

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5207972号
(P5207972)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int.Cl.	F I
C07C 59/68 (2006.01)	C07C 59/68 CSP
C07C 233/04 (2006.01)	C07C 233/04
A61K 31/192 (2006.01)	A61K 31/192
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 7/02

請求項の数 4 (全 78 頁)

(21) 出願番号	特願2008-538750 (P2008-538750)	(73) 特許権者	597051148 株式会社医薬分子設計研究所 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川 本郷ビル4F
(86) (22) 出願日	平成19年10月11日(2007.10.11)	(74) 代理人	110000176 一色国際特許業務法人
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/069837	(72) 発明者	山口 陽一 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川 本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究 所内
(87) 国際公開番号	W02008/044729	(72) 発明者	柳瀬 健志 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川 本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究 所内
(87) 国際公開日	平成20年4月17日(2008.4.17)		
審査請求日	平成22年9月13日(2010.9.13)		
(31) 優先権主張番号	特願2006-278528 (P2006-278528)		
(32) 優先日	平成18年10月12日(2006.10.12)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

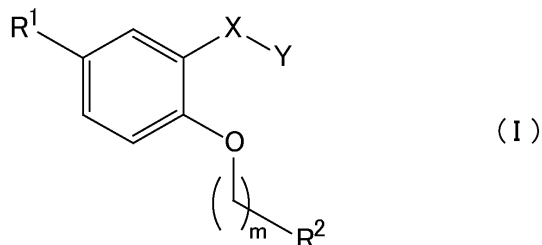
(54) 【発明の名称】 カルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式(I):

【化1】



[式中、

R¹はC₆₋₁₀アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキレンジオキシ基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、カルボキシ基及びアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されたC₆₋₁₀アリール基を表し、

R²はC₆₋₁₀アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基、フェニル基及びカルボキシ基からなる群から選ばれる基で置換されたC₆₋₁₀アリール基を表し、

Xは-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-又は-N(R³)-C(=O)- (式中、窒素原子がベンゼン環に結合し

、炭素原子がYに結合する)を表し、
Yはカルボキシ基又は1H-テトラゾール-5-イル基を表し、
R³は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はC₇₋₁₂アラルキル基を表し、
mは0又は1を表す]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項2】

Xが-CH₂-、-CH₂CH₂-又は-N(R³)-C(=O)- (式中、窒素原子がベンゼン環に結合し、炭素原子がYに結合する)であり、

Yがカルボキシ基である請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

10

【請求項3】

請求項1又は2に記載の化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項4】

請求項1又は2に記載の化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むPAI-1阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1(以下、PAI-1と略す)阻害剤として有用なカルボン酸誘導体に関する。

20

【背景技術】

【0002】

血液凝固系は種々のプロテアーゼとその前駆体(基質)がいくつも組み合わせさせたカスケード反応からなり、主として血管内皮細胞依存的に制御されている。この血管内皮細胞が障害され血液凝固のカスケード制御が破綻すると血栓傾向となり血管狭窄又は閉塞をきたす。血栓とは血管内において凝固した血液成分であり、その構成成分はフィブリン、血小板、赤血球、白血球等である。

【0003】

一方、線溶系は凝固系に比べて単純な反応系であるが、線溶系に関わる因子は血管内血栓の溶解に留まらず、細胞の移動、転移; 排卵; 細胞増殖; 血管新生; 組織の再構築(リモデリング); 炎症反応などの組織内でおこる様々な生体反応に深く関わっている。線溶系を駆動するのはセリンプロテアーゼであり、プラスミノゲンアクチベータ(以下、PAと略す; 組織型プラスミノゲンアクチベータ(以下、tPAと略す); ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ(以下、uPAと略す))がプラスミノゲンをプラスミンに変換し、生じたプラスミンがフィブリン血栓や組織蛋白を分解する。この線溶反応は、生体内に存在するプラスミノゲンアクチベータ特異的な阻害蛋白質であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター-1(PAI-1)により制御調節されている。PAI-1は、PAと1対1の複合体を形成してその作用を妨げる。特に血栓形成部位では活性化された血小板から放出されたPAI-1がフィブリンに結合することでフィブリン周囲に濃縮されたかたちで存在しtPAの活性を効率的に阻害する。さらに、PAI-1はプロテアーゼによる細胞外マトリックスの分解を阻害することで血管壁肥厚を促し心血管病変の進展を促進する。線溶系の活性はPAとPAI-1とのバランスによって制御され、細胞でのPAI-1産生の増減やPAI-1分子自体の活性の変動が直ちに血中の線溶系の活性に反映される。このことから、PAI-1の活性を抑制しPAの活性化を促すことで、血栓性疾患への治療効果が期待される。

30

40

【0004】

PAI-1は細胞接着分子であるビトロネクチンと結合して、細胞と細胞外マトリックスの接着を阻害する。そのため、細胞の移動や転移に起因する疾患への治療効果も期待される。さらに、PAI-1を阻害することで間接的に活性化されるプラスミンは、細胞増殖抑制サイトカインであるトランスフォーミング成長因子の活性化やコラゲナーゼの活性化に関与

50

しており、細胞増殖、血管新生、組織の再構築に起因する疾患への治療効果も期待される。

【0005】

これまで、動脈硬化病変においてPAI-1発現が増加し、心筋梗塞や深部静脈血栓症（DVT）、敗血症に伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）等の血栓性疾患リスクを高めること（非特許文献1参照）、PAI-1トランスジェニックマウスにおいては血栓形成傾向を示すこと（非特許文献2参照）が報告されている。

【0006】

また、肥満モデルマウスにおいて血中PAI-1濃度が有意に高値を示すこと、さらにPAI-1は内皮組織や肝組織だけではなく脂肪組織でも合成され、特に内臓脂肪においてはその蓄積とともにPAI-1合成量が飛躍的に亢進していることが報告されている（非特許文献3参照）。さらにPAI-1遺伝子をノックアウトした肥満モデルマウスでは、体重の減少、血中グルコース濃度及び血中インスリン濃度の低下が報告されており（非特許文献4参照）、PAI-1が脂肪蓄積に起因する様々な病態を増悪する可能性があることを示している。癌組織中にPAI-1が特異的に存在して癌細胞の生理機能制御に関与しており、癌モデルにおいてPAI-1の抗体が癌転移を抑制すること（非特許文献5参照）や、PAI-1ノックアウトマウスに悪性ケラチノサイトを移植した場合においては癌の浸潤や血管新生が抑制されること（非特許文献6参照）も報告されている。

【0007】

さらに、PAI-1はマストセルからも分泌されており（非特許文献7参照）、喘息モデルマウスの気道における細胞外マトリックス蓄積がPAI-1ノックアウトにより軽減されることが報告されている（非特許文献8参照）。

【0008】

心臓や腎臓移植後の急性拒絶反応や慢性拒絶反応としての動脈病変は、組織線維化、血栓形成、動脈内皮細胞の増殖や再構築が進行することに起因すると考えられるが、マウス（murine）を用いた心臓移植実験において、PAI-1阻害作用を有する化合物を投与した場合、コントロール群に比較して移植片生着が有意に延長されること、重篤な血管内膜肥厚の割合が3分の1程度まで軽減されること（特許文献1参照）から、PAI-1を阻害する化合物は心臓や腎臓移植後もしくは他の臓器移植後の急性拒絶反応や移植後動脈病変を抑制する効果を有すると考えられる。

【0009】

従って、PAI-1に対する特異的阻害作用を有する化合物は、血栓形成、線維化、内臓脂肪蓄積、細胞増殖、血管新生、細胞外マトリックスの沈着及び再構築、細胞の移動及び転移などに起因する疾患への有用な薬剤になることが期待される。

【0010】

PAI-1阻害作用を有する化合物としては、例えば、特許文献1～19及び非特許文献9～10に開示された化合物が知られている。しかしながら、後述する本発明の化合物の構造的特徴は、上記文献に開示された化合物の構造的特徴と明確に異なる。

[2-アララルキルオキシ-5-(アリール)フェニル]酢酸誘導体としては、特許文献20に2-[2-[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]ベンジルオキシ]-5-フェニルフェニル]酢酸（実施例22）が開示されている。しかしながら、上記特許文献には、上記化合物の薬理試験結果は開示されていない。また、上記特許文献には、[2-アララルキルオキシ-5-(アリール)フェニル]酢酸誘導体がPAI-1阻害作用を有することは示唆も教示もされていない。

【0011】

【非特許文献1】Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., Vol.89, No.15, pp.6998-7002(1992).

【非特許文献2】Nature, Vol.346, No.6279, pp.74-76(1990).

【非特許文献3】Mol. Med., Vol.2, No.5, pp.568-582(1996).

【非特許文献4】FASEB J., Vol.15, No.10, pp.1840-1842(2001).

10

20

30

40

50

【非特許文献 5】Gen. Diagn. Pathol., Vol.141, No.1, pp.41-48(1995).

【非特許文献 6】Nat. Med., Vol.4, No.8, pp.923-928(1998).

【非特許文献 7】J. Immunol., Vol.165, No.6, pp.3154-3161(2000).

【非特許文献 8】Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol.294, No.5, pp.1155-1160(2002).

【非特許文献 9】Biochemistry, Vol.37, No.5, pp.1227-1234(1998).

【非特許文献 10】J. Med Chem., vol.47, No.14, pp.3491-3494(2004).

【特許文献 1】欧州特許出願公開第1666469号明細書

【特許文献 2】国際公開第95/32190号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第95/21832号パンフレット

10

【特許文献 4】英国特許出願公開第2372740号明細書

【特許文献 5】国際公開第03/000253号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第03/000258号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第03/000649号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第03/000671号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第03/000684号パンフレット

【特許文献 10】国際公開第2004/052856号パンフレット

【特許文献 11】国際公開第2004/052893号パンフレット

【特許文献 12】国際公開第2005/030192号パンフレット

【特許文献 13】国際公開第2005/030204号パンフレット

20

【特許文献 14】国際公開第2005/030715号パンフレット

【特許文献 15】国際公開第2005/030716号パンフレット

【特許文献 16】国際公開第2005/030756号パンフレット

【特許文献 17】米国特許出願公開第2005/0124664号明細書

【特許文献 18】米国特許出願公開第2005/0124667号明細書

【特許文献 19】米国特許出願公開第2005/0143384号明細書

【特許文献 20】欧州特許出願公開第1357115号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

30

本発明の課題は、血栓による狭窄又は閉塞を伴う疾患に対する予防及び/又は治療に有用な低分子化合物を提供することにある。

本発明の別の課題は、病変局所で高発現しているPAI-1を選択的に阻害することにより間接的にPAを活性化することで、出血傾向の少ない抗血栓化合物を提供することにある。

さらに本発明の別の課題は、PAI-1を阻害する低分子化合物によって、注射剤のみならず、対象疾患及び投与目的に応じた剤型の薬剤を提供することにある。

また、本発明の別の課題は、PAI-1発現又はPAI-1活性亢進、あるいはプラスミン活性低下に起因するその他の疾患、例えば線維化、内臓脂肪蓄積、細胞増殖、血管新生、細胞外マトリックスの沈着及び再構築、細胞の移動及び転移に起因する疾患の予防及び/又は治療に有用な低分子化合物を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、[2-アリアルオキシ-5-(アリアル)フェニル]酢酸誘導体、[2-アラルキルオキシ-5-(アリアル)フェニル]酢酸誘導体、3-[2-アリアルオキシ-5-(アリアル)フェニル]プロパン酸誘導体、3-[2-アラルキルオキシ-5-(アリアル)フェニル]プロパン酸誘導体、3-[2-アリアルオキシ-5-(アリアル)フェニル]プロペン酸誘導体、3-[2-アラルキルオキシ-5-(アリアル)フェニル]プロペン酸誘導体、N-[2-アリアルオキシ-5-(アリアル)フェニル]オキサミド酸誘導体、及びN-[2-アラルキルオキシ-5-(アリアル)フェニル]オキサミド酸誘導体が強いPAI-1阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

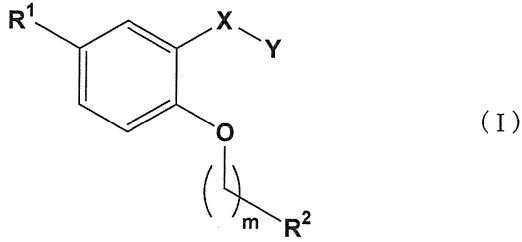
50

【0014】

すなわち、本発明により、

(1) 下記の一般式(I):

【化1】



10

[式中、

R^1 は C_{6-10} アリール基；又は置換された C_{6-10} アリール基を表し、

R^2 は C_{6-10} アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基及びカルボキシ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基を表し、

Xは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-N(R^3)-C(=O)-$ （式中、窒素原子がベンゼン環に結合し、炭素原子がYに結合する）を表し、

Yはカルボキシ基又はカルボキシ基の生物学的等価体を表し、

R^3 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{7-12} アラルキル基を表し、

mは0又は1を表す]

20

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

【0015】

本発明の好ましい態様により、

(2) R^1 が C_{6-10} アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキレンジオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、カルボキシ基及びアミノ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基であり、

R^2 が C_{6-10} アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基及びカルボキシ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基であり、

30

Xが $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-N(R^3)-C(=O)-$ （式中、窒素原子がベンゼン環に結合し、炭素原子がYに結合する）であり、

Yがカルボキシ基又は1H-テトラゾール-5-イル基である上記(1)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物；並びに

(3) Xが $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-N(R^3)-C(=O)-$ （式中、窒素原子がベンゼン環に結合し、炭素原子がYに結合する）であり、

Yがカルボキシ基である上記(2)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物

40

が提供される。

【0016】

別の観点からは、本発明により、

(4) 上記(1)乃至(3)のいずれかに記載の化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むPAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬；

(5) 上記(1)乃至(3)のいずれかに記載の化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むPAI-1阻害剤；

(6) PAI-1阻害剤の製造のための上記(1)乃至(3)のいずれかに記載の化合物及び薬理的

50

に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用；並びに

(7) PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬を製造するための上記(1)乃至(3)のいずれかに記載の化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

【0017】

さらに別の観点からは、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物においてPAI-1を阻害する方法であって、PAI-1を阻害するために十分な量の一般式(1)で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を投与する工程を含む方法；PAI-1を阻害する方法であって、上記(1)に記載の化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質をPAI-1に作用させる工程を含む方法；並びにヒトを含む哺乳類動物においてPAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患を予防及び/又は治療する方法であって、該疾患を予防及び/又は治療するために十分な量の一般式(1)で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を投与する工程を含む方法が提供される。

なお、本明細書において「作用させる」とは、一般式(1)で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を、添加又は投与することによりPAI-1の活性化を阻害する作用を発揮させることをいい、PAI-1を対象としてもよいし、PAI-1を産生する培養細胞又は個体内の細胞を対象としてもよい。なお、前記個体としては、例えば、ヒトであってもよいし、その他の哺乳類動物であってもよい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本願は、2006年10月12日付けで出願した日本国特願2006-278528号に基づく優先権、及び2006年10月13日付けで出願した米国仮出願60/851300号に基づく優先権を主張する。これらの出願の明細書の開示の全てを参照により本明細書の開示として含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。

「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基におけるアルキル部分は、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。

「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、(シクロプロピル)メチル基などの C_{1-4} アルキル基の他、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

【0019】

「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、クロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジプロモメチル基、ジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリプロモメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基などのハロゲン化 C_{1-4} アルキル基の他、パーフルオロペンチル基、パーフルオロヘキシル基などが挙げられる。

【0020】

「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、(シクロプロピル)メトキシ基などの C_{1-4} アルコキシ基の他、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*te*

10

20

30

40

50

rt-ペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

【0021】

「ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、フルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基、ノナフルオロプロトキシ基などのハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基の他、パーフルオロペンチルオキシ基、パーフルオロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

「 C_{6-10} アリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

10

【0022】

「 C_{1-6} アルキルスルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、n-プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、n-ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、sec-ブチルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基、シクロプロピルスルファニル基、シクロブチルスルファニル基、(シクロプロピル)メチルスルファニル基などの C_{1-4} アルキルスルファニル基の他、n-ペンチルスルファニル基、イソペンチルスルファニル基、ネオペンチルスルファニル基、tert-ペンチルスルファニル基、1-エチルプロピルスルファニル基、n-ヘキシルスルファニル基、シクロペンチルスルファニル基、シクロヘキシルスルファニル基などが挙げられる。

