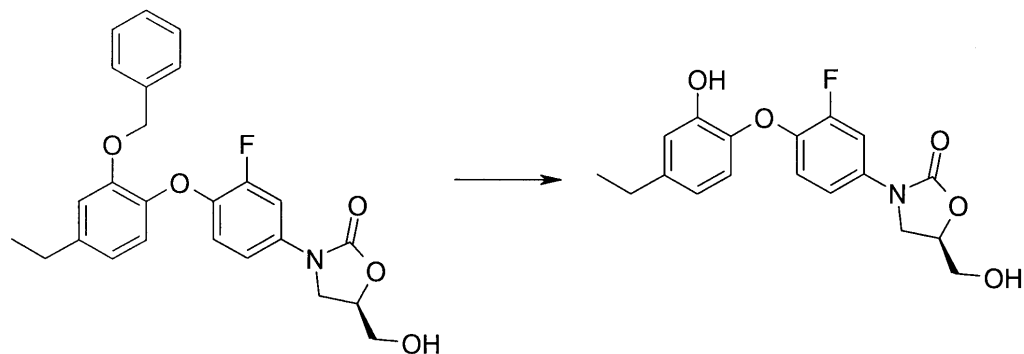
40

MS(E S) m/e 438 (M+H)⁺

c) (5R)-3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-5-(ヒドロキシルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0 5 1 0】

【化 1 5 8】



10

【0 5 1 1】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを(5R)-3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(0.16 mmol; 70 mg)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 9/1)により精製して、標題産物(0.12 mmol; 41 mg; 73%)を白色固体として得た。

【0 5 1 2】

MS (ES) m/e 438 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (dd, 1H, J₁=12.6 Hz, J₂=2.6 Hz); 7.10-7.07 (m, 1H); 6.98 (t, 1H, J=8.9 Hz); 6.88 (d, 1H, J=1.6 Hz); 6.68 (d, 1H, J=6.7 Hz); 6.63 (dd, 1H, J₁=8.3 Hz, J₂=1.7 Hz); 4.74 (m, 1H); 4.02-3.96 (m, 3H); 3.75 (dd, 1H, J₁=12.7 Hz, J₂=3.7 Hz); 2.58 (q, 2H, J=7.6 Hz); 1.21 (t, 3H, J=7.6 Hz).

【0 5 1 3】

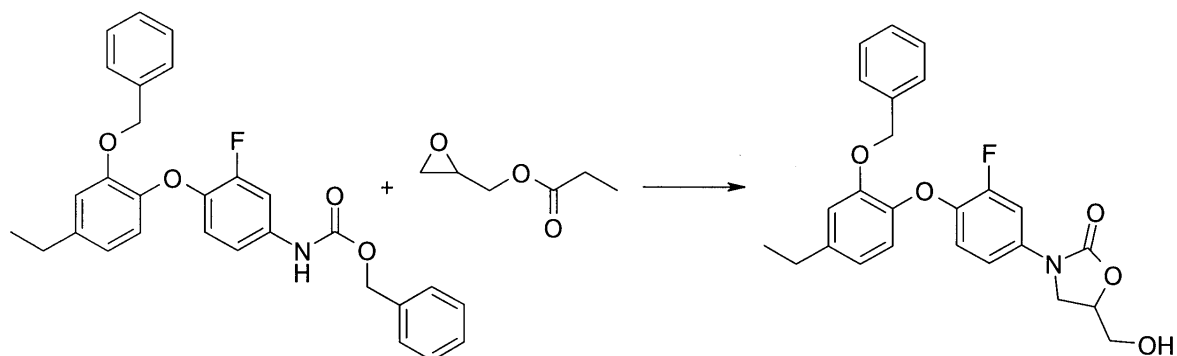
実施例60

5-アミノメチル-3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン

a) 3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン

【0 5 1 4】

【化 1 5 9】



40

【0 5 1 5】

酪酸(R)-グリシジルエステルを酪酸(R,S)-グリシジルエステル(0.43 mmol; 60 μL)に置き換えた以外は、実施例59(b)の手順に従い、標題化合物(

50

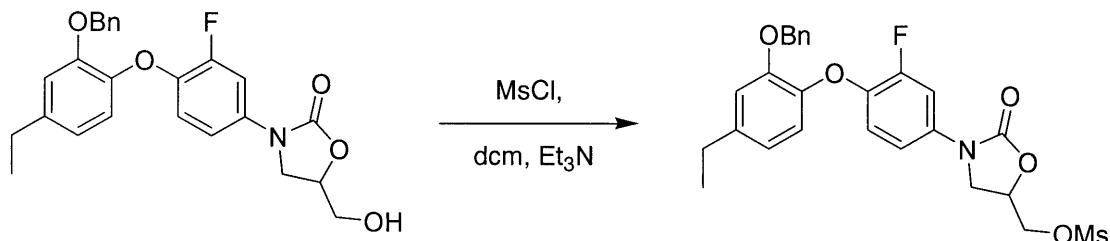
240 mg；定量的）を調製した；これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 438 (M+Na)⁺

b) メタンスルホン酸 3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル

【0516】

【化160】



10

【0517】

乾燥ジクロロメタン (5 ml) とトリエチルアミン (0.16 ml；1.1 mmol) 中、3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (240 mg、0.54 mmol) の溶液に、0℃の冷却下、塩化メタンスルホン (0.06 ml、0.76 mmol) とジクロロメタン (0.5 ml) の溶液を滴下した。反応液は一夜で室温にもどした。反応混合物を水 20 ml で希釈し、ジクロロメタン 20 ml を加えて、層分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、併合したジクロロメタンフラクションを無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られる粗製の残渣を、溶出液として 20% 酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲル上のカラムで精製して、標題化合物 (120 mg；42.8%) を得た。

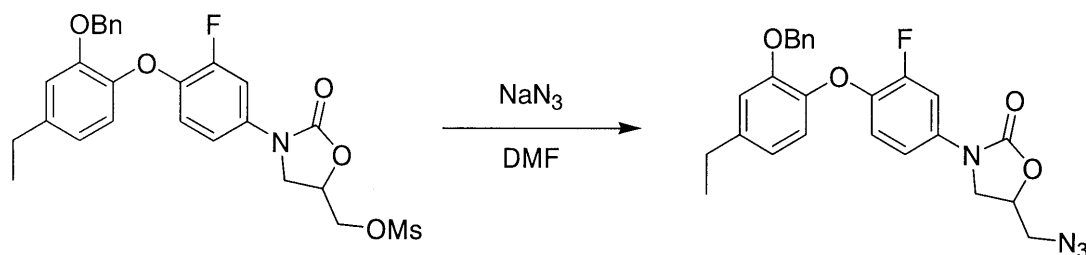
20

LC-MS m/z 516.1 (M+H)⁺

c) 5-アジドメチル-3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン

【0518】

【化161】



30

【0519】

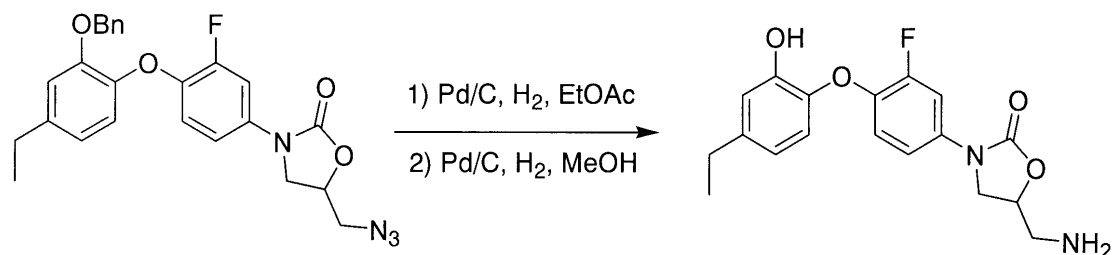
乾燥 DMF (2 mL) 中、メタンスルホン酸 3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル (120 mg、0.23 mmol) の溶液に、窒素下に、アジ化ナトリウム (57 mg、0.88 mmol) を加えた。反応混合物を 75℃で一夜攪拌した。反応混合物を水 15 ml で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機相を水、飽和食塩水で洗い、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して標題化合物 100 mg を得た；このものはそのまま次工程にて使用した。

40

d) 5-アミノメチル-3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン

【0520】

【化 1 6 2】



【0 5 2 1】

窒素下、酢酸エチル（15 ml）中、5-アジドメチル-3-〔4-（2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ）-3-フルオロフェニル〕オキサゾリジン-2-オン（100 mg、0.16 mmol）の溶液に、パラジウム（10% Pd/C；10 mg）を加え、その混合物を水素下に室温で一夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、残渣を酢酸エチルで十分に洗った。併合した濾液を濃縮し、得られた粗製の化合物を、溶出液として5%メタノール/クロロホルム混合物を用いるシリカゲル上でカラム精製し、還元生成物、5-アミノメチル-3-〔4-（2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ）-3-フルオロフェニル〕オキサゾリジン-2-オン70 mg（74.4%）を得た。この70 mgの脱ベンジル化はメタノールを溶媒として用いる反応を繰り返すことにより達成され、標題化合物30 mg（54.1%）を得た。

【0 5 2 2】

^1H NMR (CD_3OD), δ (ppm): 7.64 (dd, $J=13.12$, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.87 (t, $J=9$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.16$ Hz, $J=1.88$ Hz, 1H), 4.74–4.70 (m, 1H), 4.12 (t, $J=8.96$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=8.96$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.99–2.92 (m, 2H), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)

LC-MS m/z 347.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

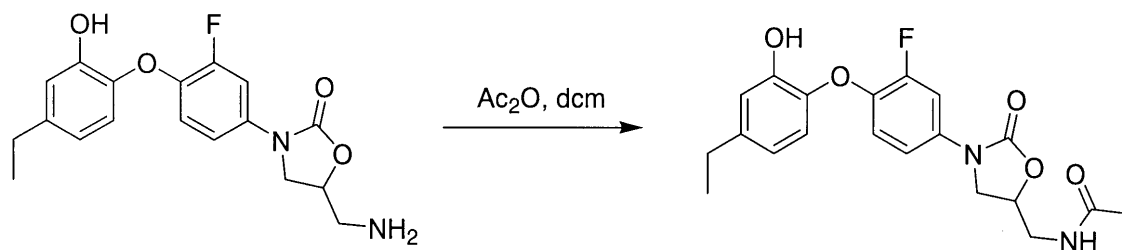
【0 5 2 3】

実施例 6 1

N-〔3-〔4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロフェニル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル〕アセトアミド

【0 5 2 4】

【化 1 6 3】



【0 5 2 5】

乾燥ジクロロメタン（2 ml）中、5-アミノメチル-3-〔4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロフェニル〕オキサゾリジン-2-オン（10 mg、0.028 mmol）の溶液に、0℃の冷却下、ジクロロメタン（0.2 ml）に溶かした無水酢酸（3 mg、0.028 mmol）を加えた。反応混合物を室温にもどし、TLC上反応が完結するまで、5分間攪拌した。反応混合物を水3 mlで希釈し、層分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、併合した有機フラクションを無水 Na_2SO_4 で乾燥

、濃縮した。得られる粗製の残渣を分取用HPLC（カラムC18シンメトリー（300×19mm）、7μ；移動相A：20mM酢酸アンモニウム；移動相B：アセトニトリル）にて精製し、標題化合物（6mg；55.2%）を得た。

【0526】

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.58 (d, $J=12.4$, 1H), 7.09–7.02 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.71–6.64 (m, 2H), 6.15 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.04 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.80–3.62 (m, 3H), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)

LC-MS m/z 389.2 ($M+H$)⁺

10

【0527】

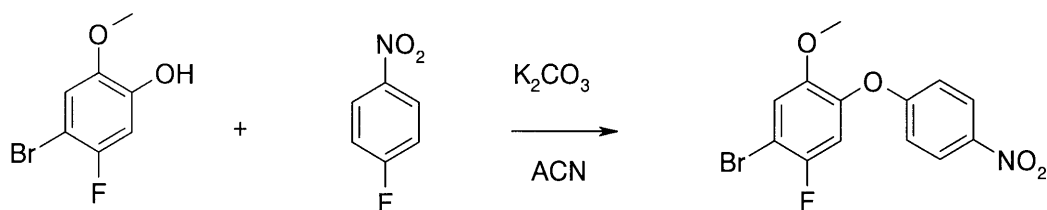
実施例62

2-（4-アミノフェノキシ）-5-エチル-4-フルオロフェノール

a) 4-〔（3-フルオロ-4-ブromo-6-メトキシ）フェノキシ〕ニトロベンゼン

【0528】

【化164】



20

【0529】

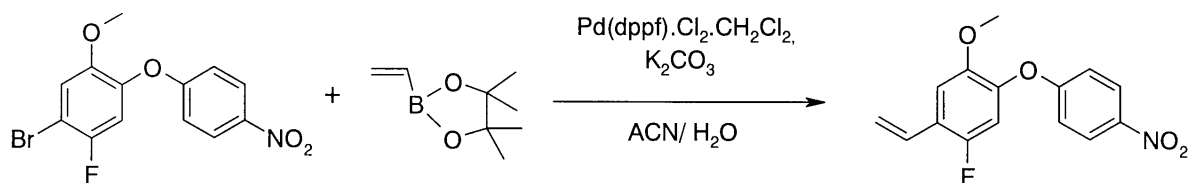
1-フルオロ-4-ニトロ-2-（トリフルオロメチル）ベンゼンを4-フルオロニトロベンゼン（210μL；2mmol）に、また2-メトキシ-4-エチルフェノールを4-ブromo-5-フルオロ-2-メトキシフェノール（444mg；2mmol）に置き換えた以外は、実施例20（a）の手順に従い、標題化合物（527mg；77%）を、シリカゲル上での精製（シクロヘキサン／酢酸エチル；95／5）を経て、淡黄色固体として調製した。

30

b) 4-〔（3-フルオロ-4-ビニル-6-メトキシ）フェノキシ〕ニトロベンゼン

【0530】

【化165】



40

【0531】

2-（4-ブromo-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-6-フルオロピリジン（200.3mg；0.58mmol）に置き換えた以外は、実施例57（b）の手順に従い、標題産物を分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；70／30）による精製を経て、橙色油（129.7mg；77%）として単離した。

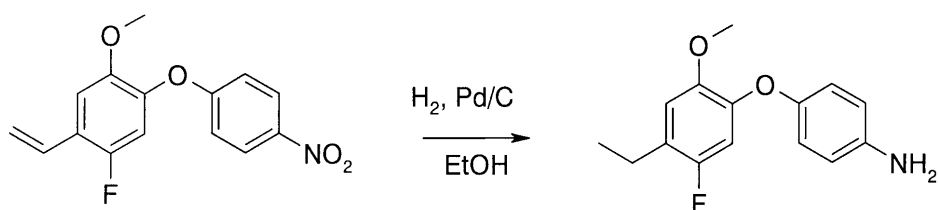
MS (ES) m/e 290 ($M+H$)⁺.

c) 4-（4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）アニリン

50

【0532】

【化166】



【0533】

10

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-[(3-フルオロ-4-ビニル-6-メトキシ)フェノキシ]ニトロベンゼン(129mg; 0.44mmol)に、またテトラヒドロフランをエタノール(3mL)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 70/30)により精製して、標題産物(45mg; 39%)を油として単離した。

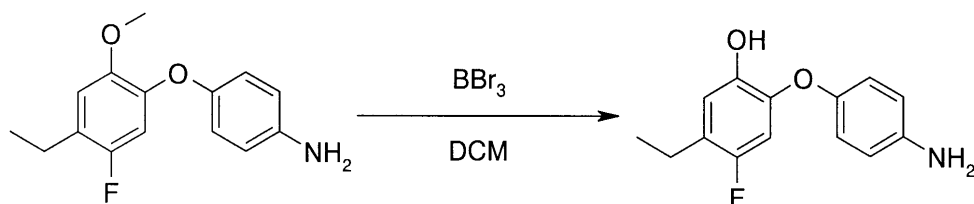
MS(ES) m/e 262 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) 2-(4-アミノフェノキシ)-5-エチル-4-フルオロフェノール

【0534】

【化167】

20



【0535】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-(4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アニリン(44mg; 0.17mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(7.9mg; 19%)を分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)による精製を経て、褐色粉末として調製した。

30

【0536】

MS(ES) m/e 248 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 6.89 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$); 6.84 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$); 6.70 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$); 6.55 (d, 1H, $J=10.4\text{ Hz}$); 2.60 (q, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$); 1.21 (t, 3H, $J=7.6\text{ Hz}$).

【0537】

40

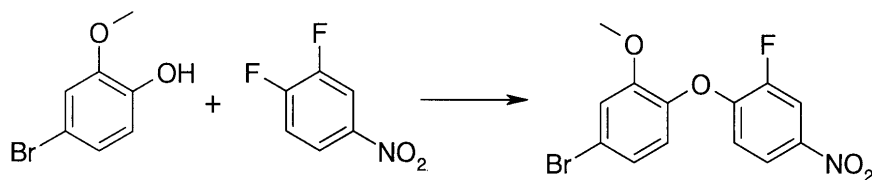
実施例63

2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[2-(3-チエニル)エチル]フェノール

a) 4-ブロモ-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン

【0538】

【化 1 6 8】



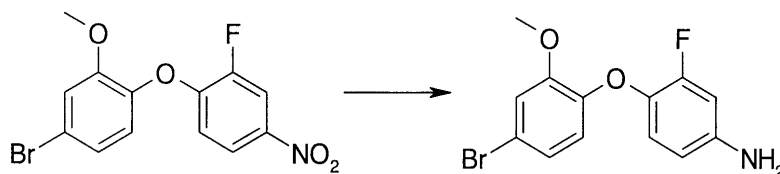
【0 5 3 9】

4-エチル-2-メトキシフェノールを4-ブロモグアイアコール（2.51 mmol ; 510 mg）に、また3-フルオロ-2-ニトロピリジン（3,4-ジフルオロニトロベンゼン（2.76 mmol ; 305 μL）に置き換えた以外は、実施例 21（a3）の手順に従い、標題化合物（855 mg）を澄明な油として定量的収率で調製し、さらに精製することなく使用した。

b) 4-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン

【0 5 4 0】

【化 1 6 9】



【0 5 4 1】

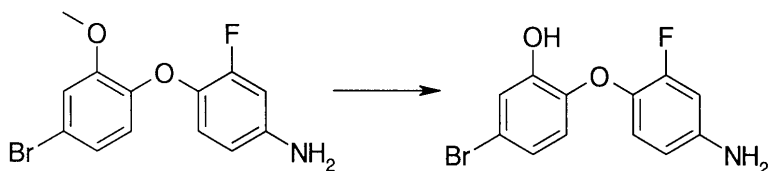
4-エチル-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼンおよび4-エチル-1-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼンを4-ブロモ-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン（1.88 mmol ; 644 mg）に置き換えた以外は、実施例 50（b）の手順に従い、標題化合物（87 % ; 512 mg）を赤色油として調製した；これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 312, 314 (M+H)⁺

c) 2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-ブロモフェノール

【0 5 4 2】

【化 1 7 0】



【0 5 4 3】

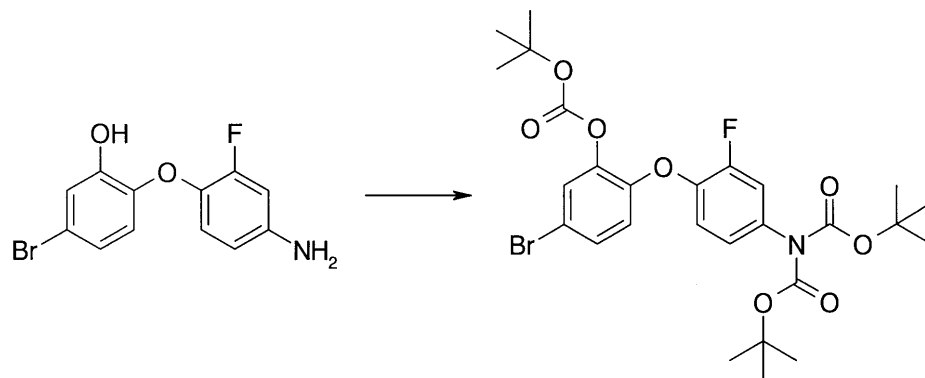
6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン（1.64 mmol ; 512 mg）に置き換えた以外は、実施例 1（b）の手順に従い、所望の化合物（350 mg）を暗色固体として72%の収率で調製した；これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 297, 299 (M+H)⁺

d) O, N, N-トリボク-2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-ブロモフェノール

【0 5 4 4】

【化 1 7 1】



10

【0 5 4 5】

アルゴン下、乾燥ジクロロメタン（3 mL）中、2-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）-5-ブロモフェノール（0.62 mmol；185 mg）の溶液に、0℃で、ジイソプロピルエチルアミン（2.01 mmol；350 μL）および（Boc）₂O（2.01 mmol、439 mg）を加えた。反応液は徐々に室温にもどしながら攪拌した。混合物を飽和NH₄Clで処理し、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下に濃縮して、褐色油（定量的；363 mg）を得た；これをさらに

