(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4594611号
(P4594611)

(45)発行日　平成22年12月8日(2010.12.8)　(24)登録日　平成22年9月24日(2010.9.24)

(51)Int.Cl.		F I		
C07C 59/66	(2006.01)	C07C	59/66	ZNA
C07C 59/68	(2006.01)	C07C	59/68	
C07C 59/90	(2006.01)	C07C	59/90	
C07C 69/734	(2006.01)	C07C	69/734	Z
C07C 69/738	(2006.01)	C07C	69/738	Z

請求項の数 21　(全 227 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-376833(P2003-376833)
(22)出願日　平成15年11月6日(2003.11.6)
(65)公開番号　特開2005-15461(P2005-15461A)
(43)公開日　平成17年1月20日(2005.1.20)
審査請求日　平成18年10月26日(2006.10.26)
(31)優先権主張番号　特願2002-324632(P2002-324632)
(32)優先日　平成14年11月8日(2002.11.8)
(33)優先権主張国　日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願2003-16889(P2003-16889)
(32)優先日　平成15年1月27日(2003.1.27)
(33)優先権主張国　日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願2003-153986(P2003-153986)
(32)優先日　平成15年5月30日(2003.5.30)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

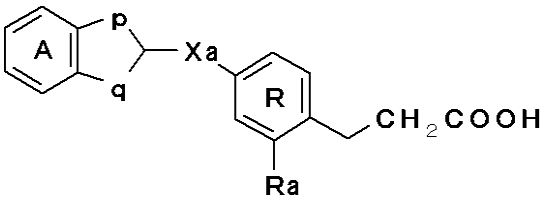
微生物の受託番号　FERM BP　7967

(73)特許権者　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一
(74)代理人　100114041
弁理士　高橋　秀一
(74)代理人　100106323
弁理士　関口　陽
(72)発明者　深津　考司
兵庫県神戸市北区筑紫が丘５丁目８－４
(72)発明者　佐々木　忍
兵庫県西宮市神垣町５－２１－４０９

最終頁に続く

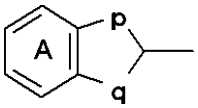
(54)【発明の名称】受容体機能調節剤

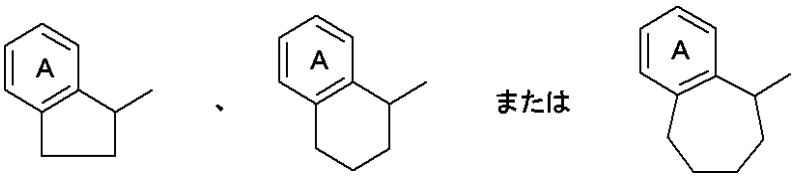
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】

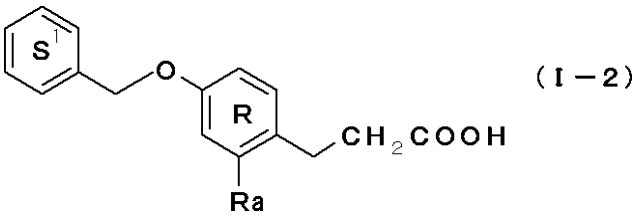


（Ｉ－１）

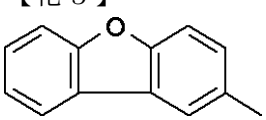
〔式中、
環Ａは、（１）ハロゲン原子、（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、（３）Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、（４）ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよいフェニル基、（５）フェノキシ基、および（６）フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を、
環Ｒは、ハロゲン原子およびＣ$_{1-6}$アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニレン基を、
Ｘａは、酸素原子を、
ｐおよびｑはそれぞれ、結合手またはＣ$_{1-4}$アルキレン基を、
Ｒａは水素原子を示す。〕
で表わされる化合物またはその塩。