20

【0023】

「 C_{1-6} アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ基、1,2-エチレンジオキシ基、1,3-プロピレンジオキシ基、1,4-ブチレンジオキシ基、1,1-ジメチルメチレンジオキシ基などの C_{1-4} アルキレンジオキシ基の他、1,5-ペンチレンジオキシ基、1,6-ヘキシレンジオキシ基、1,1,2,2-テトラメチルエチレンジオキシ基などが挙げられる。

「 C_{7-12} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、(ナフタレン-1-イル)メチル基、(ナフタレン-2-イル)メチル基、1-(ナフタレン-1-イル)エチル基、2-(ナフタレン-1-イル)エチル基、1-(ナフタレン-2-イル)エチル基、2-(ナフタレン-2-イル)エチル基が挙げられる。

【0024】

R^1 は C_{6-10} アリール基又は置換された C_{6-10} アリール基を表す。

本明細書において、ある官能基について「置換された」という場合には、特に言及する場合を除き、官能基に存在する置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されず、置換基の数が2以上の場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル基）、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン基、エチレン基）、 C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基）、 C_{2-6} アルキニル基（例えば、エチニル基、プロパルギル基）、 C_{6-10} アリール基、 C_{7-12} アラルキル基（例えば、ベンジル基、ナフチルメチル基）、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基（例えば、シクロプロピルオキシ基）、 C_{1-6} アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基）、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例えば、アリルオキシ基）、 C_{2-6} アルキニルオキシ基（例えば、プロパルギルオキシ基）、 C_{6-10} アリールオキシ基（例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基）、 C_{7-12} アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ基）、ホルミル基、 C_{2-7} アルカノイル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基）、 C_{7-11} アロイル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基）、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基）、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基（例えば、メチルスルファニル基）、 C_{6-10} アリールスルファニル基（例えば、フェニルスルファニル基）、 C_{7-12} アラルキルスルファニル基（例えば、ベンジルスルファニル基）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、）、 C_{6-10} アリー

30

40

50

ルスルホニル基（例えば、ベンゼンスルホニル基）、スルファモイル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ基）、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ基）、ホルミルアミノ基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基（例えば、アセチルアミノ基）、 C_{7-11} アロイルアミノ基（例えば、ベンゾイルアミノ基）、 C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ基）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メタンスルホニルアミノ基）、 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ基（例えば、ベンゼンスルホニルアミノ基）、アミジノ基、グアニジノ基、オキソ基、チオキソ基、3乃至14員の複素環基（例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チエニル基、インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基などの5乃至14員のヘテロアリール基；ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基などの5乃至10員の部分飽和の複素環基；アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ペペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基、1,4-ジアゼパニル基、1,4-オキサゼパニル基、1,4-チアゼパニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基などの3乃至7員の完全飽和の複素環基）などが挙げられる。これらの置換基はさらに上記の置換基により置換されていてもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル置換 C_{1-6} アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル基）、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基）、カルボキシ置換 C_{1-6} アルキル基（例えば、カルボキシメチル基）などを例示することができる。

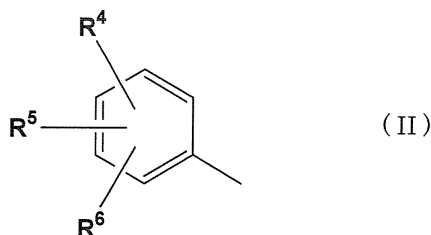
【0025】

R^1 は、好ましくは C_{6-10} アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキレンジオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、カルボキシ基及びアミノ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基である。

R^1 が、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキレンジオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、カルボキシ基及びアミノ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基である場合、該置換基の数は1乃至5である。また、該置換基の数が2以上の場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

R^1 は、好ましくは下記式(II)：

【化2】



[式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基、カルボキシ基又はアミノ基を表すか、あるいは R^4 及び R^5 は結合して C_{1-4} アルキレンジオキシ基を表す]

10

20

30

40

50

で表される基である。

【0026】

R^4 、 R^5 及び R^6 は、好ましくは下記の(a)又は(b)である。

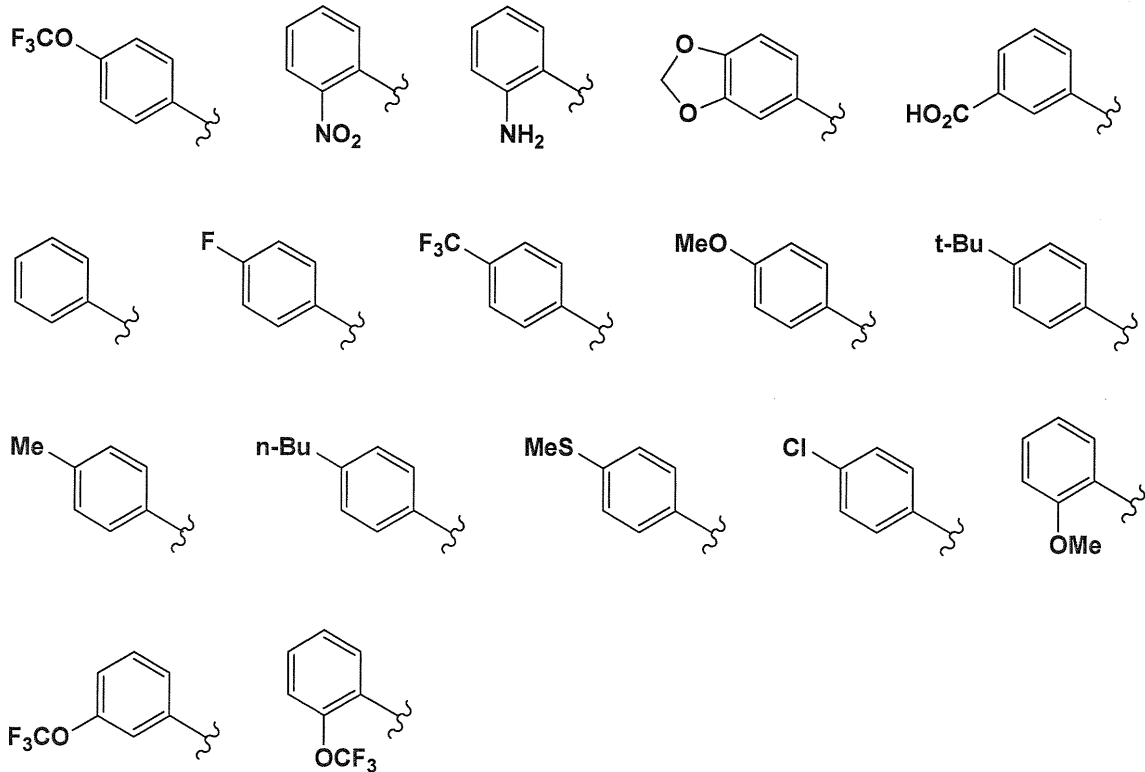
(a) R^4 が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基、カルボキシ基又はアミノ基であり、 R^5 及び R^6 が水素原子である。

(b) R^4 及び R^5 が結合して C_{1-4} アルキレンジオキシ基であり、 R^6 が水素原子である。

【0027】

R^1 は、好ましくは下記の基のいずれかである。

【化3】



10

20

30

【0028】

R^2 は C_{6-10} アリール基又は置換された C_{6-10} アリール基を表す。

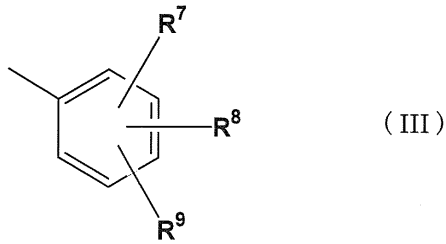
R^2 は、好ましくは C_{6-10} アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基及びカルボキシ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基である。

R^2 が、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基及びカルボキシ基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基である場合、該置換基の数は1乃至5である。また、該置換基の数が2以上の場合、それらの置換基は同一であっても異なっていてもよい。

40

R^2 は、好ましくは下記式(III)：

【化4】



[式中、 R^7 、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基、フェニル基又はカルボキシ基を表す]

で表される基である。

【0029】

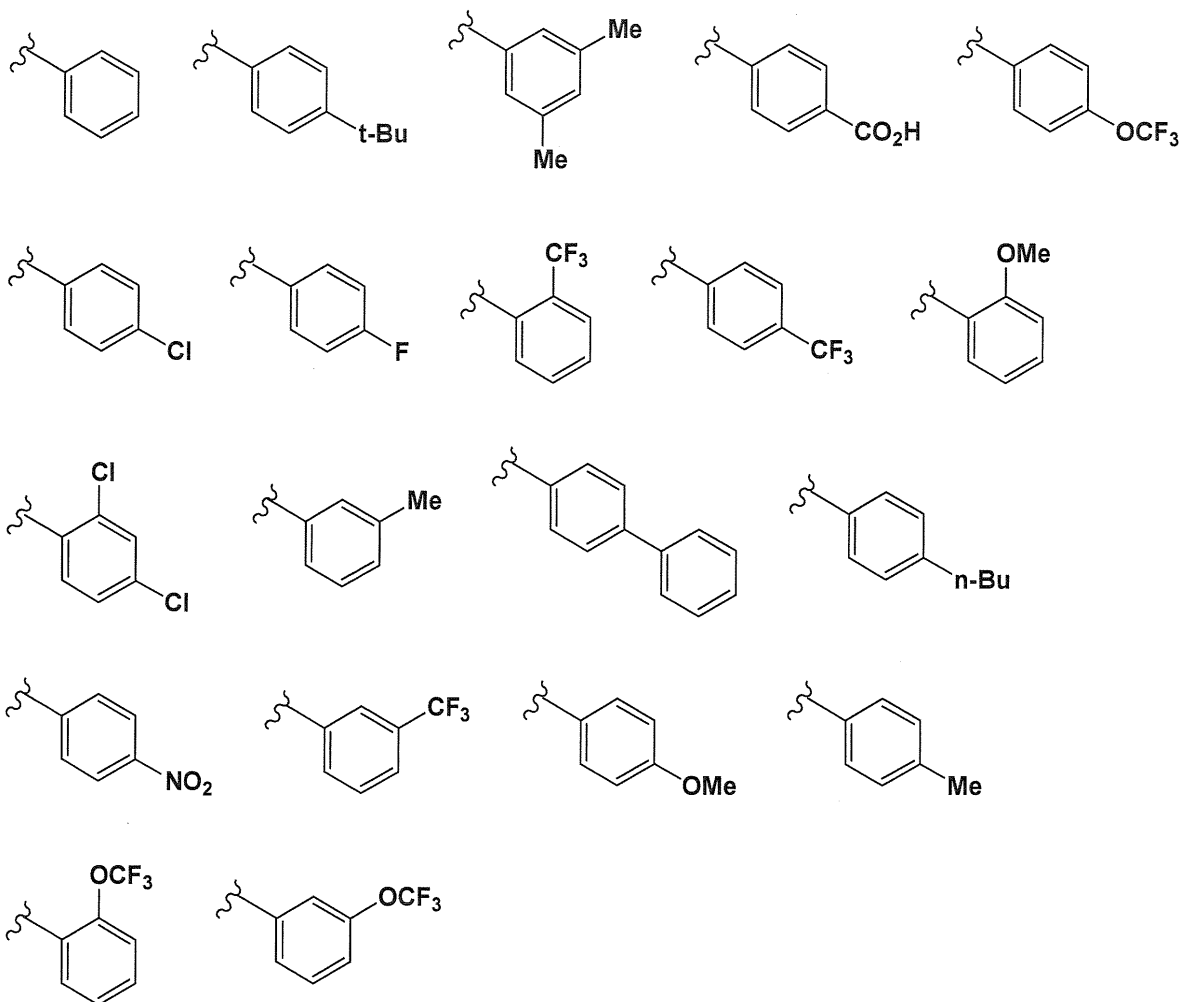
R^7 、 R^8 及び R^9 は、好ましくは下記の(a)である。

(a) R^7 及び R^8 がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール基又はカルボキシ基であり、 R^9 が水素原子である。

【0030】

R^2 は、好ましくは下記の基のいずれかである。

【化5】



【0031】

Xは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-N(R^3)-C(=O)-$ (式中、窒素原子がベンゼン環に結合

10

20

30

40

50

し、炭素原子がYに結合する)を表す。

Xは、好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})-$ (式中、窒素原子がベンゼン環に結合し、炭素原子がYに結合する)である。

Xは、好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0032】

Yはカルボキシ基又はカルボキシ基の生物学的等価体を表す。

「生物学的等価体」という用語は、ほぼ等しい分子形状及び体積、ほぼ同じ電子分布を有し、かつ類似した物理的及び生物学的特性を示す化合物又は基を表す。カルボキシ基の生物学的等価体については、例えば、下記文献に具体的な基が記載されている。

・Ann. Rep. Med. Chem., vol.21, pp.283-291(1986).

・Chem. Rev., vol.96, pp.3147-3176(1996).

Yがカルボキシ基の生物学的等価体である場合、該カルボキシ基の生物学的等価体は、好ましくは1H-テトラゾール-5-イル基である。

Yは、好ましくはカルボキシ基である。

【0033】

R^3 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{7-12} アラルキル基を表す。

R^3 は、好ましくは水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はベンジル基である。

mは0又は1を表す。

【0034】

上記式(1)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩(臭化水素酸塩)、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトールエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

【0035】

上記式(1)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに上記式(1)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

【0036】

また、上記式(1)で表される化合物がその互変異性体(tautomer)として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、上記式(1)で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

【0037】

本発明の医薬の有効成分として好適な化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。Me: メチル基、n-Bu: n-ブチル基、t-Bu: tert-ブチル基、OMe: メトキシ基、SMe: メチルスルファニル基

【0038】

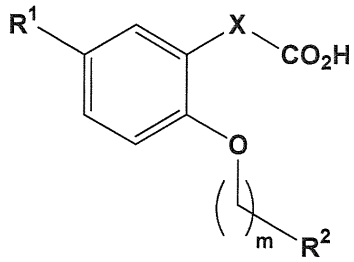
10

20

30

40

【表 1】



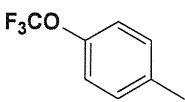
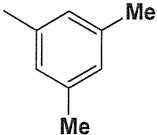
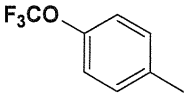
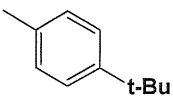
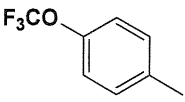
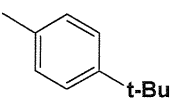
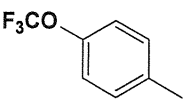
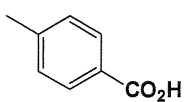
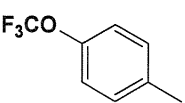
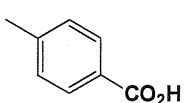
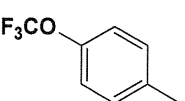
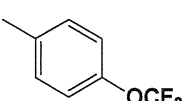
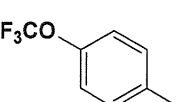
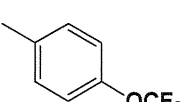
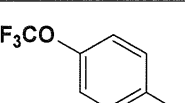
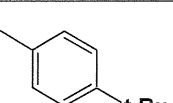
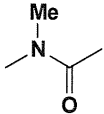
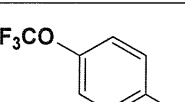
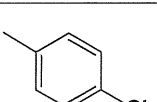
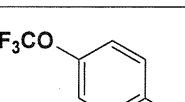
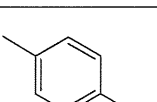
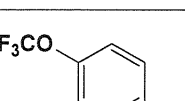
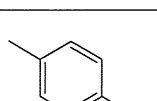
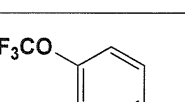
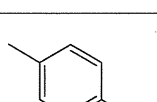
化合物番号	R ¹	R ²	X	m
1			-CH ₂ -	1
2			-CH=CH- (E form)	1
3			-CH ₂ CH ₂ -	1
4			-CH=CH- (E form)	1
5			-CH ₂ CH ₂ -	1
6				1
7			-CH=CH- (E form)	1
8			-CH ₂ CH ₂ -	1
9			-CH ₂ -	1
10			-CH ₂ -	1