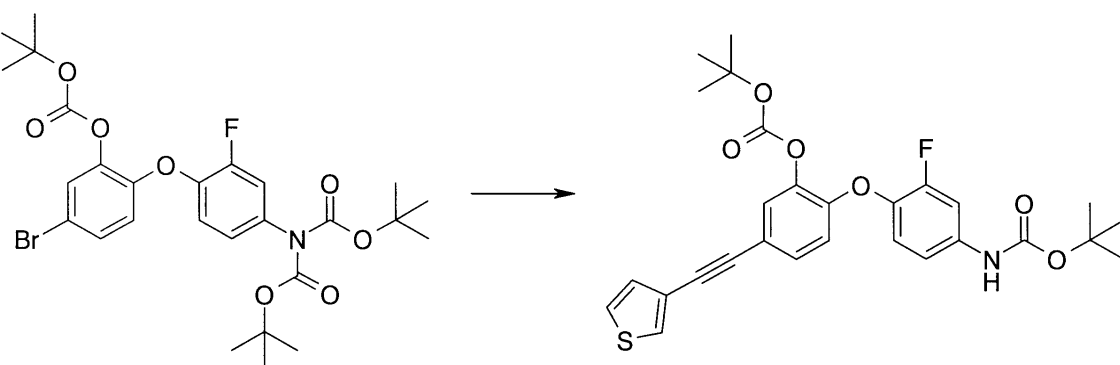
20

MS（ES） m/e 620, 622（M+Na⁺）

e）O，N-ジBoc-2-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）-5-（3-チエニルエチル）フェノール

【0 5 4 6】

【化 1 7 2】



30

【0 5 4 7】

5-ブロモ-2-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジンをO，N，N-トリBoc-2-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）-5-ブロモフェノール（0.62 mmol；363 mg）に、また3-ブチン-1-オールを3-エチニルチオフェン（1.55 mmol；153 μL）に置き換えた以外は、実施例11（a）の手順に従い、標題化合物（60%；195 mg）を、シリカゲル上での精製（シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）を経て、黄色固体として得た。

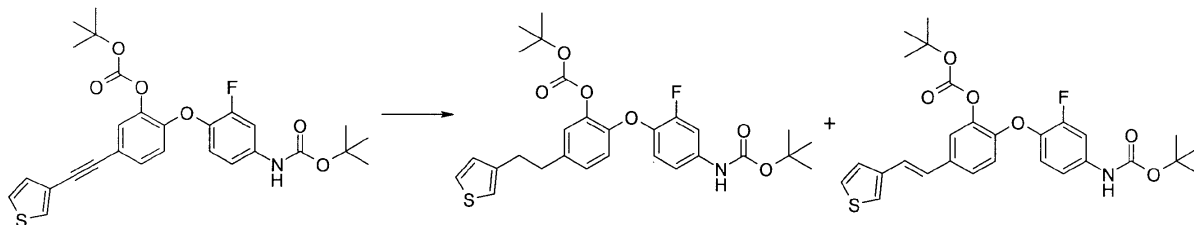
40

MS（ES） m/e 548（M+Na⁺）

f）O，N-ジBoc-2-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）-5-〔2-（3-チエニル）エチル〕フェノールおよびO，N-ジBoc-2-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）-5-〔（E）-2-（3-チエニル）ビニル〕フェノール

【0 5 4 8】

【化 1 7 3】



【0 5 4 9】

10

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンをO, N-ジBoc-2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-(3-チエニルエチニル)フェノール(0.37 mmol; 195 mg)に、またTHFをエタノールに置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物の混合物(167 mg; 80%)を黄色油として得た;これをさらに精製することなく使用した。

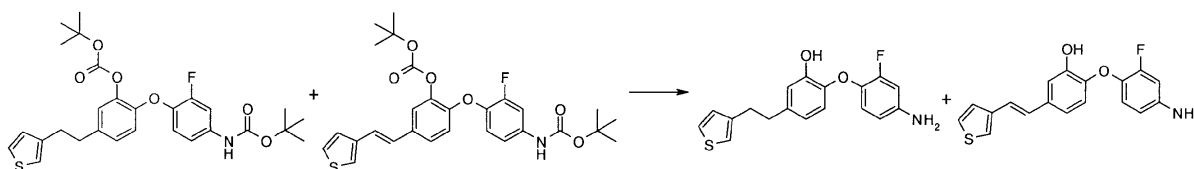
MS(ES) m/e 550, 552 (M+H)⁺

g) 2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[2-(3-チエニル)エチル]フェノールおよび2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]フェノール

【0 5 5 0】

20

【化 1 7 4】



【0 5 5 1】

30

アルゴン下、乾燥THF(2 mL)中のO, N-ジBoc-2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[2-(3-チエニル)エチル]フェノールおよびO, N-ジBoc-2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]フェノールの混合物(0.31 mmol; 162 mg)に、0℃の冷却下、TFA(1.3 mmol、1 mL)を加えた。反応液は徐々に室温にもどしながら一夜攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃で処理し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機層を乾燥し、減圧下に濃縮し、分取用TLCにより精製して、標題混合物(44 mg; 43%)を白色固体として得た。

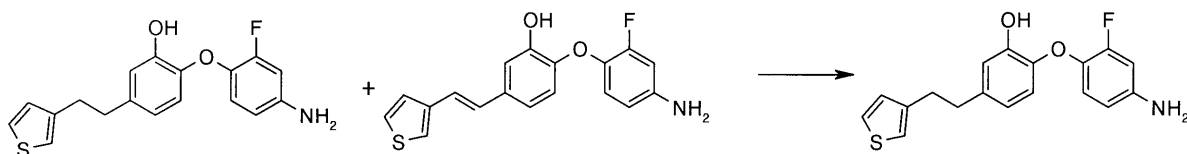
MS(ES) m/e 328, 330 (M+H)⁺

h) 2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[2-(3-チエニル)エチル]フェノール

40

【0 5 5 2】

【化 1 7 5】



【0 5 5 3】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]

50

シ] ベンゼンを2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[2-(3-チエニル)エチル]フェノールおよび2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]フェノールの混合物(0.13mmol; 44mg)に、またTHFをエタノールに置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(0.02mmol; 6mg)を分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)により精製して褐色油として得た。

【0554】

MS(ES) m/e 330 (M+H)⁺

¹H RMN(MeOD) δ(ppm): 7.27(dd, 1H, J₁=4.9Hz, J₂=3.0Hz); 6.98(m, 1H); 6.93(dd, 1H, J₁=4.9Hz, J₂=1.2Hz); 6.79(t, 1H, J=8.9Hz); 6.73(d, 1H, J=1.3Hz); 6.57-6.52(m, 3H); 6.46(ddd, 1H, J₁=8.6Hz, J₂=2.6Hz, J₃=1.2Hz); 2.91-2.87(m, 2H); 2.82-2.78(m, 2H).

10

【0555】

実施例64

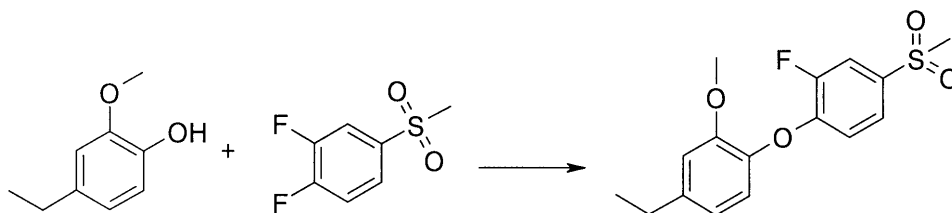
5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール

a) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル メチルスルホン

【0556】

【化176】

20



【0557】

1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを1,2-ジフルオロ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(310mg; 1.6mmol)に置き換えた以外は、実施例20(a)の手順に従い、標題化合物(581mg; 100%)を淡褐色固体として調製した; これをさらに精製することなく使用した。

30

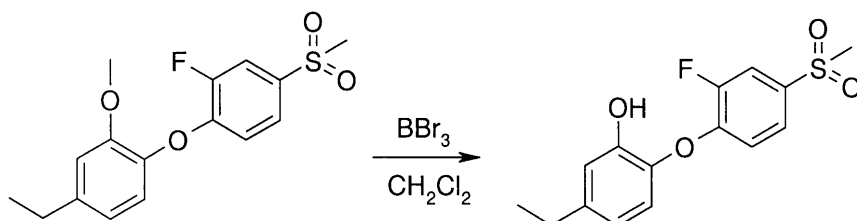
MS(ES) m/e 325 (M+H)⁺.

b) 5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール

【0558】

【化177】

40



【0559】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル メチルスルホン(63mg; 0.19mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標

50

題化合物 (38 mg; 0.12%) を分取用 T L C (ジクロロメタン／酢酸エチル) により精製して澄明な油として調製した。

【0560】

M S (E S) m/e 311 (M+H)⁺

¹H R M N (C D C l₃) δ (p p m) : 7.73 (d d, 1H, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 2.1 Hz); 7.61 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 7.03 (t, 1H, J = 8.5 Hz); 6.94 (s, 1H); 6.89 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 6.77 (d d, 1H, J₁ = 8.2 Hz; J₂ = 2.0 Hz); 5.65 (s l, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.64 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 1.25 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

10

【0561】

実施例 65

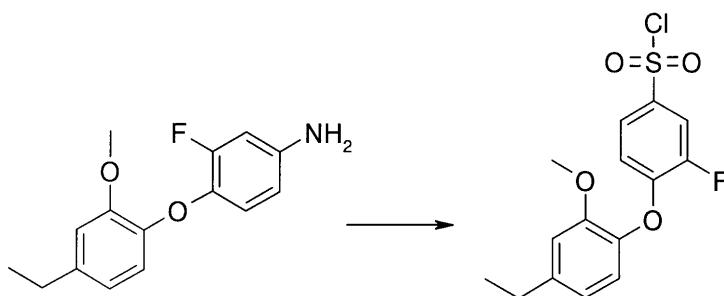
4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

a) 塩化 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロベンゼンスルホン

ニル

【0562】

【化178】



20

【0563】

アルゴン下、アセトニトリル (8 mL)、AcOH (0.8 mL) および濃 HCl (0.5 mL) 中の 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (1.0 mmol; 261 mg) の溶液に、0℃、暗所にて、NaNO₂ (1.5 mmol; 103 mg) をゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、この溶液を、0℃に冷やした H₂SO₃ (50 mmol; 4 mL) および NaCl (10 mmol; 580 mg) の溶液にゆっくり加えた。CuCl₂ (2 mmol; 268 mg) をゆっくりと加えた。反応液をゆっくりと室温にもどしながら 3 時間攪拌し、次いで、30 分間 50℃に加熱した。0℃に冷やした混合物を濃 NH₃ でゆっくり加水分解し、ジクロロメタン (3×5 mL) で抽出した。併合した有機相を Na₂SO₄ で乾燥、濃縮して、褐色油 (344 mg; 1.0 mmol; 定量的) を得た; そのまま次の反応に使用した。

30

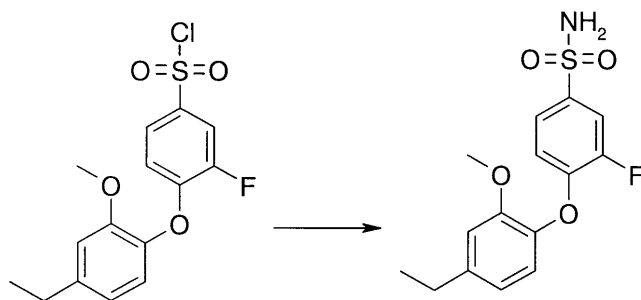
M S (E S) m/e 341 (M-Cl+MeOH)

b) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

40

【0564】

【化 1 7 9】



10

【0 5 6 5】

アルゴン下、THF（5 mL）中、塩化 4-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-3-フルオロベンゼンスルホン（1.0 mmol；344 mg）の溶液に、0℃で濃 NH₃（5.0 mmol；0.28 mL）をゆっくり加えた。反応液をゆっくりと室温にもどしながら一夜攪拌した。酢酸エチル（5 mL）で希釈し、その混合物を 1 N-HCl および飽和 NH₄Cl で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル勾配）により精製し、標題化合物（108 mg；0.33 mmol；33%）を灰白色固体として得た。

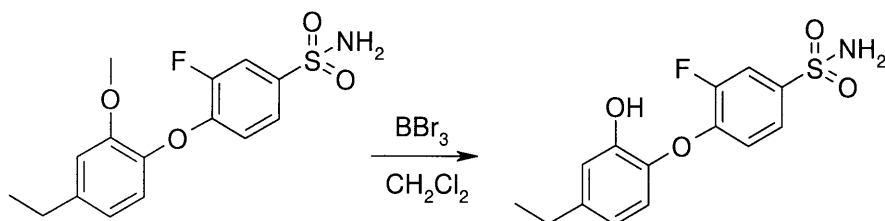
MS（ES） m/e 326（M+H）⁺

c）4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

20

【0 5 6 6】

【化 1 8 0】



30

【0 5 6 7】

6-クロロ-2-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジン-3-アミンを 4-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-3-フルオロベンゼンスルホンアミド（108 mg；0.33 mmol）に置き換えた以外は、実施例 1（b）の手順に従い、標題化合物（18 mg；0.06 mmol；18%）を分取用 TLC（ジクロロメタン／酢酸エチル）により精製して白色固体として得た。

【0 5 6 8】

MS（ES） m/e 311（M+H）⁺

¹H RMN（MeOD）δ（ppm）：7.76（dd，1H，J₁=10.5 Hz，J₂=2.0 Hz）；7.61（d，1H，J=8.6 Hz）；6.96（d，1H，J=8.2 Hz）；6.90-6.86（m，2H）；6.77（d，1H，J=8.2 Hz）；2.66（q，2H，J=7.6 Hz）；1.29（t，3H，J=7.6 Hz）。

40

【0 5 6 9】

実施例 66

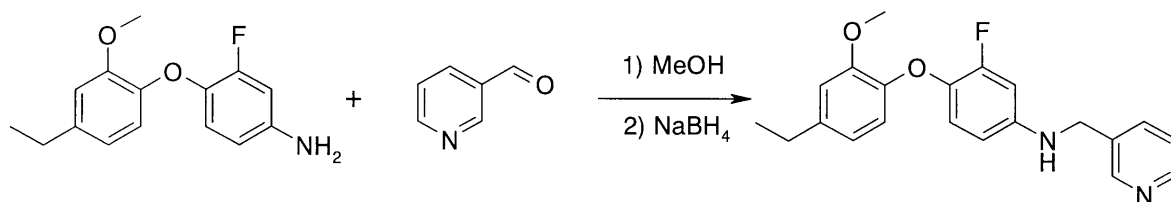
5-エチル-2-〔2-フルオロ-4-〔（ピリジン-3-イルメチル）アミノ〕フェノキシ〕フェノール

a）4-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-3-フルオロ-N-（ピリジン-3-イルメチル）アニリン

【0 5 7 0】

50

【化 181】



【0571】

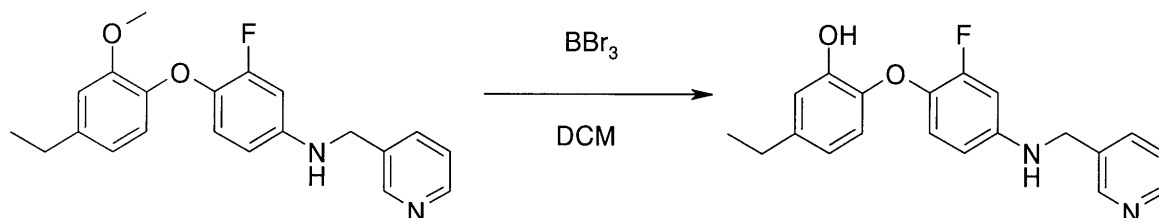
4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロアニリン (261.2 mg、1 mmol) に、メタノール (4 mL) およびニコチンアルデヒド (120 μ L、1.2 mmol) を加えた。反応液をアルゴン下に 30℃ で 17 時間攪拌した。反応混合物に NaBH_4 (38 mg; 1 mmol) を加えた。反応液を 30℃ で 4 時間アルゴン下に攪拌した。得られる混合物を減圧下に濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、飽和 NH_4Cl 溶液で洗い、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥、減圧濃縮し、分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3) により精製して標題産物 (160.5 mg; 46%) を黄色油として得た。

MS (ES) m/e 353 ($M+H$)⁺

b) 5-エチル-2-{2-フルオロ-4-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]フェノキシ}フェノール

【0572】

【化 182】



【0573】

2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)アニリン (63.5 mg、0.18 mmol) に置き換えた以外は、実施例 5 (b) の手順に従い、標題産物 (9.5 mg; 12%) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール; 9/1) により精製して褐色固体として得た。

【0574】

MS (ES) m/e 339 ($M+H$)⁺

¹H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (s, 1H); 8.57 (d, 1H, $J=4$ Hz); 7.53 (d, 1H, $J=8$ Hz); 7.32 (m, 1H); 6.95 (t, 1H, $J=8$ Hz); 6.87 (s, 1H); 6.62 (m, 2H); 6.45 (dd; 1H; $J_1=12.4$ Hz, $J_2=2.8$ Hz); 6.37 (dd, 1H, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz); 4.36 (s, 2H); 2.58 (q, 2H, 7.6 Hz); 1.22 (t, 3H, $J=7.6$ Hz).