【請求項２】
部分構造式
【化２】


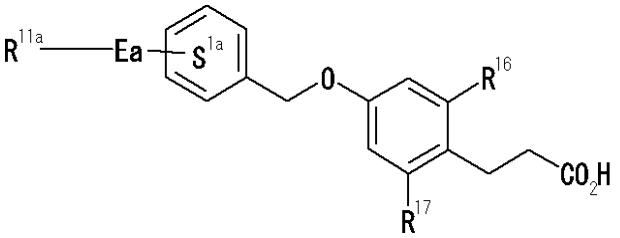
が
【化３】


である、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
式
【化４】


（I－2）

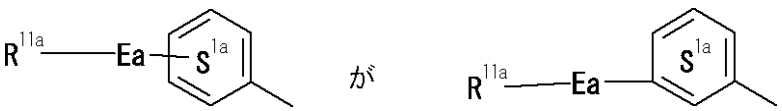
（式中、
環S^1は、$R^{11}-E^2-$（R^{11}は、
(1)ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ホルミル、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル、カルバモイル、モノ－またはジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル、C_{3-8}シクロアルキルおよびピリミジニルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、
(2)インダニル基、または
(3)C_{1-6}アルキルを有していてもよいナフチル基を、
E^2は、結合手、－O－、$-CH_2-$、$-CH_2-O-$、－CO－、－CONH－、$-N(R^2)CH_2-$、$-CH=CH-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2O-$、$-(CH_2)_3O-$、$-C(=CH_2)-$、$-N(R^2)-$、$-N(CH_2-Ph)-$、$-CH_2-N(R^2)-$、$-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-SO_2-CH_2-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-O-CH(CH_3)-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-CH(Ph)-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-CH(Pyr)-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-CH(CH_2-Pyr)-N(R^2)-CH_2-$、$-CH_2-N(Ph)-CH_2-$、$-CH_2-N(CH_2-Ph)-CH_2-$、$-N(CH_2-CH_2-CN)-CH_2-$、$-N(CH_2-CH_2-Imd)-CH_2-$（$R^2$は水素原子または$C_{1-6}$アルキル基を、Phはフェニル基を、Pyrはピロリジニル基を、Imdはイミダゾピリジニル基を示す））を有し、さらにハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキル置換フェニルから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を示すか、あるいは、R^{11}およびE^2と共に
【化５】


を形成し、
環Ｒは、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル基およびＣ１－６アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニレン基を、
Ｒａは、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル基またはＣ１－６アルコキシ基を示す。）
で表わされる化合物またはその塩。
【請求項４】
式
【化６】



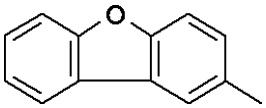
(I-2A)

(式中、
Ｒ１１ａは、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいＣ１－６アルキル、ヒドロキシ－Ｃ１－６アルキル、カルボキシ－Ｃ１－６アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１－６アルキル、ハロゲン化されていてもよいＣ１－６アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ホルミル、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキルチオ、Ｃ１－６アルコキシ－カルボニル、カルバモイル、モノ－またはジ－Ｃ１－６アルキル－カルバモイル、Ｃ３－８シクロアルキルおよびピリミジニルオキシから選ばれる１ないし２個の置換基を有するフェニル基を、
Ｅａは、結合手、酸素原子または－ＣＨ２－を、
環Ｓ１ａは、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を、
Ｒ１６及びＲ１７は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル基、またはＣ１－６アルコキシ基を示す。）
で表される、請求項３記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ１１ａが、ハロゲン化されていてもよいＣ１－６アルキル基、ハロゲン化されていてもよいＣ１－６アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基；Ｅａが結合手、酸素原子または－ＣＨ２－；Ｒ１６及びＲ１７が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子；である、請求項４記載の化合物。
【請求項６】
Ｅａが結合手である、請求項５記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ１６が水素原子、かつＲ１７がフッ素原子である、請求項５記載の化合物。
【請求項８】
部分構造式
【化７】