10

20

30

40

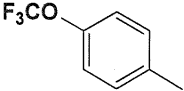
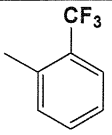
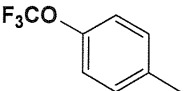
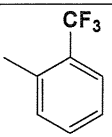
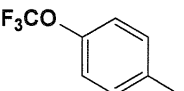
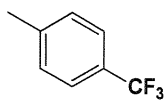
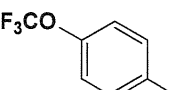
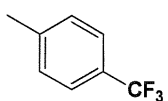
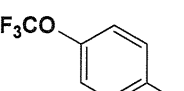
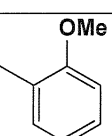
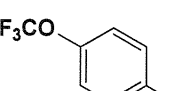
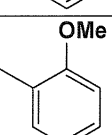
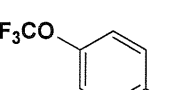
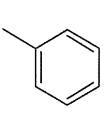
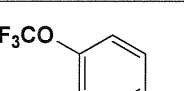
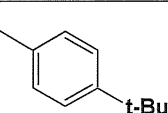
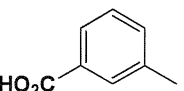
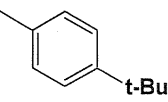
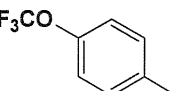
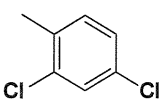
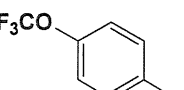
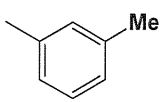
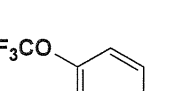
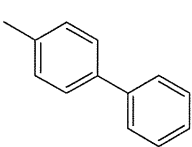
11			-CH ₂ -	1
12			-CH=CH- (Z form)	0
13			-CH ₂ CH ₂ -	0
14			-CH=CH- (Z form)	0
15			-CH ₂ CH ₂ -	0
16			-CH=CH- (E form)	0
17			-CH ₂ CH ₂ -	0
18				1
19			-CH=CH- (E form)	1
20			-CH ₂ CH ₂ -	1
21			-CH=CH- (E form)	1
22			-CH ₂ CH ₂ -	1

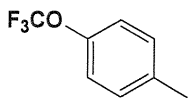
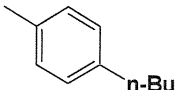
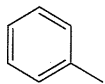
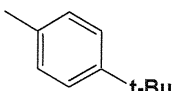
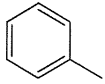
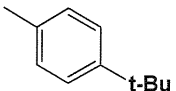
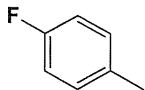
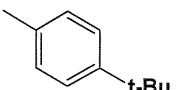
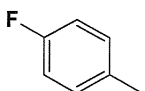
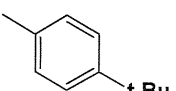
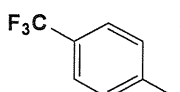
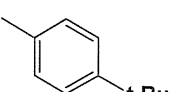
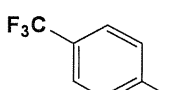
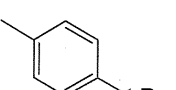
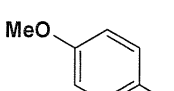
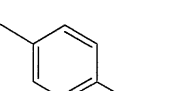
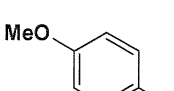
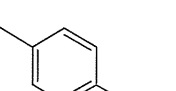
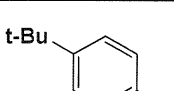
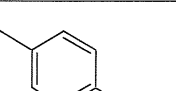
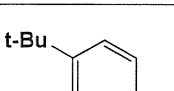
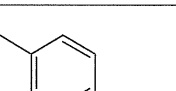
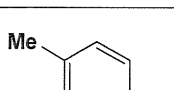
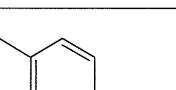
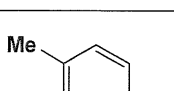
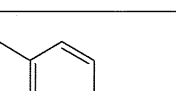
10

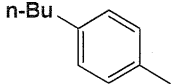
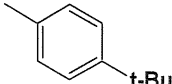
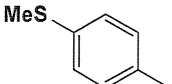
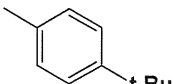

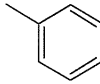

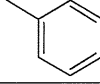
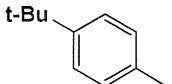
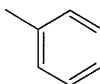
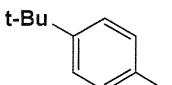
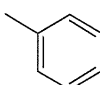
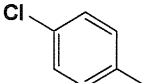
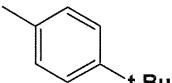
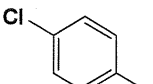
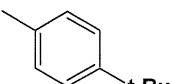
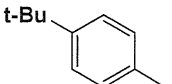
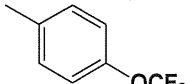
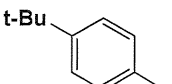
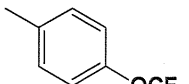

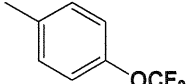
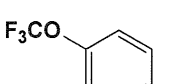
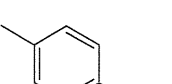
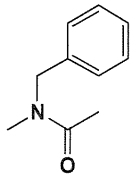
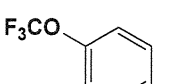
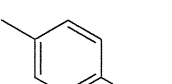
20

30

40

23			-CH=CH- (E form)	1	
24			-CH ₂ CH ₂ -	1	
25			-CH=CH- (E form)	1	10
26			-CH ₂ CH ₂ -	1	
27			-CH=CH- (E form)	1	
28			-CH ₂ CH ₂ -	1	20
29			-CH=CH- (Z form)	1	
30			-CH=CH- (Z form)	1	
31			-CH ₂ CH ₂ -	1	30
32			-CH ₂ CH ₂ -	1	
33			-CH ₂ CH ₂ -	1	
34			-CH ₂ CH ₂ -	1	40

35			-CH ₂ CH ₂ -	1	
36			-CH=CH- (E form)	1	
37			-CH ₂ CH ₂ -	1	10
38			-CH=CH- (E form)	1	
39			-CH ₂ CH ₂ -	1	
40			-CH=CH- (E form)	1	20
41			-CH ₂ CH ₂ -	1	
42			-CH=CH- (E form)	1	
43			-CH ₂ CH ₂ -	1	30
44			-CH=CH- (E form)	1	
45			-CH ₂ CH ₂ -	1	40
46			-CH=CH- (E form)	1	
47			-CH ₂ CH ₂ -	1	

48			-CH ₂ CH ₂ -	1	
49			-CH=CH- (E form)	1	
50			-CH=CH- (E form)	1	10
51			-CH ₂ CH ₂ -	1	
52			-CH=CH- (E form)	1	
53			-CH ₂ CH ₂ -	1	20
54			-CH=CH- (E form)	1	
55			-CH ₂ CH ₂ -	1	
56			-CH=CH- (E form)	1	30
57			-CH ₂ CH ₂ -	1	
58			-CH ₂ CH ₂ -	1	
59				1	40
60			-CH ₂ CH ₂ -	1	

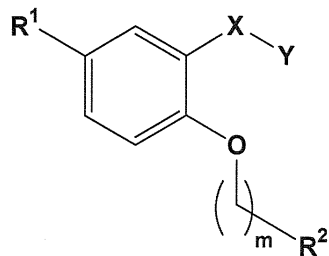
61			-CH=CH- (E form)	1	
62			-CH ₂ CH ₂ -	1	
63			-CH=CH- (E form)	1	10
64			-CH ₂ CH ₂ -	1	
65			-CH ₂ CH ₂ -	1	20
66			-CH ₂ CH ₂ -	1	
67			-CH ₂ CH ₂ -	1	
68			-CH ₂ CH ₂ -	1	30
70			-CH=CH- (E form)	1	
71			-CH ₂ CH ₂ -	1	
72			-CH=CH- (E form)	1	40
73			-CH ₂ CH ₂ -	1	

74			-CH ₂ CH ₂ -	1
75			-CH ₂ CH ₂ -	1
76			-CH ₂ CH ₂ -	1
77			-CH ₂ CH ₂ -	1
78			-CH ₂ CH ₂ -	1

※化合物番号6: ナトリウム塩

【0039】

【表2】



化合物番号	R ¹	R ²	-X-Y	m
69				1

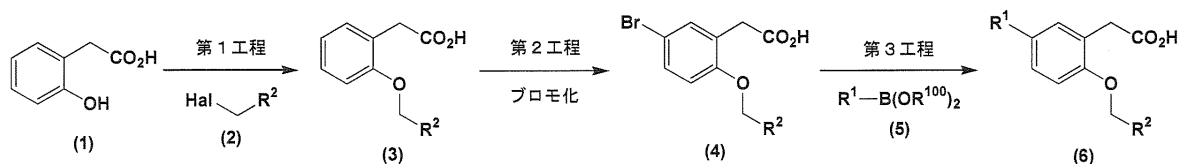
【0040】

一般式(1)で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

一般式(1)で表される化合物であって、Xが-CH₂-であり、mが1である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

【化6】

<スキーム1>



(式中、Halはハロゲン原子を表し; R¹⁰⁰は水素原子、C₁₋₄アルキル基などを表し; R¹及びR²は前述と同意義を表す)

【0041】

10

20

30

40

50

< 第1工程 >

2-ヒドロキシフェニル酢酸(1)とアラルキルハライド誘導体(2)を反応させることにより2-(アラルキルオキシ)フェニル酢酸誘導体(3)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。塩基は大過剰量用いることが好ましい。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒; ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒; アセトン、2-ブタノンなどのケトン系溶媒; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

< 第2工程 >

第1工程で得られた2-(アラルキルオキシ)フェニル酢酸誘導体(3)をプロモ化することにより2-アラルキルオキシ-5-プロモフェニル酢酸誘導体(4)を製造することができる。この反応は、プロモ化剤の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

プロモ化剤としては、例えば、N-プロモスクシンイミドなどが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

< 第3工程 >

第2工程で得られた2-アラルキルオキシ-5-プロモフェニル酢酸誘導体(4)とアリアルボロン酸誘導体(5)を反応させることにより最終目的物である化合物(6)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[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)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒; ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒; メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

なお、一般式(1)で表される化合物においてXが-CH₂-であり、mが0である化合物は、例えば、スキーム1においてアラルキルハライド誘導体(2)の代わりにアリアルハライド誘導体(Hal-R²)を用いることにより製造することができる。

【 0 0 4 4 】

一般式(1)で表される化合物であって、Xが-CH=CH-であり、mが1である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

10

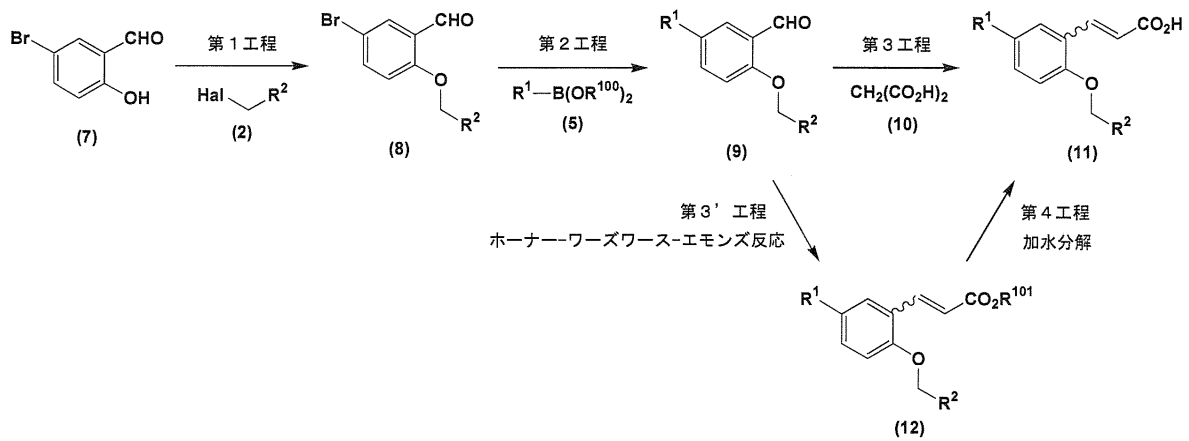
20

30

40

【化7】

<スキーム2>



10

(式中、Halはハロゲン原子を表し； R^{100} は水素原子、 C_{1-4} アルキル基などを表し； R^{101} は C_{1-4} アルキル基などを表し； R^1 及び R^2 は前述と同意義を表す)

【0045】

<第1工程>

5-プロモサリチルアルデヒド(7)とアラルキルハライド誘導体(2)を反応させることにより2-アラルキルオキシ-5-プロモベンズアルデヒド誘導体(8)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

20

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；アセトン、2-ブタノンなどのケトン系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

30

【0046】

<第2工程>

第1工程で得られた2-アラルキルオキシ-5-プロモベンズアルデヒド誘導体(8)とアリーロルボロン酸誘導体(5)を反応させることにより5-アリール-2-(アラルキルオキシ)ベンズアルデヒド誘導体(9)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[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)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

40

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0047】

<第3工程>

第2工程で得られた5-アリール-2-(アラルキルオキシ)ベンズアルデヒド誘導体(9)とマ

50

ロン酸(10)を反応させることにより最終目的物である化合物(11)を製造することができる。この反応は、触媒量のアミンの存在下、塩基の存在下又は非存在下、無溶媒又は溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

アミンとしては、例えば、ピペリジンなどが挙げられる。

塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0048】

<第3'工程>

第2工程で得られた5-アリアル-2-(アラルキルオキシ)ベンズアルデヒド誘導体(9)とホスホノ酢酸トリエステルを反応させることにより3-[5-アリアル-2-(アラルキルオキシ)フェニル]プロペン酸エステル誘導体(12)を製造することができる。この反応は、「Horner-Wadsworth-Emmons反応」として知られており、塩基の存在下、溶媒中、-100 ~ 180 の反応温度(好ましくは-100 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

ホスホノ酢酸トリエステルとしては、例えば、ホスホノ酢酸トリエチル、(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)などが挙げられる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基; カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

Z体の3-フェニルプロペン酸エステル誘導体を選択的に製造する場合、(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、及び18-クラウン-6を用いることが好ましい。

【0049】

<第4工程>

第3'工程で得られた3-[5-アリアル-2-(アラルキルオキシ)フェニル]プロペン酸エステル誘導体(12)を加水分解することにより最終目的物である化合物(11)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0050】

一般式(1)で表される化合物であって、Xが-CH=CH-であり、mが0である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

10

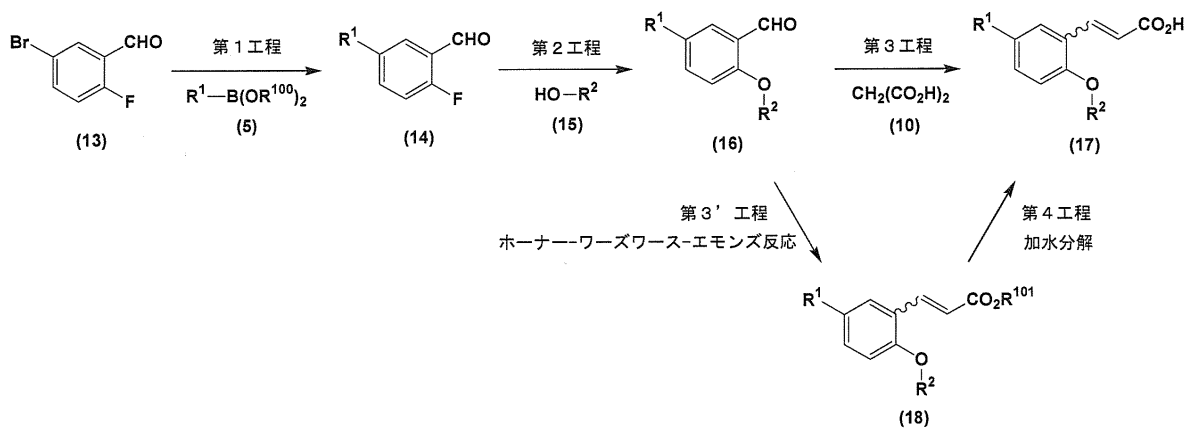
20

30

40

【化8】

<スキーム3>



(式中、 R^{100} は水素原子、 C_{1-4} アルキル基などを表し； R^{101} は C_{1-4} アルキル基などを表し； R^1 及び R^2 は前述と同意義を表す)

【0051】

<第1工程>

5-プロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(13)とアリアルボロン酸誘導体(5)を反応させることにより5-アリアル-2-フルオロベンズアルデヒド誘導体(14)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[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)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0052】

<第2工程>

第1工程で得られた5-アリアル-2-フルオロベンズアルデヒド誘導体(14)とヒドロキシアリアル誘導体(15)を反応させることにより、5-アリアル-2-(アリアルオキシ)ベンズアルデヒド誘導体(16)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0053】