【0575】

実施例 67

4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

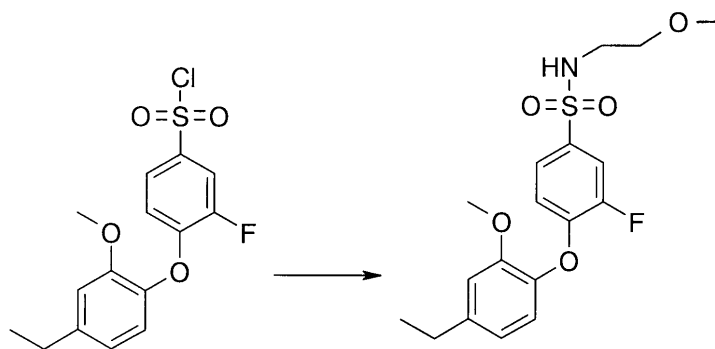
30

40

50

【0576】

【化183】



10

【0577】

NH₃を2-メトキシエチルアミン(0.33mL; 3.8mmol)に置き換えた以外は、実施例65(b)の手順に従い、標題化合物(118mg; 0.30mmol; 32%)をクロマトグラフィー(シクロヘキサン/ジクロロメタン勾配)による精製を経て、黄色油として得た。

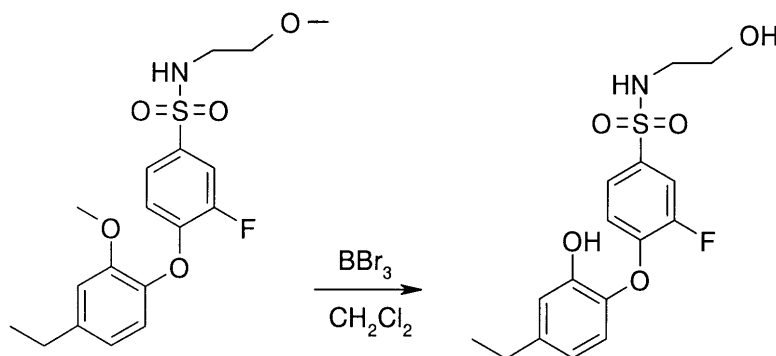
MS(ES) m/e 384 (M+H)⁺

b) 4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

20

【0578】

【化184】



30

【0579】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(116mg; 0.30mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(45mg; 0.13mmol; 42%)を分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル)による精製を経て澄明な油として得た。

40

【0580】

MS(ES) m/e 356 (M+H)⁺

¹H RMN(CDCl₃) δ(ppm): 7.63(dd, 1H, J₁=10.0Hz, J₂=2.0Hz); 7.50(d, 1H, J=8.7Hz); 6.94-6.87(m, 3H); 6.73(d, 1H, J=8.3Hz); 5.64(t, 1H, J=5.8Hz); 3.64(t, 2H, J=4.7Hz); 3.05(q, 2H, J=4.8Hz); 2.61(q, 2H, J=7.6Hz); 1.24(t, 3H, J=7.6Hz).

【0581】

実施例68

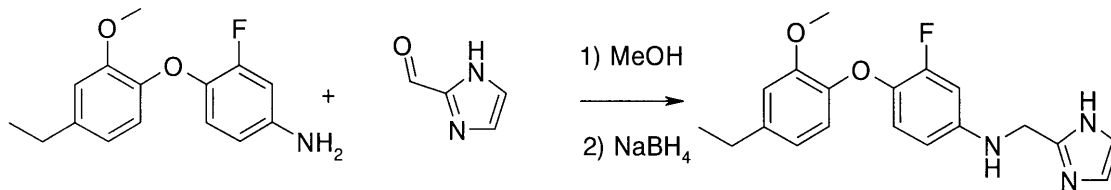
50

5-エチル-2- {2-フルオロ-4- [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] フェノキシ} フェノール

a) 4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロ-N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アニリン

【0582】

【化185】



10

【0583】

ニコチンアルデヒドを1H-イミダゾール-2-カルボキサルデヒド (119 mg; 1.2 mmol) に置き換えた以外は、実施例66 (a) の手順に従い、標題化合物 (288.2 mg; 85%) を分取用TLC (ジクロロメタン/メタノール; 9/1) による精製を経て、淡黄色固体として得た。

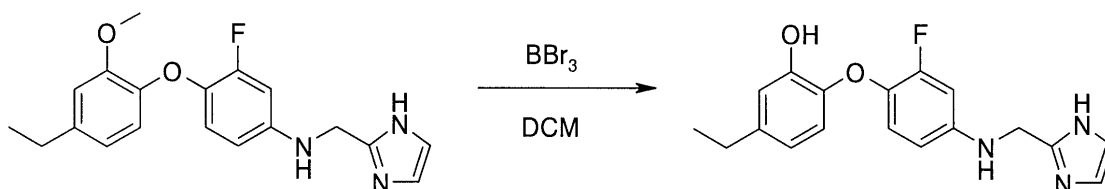
MS (ES) m/e 342 (M+H)⁺

b) 5-エチル-2- {2-フルオロ-4- [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] フェノキシ} フェノール

20

【0584】

【化186】



30

【0585】

6-クロロ-2- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン-3-アミンを4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロ-N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アニリン (288 mg; 0.84 mmol) に置き換えた以外は、実施例1 (b) の手順に従い、標題化合物 (72.3 mg; 26%) を分取用TLC (ジクロロメタン/メタノール; 9/1) による精製を経て褐色油として得た。

【0586】

MS (ES) m/e 328 (M+H)⁺

¹H NMR (MeOD) δ (ppm): 7.04 (s, 2H); 6.87 (t, 1H, J=8.8 Hz); 6.79 (d, 1H, J=1.2 Hz); 6.61-6.51 (m, 3H); 6.44 (dd, 1H, J₁=8.8 Hz, J₂=2.0 Hz); 4.41 (s, 2H); 2.58 (q, 2H, 7.6 Hz); 1.24 (t, 3H, 7.6 Hz).

40

【0587】

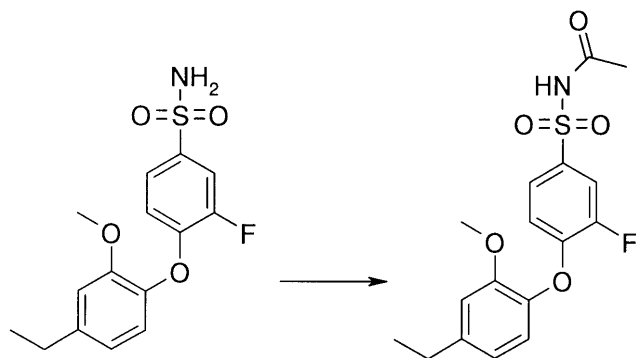
実施例69

N- { [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) -3-フルオロフェニル] スルホニル} アセトアミド

a) N- { [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロフェニル] スルホニル} アセトアミド

【0588】

【化 1 8 7】



10

【0 5 8 9】

アルゴン下、無水ジクロロメタン（1 mL）中、4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロベンゼンスルホンアミド（0.28 mmol；90 mg）の溶液に、EDAC（0.36 mmol；69 mg）、DMAP（0.31 mmol；38 mg）および酢酸（0.36 mmol；0.02 mL）を加えた。反応液を室温で一夜攪拌した。ジクロロメタン（3 mL）で希釈した混合物を1 N-HCl（3 mL）で洗った。有機相をMgSO₄で乾燥し、濃縮して所望の化合物黄色（90 mg；0.25 mmol；89%）を得た；これをそのまま次の反応で使用した。

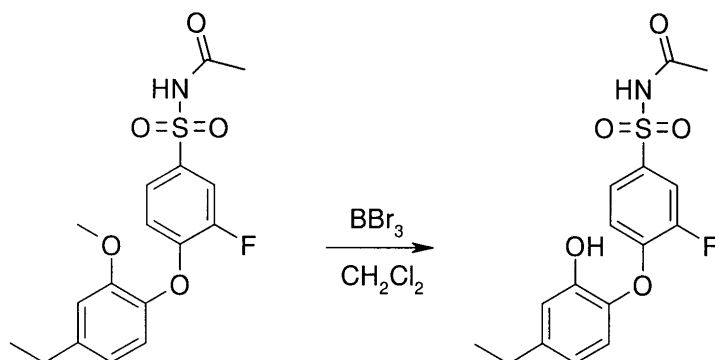
20

MS (ES) m/e 368 (M+H)⁺

b) N- { [4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロフェニル] スルホニル} アセトアミド

【0 5 9 0】

【化 1 8 8】



30

【0 5 9 1】

6-クロロ-2-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジン-3-アミンをN- { [4-（4-エチル-2-メトキシフェノキシ）-3-フルオロフェニル] スルホニル} アセトアミド（90 mg；0.25 mmol）に置き換えた以外は、実施例1（b）の手順に従い、標題化合物（46 mg；0.13 mmol；52%）を分取用TLC（ジクロロメタン／酢酸エチル）による精製を経て澄明な油として得た。

40

【0 5 9 2】

MS (ES) m/e 354 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.81 (dd, 1H, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 2.0 Hz) ; 7.70 (d, 1H, J = 8.7 Hz) ; 6.96-6.86 (m, 3H) ; 6.75 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 2.62 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 2.06 (s, 3H) ; 1.25 (t, 3H, J = 7.6 Hz) .

【0 5 9 3】

実施例 70

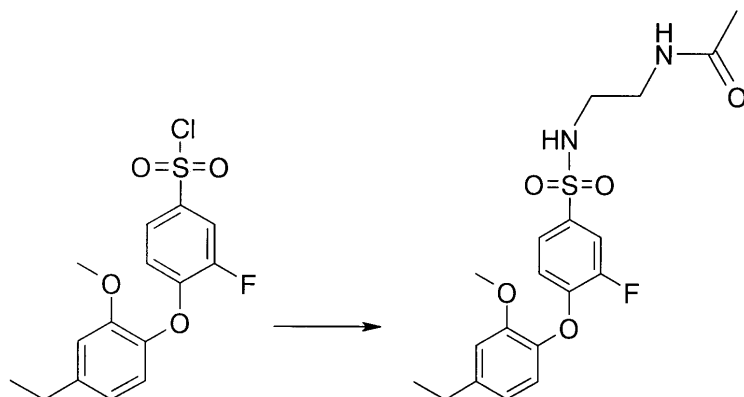
50

N- {2- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) -3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ] -エチル} アセトアミド

a) N- {2- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ] エチル} アセトアミド

【0594】

【化189】



10

【0595】

アルゴン下、N-アセチルエチレンジアミン (1.1 mmol; 0.10 mL) を、無水 THF (5 mL) 中の塩化 4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロベンゼンスルホニル (0.94 mmol; 325 mg) および TEA (2.8 mmol; 0.40 mL) からなる溶液に、0℃でゆっくりと加えた。反応液を室温にもどしながら一夜攪拌した。濃縮した混合物をクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア勾配) により精製して、標題化合物 (142 mg; 0.35 mmol; 37%) を黄色油として得た; これをそのまま次の反応で使用した。

20

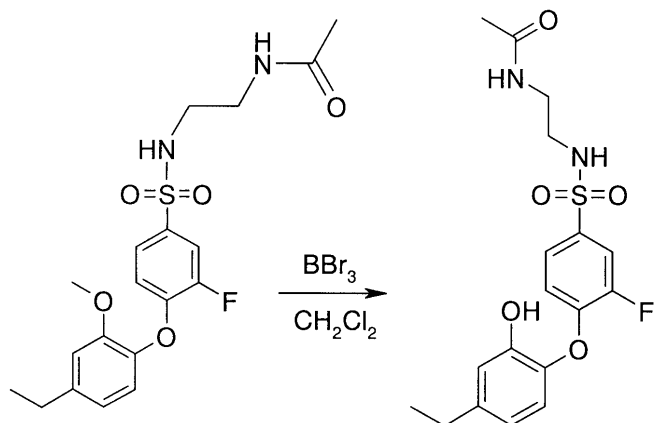
MS (ES) m/e 411 (M+H)⁺

b) N- {2- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) -3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ] エチル} アセトアミド

【0596】

【化190】

30



40

【0597】

6-クロロ-2- (2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ) ピリジン-3-アミンを N- {2- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ] エチル} アセトアミド (142 mg; 0.35 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (44 mg; 0.11 mmol; 32%) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール) による精製を経て澄明な油として

50

得た。

【0598】

MS (ES) m/e 397 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.58 (dd, 1H, J₁ = 10.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz) ; 7.44 (d, 1H, J = 8.7 Hz) ; 6.91–6.88 (m, 2H) ; 6.84 (t, 1H, J = 8.2 Hz) ; 6.74–6.68 (m, 2H) ; 6.10 (br, 1H) ; 3.23 (br, 2H) ; 2.98 (br, 2H) ; 2.59 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.88 (s, 3H) ; 1.24 (t, 3H, J = 7.6 Hz) .

【0599】

10

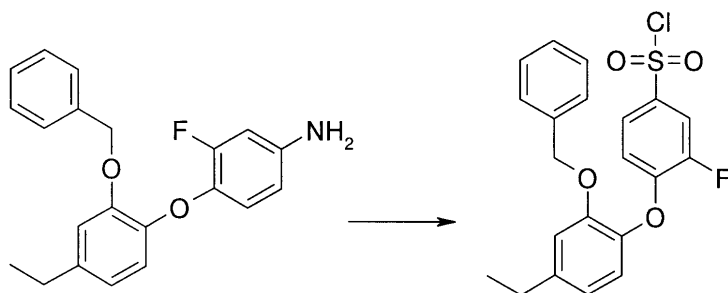
実施例 71

4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) -3-フルオロ-N-プロピルベンゼンスルホンアミド

a) 塩化 4- [2- (ベンジルオキシ) -4-エチルフェノキシ] -3-フルオロベンゼンスルホン

【0600】

【化191】



20

【0601】

4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロアニリンを 4- [2- (ベンジルオキシ) -4-エチルフェノキシ] -3-フルオロアニリン (1.3 g ; 3.8 mmol) に置き換えた以外は、実施例 65 (a) の手順に従い、標題化合物 (1.51 g ; 3.6 mmol ; 95%) を褐色油として得た；これを精製することなく次の反応にて使用した。

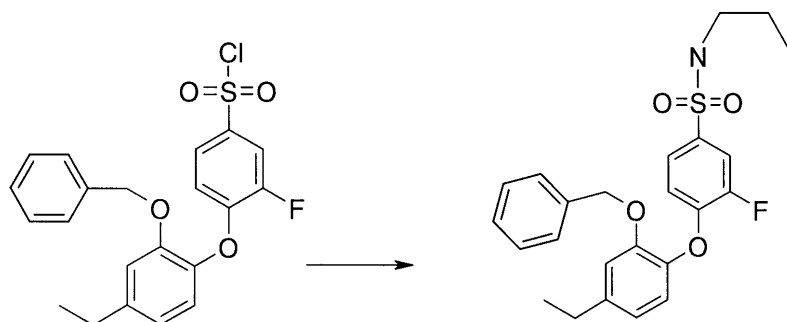
30

MS (ES) m/e 417 (M-Cl+MeOH)⁺

b) 4- (2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ) -3-フルオロ-N-プロピルベンゼンスルホンアミド

【0602】

【化192】



40

【0603】

塩化 4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) -3-フルオロベンゼンスルホン

50

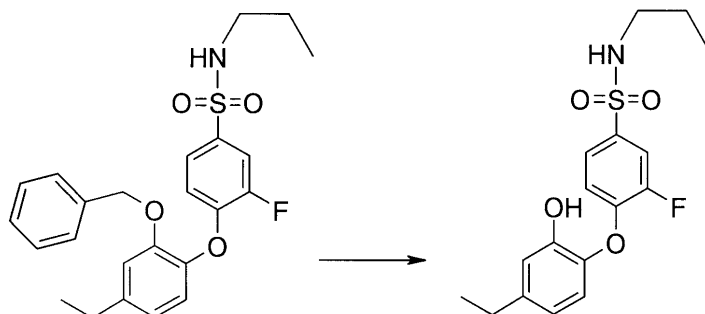
スルホニルに、また NH_3 をプロピルアミン（ 1.7 mmol ： 0.14 mL ）に置き換えた以外は、実施例65（b）の手順に従い、標題化合物（ 140 mg ； 0.32 mmol ； 41% ）を分取用TLC（ジクロロメタン）による精製を経て、褐色油として得た。

MS (ES) m/e 444 (M+H)⁺

c) 4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロ-N-プロピルベンゼンスルホンアミド

【0604】

【化193】



10

【0605】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロ-N-プロピルベンゼンスルホンアミド（ 140 mg ； 0.32 mmol ）に、またテトラヒドロフランをエタノール（ 3 mL ）に置き換えた以外は、実施例20（b）の手順に従い、標題化合物（ 70 mg ； 62% ）を分取用TLC（ジクロロメタン）による精製を経て、澄明な油として得た。

20

MS (ES) m/e 354 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.65 (dd, 1H, $J_1 = 10.0\text{ Hz}$, $J_2 = 2.1\text{ Hz}$) ; 7.54 (d, 1H, $J = 9.5\text{ Hz}$) ; 6.95 (t, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$) ; 6.93 (d, 1H, $J = 1.9\text{ Hz}$) ; 6.87 (d, 1H, $J = 8.2\text{ Hz}$) ; 6.75 (d, 1H, $J = 8.2\text{ Hz}$) ; 5.84 (br, 1H) ; 4.92 (t, 2H, $J = 6.1\text{ Hz}$) ; 2.92 (q, 2H, $J = 6.5\text{ Hz}$) ; 2.63 (q, 2H, $J = 7.6\text{ Hz}$) ; 1.51 (se, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; 1.24 (t, 3H, $J = 7.6\text{ Hz}$) ; 0.88 (t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$) .

30

【0606】

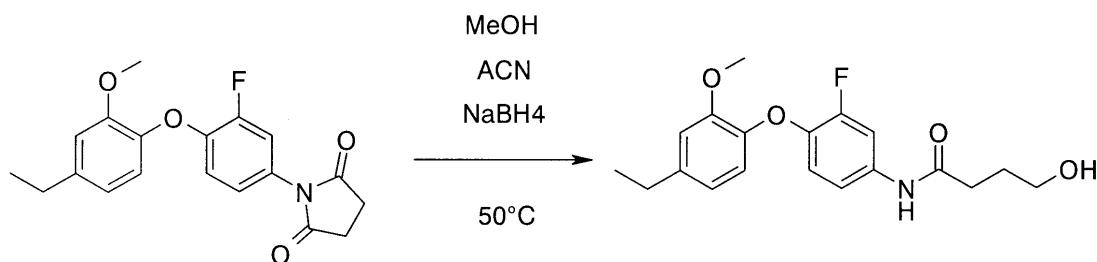
実施例72

N-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシブタンアミド

a) N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシブタンアミド

【0607】

【化194】



40

【0608】

50

1-〔4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル〕ピロリジン-2,5-ジオン(169.8mg、0.49mmol)にメタノール(2mL)を加えた。反応混合物をアルゴン下に室温で1時間30分攪拌した。この反応にアセトニトリル(2mL)および NaBH_4 (190.7mg、4.9mmol)を加えた。反応混合物を50℃で17時間攪拌した。次いで、濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、 NH_4Cl の飽和溶液で洗い、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下に濃縮して、標題産物(169.5mg; 100%)を白色固体として得た;これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) m/e 348 (M+H)⁺

【0609】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンをN-〔4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル〕-4-ヒドロキシブタンアミド(47.9mg; 0.14mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(16.5mg; 35%)を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 9/1)による精製を経て無色油として調製した。

【0610】

MS (ES) m/e 334 (M+H)⁺

¹H NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.68 (dd, 1H, $J_1 = 12.8\text{ Hz}$, $J_2 = 2.4\text{ Hz}$); 7.19 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 6.76 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$); 6.68 (dd, 1H, $J_1 = 8.4\text{ Hz}$, $J_2 = 2.0\text{ Hz}$); 3.68 (t, 2H, $J = 6.2\text{ Hz}$); 2.62 (q, 2H, $J = 7.6\text{ Hz}$); 2.51 (t, 2H, $J = 7.6\text{ Hz}$); 1.96 (qt, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$); 1.27 (t, 3H, 7.6 Hz).