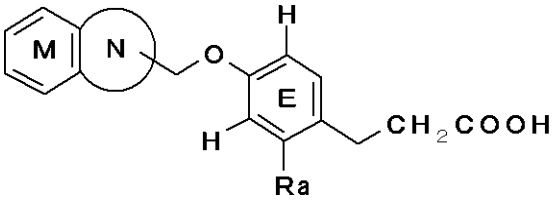


である、請求項４記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ１１ａが、ハロゲン化されていてもよいＣ１－６アルキル基、ハロゲン化されていてもよいＣ１－６アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基；Ｅａが結合手；環Ｓ１ａがさらなる置換基を有しないベンゼン環である、請求項８記載の化合物。

【請求項１０】
Ｒ^{11}が、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ、フェニル、フェノキシおよびベンジルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基；Ｅ^{2}が、結合手、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ＝ＣＨ－；環Ｓ^{1}が、さらにＣ$_{1-6}$アルキル基を有していてもよいベンゼン環であるか、あるいはＲ^{11}およびＥ^{2}と共に
【化８】



を形成してもよく；環Ｒが、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を有していてもよいフェニレン基；Ｒａが水素原子；である、請求項３記載の化合物。
【請求項１１】
式
【化９】

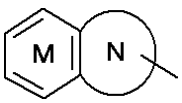


（Ｉ－３）

〔式中、
部分構造式
【化１０】

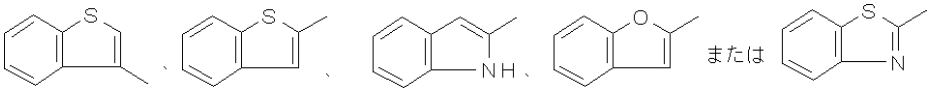


が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、およびＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいベンジルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾフランまたはベンゾチアゾールを、
環Ｅはフェニレン基を、
Ｒａは水素原子を示す。〕
で表わされる化合物またはその塩（ただし、4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）。
【請求項１２】
部分構造式
【化１１】



が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、およびＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいベンジルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化１２】



である、請求項１１記載の化合物。

【請求項１３】

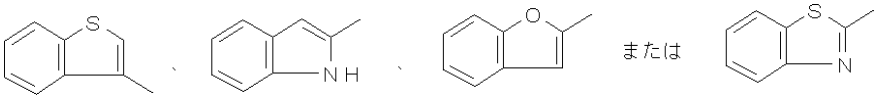
部分構造式

【化１３】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化１４】



である、請求項１１記載の化合物。

【請求項１４】

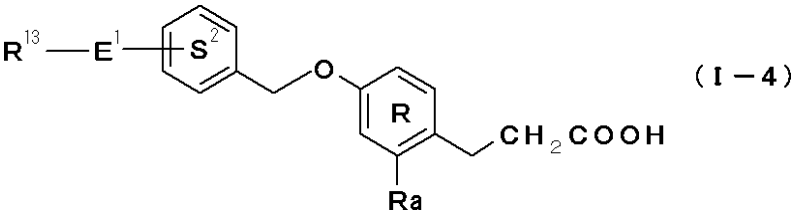
環Ｍが、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基を有していてもよいベンゼン環であり、かつ

環Ｎが、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、およびＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいベンジルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、チオフェン、ピロール、フランまたはチアゾールである、請求項１１記載の化合物またはその塩。

【請求項１５】

式

【化１５】



（Ｉ－４）

（式中、

環Ｓ^{2}はベンゼン環を、

環Ｒはフェニレン基を、

Ｅ^{1}は、－Ｎ（Ｒ^{14}）－ＣＨ$_{2}$－（Ｒ^{14}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）または－Ｓ－ＣＨ$_{2}$－を、

Ｒ^{13}は、

(A)(1)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基およびＣ$_{3-8}$シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいフェニル基、