<第3工程>

第2工程で得られた5-アリアル-2-(アリアルオキシ)ベンズアルデヒド誘導体(16)とマロン酸(10)を反応させることにより最終目的物である化合物(17)を製造することができる。この反応は、触媒量のアミンの存在下、塩基の存在下又は非存在下、無溶媒又は溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

アミンとしては、例えば、ピペリジンなどが挙げられる。

塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0054】

<第3'工程>

第2工程で得られた5-アリアル-2-(アリアルオキシ)ベンズアルデヒド誘導体(16)とホスホノ酢酸トリエステルを反応させることにより3-[5-アリアル-2-(アリアルオキシ)フェニル]プロペン酸エステル誘導体(18)を製造することができる。この反応は、「Horner-Wadsworth-Emmons反応」として知られており、塩基の存在下、溶媒中、-100 ~ 180 の反応温度（好ましくは-100 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

10

ホスホノ酢酸トリエステルとしては、例えば、ホスホノ酢酸トリエチル、(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)などが挙げられる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基；カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

20

Z体の3-フェニルプロペン酸エステル誘導体を選択的に製造する場合、(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、及び18-クラウン-6を用いることが好ましい。

【0055】

<第4工程>

第3'工程で得られた3-[5-アリアル-2-(アリアルオキシ)フェニル]プロペン酸エステル誘導体(18)を加水分解することにより最終目的物である化合物(17)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

30

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

酸性条件下で後処理を行う場合、フリー体のカルボン酸を得ることができる。塩基性条件下で後処理を行う場合、カルボン酸の塩を得ることができる。

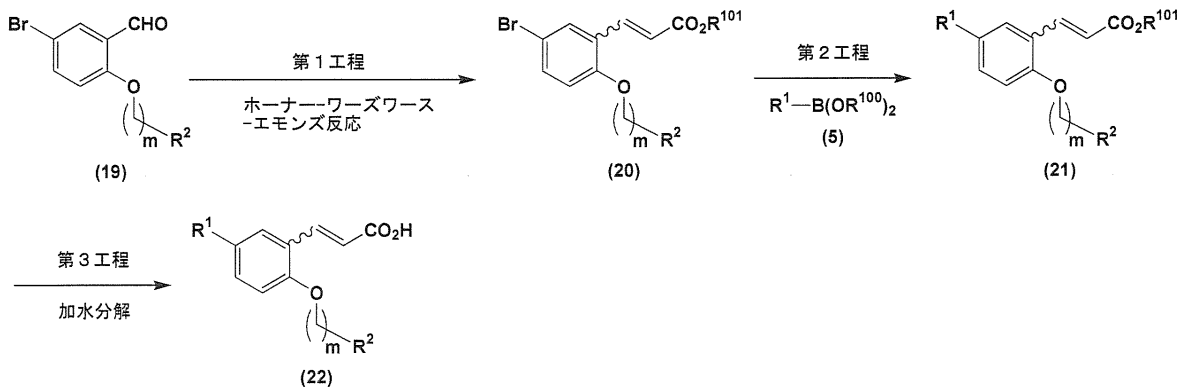
【0056】

一般式(1)で表される化合物であって、Xが-CH=CH-である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

40

【化9】

<スキーム4>



(式中、R¹⁰⁰は水素原子、C₁₋₄アルキル基などを表し；R¹⁰¹はC₁₋₄アルキル基などを表し；R¹、R²及びmは前述と同意義を表す)

【0057】

<第1工程>

5-プロモベンズアルデヒド誘導体(19)とホスホノ酢酸トリエステルを反応させることにより3-(5-プロモフェニル)プロペン酸エステル誘導体(20)を製造することができる。この反応は、「Horner-Wadsworth-Emmons反応」として知られており、塩基の存在下、溶媒中、-100 ~ 180 の反応温度（好ましくは-100 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

ホスホノ酢酸トリエステルとしては、例えば、ホスホノ酢酸トリエチル、(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)などが挙げられる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基；カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

Z体の3-フェニルプロペン酸エステル誘導体を選択的に製造する場合、(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、及び18-クラウン-6を用いることが好ましい。

【0058】

<第2工程>

第1工程で得られた3-(5-プロモフェニル)プロペン酸エステル誘導体(20)とアリアルボロン酸誘導体(5)を反応させることにより3-(5-アリアルフェニル)プロペン酸エステル誘導体(21)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[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)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0059】

<第3工程>

第2工程で得られた3-(5-アリールフェニル)プロペン酸エステル誘導体(21)を加水分解することにより最終目的物である化合物(22)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

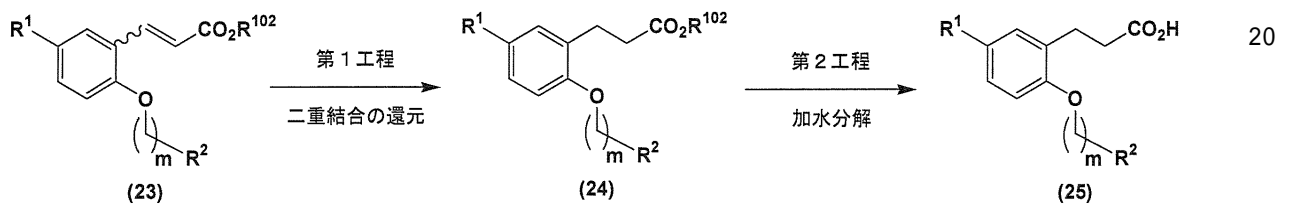
酸性条件下で後処理を行う場合、フリー体のカルボン酸を得ることができる。塩基性条件下で後処理を行う場合、カルボン酸の塩を得ることができる。

【0060】

一般式(1)で表される化合物であって、Xが $-CH_2CH_2-$ である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

【化10】

<スキーム5>



(式中、 R^{102} は C_{1-4} アルキル基などを表し； R^1 、 R^2 及び m は前述と同意義を表す)

【0061】

<第1工程>

3-(5-アリールフェニル)プロペン酸エステル誘導体(23)の二重結合を還元することにより3-(5-アリールフェニル)プロパン酸エステル誘導体(24)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

遷移金属としては、例えば、パラジウム-活性炭素、二酸化白金などが挙げられる。 m が1である場合、二酸化白金を用いることが好ましい。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0062】

<第2工程>

第1工程で得られた3-(5-アリールフェニル)プロパン酸エステル誘導体(24)を加水分解することにより最終目的物である化合物(25)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

酸性条件下で後処理を行う場合、フリー体のカルボン酸を得ることができる。塩基性条件下で後処理を行う場合、カルボン酸の塩を得ることができる。

【0063】

一般式(1)で表される化合物であって、Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

【化11】

<スキーム6>



10

(式中、 R^1 、 R^2 及び m は前述と同意義を表す)

【0064】

3-(5-アリールフェニル)プロペン酸誘導体(26)の二重結合を還元することにより最終目的物である化合物(27)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属としては、例えば、パラジウム-活性炭素、二酸化白金などが挙げられる。 m が1である場合、二酸化白金を用いることが好ましい。

20

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

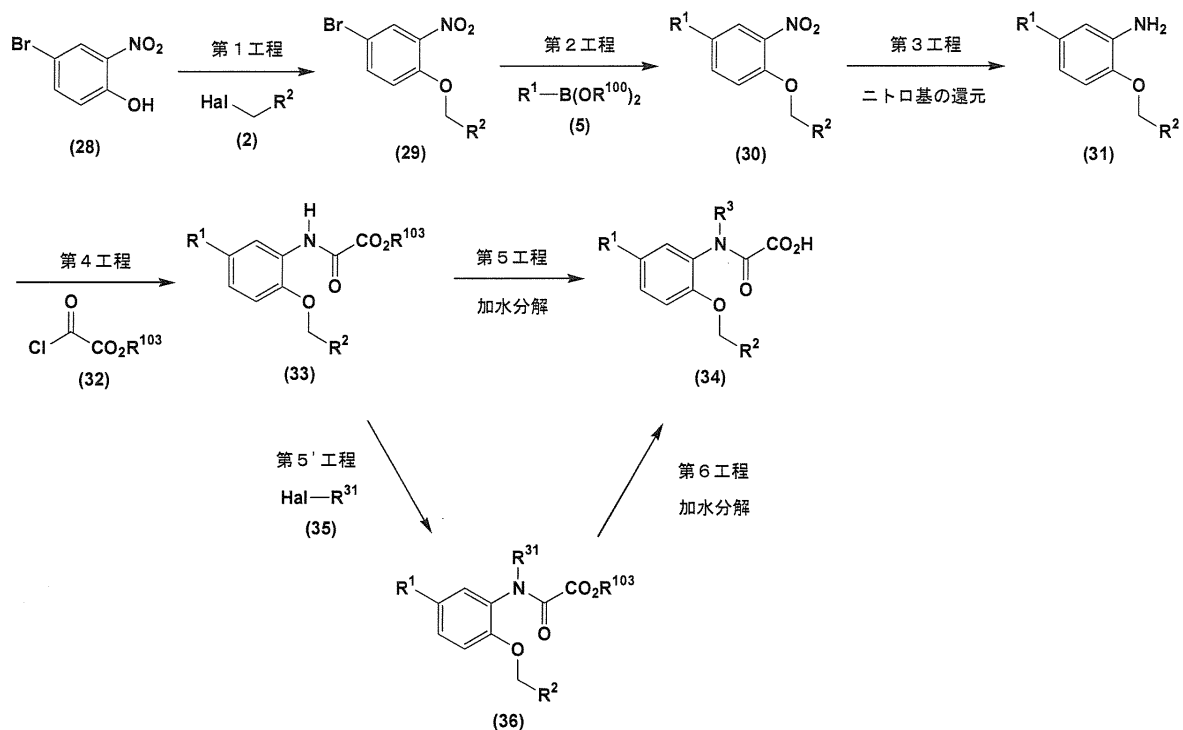
本製造法から明らかなように、一般式(1)で表される化合物であって、Xが $-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物は、Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物の合成中間体として有用である。

【0065】

一般式(1)で表される化合物であって、Xが $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})-$ であり、 m が1である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

【化12】

<スキーム7>



30

40

50

(式中、Halはハロゲン原子を表し； R^{100} は水素原子、 C_{1-4} アルキル基などを表し； R^{103} は C_{1-4} アルキル基などを表し； R^{31} は C_{1-4} アルキル基を表し； R^1 、 R^2 及び R^3 は前述と同意義を表す)

【0066】

<第1工程>

4-プロモ-2-ニトロフェノール(28)とアラルキルハライド誘導体(2)を反応させることにより1-アラルキルオキシ-4-プロモ-2-ニトロベンゼン誘導体(29)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；アセトン、2-ブタノンなどのケトン系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0067】

<第2工程>

第1工程で得られた1-アラルキルオキシ-4-プロモ-2-ニトロベンゼン誘導体(29)とアリアルポロン酸誘導体(5)を反応させることにより1-アラルキルオキシ-4-アリアル-2-ニトロベンゼン誘導体(30)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[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)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0068】

<第3工程>

第2工程で得られた1-アラルキルオキシ-4-アリアル-2-ニトロベンゼン誘導体(30)のニトロ基を還元することにより2-アミノ-1-アラルキルオキシ-4-アリアルベンゼン誘導体(31)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属としては、例えば、パラジウム-活性炭素、二酸化白金などが挙げられる。mが1である場合、二酸化白金を用いることが好ましい。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0069】

<第4工程>

第3工程で得られた2-アミノ-1-アラルキルオキシ-4-アリアルベンゼン誘導体(31)とクロログリオキシル酸エステル(32)を反応させることによりN-フェニルオキサミド酸エステル誘導体(33)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度(好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0070】

<第5工程>

第4工程で得られたN-フェニルオキサミド酸エステル誘導体(33)を加水分解することにより最終目的物である化合物(34)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

酸性条件下で後処理を行う場合、フリー体のオキサミド酸を得ることができる。塩基性条件下で後処理を行う場合、オキサミド酸の塩を得ることができる。

【0071】

<第5'工程>

第4工程で得られたN-フェニルオキサミド酸エステル誘導体(33)とアルキルハライド(35)を反応させることによりN-メチル-N-フェニルオキサミド酸エステル誘導体(36)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

【0072】

<第6工程>

第5'工程で得られたN-メチル-N-フェニルオキサミド酸エステル誘導体(36)を加水分解することにより最終目的物である化合物(34)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0 ~ 180 の反応温度（好ましくは0 ~ 溶媒の沸点の温度）で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

酸性条件下で後処理を行う場合、フリー体のオキサミド酸を得ることができる。塩基性条件下で後処理を行う場合、オキサミド酸の塩を得ることができる。

なお、一般式(1)で表される化合物においてXが-N(R³)-C(=O)-であり、mが0である化合物は、例えば、スキーム7においてアラルキルハライド誘導体(2)の代わりにアリールハライド誘導体(Hal-R²)を用いることにより製造することができる。

【0073】

本明細書の実施例には、一般式(1)に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製

10

20

30

40

50

造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾乃至改変を加えることによって、一般式(1)に包含される化合物をいずれも製造可能である。

【0074】

本発明の医薬は、PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬として用いることができる。本明細書において用いられる「治療」の用語には疾患の進行防止が含まれており、「予防」の用語には再発防止が含まれる。本発明の医薬は、例えば、血栓形成、線維化、内臓脂肪蓄積、血管新生、細胞外マトリックスの沈着および再構築、細胞（例えば、腫瘍細胞、血管内皮細胞など）の増殖・移動・浸潤・転移、組織の再構築（例えば、心リモデリング、血管リモデリングなど）などに起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬として用いることができる。

10

【0075】

より具体的には、脳血栓症、脳塞栓症、脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆などの虚血性脳血管障害；狭心症、心筋梗塞、心房細動による心房内血栓症、心不全などの虚血性心疾患；肺血栓症、肺塞栓症などの血栓性肺疾患；深部静脈血栓症（DVT）、血栓性静脈炎などの閉塞性静脈疾患；急性動脈閉塞症、慢性動脈閉塞症などの閉塞性末梢動脈疾患；バイパス血管移植後血栓；播種性血管内凝固症候群（DIC）；経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の急性冠閉塞および再狭窄；抗リン脂質抗体症候群などの免疫異常に起因する血管障害および血栓症；遺伝子異常などの先天性血栓傾向に起因する血管障害や血栓症；腎血栓症、腎塞栓症などの血栓性腎疾患；代謝性疾患に起因する腎症；動脈硬化症；血栓性疾患、血栓症、線維症、血液凝固、虚血性疾患、心臓発作、深在性血栓症、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、腎硬化症、メタボリック症候群、アルドステロン性組織障害、臓器不全、エコノミークラス症候群、エンドキシシンショック、アレルギー性疾患、脳や心臓などの血管イベント、血管炎、非細菌性血栓性心内膜炎；敗血症などの重症感染症；関節炎におけるフィブリン依存的な疼痛；網膜症、腎症、神経症、末梢循環障害などの糖尿病性合併症；高血圧；糖尿病；高インスリン血症；高コレステロール血症；インスリン抵抗性症；高脂血症；肥満症；肺癌、膵癌、大腸癌、胃癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌などの固形癌を含む腫瘍；腫瘍浸潤；腫瘍転移；喘息；肝硬変、肺線維症、腎線維症、間質性膀胱炎などの組織の線維化；及び心臓や腎臓などの組織移植後の急性拒絶反応及び組織移植後の動脈病変より選択される1又は2以上の疾患の予防及び/又は治療のための医薬として用いることができる。さらに、本発明の医薬は、血栓形成の予防や改善を行うことができるので創傷治癒や辱創治癒に効果的である。

20

30

【0076】

本発明の医薬の有効成分としては、一般式(1)で表される化合物及び薬理的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬理的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

【0077】

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

40

【0078】

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤

50

などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げるができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げるができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などを挙げるができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

10

【0079】

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げるができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

20

【0080】

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

30

【0081】

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

40

【0082】

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり本発明化合物の重量として通常0.01~5,000mgである。この投与量を患者の年令、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔を置いて一日に2~3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり本発明化合物重量として0.001~100mg程度である。

50

【0083】

本発明の医薬を、血管又は臓器の移植後あるいは血行再建術後の血管内病変（例えば、バイパス血管移植後血栓、PTCA後の急性冠閉塞および再狭窄、心臓や腎臓等臓器移植後の動脈病変など）の予防及び／又は治療に用いる場合、手術に先立って本発明の医薬を経口的又は非経口的に投与してもよい。また、必要に応じて、それに加えて術中及び／又は術後に本発明の医薬を経口的又は非経口的に投与することもできる。