【0611】

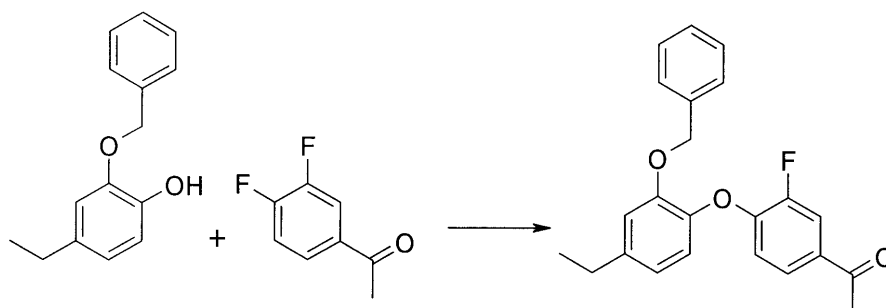
実施例73

4-〔4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェノキシ〕酪酸エチルエステル

a) 1-{4-[2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノキシ]-3-フルオロフェニル}エタノン

【0612】

【化195】



【0613】

4-エチル-2-メトキシフェノールを2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノール(1.3g; 5.7mmol)に、また3-フルオロ-2-ニトロピリジン-5-カルボキシ酸を1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノン(0.98g; 6.27mmol)に置き換えた以外は、実施例21(a3)の手順に従い、標題化合物(2g)を96%の収率で澄明な油として調製した;これをさらに精製することなく使用した。

LCMS m/z 365.0 (M+H)⁺

b) 酢酸4-〔2-(ベンジルオキシ)-4-エチルフェノキシ〕-3-フルオロフェニル

10

20

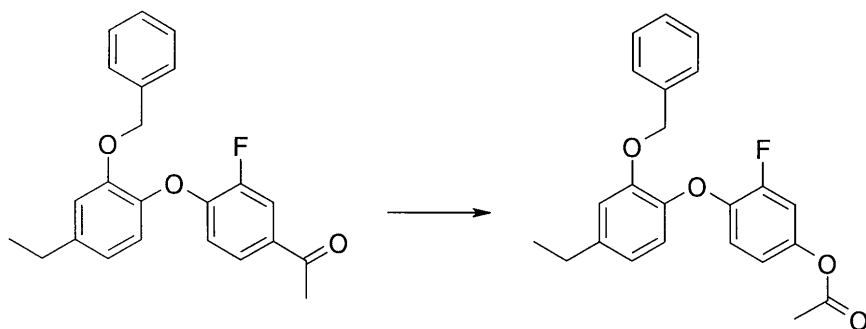
30

40

50

【0614】

【化196】



10

【0615】

乾燥ジクロロメタン（30 mL）中、1-〔4-〔2-（ベンジルオキシ）-4-エチルフェノキシ〕-3-フルオロフェニル〕エタノン（3 g、8.24 mmol）の溶液に、PTSA（0.047 g、0.247 mmol）を加えた。反応混合物を氷浴中で冷却し、mCPBA（50% / H₂O）（2.84 g、8.24 mmol）を分割添加した。得られる混合物を室温で3日間攪拌し、次いで35～40℃で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル；EtOAc）により精製した。得られる固形物を石油エーテルに溶かし、濾過、次いで濃縮し、標題化合物（1.6 g；51%）を得た。

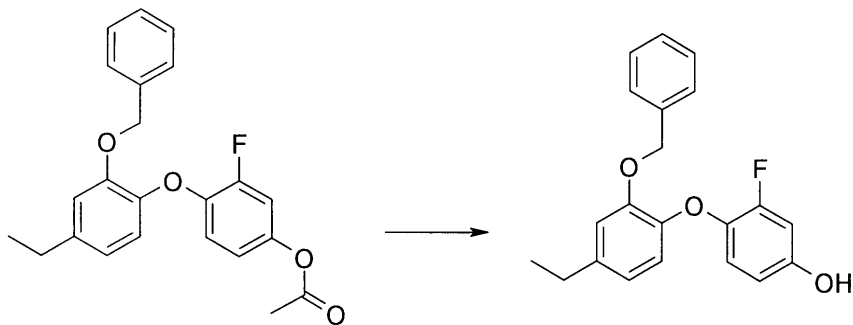
20

LCMS m/z 379.2 (M-H) -

c) 4-〔2-（ベンジルオキシ）-4-エチルフェノキシ〕-3-フルオロフェノール

【0616】

【化197】



30

【0617】

MeOH : H₂O（35 mL : 35 mL）中、酢酸 4-〔2-（ベンジルオキシ）-4-エチルフェノキシ〕-3-フルオロフェニル（1.6 g、4.2 mmol）の溶液に、KOH（0.83 g、14.8 mmol）を加えた。混合物を4.5時間65℃に加熱し、減圧下に濃縮し、次いで、EtOAc（25 mL × 2）で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル；EtOAc；95 : 5）により精製し、標題化合物（630 mg；44%）を白色固体として得た。

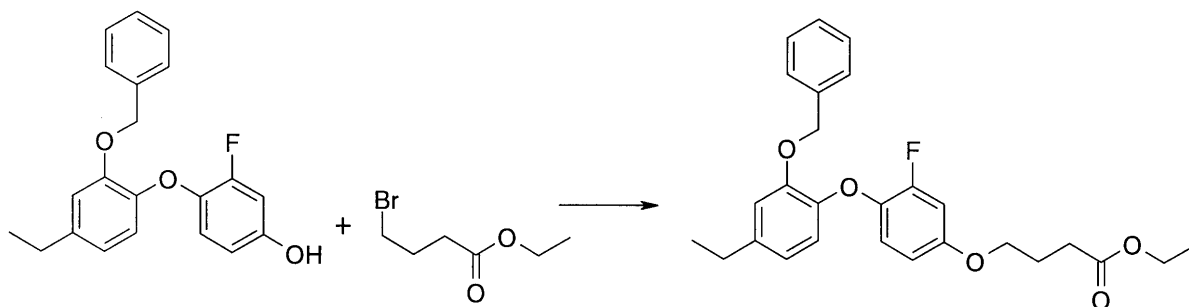
40

LCMS m/z 336.9 (M-H) -

d) 4-〔4-（2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ）-3-フルオロフェノキシ〕酪酸エチルエステル

【0618】

【化 198】



10

【0619】

アルゴン下、乾燥アセトン（2 mL）中、4-〔2-（ベンジルオキシ）-4-エチルフェノキシ〕-3-フルオロフェノール（0.30 mmol；100 mg）の溶液に、炭酸カリウム（0.35 mmol；49 mg）、NaI（0.06 mmol；9 mg）およびブromo酪酸エチル（0.35 mmol；51 μ L）を加えた。反応液を60℃で14時間攪拌した。水（100 μ L）と水酸化テトラブチルアンモニウム（0.03 mmol；8 mg）を加え、その混合物を60℃で16時間攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl（5 mL）で加水分解し、酢酸エチル（3×3 mL）で抽出した。併合した有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。標題化合物（100 mg；0.22 mmol；75%）は分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；7／3）による精製を経て、黄色油として得た。

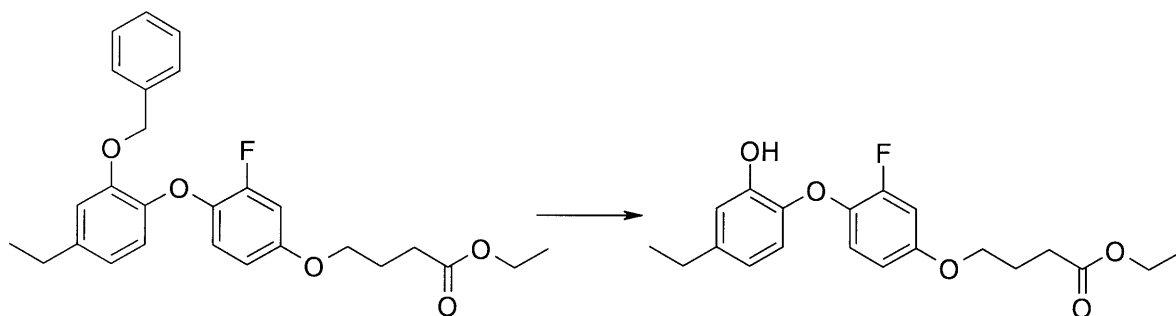
20

MS (ES) m/e 475 (M+Na)⁺

e) 4-〔4-（4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ）-3-フルオロフェノキシ〕酪酸エチルエステル

【0620】

【化 199】



30

【0621】

3-〔4-（2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ）-3-フルオロフェニルアミノ〕プロパン-1-オールを4-〔4-（2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ）-3-フルオロフェノキシ〕酪酸エチルエステル（0.22 mmol；100 mg）に置き換えた以外は、実施例48（d）の手順に従い、標題化合物（58 mg；72%）を分取用TLC（シクロヘキサン／酢酸エチル；7／3）による精製を経て澄明な油として調製した。

40

【0622】

MS (ES) m/e 363 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.00 (t, 1H, J=9.1 Hz) ; 6.87 (s, 1H) ; 6.74 (dd, 1H, J₁=12.1 Hz, J₂=2.8 Hz) ; 6.64-6.59 (m, 3H) ; 4.15 (q, 2H, J=7.1 Hz) ; 3.98 (t, 2H, J=6.1 Hz) ; 2.57 (q, 2H, J=7.6 Hz) ; 2.51 (t, 2H, J=7.3 Hz) ; 2.11 (qt, 2H, J=7.0 Hz) ; 1.27 (t

50

, 3 H, J = 7.1 Hz) ; 1.21 (t, 3 H, J = 7.6 Hz) .

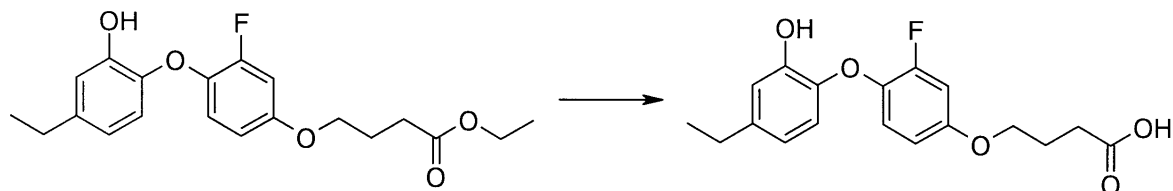
【0623】

実施例 74

4-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェノキシ]酪酸

【0624】

【化200】



10

【0625】

THF/水混合物 (1/1 ; 1 mL) 中、4-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェノキシ]酪酸エチルエステル (0.16 mmol ; 58 mg) の溶液に、水酸化リチウム (0.64 mmol ; 15 mg) を加えた。反応液を 60 °C で 1 時間加熱した。0 °C に冷却した後、反応液を濃 HCl で処理し、酢酸エチル (3 × 2 mL) で抽出した。併合した有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下に濃縮した。標題化合物 (0.16 mmol ; 54 mg ; 定量的) は澄明な油として得た ; 精製せずに使用した。

20

【0626】

MS (ES) m/e 335 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.00 (t, 1 H, J = 9.7 Hz) ; 6.87 (s, 1 H) ; 6.74 (dd, 1 H, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 2.8 Hz) ; 6.64-6.59 (m, 3 H) ; 3.99 (t, 2 H, J = 6.0 Hz) ; 2.61-2.55 (m, 4 H) ; 2.13 (qt, 2 H, J = 6.9 Hz) ; 1.23 (t, 3 H, J = 7.6 Hz) .

【0627】

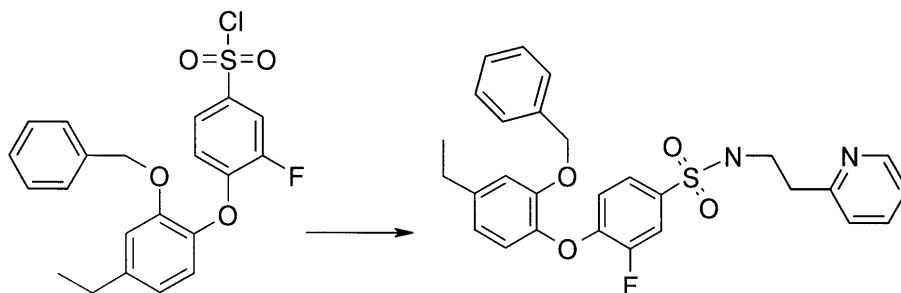
実施例 75

4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンゼンスルホンアミド

【0628】

【化201】



40

【0629】

N-アセチルエチレンジアミンを 2-(2-アミノエチル)ピリジン (1.5 mmol ; 0.18 mL) に置き換えた以外は、実施例 70 (a) の手順に従い、標題化合物 (150 mg ; 0.30 mmol ; 24%) をクロマトグラフィー (勾配ジクロロメタン/酢

50

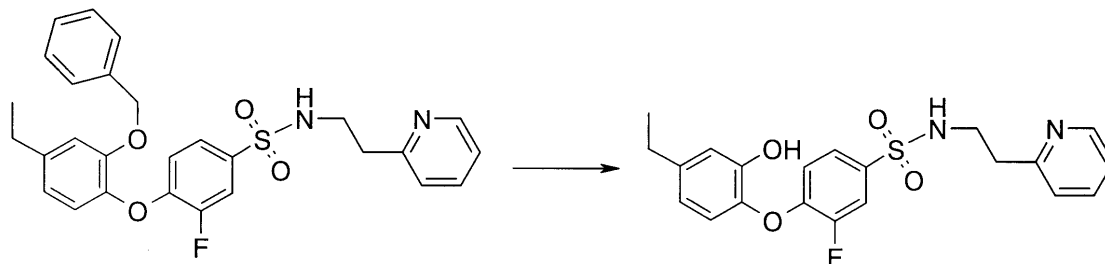
酸エチル) による精製を経て黄色油として得た。

MS (ES) m/e 507 (M+H)⁺

b) 4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【0630】

【化202】



10

【0631】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロ-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンゼンスルホンアミド(150mg; 0.30mmol)に、またテトラヒドロフランをエタノール(3mL)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(70mg; 62%)を分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル)による精製を経て、澄明な油として得た。

20

【0632】

MS (ES) m/e 417 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.41 (d, 1H, J=4.8Hz); 7.62 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.53 (d, 1H, J=10.0Hz); 7.45 (d, 1H, J=8.7Hz); 7.17-7.13 (m, 2H); 6.91-6.85 (m, 3H); 6.73 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.14 (br, 1H); 3.32 (t, 2H, J=5.8Hz); 2.94 (t, 2H, J=6.3Hz); 2.62 (q, 2H, J=7.6Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.6Hz)

30

【0633】

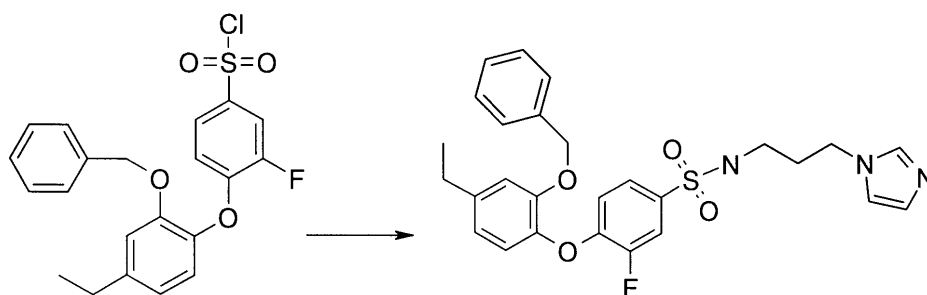
実施例76

4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)ベンゼンスルホンアミド

a) 4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロ-N-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)ベンゼンスルホンアミド

【0634】

【化203】



40

【0635】

N-アセチルエチレンジアミンを1-(3-アミノプロピル)イミダゾール(1.5m

50

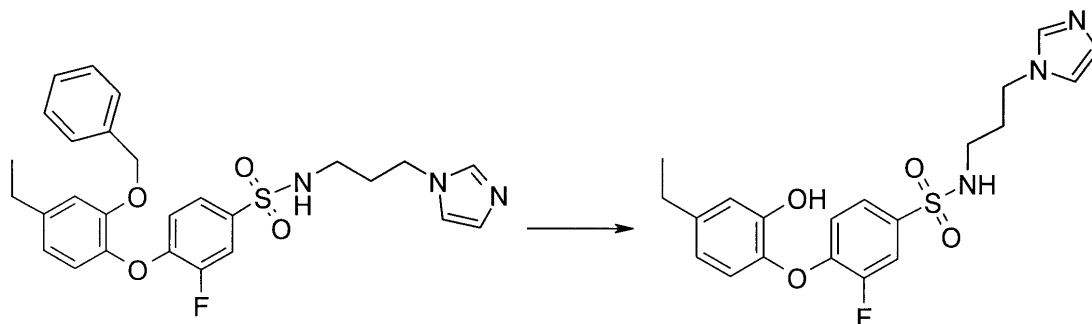
mol ; 0.18 mL) に置き換えた以外は、実施例 70 (a) の手順に従い、標題化合物 (160 mg ; 0.31 mmol ; 25%) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール) による精製を経て褐色油として得た。

MS (ES) m/e 510 (M+H)⁺

b) 4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)ベンゼンスルホンアミド

【0636】

【化204】



10

【0637】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロ-N-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)ベンゼンスルホンアミド (160 mg ; 0.31 mmol) に、またテトラヒドロフランをエタノール (3 mL) に置き換えた以外は、実施例 20 (b) の手順に従い、標題化合物 (55 mg ; 42%) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン) による精製を経て、澄明な油として得た。

20

【0638】

MS (ES) m/e 420 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.52 (d, 1H, J₁ = 10.0 Hz) ; 7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz) ; 7.23 (s, 1H) ; 6.96-6.92 (m, 3H) ; 6.83-6.80 (m, 2H) ; 6.72 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 3.97 (t, 2H, J = 6.4 Hz) ; 2.81 (t, 2H, J = 6.3 Hz) ; 2.61 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ; 1.94 (q, 2H, J = 6.3 Hz) ; 1.23 (t, 3H, J = 7.6 Hz)

30

【0639】

実施例 77

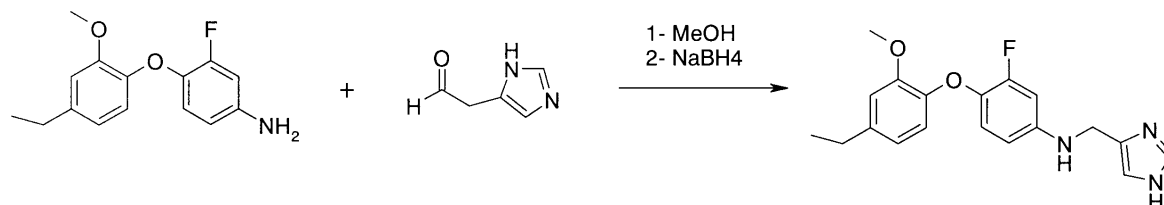
5-エチル-2-(2-フルオロ-4-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ]フェノキシ)フェノール

a) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アニリン

40

【0640】

【化205】



【0641】

50

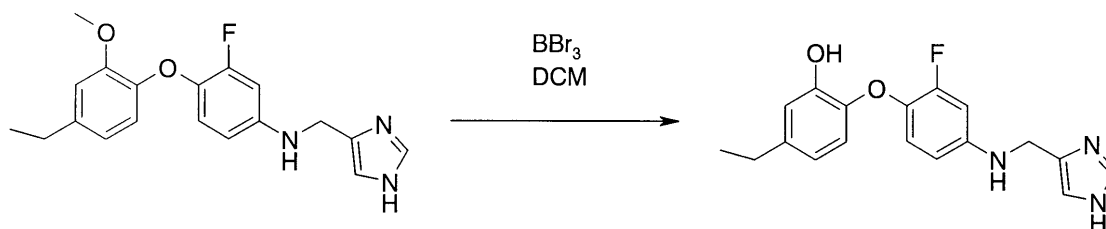
ニコチンアルデヒドを4(5)-イミダゾールカルボキサアルデヒド(115.27 mg; 1.2 mmol)に置き換えた以外は、実施例66(a)の手順に従い、標題化合物(300 mg; 88%)を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 95/5+1% NH₄+)による精製を経て、無色油として調製した。