【実施例】

【0084】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、本実施例では、一般式(1)で表される化合物のYとしてカルボキシ基を選択した場合に、 R^1 、 R^2 、X及びmとして表1に示す基及び数値をそれぞれ選択した化合物を製造した。また、一般式(1)で表される化合物の-X-Yとして表2に示す基を選択した場合に、 R^1 、 R^2 及びmとして表2に示す基及び数値をそれぞれ選択した化合物を製造した。

10

【0085】

以下に各実施例において製造した中間体の構造式をそれぞれ示す。

【表 3】

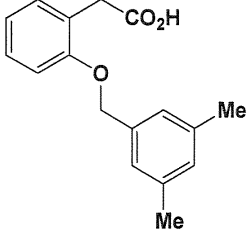
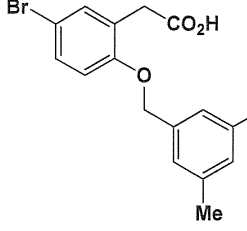
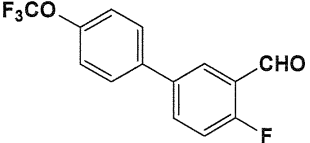
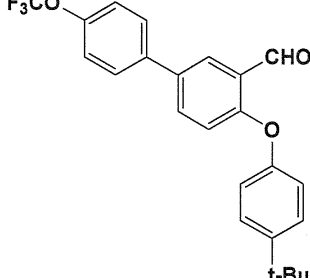
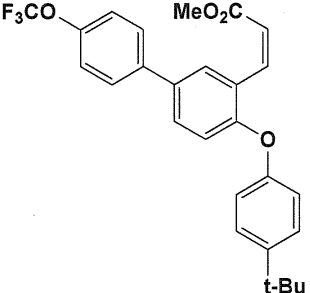
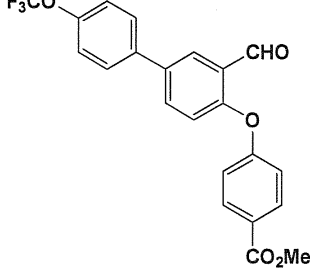
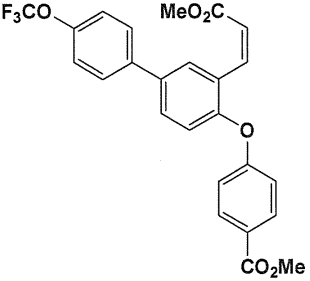
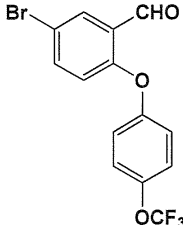
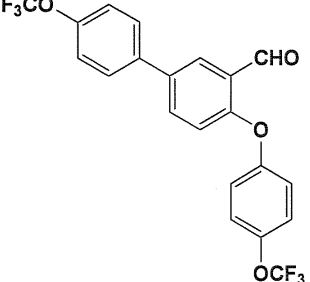
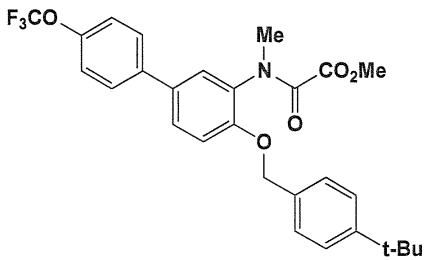
実施例	構造式	実施例	構造式
1(1)		2(1)	
2(2)		4(1)	
4(2)		6(1)	
6(2)		6(3)	
6(4)		7(1)	
9(1)		9(2)	

10

20

30

40

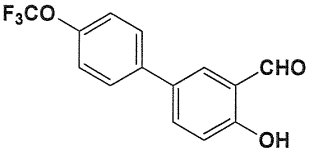
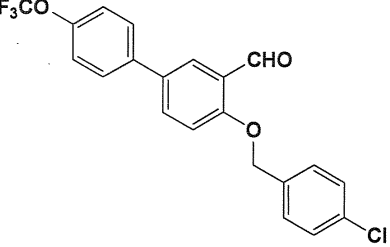
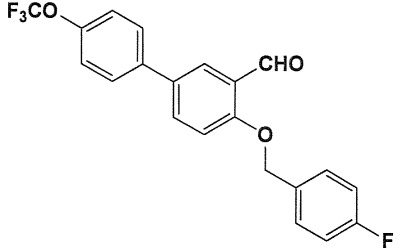
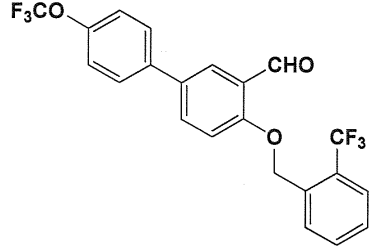
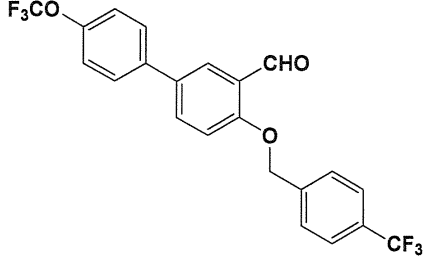
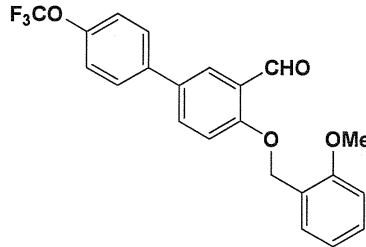
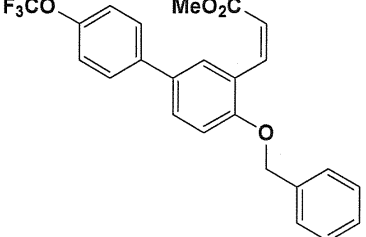
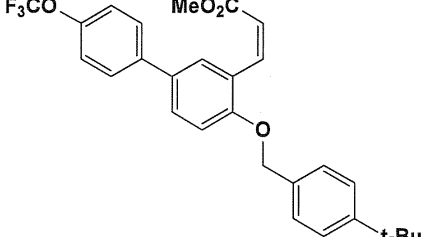
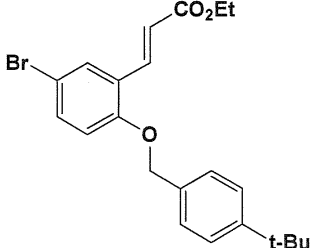
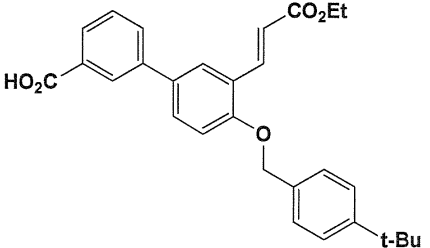
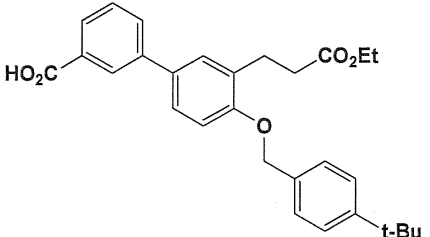
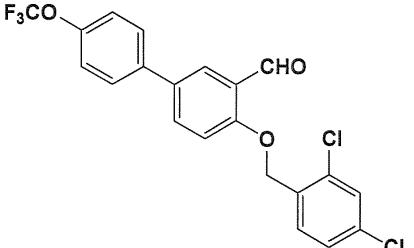
11 (1)		11 (2)		
12 (1)		12 (2)		10
12 (3)		14 (1)		20
14 (2)		16 (1)		30
16 (2)		18 (1)		40

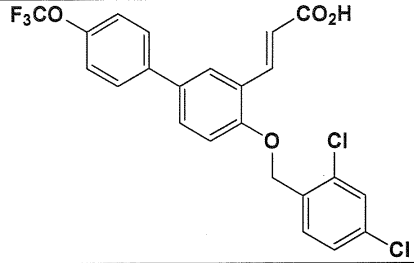
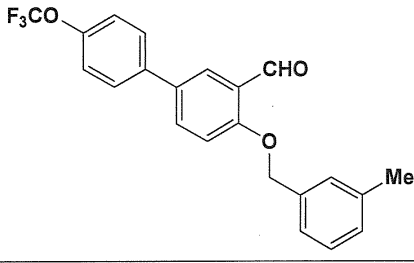
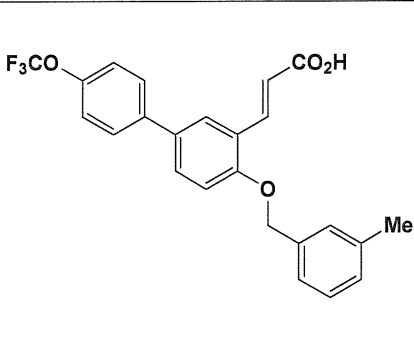
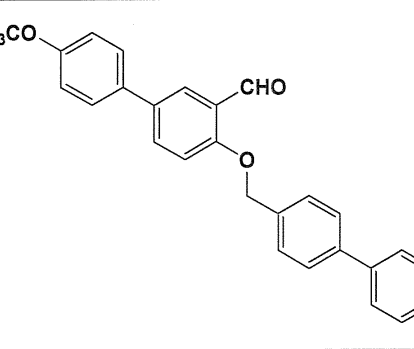
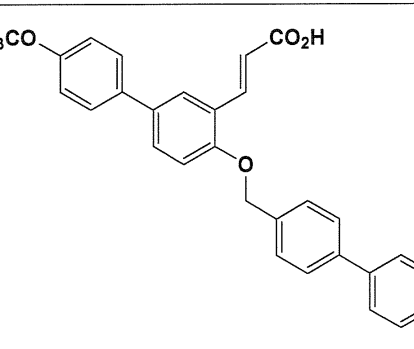
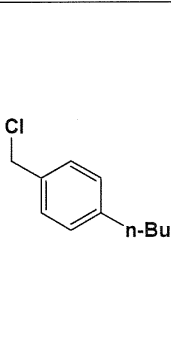
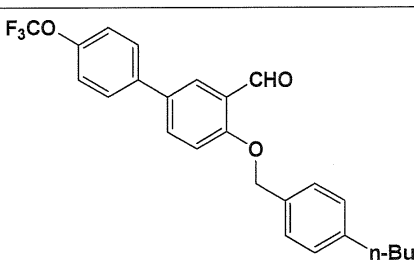
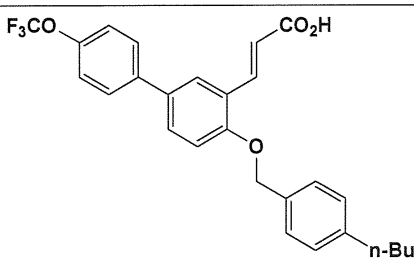
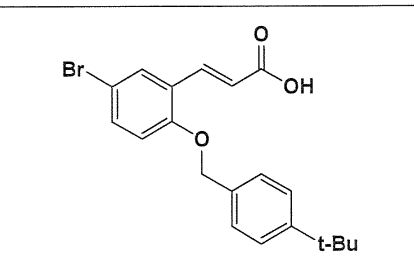
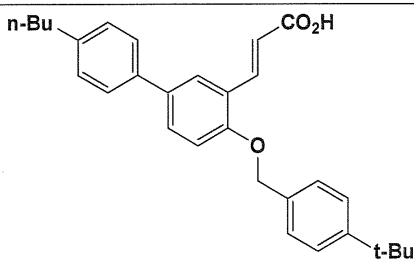
10

20

30

40

19 (1)		19 (2)		10
21 (1)		23 (1)		
25 (1)		27 (1)		20
29 (1)		30 (1)		30
31 (1)		31 (2)		
31 (3)		32 (1)		40

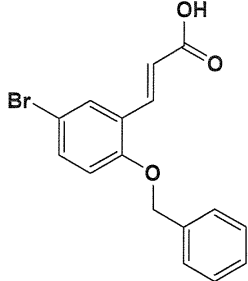
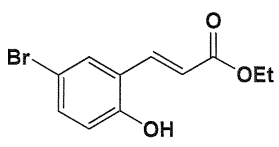
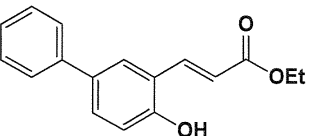
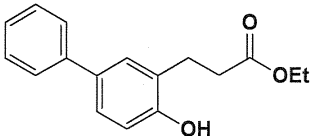
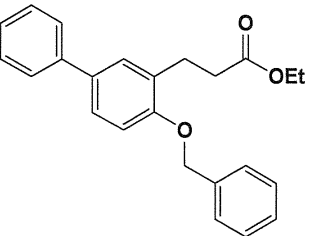
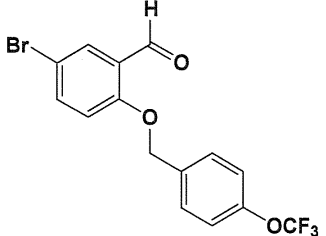
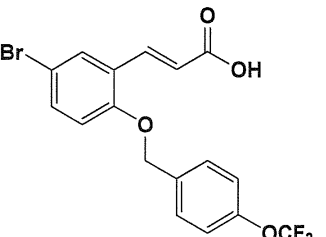
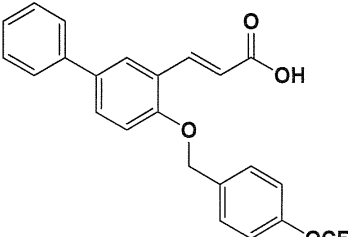
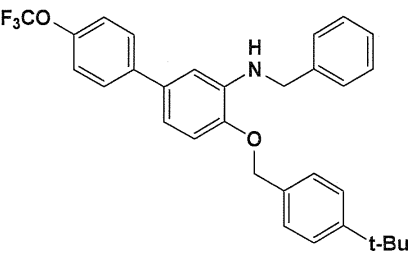
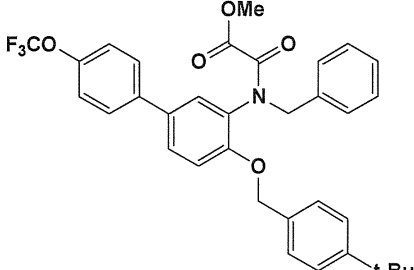
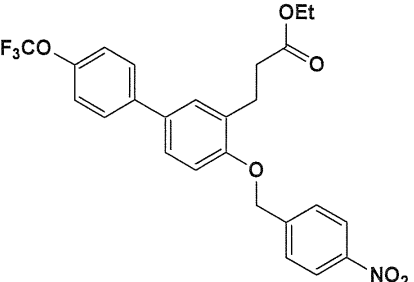
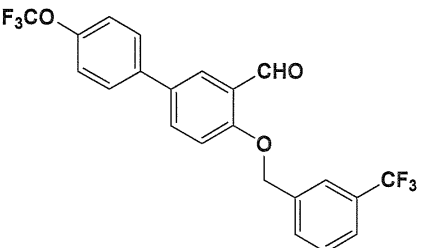
32 (2)		33 (1)		
33 (2)		34 (1)		10
34 (2)		35 (1)		20
35 (2)		35 (3)		30
36 (1)		48 (1)		40

10

20

30

40

50(1)		51(1)		10
51(2)		51(3)		20
51(4)		56(1)		30
56(2)		58(1)		40
59(1)		59(2)		
60(1)		63(1)		

65 (1)		65 (2)		10
66 (1)		66 (2)		20
67 (1)		67 (2)		30
68 (1)		68 (2)		40
69 (1)		69 (2)		
69 (3)		74 (1)		

74(2)		74(3)	
74(4)		75(1)	
76(1)		77(1)	
78(1)			

10

20

【 0 0 8 6 】

例1: [4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号1)の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-プロモフェニル酢酸の製造

2-ベンジルオキシフェニル酢酸(242mg, 1.0mmol)、N-プロモスクシンイミド(178mg, 1.0mmol)、及びジクロロメタン(4ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(280mg, 87.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.67 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.25-7.37 (7H, m).

【 0 0 8 7 】

(2) [4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号1)の製造

2-ベンジルオキシ-5-プロモフェニル酢酸(261mg, 0.813mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(218mg, 1.056mmol)、[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)(43mg, 0.057mmol)、炭酸カリウム(169mg, 1.22mmol)、ジオキサン(4ml)、及び水(0.5ml)の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、溶液をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製して、標題化合物の白色固体(160mg, 48.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.78 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.45 (9H, m), 7.53 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

【 0 0 8 8 】

例2: (E)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン

30

40

50

酸(化合物番号2)の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-プロモベンズアルデヒドの製造

ベンジルブロミド(2.04g, 11.926mmol)、5-プロモサリチルアルデヒド(1.844g, 9.174mmol)、炭酸カリウム(5.07g, 36.696mmol)、及びジメチルホルムアミド(15ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノールで洗浄して、標題化合物の白色固体(1.2g, 44.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.10 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.28-7.44 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.46 (1H, s).

【0089】

(2) 4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ベンジルオキシ-5-プロモベンズアルデヒド、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 63.0%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.37 (2H, s), 7.32-7.57 (8H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 7.96-8.03 (2H, m), 10.47 (1H, s).

【0090】

(3) (E)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号2)の製造

4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(4.0g, 9.336mmol)、マロン酸(2.137g, 20.539mmol)、ピリジン(4.3ml)、及びピペリジン(184 μl , 1.867mmol)の混合物をアルゴン雰囲気下、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、2N塩酸を加えてpH 1とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物の白色固体(4.26g, 97.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.24 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23-7.58 (10H, m), 7.73 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0091】

例3: 3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号3)の製造

(E)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号2; 100mg, 0.241mmol)、二酸化白金(5mg)、及びエタノール(10ml)の混合物を水素雰囲気下、1時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をメタノールで懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体(78mg, 78.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.54 (11H, m).

【0092】

例4: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号4)の製造

(1) 5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ベンズアルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド、及び5-プロモサリチルアルデヒド

収率: 42.3%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 5.14 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.45 (1H, s).

【0093】

10

20

30

40

50

(2) 4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ベンズアルデヒド、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 47.2%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.21 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.37-7.47 (4H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.59 (1H, s).

【0094】

10

(3) (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号4)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 49.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (9H, s), 5.20 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.57 (10H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0095】

20

例5: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号5)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号4)

収率: 54.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.35-7.44 (5H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0096】

30

例6: N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号6)の製造

(1) 4-ブロモ-1-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2-ニトロベンゼンの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド、及び4-ブロモ-2-ニトロフェノール

収率: 77.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (9H, s), 5.19 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.34-7.43 (4H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

【0097】

(2) 4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-1-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2-ニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 74.6%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, s), 5.26 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28-7.58 (8H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0098】

(3) 3-アミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

50

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率：83.5%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 3.93 (2H, brs), 5.09 (2H, s), 6.87-6.97 (3H, m), 7.22-7.57 (8H, m).

【0099】

(4) N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

3-アミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル (415mg, 1.0mmol)、炭酸水素ナトリウム(168mg, 2.0mmol)、水(5ml)、及びジクロロメタン(7ml)の混合物に、クロログリオキシル酸メチル(184 μl , 2.0mmol)のジクロロメタン溶液(1.5ml)を0 でゆっくりと滴下し、次いで、0 で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(456mg, 90.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 3.97 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.62 (9H, m), 8.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.62 (1H, brs).

【0100】

(5) N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号6)の製造

N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル(436mg, 0.869mmol)、メタノール(2ml)、テトラヒドロフラン(2ml)、及び2N水酸化ナトリウム水溶液(1.3ml)の混合物を室温で30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、メタノールで洗浄して、標題化合物の白色固体(390mg, 88.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.29 (9H, s), 5.25 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.68 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.38 (1H, brs).

【0101】

例7: (E)-3-(4-ベンジルオキシ-2'-ニトロビフェニル-3-イル)プロペン酸(化合物番号7)の製造

(1) 4-ベンジルオキシ-2'-ニトロビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：2-ベンジルオキシ-5-プロモベンズアルデヒド(例2(1)の化合物)、及び2-ニトロフェニルボロン酸

収率：29.1%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.17 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 7.30-7.51 (7H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz).

【0102】

(2) (E)-3-(4-ベンジルオキシ-2'-ニトロビフェニル-3-イル)プロペン酸(化合物番号7)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-ベンジルオキシ-2'-ニトロビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率：42.4%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.27 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32-7.52 (6H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 12.36 (1H, s).

【0103】

例8: 3-[2'-アミノ-4-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号8)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

原料: (E)-3-(4-ベンジルオキシ-2'-ニトロビフェニル-3-イル)プロペン酸(化合物番号7)

収率: 39.1%(桃色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.56 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.71 (2H, brs), 5.17 (2H, s), 6.55-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.93-7.03 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 12.08 (1H, brs).

【0104】

例9: [4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号9)の製造

(1) 2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル酢酸の製造 10

4-(tert-ブチル)ベンジルプロミド(2.240g, 9.861mmol)、2-ヒドロキシフェニル酢酸(1.00g, 6.572mmol)、炭酸カリウム(3.996g, 28.918mmol)、クロロホルム(6ml)、及びメタノール(6ml)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(1.007 g, 51.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (9H, s), 3.73 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.21-7.41 (6H, m).

【0105】

(2) 5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル酢酸の製造 20

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル酢酸

収率: 49.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (9H, s), 3.68 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.26-7.39 (6H, m).

【0106】

(3) [4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号9)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル酢酸、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 30

収率: 19.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.29 (9H, s), 3.64 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36-7.43 (6H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 12.28 (1H, brs).

【0107】

例10: [4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3',4'-(メチレンジオキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号10)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル酢酸(例9(2)の化合物)、及び3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸 40

収率: 30.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.28 (9H, s), 3.62 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.04 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.35-7.48 (6H, m), 12.23 (1H, s).

【0108】

例11: [4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号11)の製造

(1) 2-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル酢酸の製造

下記原料を用いて例9(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 50

原料: 2-ヒドロキシフェニル酢酸、及び3,5-ジメチルベンジルブロミド

収率: 33.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.29 (6H, s), 3.72 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.91-6.96 (3H, m), 7.00 (2H, s), 7.19-7.23 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m).

【0109】

(2) 5-プロモ-2-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル酢酸の製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル酢酸

収率: 38.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.29 (6H, s), 3.72 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.91-6.96 (3H, m), 7.00 (2H, s), 7.19-7.23 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m).

10

【0110】

(3) [4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]酢酸(化合物番号11)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-プロモ-2-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル酢酸、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 7.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.30 (6H, s), 3.78 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.93-7.02 (4H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

20

【0111】

例12: (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号12)の製造

(1) 4-フルオロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-プロモ-2-フルオロベンズアルデヒド、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 91.6%(淡黄色油状)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.24-7.33 (3H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz), 10.42 (1H, s).

30

【0112】

(2) 4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

4-フルオロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(750mg, 2.639mmol)、4-(tert-ブチル)フェノール(436mg, 2.903mmol)、炭酸カリウム(547mg, 3.958mmol)、及びジメチルアセトアミド(4ml)の混合物を160 で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製して、標題化合物の淡黄色固体(598mg, 54.7%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (9H, s), 1.27 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.58 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

【0113】

(3) (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸メチルの製造

(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)(627mg, 1.973mmol)、18-クラウン-6(2.048g, 7.750mmol)、及びテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(414mg, 1.973mmol)のテトラヒドロフラン溶液

50

(3ml)をアルゴン雰囲気下、 -78°C でゆっくりと滴下した。この混合物に、4-フルオロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(584mg, 1.409mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)をアルゴン雰囲気下、 -78°C でゆっくりと滴下し、次いで、 -78°C で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=15:1)で精製して、標題化合物の淡黄色油状物(597mg, 90.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (9H, s), 3.71 (3H, s), 6.04 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 6.90-6.98 (3H, m), 7.20-7.31 (3H, m), 7.36 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

10

【 0 1 1 4 】

(4) (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号12)の製造

(Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸メチル(590mg, 1.293mmol)、メタノール(1ml)、テトラヒドロフラン(4ml)、及び2N水酸化ナトリウム水溶液(1.94ml)の混合物を60 $^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2N塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の淡黄色油状物(550mg, 93.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (9H, s), 3.49 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

20

【 0 1 1 5 】

例13: 3-[4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号13)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号12)

収率: 75.4%(無色透明油状)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.39 (5H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

30

【 0 1 1 6 】

例14: (Z)-3-[4-(4-カルボキシフェノキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号14)の製造

(1) 4-[3-ホルミル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキシ安息香酸メチルの製造

下記原料を用いて例12(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-フルオロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例12(1)の化合物)、及び4-ヒドロキシ安息香酸メチル

40

収率: 40.5%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.47 (1H, s).

【 0 1 1 7 】

(2) (Z)-3-[4-[4-(メトキシカルボニル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸メチルの製造

下記原料を用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[3-ホルミル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキシ安息香酸メチル、及び(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)

50

収率：84.3%(淡黄色油状)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.69 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.01 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

【0118】

(3) (Z)-3-[4-(4-カルボキシフェノキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号14)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(Z)-3-[4-[4-(メトキシカルボニル)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸メチル

10

収率：58.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 6.05 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 6.97-7.06 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.92-7.97 (3H, m), 12.69 (1H, brs).

【0119】

例15：3-[4-(4-カルボキシフェノキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号15)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(Z)-3-[4-(4-カルボキシフェノキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号14)

20

収率：100%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.57 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0120】

例16：(E)-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号16)の製造

(1) 5-ブロモ-2-[(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドの製造

30

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(1.07g, 5.280mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(940mg, 5.280mmol)、炭酸カリウム(1.46g, 10.560mmol)、酸化銅(II)(420mg, 5.280mmol)、及びピリジン(10ml)の混合物を180 で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト濾過した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1)で精製して、標題化合物の褐色油状物(1.58g, 83.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.41 (1H, s).

【0121】

40

(2) 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：5-ブロモ-2-[(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率：94.3%(黄色澄明油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.54 (1H, s).

【0122】

50

(3) (E)-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号16)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 64.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.64 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 7.23-7.33 (4H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【 0 1 2 3 】

10

例17: 3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号17)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号16)

収率: 87.8%(無色澄明油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.53-7.58 (2H, m).

【 0 1 2 4 】

20

例18: N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]-N-メチルオキサミド酸(化合物番号18)の製造

(1) N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]-N-メチルオキサミド酸メチルの製造

N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル(例6(4)の化合物; 3.0g, 5.982mmol)、ヨウ化メチル(9.387g, 66.180mmol)、炭酸カリウム(2.480g, 17.946mmol)、18-クラウン-6(158mg, 0.598mmol)、及びアセトニトリル(50ml)の混合物を85 で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(3.066g, 99.4%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, s), 3.12 (3H, s), 3.55 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.34-7.53 (8H, m).

【 0 1 2 5 】

(2) N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]-N-メチルオキサミド酸(化合物番号18)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]-N-メチルオキサミド酸メチル

収率: 90.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.29 (9H, s), 3.18 (3H, s), 5.13-5.26 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.39-7.46 (6H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

【 0 1 2 6 】

例19: (E)-3-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号19)の製造

(1) 4-ヒドロキシ-4']-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-プロモサリチルアルデヒド、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

50

収率：78.1%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 9.98 (1H, s), 11.03 (1H, s).

【0127】

(2) 4-(4-クロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及び4-クロロベンジルクロリド

収率：73.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.22 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.39-7.41 (4H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.58 (1H, s).

【0128】

(3) (E)-3-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号19)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-(4-クロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率：84.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.20 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.38-7.39 (4H, m), 7.50-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0129】

例20: 3-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号20)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(E)-3-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号19)

収率：50.0%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.72 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.35-7.40 (6H, m), 7.51-7.54 (2H, m).

【0130】

例21: (E)-3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号21)の製造

(1) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-フルオロベンジルクロリド

収率：96.8%(褐色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.21 (2H, s), 7.09-7.15 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.57 (1H, s).

【0131】

(2) (E)-3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号21)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバ

10

20

30

40

50

ルデヒド、及びマロン酸

収率：62.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.19 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0132】

例22: 3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号22)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号21)

10

収率：55.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.44 (4H, m), 7.51-7.54 (2H, m).

【0133】

例23: (E)-3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号23)の製造

(1) 4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

20

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び2-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド

収率：72.9%(淡桃色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.45 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.56-7.65 (3H, m), 7.73-7.77 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.62 (1H, s).

【0134】

(2) (E)-3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号23)の製造

30

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率：89.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.43 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44-7.63 (5H, m), 7.71-7.77 (3H, m), 8.25 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0135】

例24: 3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号24)の製造

40

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号23)

収率：79.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.10 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.34 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.50-7.61 (3H, m), 7.70-7.75 (2H, m).

【0136】

例25: (E)-3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]

50

ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号25)の製造

(1) 4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-(トリフルオロメチル)ベンジルククロリド

収率: 100.0%(褐色澄明油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.32 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.65-7.61 (4H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

【0137】

(2) (E)-3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号25)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 53.4%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.29 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51-7.59 (5H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0138】

例26: 3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号26)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号25)

収率: 67.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.50-7.57 (4H, m), 7.66 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0139】

例27: (E)-3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号27)の製造

(1) 4-(2-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び2-メトキシベンジルククロリド

収率: 77.0%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.89 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0140】

(2) (E)-3-[4-(2-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号27)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(2-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 65.4%(白色固体)

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.90 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26-7.36 (3H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.50-7.57 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【 0 1 4 1 】

例28: 3-[4-(2-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号28)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(2-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号27)

10

収率: 74.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.76 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.91-7.03 (3H, m), 7.23-7.57 (8H, m).

【 0 1 4 2 】

例29: (Z)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号29)の製造

(1) (Z)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸メチルの製造

下記原料を用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例2(2)の化合物)、及び(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)

20

収率: 66.1%(無色澄明油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.68 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.50 (9H, m), 7.54-7.59 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【 0 1 4 3 】

(2) (Z)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号29)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (Z)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸メチル

30

収率: 55.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.14 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32-7.51 (9H, m), 7.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【 0 1 4 4 】

例30: (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号30)の製造

(1) (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸メチルの製造

下記原料を用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

40

原料: 4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例4(2)の化合物)、及び(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)

収率: 64.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 3.69 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.45 (7H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【 0 1 4 5 】

(2) (Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号30)の製造

50

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(Z)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロペン酸メチル

収率：83.4%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, s), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.34-7.50 (8H, m), 7.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0146】

例31: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-カルボキシピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号31)の製造

10

(1) (E)-3-[5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸エチルの製造

水素化ナトリウム(264mg, 6.048mmol) に、ホスホノ酢酸トリエチル(1.356g, 6.048mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45ml)をアルゴン雰囲気下、室温でゆっくりと滴下し、次いで、室温で30分間攪拌した。この混合物に、2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-5-プロモベンズアルデヒド(例4(1)の化合物; 1.5g, 4.319mmol)のテトラヒドロフラン溶液(25ml)をアルゴン雰囲気下、0 でゆっくりと滴下し、次いで、室温で一夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を少量加えた。テトラヒドロフランを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(1.59g, 88.2%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24-1.43 (12H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32-7.43 (5H, m), 7.63 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【0147】

(2) (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-カルボキシピフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(E)-3-[5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸エチル、及び3-カルボキシフェニルボロン酸

30

収率：49.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28-1.37 (12H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.20 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.36-7.45 (4H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.06-8.11 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 8.31 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

【0148】

(3) 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-カルボキシピフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

40

原料：(E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-カルボキシピフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率：86.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21-1.34 (12H, m), 2.70 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.09 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.13 (2H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37-7.54 (7H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.30 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

【0149】

(4) 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-カルボキシピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号31)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

50

原料: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-カルボキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率: 59.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (9H, s), 2.58 (2H, d, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.16 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.57 (7H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.13 (1H, t, J = 1.5 Hz), 12.58 (1H, brs).

【 0 1 5 0 】

例32: 3-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号32)の製造

(1) 4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造 10

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び2,4-ジクロロベンジルクロリド

収率: 78%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.30 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.59 (1H, s).

【 0 1 5 1 】

(2) (E)-3-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸の製造 20

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 75%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.28 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.36 (3H, m), 7.46-7.58 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 15.9 Hz).

【 0 1 5 2 】

(3) 3-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号32)の製造 30

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸

収率: 30%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.18 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.32 (3H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.48-7.56 (3H, m).

【 0 1 5 3 】

例33: 3-[4-(3-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号33)の製造 40

(1) 4-(3-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び3-メチルベンジルプロミド

収率: 50%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.39 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.23-7.33 (5H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.60 (1H, s).

【 0 1 5 4 】

(2) (E)-3-[4-(3-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-(3-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率：92%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.33 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.25-7.34 (4H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.82-7.87 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.37 (1H, s).