MS (ES) m/e 342 (M+H)⁺

b) 5-エチル-2-(2-フルオロ-4-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ]フェノキシ)フェノール

【0642】

【化206】



【0643】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを4(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アニリン(300 mg; 0.87 mmol)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(101 mg; 35%)を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール; 95/5+1% NH₄+)による精製とジエチルエーテルでの洗浄を経て白色固体として調製した。

【0644】

MS (ES) m/e 328 (M+H)⁺

¹H NMR (MeOD) δ (ppm): 7.62 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (t, 1H, J=9.0 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.51-6.50 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H, J₁=8.8 Hz, J₂=3.8 Hz), 4.20 (s, 2H), 2.51 (q, 2H, J=7.6 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.6 Hz)

【0645】

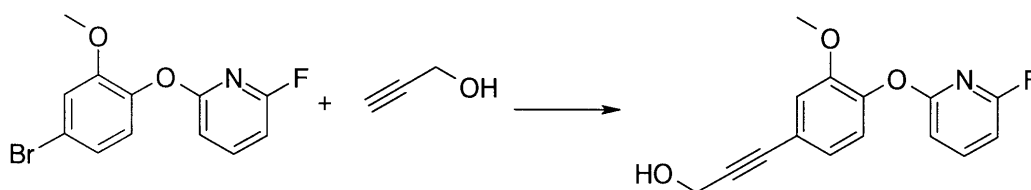
実施例78

2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-[3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール

a) 3-{4-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}プロパン-2-イン-1-オール

【0646】

【化207】



【0647】

5-ブromo-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-(4-ブromo-2-メトキシフェノキシ)-6-フルオロピリジン(0.98 mmol; 300 mg)に、また3-ブチン-1-オールをプロパルギルアルコール(2.50 mmol; 1

10

20

30

40

50

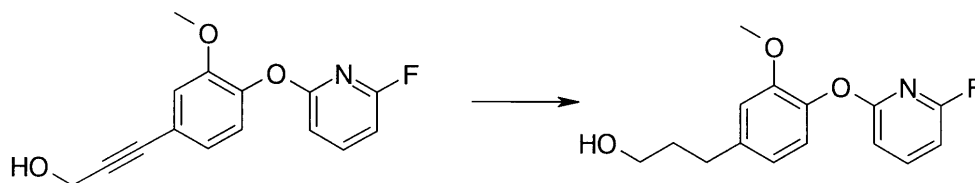
50 μ L) に置き換えた以外は、実施例 11 (a) の手順に従い、標題化合物 (71% ; 191 mg) をシリカゲル上での精製 (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) を経て、黄色固体として得た。

MS (ES) m/e 274 (M+H)⁺

b) 3- {4- [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -3-メトキシフェニル} プロパン-2-イン-オール

【0648】

【化208】



10

【0649】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを 3- {4- [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -3-メトキシフェニル} プロパン-2-イン-1-オール (0.33 mmol ; 90 mg) に、また THF を無水エタノールに置き換えた以外は、実施例 20 (b) の手順に従い、標題化合物 (定量的 ; 102 mg) を黄色油として得て、さらに精製することなく使用した。

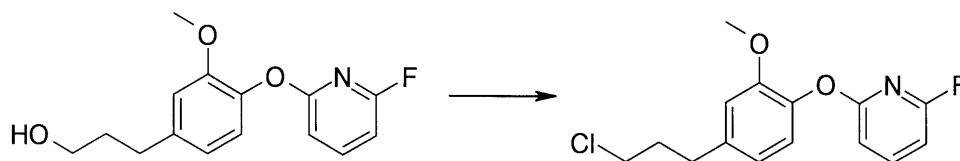
20

MS (ES) m/e 339 (M+H)⁺

c) 2-[4-(3-クロロプロピル)-2-メトキシフェノキシ]-6-フルオロピリジン

【0650】

【化209】



30

【0651】

アルゴン下、乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中、3- {4- [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -3-メトキシフェニル} プロパン-2-イン-オール (0.37 mmol ; 102 mg) の溶液に、-40℃の冷却下、トリエチルアミン (0.41 mmol ; 56 μ L) を加え、次いで、塩化メタンスルホニル (0.39 mmol ; 30 μ L) を加えた。反応混合物を徐々に室温にもどしながら6時間攪拌した。反応液を飽和の NH₄Cl で加水分解し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下に濃縮した。標題化合物 (185 mg ; 47%) は分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル ; 7/3) による精製を経て、軽油として得た。

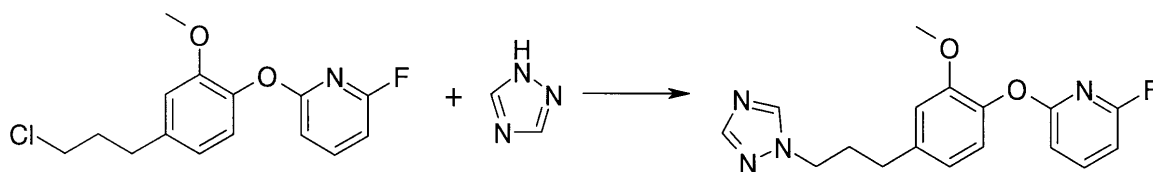
40

MS (ES) m/e 296 (M+H)⁺

d) 2-フルオロ-6-{2-メトキシ-4-[3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノキシ}ピリジン

【0652】

【化 2 1 0】



【0 6 5 3】

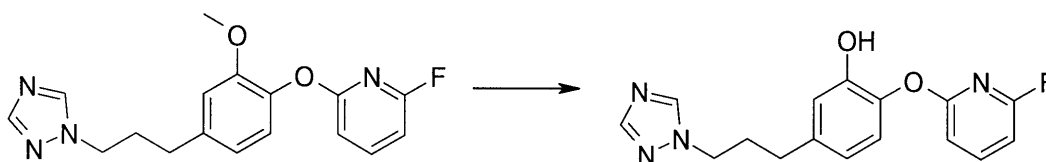
アルゴン下、THF/DMF 混合物 (340 μ L / 170 μ L) 中、2-[4-(3-クロロプロピル)-2-メトキシフェノキシ]-6-フルオロピリジン (0.14 mmol) の溶液に、NaI (0.14 mmol; 21 mg) を加えた。この混合物を 50 $^{\circ}$ C で 30 分間攪拌し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.28 mmol、36 mg) および 1, 2, 4-トリアゾール (0.28 mmol; 19 mg) を加えた。反応混合物を 50 $^{\circ}$ C で一夜攪拌した。濃縮した後、反応液を飽和の NH_4Cl (1 mL) で加水分解し、酢酸エチル (2 $\times$ 1 mL) で抽出した。併合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下に濃縮した。標題化合物 (15 mg; 33%) は分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール; 9/1) による精製を経て、黄色油として得た。

MS (ES) m/e 329 ($M+H$)⁺

e) 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-5-[3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール

【0 6 5 4】

【化 2 1 1】



【0 6 5 5】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 2-フルオロ-6-{2-メトキシ-4-[3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノキシ}ピリジン (0.05 mmol; 15 mg) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、所望の化合物 (6 mg) を分取用 TLC (ジクロロメタン/メタノール; 9/1) による精製を経て、41% の収率で白色固体として調製した。

【0 6 5 6】

MS (ES) m/e 315 ($M+H$)⁺

¹H RMN (MeOD) δ (ppm): 8.48 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.85 (q, 1H, $J=8.1$ Hz); 6.96 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); 6.79 (d, 1H, $J=1.9$ Hz); 6.73-6.69 (m, 2H); 6.66 (dd, 1H, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=2.2$ Hz); 4.23 (t, 2H, $J=7.0$ Hz); 2.59 (t, 2H, $J=7.6$ Hz); 2.22 (qt, 2H, $J=7.6$ Hz).

【0 6 5 7】

実施例 79

N-メタンスルホニル-N¹-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジアミン

a) N¹-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェ

10

20

30

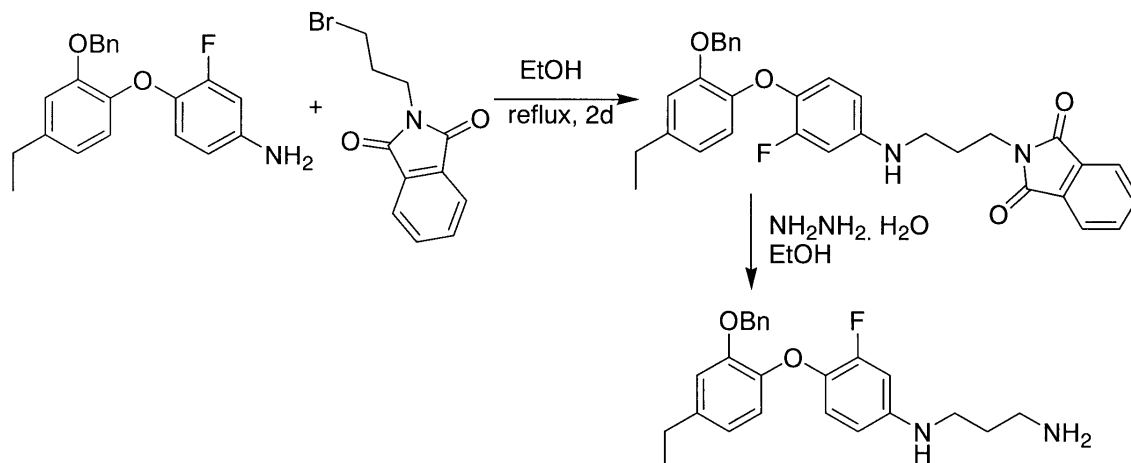
40

50

ニル] プロパン-1, 3-ジアミン

【0658】

【化212】



【0659】

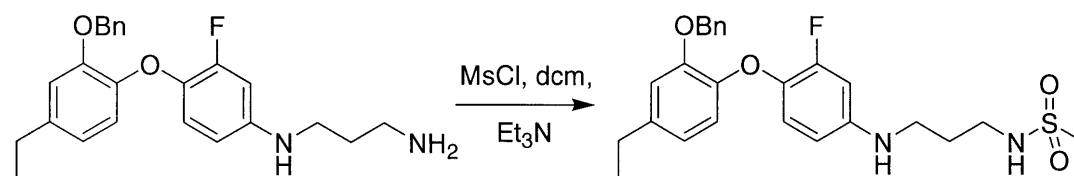
エタノール 25 ml 中の 4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロアニリン (500 mg、1.48 mmol) に、3-ブロモプロピルフルイミド (440 mg、1.64 mmol) を加えた。混合物を 2 日間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩溶液で洗い、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗製物は、15% 酢酸エチル/石油エーテルを溶出液とするシリカゲルカラムに通した。得られた混合物の LCMS は、結合した産物が 53% の塊であることを示した。これをエタノール 25 ml に取り込み、ヒドラジン水和物 7 ml を加えて、一夜還流した。減圧下にエタノールを除去し、残渣に 20% KOH 溶液 (20 ml) を加えた。次いで、水性フラクションをジクロロメタンで抽出し、併合したジクロロメタンフラクションを無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られる粗製産物は 5% メタノール/ジクロロメタンを溶出液とするカラムクロマトグラフィーにより精製して、 N^1 -[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジアミン 110 mg (2 工程で 18.8%) を得た。

LC-MS m/z 395.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

b) N -メタンスルホニル- N^1 -[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジアミン

【0660】

【化213】



【0661】

乾燥ジクロロメタン 5 ml およびトリエチルアミン 0.08 ml (0.57 mmol) 中の N^1 -[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジアミン (90 mg; 0.23 mmol) の溶液に、0℃の冷却下、ジクロロメタン 0.5 ml に溶かした塩化メシル (26 mg; 0.23 mmol) を滴下した。反応は TLC 上 5 分後に完結したので、停止させた。反応混合物を水で希釈し、層分離した。水層はジクロロメタンで抽出し、併合したジクロロメタンフラクションを水で

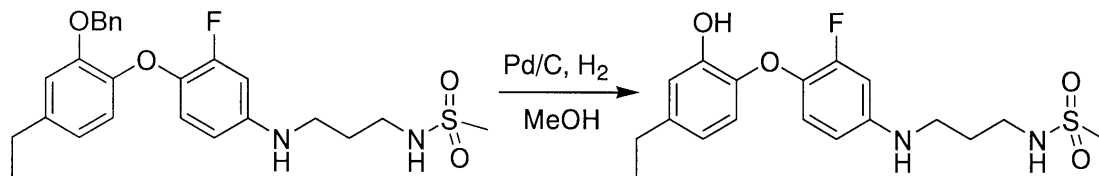
洗い無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗製の残渣を先の20mgバッチから得られた粗製物と併合し、2%メタノール/ジクロロメタンを溶出液とするシリカゲルカラム上精製して、標題化合物90mg(68.3%)を得た。

LC-MS m/z 473.2 (M+H)⁺

c) N-メタンスルホニル-N¹-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン

【0662】

【化214】



10

【0663】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンをN-メタンスルホニル-N¹-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン(90mg; 0.19mmol)に、またテトラヒドロフランをメタノール(15mL)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(50mg; 68%)をシリカゲル上の精製(ジクロロメタン/酢酸エチル; 8/2)を経て、褐色液体として得た。

20

【0664】

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 6.93 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 3H), 6.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.78 (bs, 1H), 3.3-3.28 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.57 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.5 Hz, 3H)

LC-MS m/z 383 (M+H)⁺

【0665】

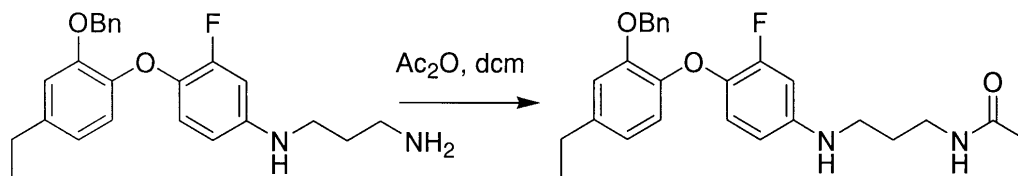
実施例80

N-アセチル-N¹-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン

a) N-アセチル-N¹-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン

【0666】

【化215】



40

【0667】

乾燥ジクロロメタン10mL中、N¹-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン(60mg、0.15mmol)の溶液に、0℃の冷却下、ジクロロメタン0.5mLに加えた無水酢酸(20mg、0.19mmol)を滴下した。反応混合物を室温にもどし、TLC上、反応が完結するまで、1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、層分離した。水層はジクロロメタ

50

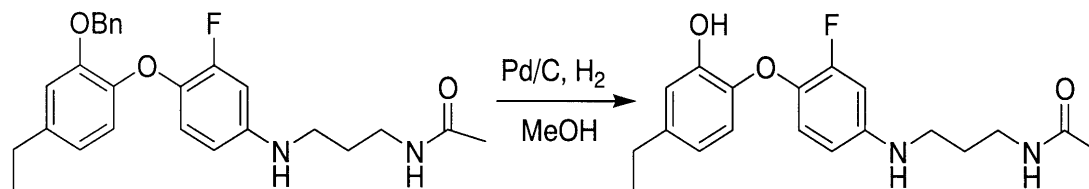
ンで抽出し、併合したジクロロメタンフラクションを無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗製の残渣を、2%メタノール/ジクロロメタンを溶出液とするシリカゲルカラム上精製して、標題化合物50mg(75.4%)を得た。

LC-MS m/z 438.1 ($M+H$)⁺

b) N-アセチル-N¹-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン

【0668】

【化216】



10

【0669】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンをN-アセチル-N¹-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジアミン(70mg; 0.16mmol)に、またテトラヒドロフランをメタノール(15mL)に置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(50mg; 91%)をシリカゲル上の精製(ジクロロメタン/酢酸エチル; 5/5)を経て、褐色液体として得た。

20

【0670】

¹H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 6.93 (t, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.36 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.15 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (q, $J=7.59\text{ Hz}$, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (qt, $J=6.48\text{ Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=7.58\text{ Hz}$, 3H)

LC-MS m/z 347.2 ($M+H$)⁺

30

【0671】

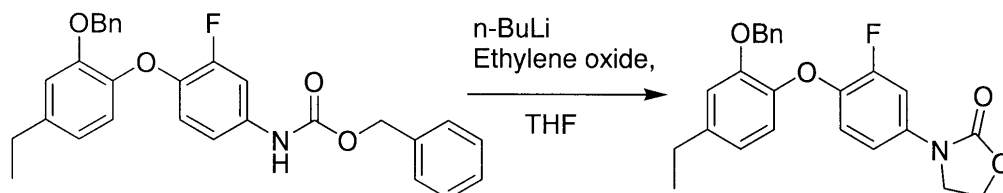
実施例81

5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]フェノール

a) 3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン

【0672】

【化217】



40

【0673】

窒素気流下、5mLのテトラヒドロフラン中の[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミン酸ベンジルエステル(500mg、1.06mmol)の溶液を-78℃に冷却した。この溶液に、2.8M n-ブチルリチウム(0.075g、1.16mmol)を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。次いで、

50

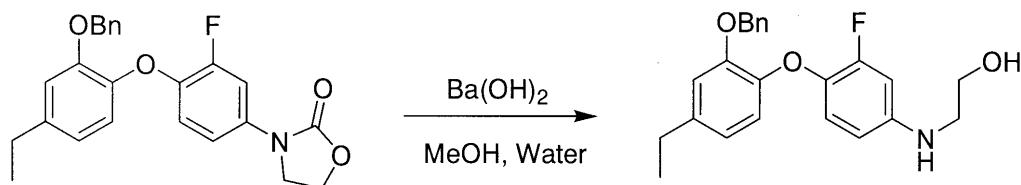
濃縮したエチレンオキシド (0.5 ml、9.9 mmol) をこの反応混合物に滴下し、ゆっくりと室温にもどした。反応液を室温で一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止した。水相をジクロロメタンで抽出し、併合した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗製物は 25% 酢酸エチル/石油エーテルを溶出液とするシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 350 mg (81%) を褐色油として得た。

LC-MS m/z 407 (M+H)⁺

b) N-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2-アミノエタノール

【0674】

【化218】



【0675】

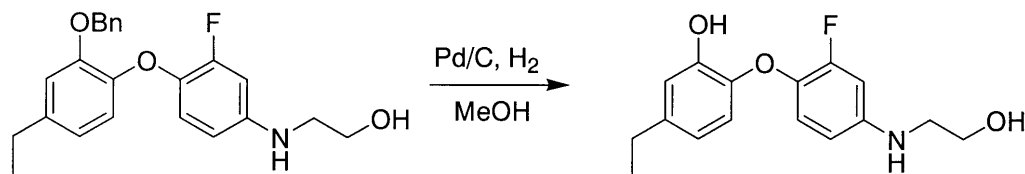
メタノール 5 ml 中、3-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル] オキサゾリジン-2-オン (350 mg、0.85 mmol) の溶液に、5 ml の水に溶かした水酸化バリウム (245 mg、1.28 mmol) を加えた。反応混合物を 65℃ に加温し、一夜攪拌した (反応は TLC によると完了していた)。反応混合物を減圧下に濃縮してメタノールを除去し、水で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。併合した有機フラクションを食塩水で洗い、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下に濃縮して、標題化合物 300 mg (91.57%) を褐色油として得た；これをそのまま次工程で使用した。