10

【 0 1 5 5 】

(3) 3-[4-(3-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号33)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(E)-3-[4-(3-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸

収率：66%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.33 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.47-7.51 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.13 (1H, s).

20

【 0 1 5 6 】

例34: 3-[4-(4-フェニルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号34)の製造

(1) 4-(4-フェニルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-フェニルベンジルプロミド

収率：99%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 5.29 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.52-7.66 (7H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.62 (1H, s).

30

【 0 1 5 7 】

(2) (E)-3-[4-(4-フェニルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4-(4-フェニルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率：81%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 5.33 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.29-7.50 (6H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68-7.74 (5H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.37(1H,s).

40

【 0 1 5 8 】

(3) 3-[4-(4-フェニルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号34)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(E)-3-[4-(4-フェニルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸

収率：20%(白色固体)

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.59 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.25 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.34-7.52 (7H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67-7.74 (6H, m), 12.13 (1H, s).

【 0 1 5 9 】

例35: 3-[4-(4-ブチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号35)の製造

(1) 4-ブチルベンジルクロリドの製造

4-ブチルベンジルアルコール(4.000g, 24.355mmol)のジクロロメタン溶液(120mL)に、アルゴン雰囲気下、0 でメタンスルホニルクロリド(3.069g, 26.791mmol)を加えた。次いで、この混合物に、0 でトリエチルアミン(2.711g, 26.791mmol)をゆっくりと滴下し、室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン)で精製して、標題化合物の無色油状物(3.64g, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.35 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.52-1.64 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.57 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

【 0 1 6 0 】

(2) 4-(4-ブチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-ブチルベンジルクロリド

収率: 43%(黄白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (2H, sext, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (2H, quint, $J = 7.0$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.31 (2H, s), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (5H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.95-8.00 (2H, m), 10.45 (1H, s).

【 0 1 6 1 】

(3) (E)-3-[4-(4-ブチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(4-ブチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 58%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.51-1.61 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.23-7.29 (3H, m), 7.37-7.43 (4H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.82-7.86 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.34 (1H, s).

【 0 1 6 2 】

(4) 3-[4-(4-ブチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号35)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(4-ブチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸

収率: 33%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.55 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.21-7.23 (2H, m), 7.36-7.42 (4H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 12.12 (1H, s).

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

例36: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号36)の製造

(1) (E)-3-[5-ブromo-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブromo-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ベンズアルデヒド(例4(1)の化合物)、及びマロン酸

収率: 84%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.28 (9H, s), 5.17 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.90 (1H, s), 12.43 (1H, s).

10

【 0 1 6 4 】

(2) (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号36)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブromo-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸、及びフェニルボロン酸

収率: 58%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.19 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33-7.46 (7H, m), 7.54-7.58 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 16.1 Hz).

20

【 0 1 6 5 】

例37: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号37)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブromo-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(化合物番号36)の化合物)

収率: 33%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, s), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.11 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.29-7.44 (9H, m), 7.52-7.55 (2H, m).

30

【 0 1 6 6 】

例38: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-フルオロビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号38)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブromo-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(1)の化合物)、及び4-フルオロフェニルボロン酸

収率: 52%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.20 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.04-7.15 (2H, m), 7.37-7.53 (8H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 16.1 Hz).

40

【 0 1 6 7 】

例39: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-フルオロビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号39)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-フルオロビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号38)

収率: 22%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.10 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33-7.49

50

(8H, m).

【 0 1 6 8 】

例40: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号40)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(1)の化合物)、及び4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸

収率: 49%(淡橙色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.21 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37-7.46 (4H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.63-7.71 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

10

【 0 1 6 9 】

例41: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号41)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号40)

収率: 79%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, m), 2.75 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.12 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35-7.44 (6H, m), 7.60-7.67 (4H, m).

20

【 0 1 7 0 】

例42: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-メトキシビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号42)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(1)の化合物)、及び4-メトキシフェニルボロン酸

収率: 43%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 3.85 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.96-7.05 (3H, m), 7.37-7.53 (7H, m), 7.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

30

【 0 1 7 1 】

例43: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-メトキシビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号43)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-メトキシビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号42)

収率: 74%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.29 (9H, s), 2.51 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.96-6.99 (2H, m), 7.06-7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.38-7.45 (6H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 12.10 (1H, bs).

40

【 0 1 7 2 】

例44: (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号44)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(1)の化合物)、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 58%(淡橙色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 1.36 (9H, s), 5.18 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37-7.51 (8H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$

50

Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 16.1 Hz).

【 0 1 7 3 】

例45: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号45)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号44)

収率: 50%(白色固体)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (9H, s), 1.35 (9H, s), 2.72-2.77 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.49 (10H, m).

10

【 0 1 7 4 】

例46: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-メチルビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号46)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸(例36(1)の化合物)、及び4-メチルフェニルボロン酸

収率: 51%(黄色固体)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (9H, s), 2.39 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.37-7.46 (6H, m), 7.54 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 16.1 Hz).

20

【 0 1 7 5 】

例47: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-メチルビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号47)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-メチルビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号46)

収率: 95%(白色固体)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.72-2.77 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 7.36-7.45 (8H, m).

30

【 0 1 7 6 】

例48: 3-[4'-ブチル-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号48)の製造

(1) (E)-3-[4'-ブチル-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸(例36(1)の化合物)、及び4-ブチルフェニルボロン酸

収率: 49%(淡黄色固体)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.42 (11H, m), 1.63 (2H, quint, J = 7.8 Hz), 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.18 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.37-7.47 (5H, m), 7.55 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 16.1 Hz).

40

【 0 1 7 7 】

(2) 3-[4'-ブチル-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号48)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-ブチル-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸

収率: 49%(白色固体)

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.41 (11H, m), 1.62 (2H, quint, $J = 7.6$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (8H, m).

【 0 1 7 8 】

例49: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(メチルスルファニル)ピフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号49)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(1)の化合物)、及び4-(メチルスルファニル)フェニルボロン酸

10

収率: 38%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.52 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31-7.49 (8H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

【 0 1 7 9 】

例50: (E)-3-(4-ベンジルオキシピフェニル-3-イル)プロペン酸(化合物番号50)の製造
(1) (E)-3-(5-プロモ-2-ベンジルオキシフェニル)プロペン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ベンジルオキシ-5-プロモベンズアルデヒド(例2(1)の化合物)、及びマロン酸

収率: 44%(白色固体)

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.21 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32-7.47 (5H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 12.42 (1H, s).

【 0 1 8 0 】

(2) (E)-3-(4-ベンジルオキシピフェニル-3-イル)プロペン酸(化合物番号50)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-(5-プロモ-2-ベンジルオキシフェニル)プロペン酸、及びフェニルボロン酸

収率: 31%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.27 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30-7.50 (8H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.99-8.02 (1H, m), 12.33 (1H, s).

30

【 0 1 8 1 】

例51: 3-(4-ベンジルオキシピフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物番号51)の製造

(1) (E)-3-(5-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)プロペン酸エチルの製造

下記原料を用いて例31(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-プロモサリチルアルデヒド、及びホスホノ酢酸トリエチル

収率: 47%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.36 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

40

【 0 1 8 2 】

(2) (E)-3-(4-ヒドロキシピフェニル-3-イル)プロペン酸エチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-(5-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)プロペン酸エチル、及びフェニルボロン酸

収率: 44%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.31 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

50

【 0 1 8 3 】

(3) 3-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)プロパン酸エチル

収率: 99%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.60 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (1H, tt, $J = 7.0, 2.0$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 9.57 (1H, s).

【 0 1 8 4 】

(4) 3-(4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)プロパン酸エチル、及びベンジルブロミド

収率: 99%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.19 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.27-7.48 (10H, m), 7.60 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

【 0 1 8 5 】

(5) 3-(4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物番号51)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-(4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)プロパン酸エチル

収率: 81%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.19 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27-7.48 (10H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 12.12 (1H, s).

【 0 1 8 6 】

例52: (E)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(tert-ブチル)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号52)の製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-(5-ブロモ-2-ベンジルオキシフェニル)プロパン酸(例50(1)の化合物)、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 40%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.30 (9H, s), 5.24 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34-7.49 (7H, m), 7.59-7.61 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.89-7.90 (1H, m).

【 0 1 8 7 】

例53: 3-[4-ベンジルオキシ-4'-(tert-ブチル)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号53)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-ベンジルオキシ-4'-(tert-ブチル)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号52)

収率: 18%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.30 (9H, s), 2.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.22 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40-7.46 (6H, m), 7.52 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.14 (1H, s).

【 0 1 8 8 】

例54: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-クロロビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号54)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸(例36(

10

20

30

40

50

1)の化合物)、及び4-クロロフェニルボロン酸

収率: 29%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.19 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36-7.49 (8H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

【 0 1 8 9 】

例55: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-クロロビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号55)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-クロロビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号54)

収率: 90%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.34-7.47 (10H, m).

【 0 1 9 0 】

例56: (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号56)の製造

(1) 5-ブロモ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ベンズアルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド、及び5-ブロモサリチルアルデヒド

収率: 66%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.34 (2H, s), 7.32 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 10.33 (1H, s).

【 0 1 9 1 】

(2) (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブロモ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ベンズアルデヒド、及びマロン酸

収率: 92%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.26 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 12.43 (1H, s).

【 0 1 9 2 】

(3) (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号56)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブロモ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 35%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.31 (9H, s), 5.31 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.42-7.46 (4H, m), 7.61-7.64 (4H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.36 (1H, s).

【 0 1 9 3 】

例57: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号57)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号56)

収率：47%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.30 (9H, s), 2.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.22 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40-7.46 (6H, m), 7.52 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.14 (1H, s).

【0194】

例58: 3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号58)の製造

(1) (E)-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

10

原料：(E)-3-[5-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸(例56(2)の化合物)、及びフェニルボロン酸

収率：46%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.21 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (1H, tt, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.42-7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

【0195】

(2) 3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号58)の製造

20

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(E)-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

収率：83%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23-7.25 (2H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.38-7.55 (8H, m).

【0196】

例59: N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号59)の製造

30

(1) 3-ベンジルアミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-アミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例6(3)の化合物)、及びベンジルプロミド

収率：93%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.41 (9H, s), 4.65-4.72 (2H, m), 4.96 (1H, brs), 5.25 (2H, s), 7.02-7.06 (1H, m), 7.15-7.25 (4H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 7.56-7.61 (4H, m), 7.64-7.67 (4H, m), 7.89-7.91 (1H, m).

【0197】

40

(2) N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例6(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-ベンジルアミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率：31%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (9H, s), 3.53 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.43 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.19-7.26 (7H, m), 7.30-7.36 (4H, m), 7.41-7.45 (3H, m).

【0198】

50

(3) N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号59)の製造

N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル(115mg, 0.194mmol)、メタノール(1.0ml)、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)、及びテトラヒドロフラン(1.0ml)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えてpH5-6とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(75mg, 67%)を得た。

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.30 (9H, s), 4.19-4.25 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.38-5.44 (1H, m), 7.13-7.26 (6H, m), 7.35-7.53 (10H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.30 (9H, s), 4.90-5.21 (2H, m), 5.15 (2H, s), 7.13-7.26 (6H, m), 7.35-7.53 (10H, m).

【0199】

例60: 3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号60)の製造

(1) 3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-ヒドロキシ-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸エチル(例51(3)の化合物)、及び4-ニトロベンジルブロミド

収率: 66%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.25 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.26-8.29 (2H, m).

【0200】

(2) 3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号60)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率: 42%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.38 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71-7.77 (4H, m), 8.27-8.29 (2H, m), 12.14 (1H, s).

【0201】

例61: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4']-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号61)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-ブromo-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロパン酸(例36(1)の化合物)、及び2-メトキシフェニルボロン酸

収率: 54%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.34 (9H, s), 3.82 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.97-7.04 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.38-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 16.1 Hz).

【0202】

例62: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2'-メトキシピフェニル-3-イル]プロパン

10

20

30

40

50

酸(化合物番号62)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2'-メトキシビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号61)

収率: 92%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.94-7.03 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.34-7.44 (6H, m).

【0203】

例63: (E)-3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号63)の製造 10

(1) 4'-トリフルオロメトキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び3-トリフルオロメチルベンジルブロミド

収率: 71%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.29 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.63-7.73 (4H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.59 (1H, s). 20

【0204】

(2) (E)-3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号63)の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4'-トリフルオロメトキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 82%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.27 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52-7.71 (7H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 16.0$ Hz). 30

【0205】

例64: 3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号64)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号63)

収率: 33%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50-7.54 (3H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.71 (1H, s). 40

【0206】

例65: 3-[4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号65)の製造

(1) 4'-トリフルオロメトキシ-4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び3,5-ジメチルベンジルブロミド

収率: 51%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.35 (6H, s), 5.17 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.14 50

(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.60 (1H, s).

【 0 2 0 7 】

(2) (E)-3-[4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4'-トリフルオロメトキシ-4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 64%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34 (6H, s), 5.16 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, s), 7.26-7.29 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 16.0 Hz).

10

【 0 2 0 8 】

(3) 3-[4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号65)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸

収率: 59%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.33 (6H, s), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.06 (2H, s), 6.96 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, s), 7.22-7.25 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.51-7.54 (2H, m).

20

【 0 2 0 9 】

例66: 3-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号66)の製造

(1) 4-(4-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-メトキシベンジルプロミド

収率: 84%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.83 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5, 2.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.55 (1H, s).

30

【 0 2 1 0 】

(2) (E)-3-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(4-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 78%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.83 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 16.0 Hz).

40

【 0 2 1 1 】

(3) 3-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号66)の製造

50

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸

収率: 62%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.82 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.34-7.38 (4H, m), 7.51-7.54 (2H, m).

【 0 2 1 2 】

例67: 3-[4-(4-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号67)の製造

10

(1) 4-(4-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-メチルベンジルブロミド

収率: 65%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55-7.59 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.58 (1H, s).

20

【 0 2 1 3 】

(2) (E)-3-[4-(4-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(4-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

収率: 82%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

30

【 0 2 1 4 】

(3) 3-[4-(4-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号67)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-(4-メチルベンジルオキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロパン酸

収率: 39%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.36 (3H, s), 2.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.50-7.53 (2H, m).

40

【 0 2 1 5 】

例68: 3-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号68)の製造

(1) 4'-(トリフルオロメトキシ)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒド(例19(1)の化合物)、及び4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド

50

収率：99%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.24 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28 (4H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.47-7.52 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.58 (1H, s).

【0216】

(2) (E)-3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ピフェニル-3-イル]プロペン酸の製造

下記原料を用いて例2(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒド、及びマロン酸

10

収率：81%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.22 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27-7.30 (4H, m), 7.47-7.58 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

【0217】

(3) 3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ピフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号68)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：(E)-3-[4'-トリフルオロメトキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ピフェニル-3-イル]プロペン酸

20

収率：36%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23-7.26 (4H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m).

【0218】

例69: 5-[2-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]エチル]-1H-テトラゾール(化合物番号69)の製造

(1) 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]アクリロニトリルの製造

水酸化リチウム(101mg, 2.40mmol)、シアノメチルホスホン酸ジエチル(390mg, 2.20mmol)、テトラヒドロフラン溶液(20ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、70℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-カルバルデヒド(例4(2)の化合物; 857mg, 2.00mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(631mg, 70.0%)を得た。

30

尚、本化合物は幾何異性体の混合物として得られた。

Major isomer(E体): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (9H, s), 5.14 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.07-7.76 (12H, m).

40

Minor isomer(Z体): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.12 (2H, s), 5.46 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.06-7.75 (11H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0219】

(2) 3-[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]プロピオニトリルの製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]アクリロニトリル

収率：46%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.23 (1H,

50

s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50-7.55 (2H, m).

【0220】

(3) 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロピオニトリルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロピオニトリル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルプロミド

収率: 98%(無色油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (9H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.52-7.57 (2H, m).

10

【0221】

(4) 5-[2-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]エチル]-1H-テトラゾール(化合物番号69)の製造

3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロピオニトリル(227mg, 0.5mmol)、アジ化ナトリウム(98mg, 1.5mmol)、トリエチルアミン塩酸塩(103mg, 0.75mol)、及び1-メチル-2-ピロリドン(5mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、150 で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製して、標題化合物の白色固体(45mg, 18%)を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.29 (9H, s), 3.10-3.27 (4H, m), 5.16 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39-7.45 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.65-7.70 (2H, m).

【0222】

例70: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号70)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(1)の化合物)、及び3-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

30

収率: 28%(白色固体)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (9H, s), 5.20 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.26-7.50 (7H, m), 7.54 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 15.9 Hz).

【0223】

例71: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号71)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号70)

40

収率: 92%(無色油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (9H, s), 2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.12 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.34-7.48 (9H, m).

【0224】

例72: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロペン酸(化合物番号72)の製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[5-プロモ-2-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペン酸(例36(

50

1)の化合物)、及び2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 24%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 5.19 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.33-7.48 (9H, m), 7.66 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

【 0 2 2 5 】

例73: 3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号73)の製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-2'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号72)

10

収率: 71%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.27-7.45 (10H, m).

【 0 2 2 6 】

例74: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号74)の製造

(1) 4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブロモサリチルアルデヒド、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

20

収率: 64%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.45-7.52 (4H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 9.97 (1H, s), 10.98 (1H, s).

【 0 2 2 7 】

(2) (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例31(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒド、及びホスホノ酢酸トリエチル

収率: 70%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 7.68 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

30

【 0 2 2 8 】

(3) 3-[4-ヒドロキシ-4'-(tert-ブチル)ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率: 96%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (9H, s), 2.75 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29-7.37 (3H, m), 7.40-7.49 (4H, m).

40

【 0 2 2 9 】

(4) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル、及び2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド

収率: 99%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (9H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30-7.50 (9H, m), 7.63-7.66 (1H, m).

50

【 0 2 3 0 】

(5) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号74)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率: 99%(白色固体)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.31 (9H, s), 2.49-2.56 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.21 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42-7.53 (9H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 12.06 (1H, brs).

10

【 0 2 3 1 】

例75: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号75)の製造

(1) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル(例74(3)の化合物)、及び3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド

収率: 99%(無色油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.36 (9H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.33-7.50 (9H, m).

20

【 0 2 3 2 】

(2) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号75)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率: 81%(白色固体)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.31 (9H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.25 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.42-7.58 (9H, m), 12.09 (1H, brs).

30

【 0 2 3 3 】

例76: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-クロロベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号76)の製造

(1) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-クロロベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル(例74(3)の化合物)、及び4-クロロベンジルプロミド

収率: 99%(白色固体)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 (9H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32-7.49 (10H, m).

40

【 0 2 3 4 】

(2) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-クロロベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号76)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-クロロベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

50

収率：66%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.30 (9H, s), 2.56 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.18 (2H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.40-7.53 (10H, m), 12.09 (1H, brs).

【0235】

例77: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号77)の製造

(1) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル(例74(3)の化合物)、及び4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド

10

収率：99%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (9H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38-7.49 (6H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.65-7.67 (2H, m).

【0236】

(2) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号77)の製造

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-[4'-(tert-ブチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

20

収率：78%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.30 (9H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41-7.47 (4H, m), 7.51-7.53 (2H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 12.10 (1H, brs).

【0237】

例78: 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-ブチルベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号78)の製造

(1) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-ブチルベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチルの製造

30

下記原料を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-[4'-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル(例74(3)の化合物)、及び4-ブチルベンジルクロリド

収率：99%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.32-1.39 (11H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 2.59-2.70 (4H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.34-7.49 (8H, m).

【0238】

(2) 3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-ブチルベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸(化合物番号78)の製造

40

下記原料を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料：3-[4'-(tert-ブチル)-4-(4-ブチルベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパン酸エチル

収率：92%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.25-1.37 (11H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 2.50-2.61 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.21-7.23 (2H, m), 7.36-7.45 (6H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 12.09 (1H, brs).

【0239】

50

試験例1: ヒトPAI-1阻害活性

[方法]

96ウェルのマルチプレート(黒色)において、試験濃度(=蛍光基質添加時の最終濃度)の80倍濃度に調製した本願化合物のDMSO溶液1.5 μ lをpH7.5のトリスバッファ52.5 μ lで希釈した。この溶液に、トリスバッファで調製した80nMの組換えヒトPAI-1(Molecular Innovations, Inc.)溶液を6 μ l添加して、室温で5分間インキュベートした。さらに、トリスバッファで調製した800IU/mlの二本鎖tPA(活性標準品; American Diagnostica, Inc.)溶液を30 μ l加え、混合溶液を室温で15分間インキュベートした。ここに、トリスバッファで調製した400 μ MのtPA用蛍光基質(Pyr-Gly-Arg-MCA; 株式会社ペプチド研究所)溶液30 μ lを添加して室温で30分間反応させた。反応開始から5分ごとに、SPECTRAFLUOR(TECAN G.M.B.H.)又はGENios(TECAN G.M.B.H.)を用いて蛍光(励起波長=360nm、蛍光波長=465nm)を測定し、30分間の反応によって増加した蛍光量を測定した。コントロール(DMSO)のPAI-1存在下、非存在下(tPA単独)における、30分間の反応による蛍光の増加分をそれぞれ算出し、それらの差([PAI-1非存在下のデータ] - [PAI-1存在下のデータ])をPAI-1活性100%とし、本願化合物存在下におけるPAI-1活性の阻害率を求めた。

10

< pH7.5 トリスバッファの組成 >

50mM トリス

150mM NaCl

10 μ g/ml BSA

0.01% Tween80 (SIGMA-ALDRICH Corporation)

20

【 0 2 4 0 】

[結果]

以下に、ヒトPAI-1活性の阻害率を示す。

【表 4】

化合物番号	ヒト PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	25 μ M	10 μ M	5 μ M	2.5 μ M
1	NT	31	18	NT
2	NT	31	35	NT
3	NT	68	35	NT
4	NT	78	84	39
5	NT	95	87	36
6	NT	94	83	46
7	NT	21	14	NT
8	NT	5	NT	NT
9	NT	99	90	40
10	>99	65	32	NT
11	99	84	41	NT
12	NT	94	92	43
13	NT	93	83	35
15	NT	3	NT	NT
16	94	47	23	NT
17	96	46	23	NT
18	97	67	37	NT
19	92	65	36	NT
20	77	13	NT	NT
22	53	10	NT	NT
24	70	11	NT	NT
26	80	13	NT	NT
28	47	7	NT	NT
29	64	11	NT	NT
30	93	97	96	72
31	25	9	NT	NT
32	92	29	5	NT
33	94	40	17	NT
34	88	56	21	NT
35	>99	70	29	NT
36	89	49	21	NT
37	97	47	22	NT
38	96	53	23	NT
39	99	53	24	NT
40	95	57	28	NT

10

20

30

40

41	99	60	23	NT
42	84	47	23	NT
43	93	34	14	NT
44	94	56	25	NT
45	>99	66	22	NT
46	91	56	25	NT
47	97	59	27	NT
48	94	66	29	NT
49	21	25	16	NT
50	31	15	NT	NT
51	20	9	NT	NT
52	91	47	22	NT
53	93	50	20	NT
54	97	66	30	NT
55	96	56	23	NT
56	94	69	32	NT
57	94	64	28	NT
58	74	32	19	NT
59	81	91	64	NT
60	75	40	22	NT
61	95	46	21	NT
62	91	47	22	NT
63	82	53	24	NT
64	97	53	22	NT
65	77	53	25	NT
66	25	35	15	NT
67	97	48	21	NT
68	99	62	29	NT
69	>99	34	NT	NT
70	93	72	38	NT
71	95	74	49	NT
72	93	72	42	NT
73	>99	80	52	NT
74	94	70	37	NT
75	95	74	40	NT
76	97	73	50	NT
77	95	71	47	NT
78	93	80	51	31

NT: 測定せず

【 0 2 4 1 】

試験例2: ヒトPAI-1阻害活性

[方法]

10

20

30

40

50

pH7.5のトリスバッファのかわりにpH7.4のHEPESバッファを用い、二本鎖tPA溶液を加えた混合溶液をインキュベートする時間を15分間から10分間に変更する他は、試験例1と同様に試験を行った。

< pH7.4 HEPESバッファの組成 >

0.1M HEPES

0.1M NaCl

1mM EDTA

0.1% Polyethylene glycol 8,000 (Hampton Research Corporation)

2mM Dimethyldecylphosphine oxide [Apo-10] (Fluka Corporation)

【 0 2 4 2 】

[結果]

以下に、ヒトPAI-1活性の阻害率を示す。

【表 5】

化合物番号	ヒト PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M	0.1 μ M
5	90	34	13	2
9	98	25	6	0
13	99	36	8	5
35	92	25	5	0
59	>99	68	19	1

【 0 2 4 3 】

上記の結果から、ヒトPAI-1活性を50%阻害する本願化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。結果を下記の表に示す。

【表 6】

化合物番号	IC_{50} (μ M)
5	1.27
9	1.30
13	1.17
35	1.41
59	0.66

【 0 2 4 4 】

試験例3: ラットPAI-1阻害活性

[方法]

試験例2において、組換えヒトPAI-1のかわりに組換えラットPAI-1 (Molecular Innovations, Inc.) を用いて同様の試験を行った。

【 0 2 4 5 】

[結果]

以下に、ラットPAI-1活性の阻害率を示す。

【表 7】

化合物番号	ラット PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	10 μ M	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M
5	93	52	15	5
9	96	71	15	0
13	>99	69	14	0
35	89	47	5	0
59	>99	>99	38	7

10

【 0 2 4 6 】

上記の結果から、ラットPAI-1活性を50%阻害する本願化合物の濃度 (IC₅₀) を求めた。結果を下記の表に示す。

【表 8】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
5	2.80
9	2.07
13	2.17
35	3.31
59	1.11

20

【 0 2 4 7 】

試験例4: ヒトPAI-1阻害活性

[方法]

30

濃度が10 μ g/mlになるように一本鎖組換えtPA (以下tPAと略す; American diagnostica, inc.)をBuffer Aで希釈したtPA溶液を96ウェルプレート (Nunc Maxisorp) の各ウェルに100 μ l添加し、4 \times で一晩インキュベートしてtPAを固定した。その後、96ウェルプレートからtPA溶液を吸引した後、Buffer AとBuffer Bで順次洗浄した。

Buffer Bに、DMSOで溶解した本願化合物の溶液 (最終DMSO濃度: 0.2%) と組換えヒトPAI-1 (Molecular Innovations, Inc.) とを最終濃度がそれぞれ0.1~3.0 μ Mと50ng/mlになるように添加して混合し、氷で冷やしながら15分間インキュベートした。この混合溶液を洗浄した96ウェルプレートに100 μ l/wellで添加し、60分間室温でインキュベートした。なお、検量線用スタンダードとして、洗浄した96ウェルプレートに本願化合物を含まないPAI-1溶液 (最終濃度が100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56ng/mlの溶液) を100 μ l/wellで添加し、60分間室温でインキュベートしたものを準備した。

40

インキュベート後、反応混合液を吸引除去し、Wash Bufferにて各ウェルを洗浄した。次に、Buffer Cで3.0 μ g/mlに希釈した抗ヒトPAI-1 モノクローナル抗体 (PROGEN Inc.) を、96ウェルプレートに100 μ l/wellで添加し、1時間室温でインキュベートした。Wash Bufferにて各ウェルを洗浄後、Buffer Dで0.12 μ g/mlに希釈したアルカリフォスファターゼ標識ヤギ抗マウスIgG (H+L) (Jackson ImmnoResearch, Inc.) を100 μ l/wellで添加し、1時間室温でインキュベートした。Wash Bufferにて各ウェルを洗浄後、1.0 mg/mlのp-nitrophenyl Phosphate(SIGMA)溶液を96ウェルプレートに100 μ l/wellで添加し、反応を開始させた。30~60分後に25 μ l の0.5N NaOHを添加して反応を停止し、マルチプレートリーダー (GENios; TECAN G.M.B.H.) を用いて405nmの吸光度を測定した。

50

検量線用スタンダードによって作成された検量線に基づいて、本願化合物で処理したウェルにおけるtPAに結合したPAI-1の量を算出し、本願化合物によるPAI-1活性阻害率を以下の計算式で求めた。

$[\text{PAI-1活性阻害率}(\%)] = [1 - (\text{本願化合物で処理した際にウェル上のtPAに結合したPAI-1の量}) / (\text{本願化合物を含まないPAI-1溶液(最終濃度が50ng/mlの溶液)で処理した際にウェル上のtPAに結合したPAI-1の量})] \times 100$

< Buffer Aの組成 >

0.1 M Tris-HCl

150 mM NaCl

pH 7.7

10

< Buffer Bの組成 >

50 mM sodium phosphate

0.1 M NaCl

1 mM EDTA

pH 6.6

< Buffer Cの組成 >

50 mM sodium phosphate

100 mM NaCl

pH 7.4

< Buffer Dの組成 >

20

0.01 M Tris-HCl

0.25 M NaCl

pH 8.0

< Wash Bufferの組成 >

0.05% Tween 20

0.1% BSA in Buffer A

< p-Nitrophenyl Phosphate溶液の組成 >

1 M Diethanolamine

0.5 mM MgCl₂

p-Nitrophenyl phosphate

30

pH 9.8

【 0 2 4 8 】

[結果]

以下に、ヒトPAI-1活性の阻害率を示す。

【表 9】

化合物番号	ヒト PAI-1 活性の阻害率 (%)		
	本願化合物の濃度		
	3 μM	1 μM	0.3 μM
5	67	23	9
13	41	14	7

40

【 0 2 4 9 】

試験例5: 抗血栓作用 (ラットAVシャントモデル)

7週齢のCrIj:CD(SD)系雄性ラットを用いたAVシャントモデルを作製し、本願化合物を経口投与したときの抗血栓作用を調べた。

[方法]

(1) 被験化合物投与液の調製

被験化合物の必要量を秤量し、0.5% CMC(carboxymethylcellulose)-Na水溶液を少量ず

50

つ加えて懸濁し、メスシリンダーを用いてそれぞれ最終濃度が2mg/ml及び6mg/mlとなるように溶液を調製した(それぞれ、10mg/kg及び30mg/kg投与液である)。1クール分として5ml調製した。

(2) 投与

7週齢のCrIj:CD(SD)系雄性ラットに、vehicle(0.5% CMC-Na水溶液)5ml/kg又は被験化合物投与液5ml/kg(10mg/kg又は30mg/kg)を4日間経口投与した。4日目の投与は、下記灌流開始の約1時間前に実施した。

【0250】

(3) AVシャントモデルの作製及び血栓重量の測定

8cmの7号ポリエチレン製チューブ(ヒビキ社製)内に6.5cmの絹糸(松田医科; 1-0号)を通し、その両端に5号チューブ(1.5cm)を介して3号チューブ(12.5cm)を接続し、シャント用カテーテルを作製した。絹糸を通した接続部には、血液が漏れないようパラフィルムを巻いた。

ラットをペントバルビタール(50mg/kg; 腹腔内)で麻酔した。上記カテーテル内に生理食塩液を満たし、カテーテルの両端を各々右頸動脈及び左頸静脈に挿入して、血液を灌流した。30分後にカテーテルを鉗子ではさんで血流を止め、絹糸を通したチューブ部分を切り出した。絹糸を慎重にチューブから取り出し、液相を濾紙で除いて残った湿重量を測定し、さらに6.5cmの絹糸の重量を引いて血栓重量とした。

【0251】

(4) 統計学的処理方法

各群の血栓重量について、平均値±標準誤差(S.E.)を算出した。vehicle投与群と本願化合物投与群との間の有意差検定には、Dunnettの多重比較を実施した(有意水準5%)。検定には、The SAS System Release 8.2(TS2M0) for Windows(登録商標)(SAS Institute Inc.)及びその連動システムEXSAS Ver. 7.10(株式会社アームシステックス)を用いた。

【0252】

[結果]

以下に結果を示す。

【表10】

被験化合物	投与量 (mg/kg/day)	例数	血栓重量 (mg)
Vehicle (0.5% CMC-Na)	---	5	72.7±2.7
化合物番号 5	10	5	57.5±5.0 *
化合物番号 18	30	5	60.4±3.8 *

* p<0.05

【産業上の利用の可能性】

【0253】

本発明の化合物は、PAI-1阻害作用を有しており、PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。

フロントページの続き

- (72)発明者 武藤 進
東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内
- (72)発明者 板井 昭子
東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特開2006-523196(JP,A)
国際公開第2002/053547(WO,A1)
国際公開第2005/030702(WO,A1)
Synlett, 2003年, 4, pp. 522-526

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA/REGISTRY(STN)