LC-MS m/z 382.3 (M+H)⁺

c) 5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]フェノール

【0676】

【化219】



【0677】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを N-[4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-3-フルオロフェニル]-2-アミノエタノール (350 mg; 0.92 mmol) に、またテトラヒドロフランをメタノール (25 mL) に置き換えた以外は、実施例 20 (b) の手順に従い、標題化合物 (210 mg; 78%) をシリカゲル上の精製 (酢酸エチルと石油エーテル; 5/5) を経て、黄色固体として得た。

【0678】

¹H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 6.94 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.5 (dd, J = 12.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.7 Hz,

10

20

30

40

50

$J = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.87 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H), 3.28 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.57 (q, $J = 7.58 \text{ Hz}$, 2 H), 1.21 (t, $J = 7.58 \text{ Hz}$, 3 H)

LC-MS m/z 292.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0679】

実施例 82

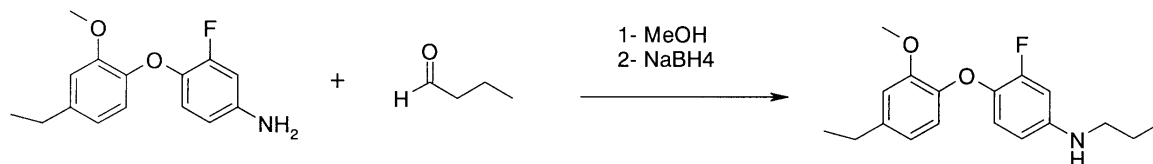
5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(プロピルアミノ)フェノキシ]フェノール

a) 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-プロピルアニリン

リン

【0680】

【化220】



【0681】

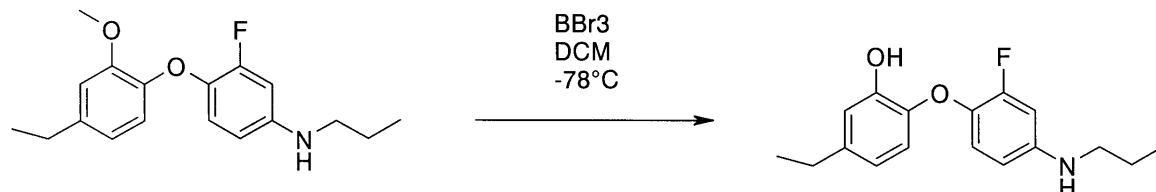
ニコチンアルデヒドをプロパンアルデヒド ($28 \mu\text{l}$, 0.45 mmol) に置き換えた以外は、実施例 66 (a) の手順に従い、標題化合物 (20 mg ; 18%) を分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; $80/20$) による精製を経て、無色油として調製した。

MS (ES) m/e 304 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

b) 5-エチル-2-[2-フルオロ-4-(プロピルアミノ)フェノキシ]フェノール

【0682】

【化221】



【0683】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロ-N-プロピルアニリン (20 mg , 0.066 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (9.4 mg ; 53%) を分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; $80/20$) による精製を経て、白色固体として調製した。

【0684】

MS (ES) m/e 290 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

¹H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.28 (s, 1 H), 6.93 (t, 1 H , $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.89 (d, 1 H , $J = 1.6 \text{ Hz}$), 6.70 – 6.56 (m, 3 H), 3.10 (t, 2 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.60 (q, 2 H , $J = 7.6 \text{ Hz}$); 1.72 (se, 2 H , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.22 (t, 3 H , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.02 (t, 3 H , $J = 7.4 \text{ Hz}$)

【0685】

実施例 83

2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-(2-ピリジン-2-イルエチル)フェノール

フェノール

10

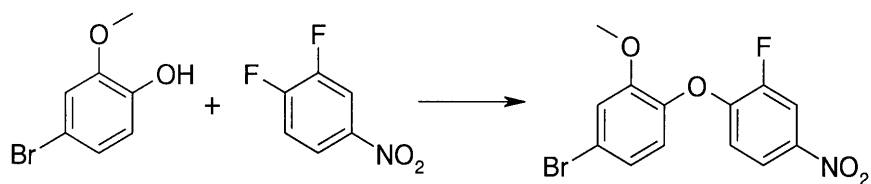
20

30

40

50

a) 4-ブロモ-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン
 【0686】
 【化222】



10

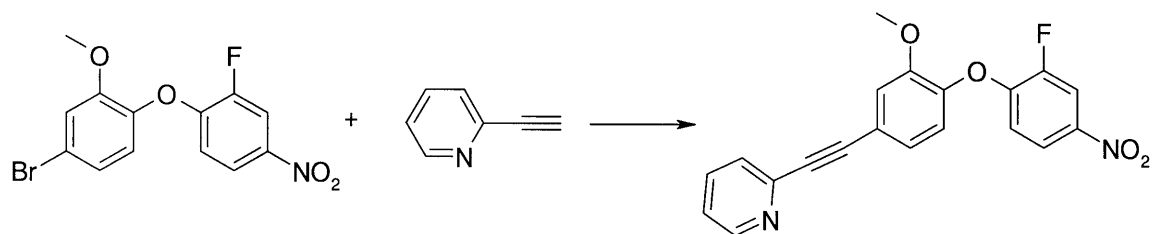
【0687】

4-エチル-2-メトキシフェノールを4-ブロモグアイアコール(2.51mmol; 510mg)に、また3-フルオロ-2-ニトロピリジン(3,4-ジフルオロニトロベンゼン(2.76mmol; 305μL)に置き換えた以外は、実施例21(a3)の手順に従い、標題化合物を定量的収量(855mg)で澄明な油として調製した;これをさらに精製することなく使用した。

b) 2-{[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メトキシフェニル]エチニル}ピリジン

【0688】

【化223】



20

【0689】

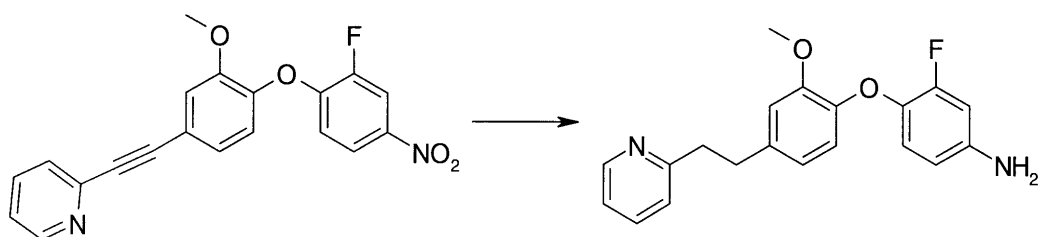
5-ブロモ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジンを4-ブロモ-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンゼン(0.29mmol; 100mg)に、また3-ブチン-1-オールを2-エチニルピリジン(0.73mmol; 73μL)に置き換えた以外は、実施例11(a)の手順に従い、標題化合物(81%; 87mg)を分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)による精製を経て、黄色固体として調製した。

MS(E) m/e 365 (M+H)⁺

c) 3-フルオロ-4-[2-メトキシ-4-(2-ピリジン-2-イルエチル)フェノキシ]アニリン

【0690】

【化224】



30

40

【0691】

50

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを2-{[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メトキシフェニル]エチニル}ピリジン(0.23mmol; 84mg)に、またTHFをエタノールに置き換えた以外は、実施例20(b)の手順に従い、標題化合物(68%; 53mg)を分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 6/4)による精製を経て、澄明な油として得た。

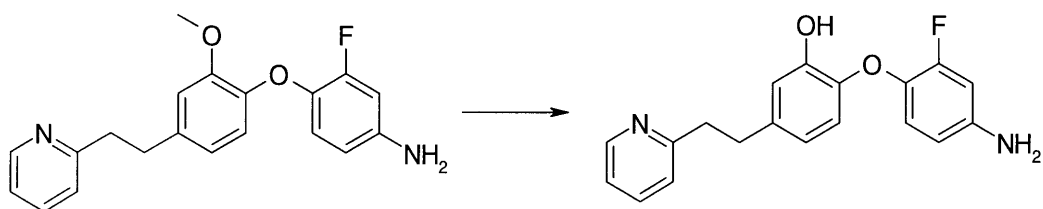
MS(ES) m/e 339 (M+H)⁺

d) 2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-5-(2-ピリジン-2-イルエチル)フェノール

【0692】

【化225】

10



【0693】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを3-フルオロ-4-[2-メトキシ-4-(2-ピリジン-2-イルエチル)フェノキシ]アニリン(0.16mmol; 53mg)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、標題化合物(45mg; 15%)を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア; 95/5/1)による精製を経て、澄明な油として調製した。

【0694】

MS(ES) m/e 325 (M+H)⁺

¹H RMN(MeOD) δ(ppm): 8.46(d, 1H, J=4.5Hz); 7.78(dt, 1H, J₁=7.7Hz, J₂=1.8Hz); 7.31-7.28(m, 2H); 6.79(t, 1H, J=8.9Hz); 6.71(s, 1H); 6.56(dd, 1H, J₁=12.7Hz, J₂=2.6Hz); 6.51(s, 2H); 6.47(ddd, 1H, J₁=8.7Hz, J₂=2.6Hz, J₃=1.2Hz); 3.08-3.04(m, 2H); 2.93-2.87(m, 2H)

【0695】

実施例84

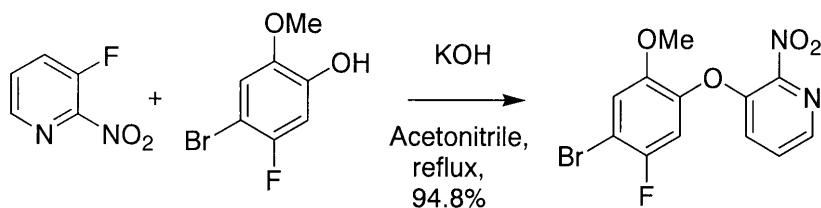
2-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)-5-エチル-4-フルオロフェノール

a) 3-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロピリジン

【0696】

【化226】

40



【0697】

4-エチル-2-メトキシフェノールを4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノール(1.5g; 5.7mmol)に置き換えた以外は、実施例21(a3)の手順に従

50

い、標題化合物をシリカゲル上の精製（溶出液：酢酸エチル／石油エーテル；1／9）を経て、淡黄色固体（1.85 g；95%収率）として調製した。

【0698】

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.25 (dd, $J=4.48\text{ Hz}$, $J=1.28\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.4\text{ Hz}$, $J=4.48\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, $J=6.28\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.04\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H),

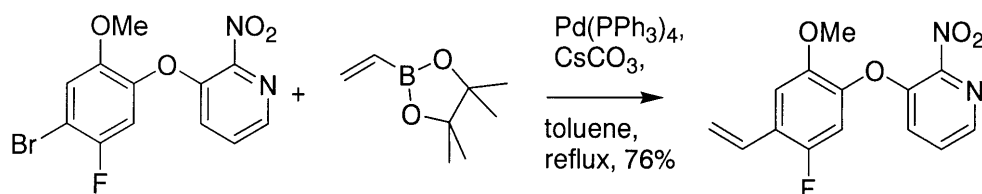
LC-MS m/z 343.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)

b) 3-（5-フルオロ-2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ）-2-ニトロピリジン

10

【0699】

【化227】



【0700】

20

2-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-6-フルオロピリジン
を3-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-2-ニトロピリジン（
1.7 g；4.9 mmol）に置き換えた以外は、実施例57（b）の手順に従い、標題化
合物をシリカゲル上の精製（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン；15／85）を経て、淡黄
色固体（1.1 g；76%収率）として得た。

【0701】

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.23 (dd, $J=4.4\text{ Hz}$, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=8.4\text{ Hz}$, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.3 (dd, $J=8.4\text{ Hz}$, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=17.6\text{ Hz}$, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J=17.6\text{ Hz}$, 2H), 5.43 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 3H), 3.78 (s, 3H),

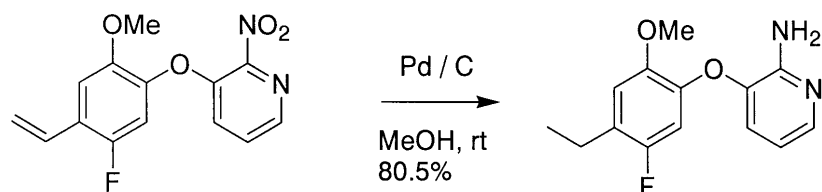
30

LC-MS m/z 290.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)

c) 3-（4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-2-アミノピリジン

【0702】

【化228】



40

【0703】

4-エチル-2-メトキシ-1-〔4-ニトロ-2-（トリフルオロメチル）フェノキシ〕ベンゼンを3-（5-フルオロ-2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ）-2-ニトロ
ピリジン（3.7 mmol；1.1 g）に、またTHFをメタノールに置き換えた以外は、
実施例20（b）の手順に従い、標題化合物（800 mg；80.5%）を白色固体と
して得た；このものはさらに精製することなく使用した。

50

【0704】

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.82 (dd, $J=4.8\text{ Hz}$, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.8 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 6.57–6.6 (m, 1H), 4.76 (bs, 2H, D_2O 置換可能), 3.82 (s, 3H), 2.66 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 1.24 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)

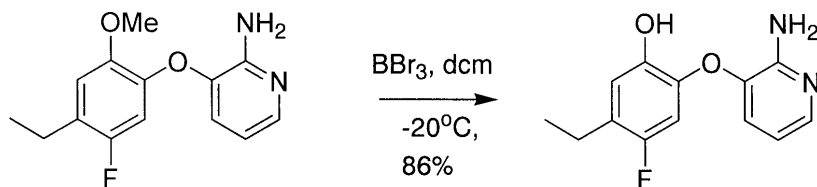
LC-MS m/z 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

d) 2-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)-5-エチル-4-フルオロフェノール

【0705】

10

【化229】



【0706】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 3-(4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-2-アミノピリジン (400 mg; 1.53 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (325 mg) を、ヘキサン洗浄を経て、白色固体として、86% の収率で調製した。

20

【0707】

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.85 (dd, $J=5.2\text{ Hz}$, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.58–6.64 (m, 2H), 4.67 (bs, 2H, D_2O 置換可能), 2.62 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)

30

LC-MS m/z 249.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0708】

実施例 85

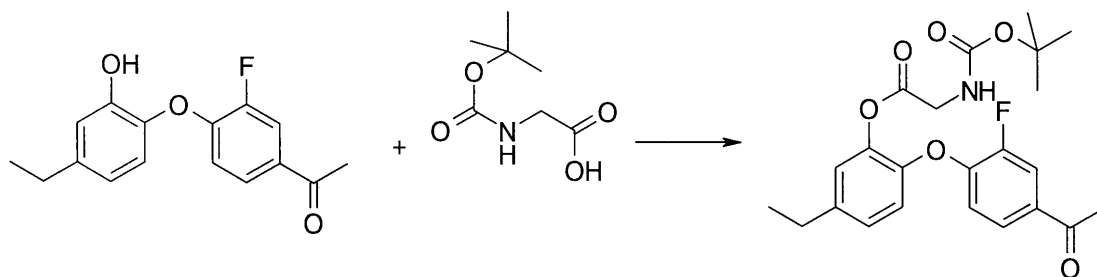
2-(4-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-5-エチルフェニルアミノアセテート塩酸塩

a) tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 2-(4-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-5-エチルフェニルエステル

【0709】

【化230】

40



【0710】

乾燥 THF (2 mL) 中、1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3

50

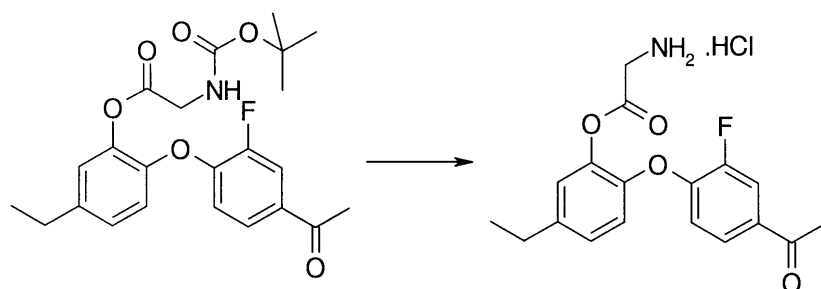
ーフルオロフェニル] エタノン (0.37 mmol; 100 mg) の溶液に、0℃の冷却下、N-ボc-グリシン (0.37 mmol; 64 mg)、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム (0.37 mmol; 190 mg) およびトリエチルアミン (1.09 mmol; 153 μL) を加えた。反応液は0℃で3時間、室温で一夜攪拌した。この混合物を濃縮し、飽和NH₄Clで処理し、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機相を水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。分取用TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3) による精製を経て、標題化合物 (91 mg; 58%) を澄明な油として得た。

MS (ES) m/e 454 (M+Na)⁺

b) 2-(4-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-5-エチルフェニルアミノアセテート塩酸塩

【0711】

【化231】



【0712】

0℃に冷却した乾燥ジオキサン (1 mL) 中、tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 2-(4-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-5-エチルフェニルエステル (0.21 mmol; 91 mg) の溶液に、4M-HCl/ジオキサン (0.84 mmol; 211 μL) を加えた。反応液を室温で一夜攪拌した。沈殿が形成された。この混合物を0℃に冷却し、濾過、固形物をジエチルエーテルで洗った。この白色固体を減圧下に乾燥し、標題化合物 (8%; 7 mg) を得た。

【0713】

¹H RMN (MeOD) δ (ppm): 7.85 (dd, 1H, J₁ = 11.5 Hz, J₂ = 2.0 Hz); 7.78 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.23-7.20 (m, 2H); 7.06-7.02 (m, 2H); 4.06 (s, 2H); 2.70 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 2.57 (s, 3H); 1.27 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

【0714】

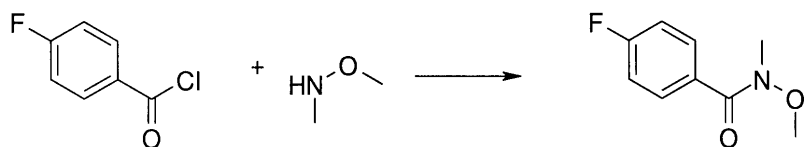
実施例 86

1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-ヒドロキシブタン-1-オン

a) 4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【0715】

【化232】



【0716】

アルゴン下、乾燥THF (3 mL) 中のN,O-ジメチルヒドロキシルアミン (1.5

10

20

30

40

50

1 mmol ; 147 mg) の溶液に、2.5 M n-ブチルリチウム (3.02 mmol ; 1.21 mL) を -78 °C で加えた。この混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで、塩化 4-フルオロベンゾイル (1.26 mmol ; 150 μL) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl で処理し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機層を水洗し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下に濃縮して、標題化合物 (66 % ; 173 mg) を黄色油として得た；このものをさらに精製することなく使用した。

【0717】

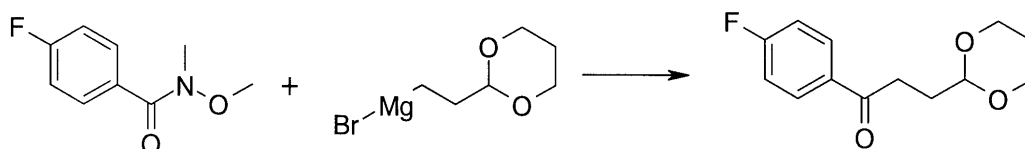
¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.78 (m, 2H) ; 7.10 (t, 2H, J = 8.7 Hz) ; 3.56 (s, 3H) ; 3.38 (s, 3H) .

b) 3- (1, 3-ジオキサン-2-イル) -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オン

10

【0718】

【化233】



【0719】

20

アルゴン下、-78 °C で、無水 THF (2 mL) 中の 4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (0.94 mmol ; 173 mg) の溶液に、臭化 (1, 3-ジオキサン-2-イルエチル) マグネシウム / THF の 0.5 M 溶液 (1.04 mmol ; 2.1 mL) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を -78 °C に冷却し、臭化 (1, 3-ジオキサン-2-イルエチル) マグネシウム / THF の 0.5 M 溶液 (2.00 mmol ; 4 mL) を再度加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。標題化合物は定量的収率で調製した；これをさらに精製することなく使用した。

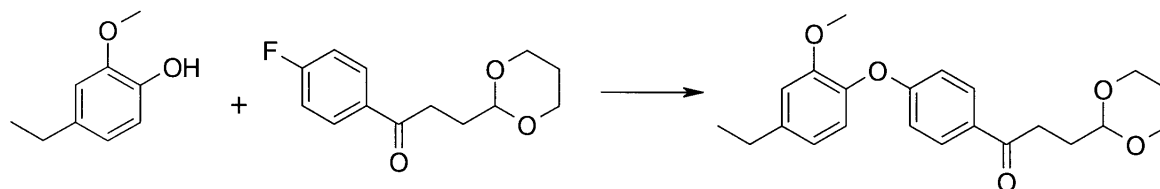
MS (ES) m/e 239 (M+H)⁺

c) 1- [4- (4-エチル-2-メトキシフェノキシ) フェニル] -3- (1, 3-ジオキサン-2-イル) -1-フェニルプロパン-1-オン

30

【0720】

【化234】



【0721】

40

3-フルオロ-2-ニトロピリジン を 3- (1, 3-ジオキサン-2-イル) -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オン (0.94 mmol ; 401 mg) に置き換えた以外は、実施例 21 (a3) の手順に従い、標題化合物 (42 % ; 149 mg) を分取用 TLC (シクロヘキサン / 酢酸エチル ; 8 / 2) による精製を経て、黄色油として得た。

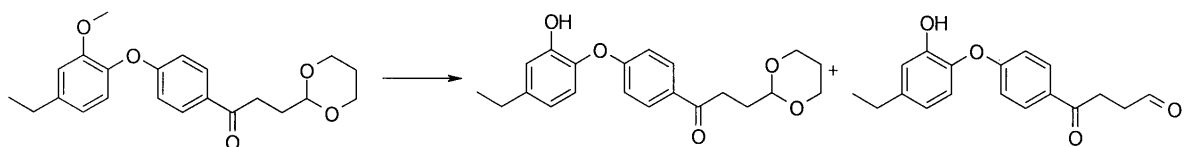
MS (ES) m/e 371 (M+H)⁺

d) 3- (1, 3-ジオキサン-2-イル) -1- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) フェニル] プロパン-1-オンおよび 4- [4- (4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ) フェニル] -4-オキソブタナール

【0722】

50

【化 2 3 5】



【0 7 2 3】

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを
1-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)フェニル]-3-(1,3-ジオキ
サン-2-イル)-1-フェニルプロパン-1-オン (0.25 mmol; 91 mg) に
置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、さらに分取用 TLC (シクロヘキサン
／酢酸エチル; 7/3) による精製を経て、以下の化合物を得た:

10

【0 7 2 4】

・ 3-(1,3-ジオキサン-2-イル)-1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシ
フェノキシ)フェニル]プロパン-1-オン (11 mg; 13%)、白色固体として

MS (ES) m/e 357 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, 2H, J=8.9 Hz);
7.00 (d, 2H, J=8.9 Hz); 6.91 (d, 1H, J=1.9 Hz); 6.
87 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.73 (dd, 1H, J₁=8.2 Hz, J₂=
1.9 Hz); 5.46 (s, 1H); 4.66 (t, 1H, J=4.9 Hz); 4.
09 (dd, 2H, J₁=10.7 Hz, J₂=4.9 Hz); 3.76 (td, 2H,
J₁=12.1 Hz, J₂=2.4 Hz); 3.05 (t, 2H, J=7.2 Hz); 2.
.63 (q, 2H, J=7.6 Hz); 2.06-2.01 (m, 3H); 1.33 (d
, 1H, J=13.4 Hz); 1.22 (t, 3H, J=7.6 Hz).

20

【0 7 2 5】

・ 4-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-オキソブタ
ナール (12.5 mg; 17%)、澄明な油として。

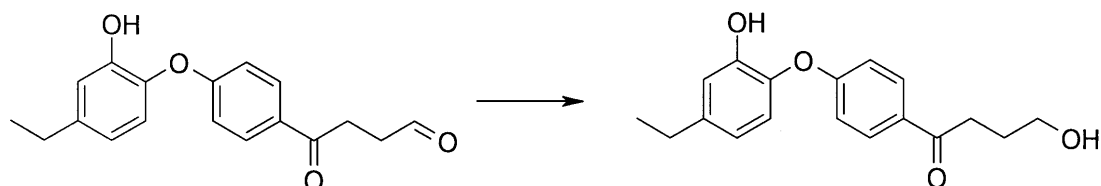
MS (ES) m/e 299 (M+H)⁺

e) 1-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-ヒドロキ
シブタン-1-オン

30

【0 7 2 6】

【化 2 3 6】



40

【0 7 2 7】

アルゴン下、-78℃で、NaBH₄ (0.052 mmol; 2 mg) および乾燥メタ
ノール (0.5 mL) からなる懸濁液に、4-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェ
ノキシ)フェニル]-4-オキソブタナール (0.040 mmol; 12 mg) を加えた
。反応液は-5℃まで徐々に昇温させながら5時間攪拌し、酢酸で処理した。混合物を水
で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し
た。分取用 TLC (シクロヘキサン／酢酸エチル; 5/5) による精製を経て、標題化合
物 (7.6 mg; 63%) を澄明な油として得た。

【0 7 2 8】

MS (ES) m/e 301 (M+H)⁺

50

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 7.30 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$) ; 6.97 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$) ; 6.89 (d, 1H, 1.9 Hz) ; 6.80 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$) ; 6.68 (dd, 1H, $J_1=8.1\text{ Hz}$, $J_2=2.0\text{ Hz}$) ; 4.70 (t, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$) ; 3.69 (se, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$) ; 2.61 (q, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.85 (q, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$) ; 1.68 (se, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$) ; 1.23 (t, 3H, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0729】

実施例 87

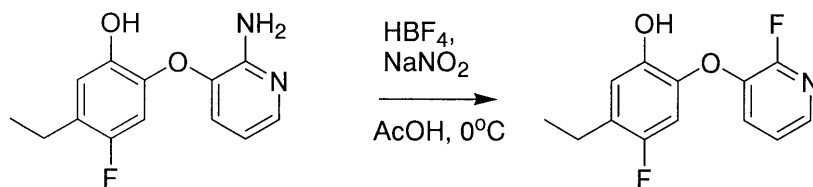
5-エチル-4-フルオロ-2-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェノール

a) 5-エチル-4-フルオロ-2-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェノール

10

【0730】

【化237】



20

【0731】

氷酢酸 (2.5 ml) 中、2-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)-5-エチル-4-フルオロフェノール (45 mg, 0.18 mmol) の攪拌溶液に、0.36 ml のテトラフルオロホウ酸 (48% / 水) を加えた。反応混合物を 0°C に冷やし、亜硝酸ナトリウム (18 mg, 0.27 mmol) を 0°C で加え、TLC 上反応が完結するまで 1.5 時間 0°C で攪拌した。反応混合物に氷と重炭酸ナトリウム溶液を加えて反応を停止させ、10 分間攪拌した後、その水溶液を酢酸エチルで抽出した。併合した酢酸エチルフラクションを飽和重炭酸ナトリウム溶液、水で、次いで食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮し、粗製化合物を得た。粗製物質は石油エーテル / 酢酸エチル (9 : 1) を溶出液とするシリカゲルカラムで精製し、さらに 0.1% TFA / 水とアセトニトリルを溶媒とする分取用 HPLC により精製して、5-エチル-4-フルオロ-2-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェノール 8 mg (17.6%) を白色固体として得た。

30

【0732】

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 8.01–8.98 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 6.91 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.35 (s, 1H, D_2O 置換可能), 2.63 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H)

LC-MS m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)

40

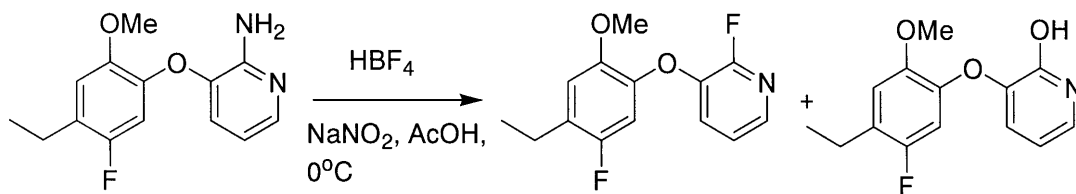
【0733】

別法として、標題化合物は実施例 84 工程 c) の 3-(4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-2-アミノピリジンから、以下の工程に従って合成することができる。

b) 3-(4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-2-フルオロピリジン

【0734】

【化 2 3 8】



【0 7 3 5】

氷酢酸（10 ml）中、3-（4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-2-アミノピリジン（1.5 g、5.7 mmol）の攪拌溶液に、12 ml のテトラフル
 フルオロホウ酸（48% / 水）を加えた。反応混合物を 0°C に冷やし、亜硝酸ナトリウム（
 590 mg、8.5 mmol）を 0°C で加え、TLC 上反応が完結するまで45分間 0°C
 で攪拌した。2種の化合物の形成がTLC上で観察された。この間に、無色の反応混合物
 が淡黄色に変わり、次いで深黄色に変わった。反応混合物に氷と重炭酸ナトリウム溶液を
 加えて反応を停止させ、その水溶液を酢酸エチルで抽出した。併合した酢酸エチルフラク
 ションを水で、次いで食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮し、粗
 製産物を得た。粗製物質は石油エーテル／酢酸エチル（9：1）を溶出液とするシリカゲ
 ルカラムで精製し、第一のフラクションを得た；このものは610 mg（40.39%）
 の標題化合物 3-（4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-2-フル
 オロピリジンを無色液体として生じた。次いで、カラムを100%酢酸エチルで溶出し、
 第二のフラクションを得た；このものは620 mg（41.3%）の 3-（4-エチル-
 5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）ピリジン-2-オールを生じた。

【0 7 3 6】

3-（4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）-2-フルオロピリジ
 ン

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.90–7.89 (m, 1H), 7.20 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.1–7.07 (m, 1H), 6.82 (d, $J=6.96\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=9.68\text{ Hz}$, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.67 (q, $J=7.53\text{ Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.58\text{ Hz}$, 3H)

LC-MS m/z 266.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0 7 3 7】

3-（4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）ピリジン-2-オール

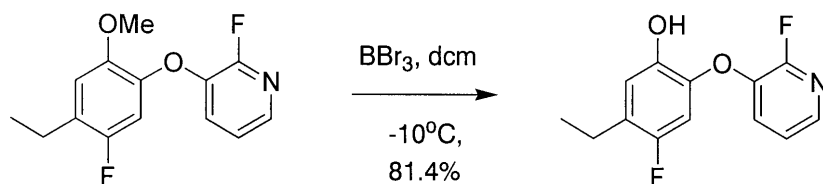
^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.15 (d, $J=6.44\text{ Hz}$, 1H), 6.82–6.78 (m, 2H), 6.72 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H)

LC-MS m/z 264.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

c) 5-エチル-4-フルオロ-2-（2-フルオロピリジン-3-イルオキシ）フェ
 ノール

【0 7 3 8】

【化 2 3 9】



【0 7 3 9】

6-クロロ-2-（2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ）ピリジン-3-アミンを

3-(4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-2-フルオロピリジン (610 mg; 2.3 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (470 mg) を、ヘキサンでの洗浄を経て、81% の収率で白色固体として調製した。

【0740】

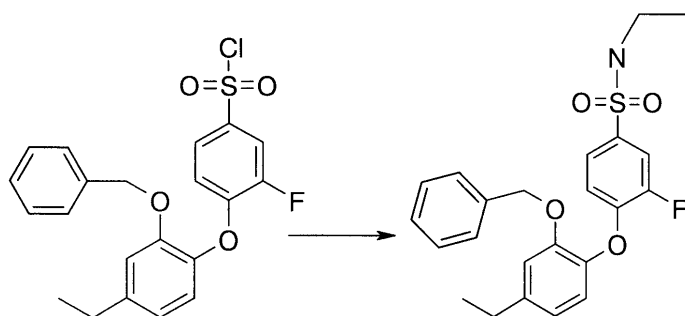
実施例 88

N-エチル-4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

a) 4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-N-エチル-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

【0741】

【化240】



【0742】

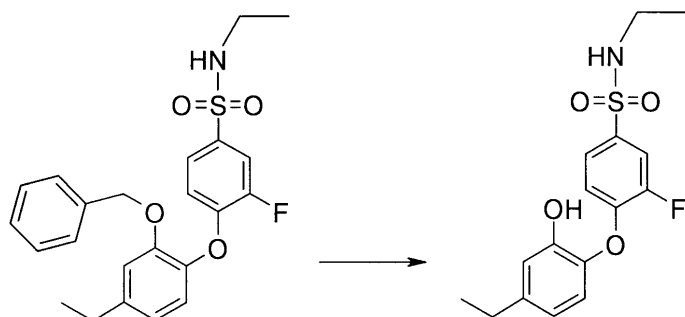
N-アセチルエチレンジアミンをエチルアミン HCl (8.4 mmol; 700 mg) に置き換えた以外は、実施例 70 (a) の手順に従い、標題化合物 (402 mg; 0.94 mmol; 25%) を、シリカゲル上の精製 (勾配シクロヘキサン/ジクロロメタン/酢酸エチル) を経て、黄色油として得た。

MS (ES) m/e 430 (M+H)⁺

b) N-エチル-4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

【0743】

【化241】



【0744】

4-エチル-2-メトキシ-1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼンを 4-(2-ベンジルオキシ-4-エチルフェノキシ)-N-エチル-3-フルオロベンゼンスルホンアミド (402 mg; 0.94 mmol) に、またテトラヒドロフランをエタノール (4 mL) に置き換えた以外は、実施例 20 (b) の手順に従い、標題化合物 (140 mg; 44%) を分取用 TLC (ジクロロメタン) による精製を経

て、澄明な油として得た。

【0745】

MS (ES) m/e 340 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 7.63 (d, 1H, J=10.0 Hz) ; 7.53 (d, 1H, J=8.7 Hz) ; 6.95 (d, 1H, J=8.2 Hz) ; 6.92 (s, 1H) ; 6.87 (d, 1H, J=8.2 Hz) ; 6.74 (d, 1H, J=8.2 Hz) ; 6.03 (br, 1H) ; 5.01 (t, 1H, J=5.9 Hz) ; 3.00 (qt, 2H, J=7.0 Hz) ; 2.62 (q, 2H, J=7.6 Hz) ; 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz) ; 1.10 (t, 3H, J=7.3 Hz) .

【0746】

10

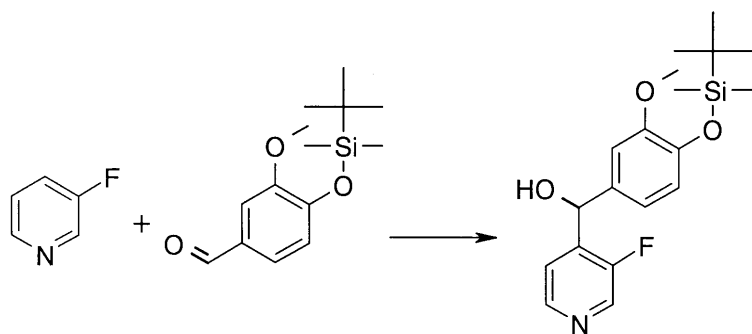
実施例 89

5-[(3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェノール

a) [4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メトキシフェニル]-(3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール

【0747】

【化242】



20

【0748】

アルゴン下、-78℃に冷却した無水THF (1 mL) 中、3-フルオロピリジン (2.3 mmol ; 220 mg) の溶液に、n-BuLi (2.3 mmol ; 1 mL) を加えた。反応液を-78℃で1時間攪拌し、次いで、バニリン-OTBS (2.3 mmol ; 600 mg) とTHF (1 mL) からなる溶液を加えた。反応液は一夜で室温にもどした。飽和NH₄Cl (3 mL) で加水分解し、その混合物をジクロロメタン (3 mL) と酢酸エチル (2×3 mL) で抽出した。併合した有機相をMgSO₄で乾燥し、濃縮して淡褐色固体を得た。ジエチルエーテル中で加熱し、次いで、濾過して標題化合物 (125 mg ; 0.34 mmol ; 15%) を白色固体として得た；これをさらに精製することなく使用した。

30

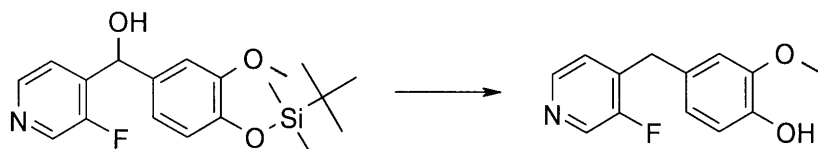
MS (ES) m/e 364 (M+H)⁺

b) 4-[(3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-メトキシフェノール

40

【0749】

【化243】



【0750】

50

Pd/C (0.02 mmol; 40 mg) を [4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メトキシフェニル]-(3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール (0.19 mmol; 70 mg)、メタノール (2 mL) および H₂SO₄ (0.5 mL) からなる溶液に加えた。この混合物に水素を 2 回流し込み、反応液を 35℃ で一夜攪拌した。混合物をセライト上で濾過し、メタノールで洗った。濃縮後、水 (3 mL) を加え、K₂CO₃ で pH 8 とした。水相を酢酸エチル (2×3 mL) で抽出した。併合した有機相を MgSO₄ で乾燥し、濃縮して標題化合物 (32 mg; 0.14 mmol; 71%) を白色固体として得た; これをそのまま使用した。

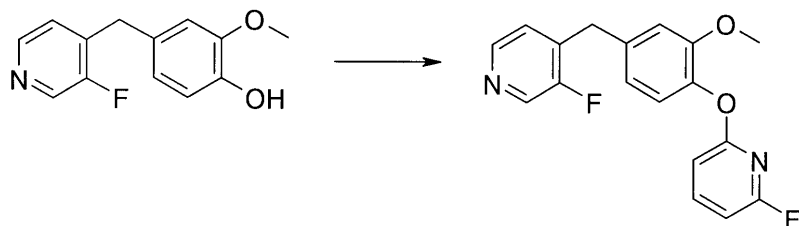
MS (ES) m/e 234 (M+H)⁺

c) 2-フルオロ-6-{4-[(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] -2-メトキシフェノキシ}ピリジン

10

【0751】

【化244】



20

【0752】

4-エチル-2-メトキシフェノールを 4-[(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] -2-メトキシフェノール (60 mg; 0.26 mmol) に置き換えた以外は、実施例 21 (a3) の手順に従い、標題化合物 (85 mg; 100%) を褐色油として調製した; これをさらに精製することなく使用した。

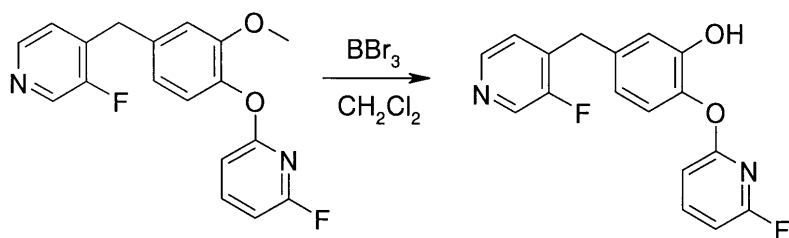
MS (ES) m/e 329 (M+H)⁺

d) 5-[(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] -2-[(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] フェノール

30

【0753】

【化245】



【0754】

40

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを 2-フルオロ-6-{4-[(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] -2-メトキシフェノキシ}ピリジン (85 mg; 0.26 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (23 mg; 28%) を、分取用 TLC (ジクロロメタン/酢酸エチル) による精製を経て、澄明な油として調製した。

【0755】

MS (ES) m/e 315 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (s, 1H); 8.27 (d, 1H, J=4.7 Hz); 7.76 (q, 1H, J=8.0 Hz); 7.12 (t, 1H, J=5.7 Hz); 7.06 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.83 (d, 1H, J=

50

1. 8 Hz) ; 6. 79 – 6. 75 (m, 2H) ; 6. 62 (dd, 1H, $J_1 = 7. 9$ Hz, $J_2 = 2. 1$ Hz) ; 3. 98 (s, 2H) .

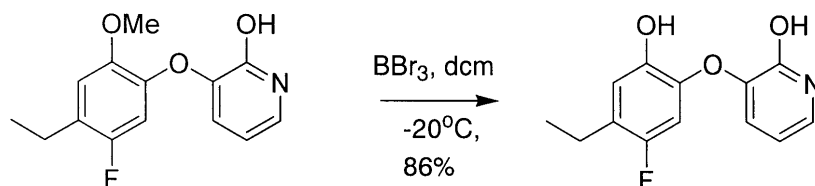
【0756】

実施例 90

3 – (4 – エチル – 5 – フルオロ – 2 – ヒドロキシフェノキシ) ピリジン – 2 – オール

【0757】

【化246】



10

【0758】

6 – クロロ – 2 – (2 – メトキシ – 4 – プロピルフェノキシ) ピリジン – 3 – アミンを 3 – (4 – エチル – 5 – フルオロ – 2 – メトキシフェノキシ) ピリジン – 2 – オール (50 mg ; 0.19 mmol) に置き換えた以外は、実施例 1 (b) の手順に従い、標題化合物 (25 mg ; 53%) を、ヘキサンで 2 回、およびジエチルエーテルでの洗浄を経て白色固体 (MS (ES) m/e 315 (M+H)⁺) として調製した。

【0759】

¹H NMR (CD₃OD), δ (ppm) : 7. 18 (d, $J = 6. 5$ Hz, 1H), 6. 96 (d, $J = 7. 4$ Hz, 1H), 6. 81 (d, $J = 7. 4$ Hz, 1H), 6. 74 (d, $J = 10. 1$ Hz, 1H), 6. 32 (t, $J = 6. 98$ Hz, 1H), 2. 6 (q, $J = 7. 5$ Hz, 2H), 1. 2 (t, $J = 7. 5$ Hz, 3H)

LC-MS m/z 250 (M+H)⁺

【0760】

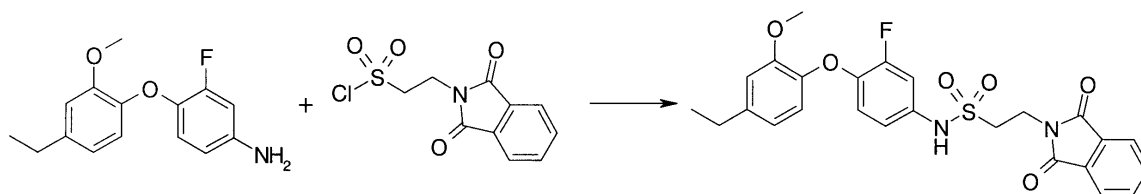
実施例 91

2 – アミノ – N – [4 – (4 – エチル – 2 – メトキシフェノキシ) – 3 – フルオロフェニル] エタンスルホンアミド

a) 2 – (1, 3 – ジオキソ – 1, 3 – ジヒドロ – イソインドール – 2 – イル) エタンスルホン酸 [4 – (4 – エチル – 2 – メトキシフェノキシ) – 3 – フルオロフェニル] アミド

【0761】

【化247】



40

【0762】

塩化 3 – クロロプロパンスルホニルを塩化 2 – フタルイミドエタンスルホニル (0.46 mmol ; 125 mg) に置き換えた以外は、実施例 42 (a) の手順に従い、分取用 TLC (シクロヘキサン/酢酸エチル ; 6/4) による精製を経て、標題化合物 (77% ; 147 mg) を白色ガムとして得た。

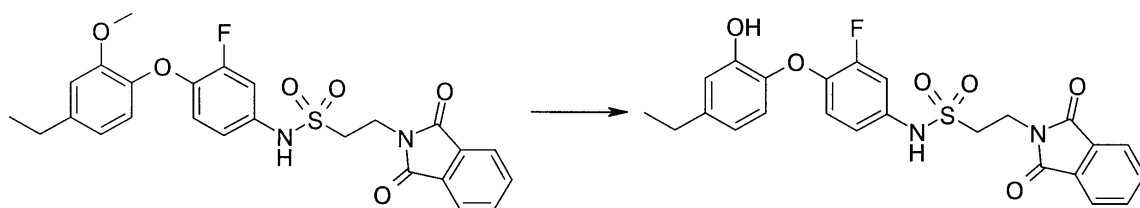
MS (ES) m/e 499 (M+H)⁺

b) 2 – (1, 3 – ジオキソ – 1, 3 – ジヒドロ – イソインドール – 2 – イル) エタンスルホン酸 [4 – (4 – エチル – 2 – ヒドロキシフェノキシ) – 3 – フルオロフェニル] アミド

50

【0763】

【化248】



【0764】

10

6-クロロ-2-(2-メトキシ-4-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-アミンを2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エタンスルホン酸[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]アミド(0.30mmol; 147mg)に置き換えた以外は、実施例1(b)の手順に従い、分取用TLC(シクロヘキサン/酢酸エチル; 7/3)による精製を経て、標題化合物(79mg)を55%の収率で調製した。

【0765】

MS(ES) m/e 485 (M+H⁺)

¹H RMN(CDCl₃) δ(ppm): 7.86(dd, 2H, J₁=5.5Hz, J₂=3.1Hz); 7.75(dd, 2H, J₁=5.4Hz, J₂=3.0Hz); 7.43(s, 1H); 7.23(dd, 1H, J₁=11.5Hz, J₂=2.4Hz); 7.01(d, 1H, J=8.8Hz); 6.93(t, 1H, J=8.6Hz); 6.88(d, 1H, J=1.77Hz); 6.71(d, 1H, J=8.2Hz); 6.65(dd, 1H, J₁=8.3Hz, J₂=1.9Hz); 5.82(s, 1H); 4.15(t, 2H, J=6.3Hz); 3.48(t, 2H, J=6.2Hz); 2.59(q, 2H, J=7.6Hz); 1.22(t, 3H, J=7.6Hz).

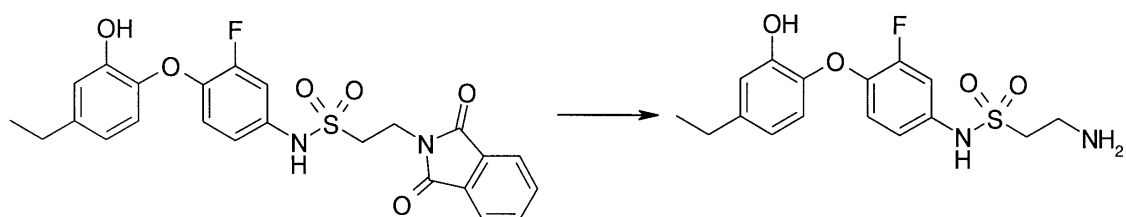
20

c) 2-アミノ-N-[4-(4-エチル-2-メトキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]エタンスルホンアミド

【0766】

【化249】

30



【0767】

2-{3-[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェノキシ]プロピル}イソインドール-1,3-ジオンを2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エタンスルホン酸[4-(4-エチル-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-フルオロフェニル]アミド(0.13mmol; 64mg)に置き換えた以外は、実施例39の手順に従い、分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア; 90/10/1)による精製を経て、標題化合物(20%: 10mg)を黄色油として得た。

40

【0768】

MS(ES) m/e 355 (M+H)⁺

¹H RMN(MeOD) δ(ppm): 7.22(dd, 1H, J₁=12.3Hz, J₂=2.5Hz); 6.99(d, 1H, J=8.8Hz); 6.84-6.79(m, 2H); 6.74(d, 1H, J=8.2Hz); 6.64(dd, 1H, J₁=8

50

. 2 H z , J₂ = 1 . 9 H z) ; 3 . 2 5 (t , 2 H , J = 6 . 7 H z) ; 3 . 1 0 (t , 2 H , J = 6 . 5 H z) ; 2 . 5 7 (q , 2 H , J = 7 . 6 H z) ; 1 . 2 1 (t , 3 H , J = 7 . 6 H z) .

【 0 7 6 9 】

Fab I

本発明化合物は細菌 Fab I 酵素の有用なインヒビターである。

化合物の Fab I 酵素阻害活性は、アッセイ法に基づく蛍光を用いる IC₅₀ 測定法により、インビトロで測定する。

大腸菌からのタンパク質 Fab I は、原核細胞発現ベクター中で遺伝子をクローニングした後、標準的な組換えタンパク質発現方法を用いて調製し、精製した。

Fab I 酵素の生化学的活性は、以下の方法を用いて評価した。

【 0 7 7 0 】

アッセイバッファー「AB」は、50 mM ヘペス pH 7.5、100 μM ジチオスレイトール、0.006 % トリトン-X100 を含有する。黒色ポリスチレン・コースター・プレートに、以下の成分を加えて、最終容量 55 μL とする：1.5 μL の DMSO、または DMSO に溶解したインヒビター、および AB 中の Fab I / NADH / NAD⁺ 混合物 53.5 μL。室温で 60 分間前培養した後、5 μL のクロトニルー CoA を最終容量 60 μL まで加えて反応を開始させる。この反応混合物は、40 nM - Fab I (大腸菌からの自家製、C-末端 6-His タグ標識)、20 μM - NADH (バイオケミカ)、10 μM - NAD⁺ (バイオケミカ)、50 μM クロトニルー CoA (バイオケミカ) および規定濃度の化合物から構成される。NADH の蛍光強度 (I_{ex} = 360 nm、I_{em} = 520 nm) は、クロトニルー CoA の添加直後、およびその 2 時間後に、フルオスター・オプチマ (Fluostar Optima) (BMG) により測定する。酵素活性はシグナル低下に比例し、そこから阻害率を誘導する。IC₅₀ 測定のためには、6 から 10 種の異なる濃度で阻害を試験し、関連阻害を、XLFIT (IDBS) を用いて、古典的ラングミュア平衡モデルに適合させる。

【 0 7 7 1 】

【表 1】

式 (I) の選択された化合物による組換え大腸菌 Fab I 酵素のインビトロ阻害

実施例	IC ₅₀ (μM)
5	0.97
16	0.51
21	0.069
25B	0.57
27	0.47
28	0.85
29	0.15
37	0.41
48	1
50	0.3
55	0.092
57	1.1
64	0.13
71	0.33
84	0.1
85	0.11
87	0.031

【 0 7 7 2 】

抗菌活性

本発明化合物は、病原菌に対する活性をスクリーニングするために使用する標準的菌株に対して、インビトロで選択的活性スペクトルを有する有用な抗菌剤である。取分け、本発明化合物は、多剤耐性株を含む黄色ブドウ球菌および大腸菌に対して活性を示す。活性は最小発育阻止濃度（MIC）として提示し、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で表す。

【0773】

全細胞抗菌活性は、マイクロタイタープレート中、液体マイクロ希釈法により測定した。該化合物は0.06から64mcg/mLの範囲の4倍段階希釈で試験した。試験菌は以下の実験室株から選択した：黄色ブドウ球菌CIP76.25、黄色ブドウ球菌BAA39MDR、黄色ブドウ球菌NEM14157PeniR、黄色ブドウ球菌CIP54.146、大腸菌CIP76.24。細菌はトリプシンソイ（TS）またはミューラー-ヒントン（MH）ブロス中で試験し、接種量を 10^4 から 10^6 UFC/mLとし、37℃で20時間インキュベートした。

10

【0774】

最小発育阻止濃度（MIC）は、可視細菌増殖が観察されなくなる化合物の最低濃度（600nMでの吸光度の90%阻害）として測定した。

【0775】

【表 2】

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) の代表例

化合物 実施例番号	大腸菌 CIP 76.24	黄色ブドウ球菌 CIP 76.25	黄色ブドウ球菌 BAA39MDR	黄色ブドウ球菌 NEM14157
トリクロサン	0.25	0.125		
1	16	1	1	0.25
3	4	0.25	0.25	0.25
5	4	0.25	0.25	0.25
6	16	1	1	1
7	>16	2		
16	4	0.25	0.25	0.25
21	0.25	0.25	0.25	0.25
27	4	0.25	0.25	0.25
25A	16	0.25		
25B	4	0.062	0.062	0.062
29	1	0.062	0.062	0.062
32	16	4		
34	1	0.25	0.25	0.25
35	1	0.25		
37	4	0.062	0.25	0.25
38	4	0.062	0.25	1
39	16	1	1	1
47	16	0.25		
48	4	0.062		
52	16	1		
55	1	0.25		
57	4	0.25		
62	4	0.25		
64	1	0.25	0.062	0.062
65	1	0.25		
66	16	0.25		
67	16	0.25		
70	16	0.25		
71	4	<0.062	0.25	0.062
74	4	0.062	0.062	0.062
79	16	0.25	0.25	0.25
81	4	0.25		
82	16	0.25		
84	0.25	0.25	0.25	0.25
85	1	0.062		
86	4	0.062	0.062	0.062
87	0.25	0.062	0.062	0.016

【0776】

【表 3】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 耐性株に対するインビトロ活性

MIC (μ g/ml)	<i>S. aureus</i> MRSA*	<i>S. aureus</i> USA300 MRSA*	<i>S. aureus</i> 1651 LRSA*	<i>S. aureus</i> 1652 LRSA	<i>S. aureus</i> 2012 VISA	<i>S. aureus</i> 2018 VISA*
バンコマイシン	1	0.5	1	1	8	4
実施例 21	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	0.25
実施例 48	0.06	0.5	0.12	0,5	0,12	0,25

MRSA=メチシリン耐性黄色ブドウ球菌；LRSA=リネゾリド耐性黄色ブドウ球菌；
VISA=バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

10

【0777】

化合物のインビボ抗菌活性

黄色ブドウ球菌により感染させた実験モデルを用いて、Fab I インヒビターの抗菌活性を評価した。

簡単に説明すると、インビボの検討は、5～6週令のメスBALB/c@Rjマウスを用いて以下のように実施した。1群6匹を各条件について使用する。

【0778】

黄色ブドウ球菌の病原性株CIP54.146は、トリプシンソイ(TS)ブロス培養により対数期まで増殖させる。細菌培養物は希釈して、 1×10^8 UFC/mlの細菌懸濁液を得る。次いで、この懸濁液200 μ lを各マウスの腹腔内に注射により投与する；この感染用量はLD90(90%致死量)として測定されたものである。接種数はこの懸濁液の10倍希釈液をTH寒天プレート上に塗布することにより、接種直後に測定した。

20

【0779】

評価すべき化合物は、15%シクロデキストリン含有水溶液に溶解希釈し、この溶液200 μ lを各マウスに、感染直後に皮下注射する。

感染後48時間、マウスをモニターし、感染後18時間および24時間目に生存率を記録する。陰性対照群には15%シクロデキストリン溶液のみを投与し、陽性対照としては10mg/kgのバンコマイシンを用いる。

30

【0780】

動物実験はすべて研究所内のガイドラインに従って実施した。化合物の活性は生存動物の率にもとづき、所定用量での作用により測定する。

図1および2に示すように、式の化合物誘導により得られた結果は、細菌増殖の致死的作用に対しマウスを防御することのできるものである。

【0781】

医薬組成物の例

注射用製剤は、実施例87の化合物500mg、および注射用溶液10から50mlを調製するために十分な量の水性無菌添加剤を含有するように調製した。

錠剤は、

40

－実施例21の化合物300mg

－1gの錠剤とするために十分な量の添加剤（添加剤の詳細：デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム）。

【図面の簡単な説明】

【0782】

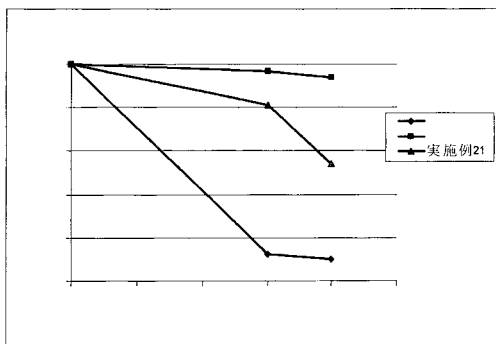
【図1】実施例21の分子50mg/kgによる処置（4回の実験の平均結果）を示す。

【図2】実施例48の分子100mg/kgによる処置（4回の実験の平均結果）を示す。

。

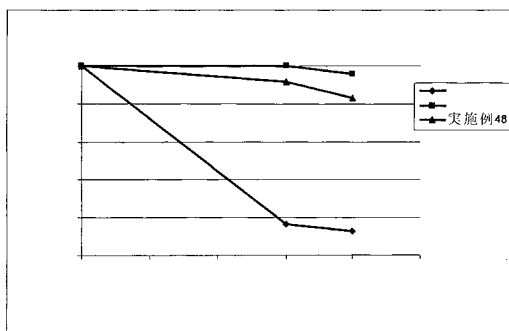
【図 1】

実施例 21 の分子 50 mg / kg による処置 (4 回の実験の平均結果)



【図 2】

実施例 48 の分子 100 mg / kg による処置 (4 回の実験の平均結果)



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/136	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)

(72)発明者 ゲリユス ヴァンサン
 フランス国 パリ アヴニユー マスリン モロー 36-38 アパルトマン 41
 (72)発明者 ボンヴァン ヤニック
 フランス国 パリ リュ ラ ファイエット 78

審査官 小久保 敦規

(56)参考文献 国際公開第2006/018723 (WO, A2)
 国際公開第2001/074753 (WO, A1)
 特表2002-532451 (JP, A)
 米国特許第03391195 (US, A)
 Karpel Vel Leitner, N.; Gombert, B.; Ben Abdessalem, R.; Dore, M., Kinetics and mechanisms of the photolytic and OH[•] radical induced oxidation of fluorinated aromatic compounds in aqueous solutions, Chemosphere, 英国, 1996年, 32(5), 893-906

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07B 31/00-63/04
 C07C 1/00-409/44
 CAplus/REGISTRY (STN)