(2)テトラヒドロナフチル基、および

(3)カルボキシルで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基

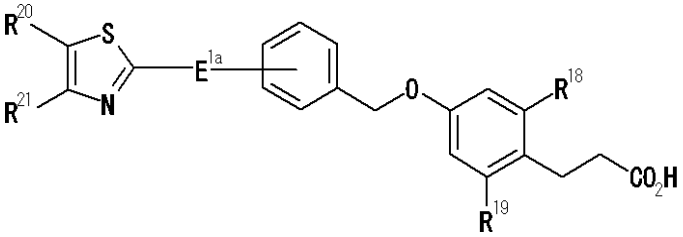
から選ばれる置換基を有するチアゾリル基であるか、あるいは

(B)ジヒドロナフタレン環と縮合したチアゾリル基を、

Ｒａは水素原子、ハロゲン原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す。）

で表わされる化合物またはその塩。

【請求項１６】
R^{13}が、フェニル基およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる置換基を有するチアゾリル基で、かつＲａが水素原子である、請求項１５記載の化合物。
【請求項１７】
R^{13}が、
(A)(1)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基およびC_{3-8}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいフェニル基、
(2)テトラヒドロナフチル基、および
(3)カルボキシルで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基
から選ばれる２－チアゾリル基であるか、あるいは
(B)ジヒドロナフタレン環と縮合した２－チアゾリル基である、
請求項１５記載の化合物。
【請求項１８】
式
【化１６】



(I-4A)

(式中、
E^{1a}は－Ｎ（R^{14}）－CH_2－（R^{14}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）を、
R^{18}は、水素原子、ハロゲン原子またはC_{1-6}アルキル基を、
R^{19}は水素原子を、
R^{20}及びR^{21}は同一または異なって、
(1)水素原子、
(2)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基およびC_{3-8}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいフェニル基、
(3)テトラヒドロナフチル基、または
(4)カルボキシルで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基を示すか
（但し、R^{20}及びR^{21}は、同時に水素原子であることはない)、あるいは
R^{20}及びR^{21}は結合してジヒドロナフタレン環を形成する）
で表される、請求項１５記載の化合物。
【請求項１９】
R^{18}が、水素原子またはハロゲン原子である、請求項１８記載の化合物。
【請求項２０】
請求項１～１９のいずれかに記載の化合物もしくはその塩を含有してなる、ＧＰＲ４０受容体機能調節のための医薬。
【請求項２１】
ＧＰＲ４０受容体機能調節剤の製造のための、請求項１～１９のいずれかに記載の化合物もしくはその塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなるＧＰＲ４０受容体機能調節剤およびＧＰＲ４０受容体機能調節作用を有する新規な化合物に関する。

【背景技術】
【０００２】
ヒト由来のＧＰＲ４０のアミノ酸配列およびそれをコードするＤＮＡが記載されている（特許文献１および非特許文献１）。
芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。
アルカン酸誘導体が知られている（特許文献２）。
インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なイソオキサゾール誘導体が知られている（特許文献３）。
血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用な含窒素５員複素環化合物が知られている（特許文献４）。
血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なアルコキシイミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献５）。
血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシイミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献６）。
レチノイド関連受容体機能調節作用を有し、糖尿病性合併症などの予防・治療に有用な１，３－アゾール誘導体が知られている（特許文献７）。
血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシイミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献８）。
インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキサゾール誘導体が知られている（特許文献９）。
血糖および血中脂質低下作用を有するベンゾフラン誘導体が知られている（特許文献１０）。
脂肪酸がＧＰＲ４０に結合することが報告されている（特許文献１１）。
【０００３】
【特許文献１】ＷＯ２０００／２２１２９
【特許文献２】特開２００２－２６５４５７号
【特許文献３】特開２００２－２１２１７１号
【特許文献４】特開２００１－２２６３５０号
【特許文献５】特開２００１－１９９９７１号
【特許文献６】特開２０００－１９８７７２号
【特許文献７】特開２０００－８００８６号
【特許文献８】特開２０００－３４２６６号
【特許文献９】特開平０９－３２３９８３号
【特許文献１０】特開平０８－３１１０６５号
【特許文献１１】ＷＯ０２／０５７７８３
【非特許文献１】Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．１９９７，Ｏｃｔ ２０；２３９（２）
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
これまでＧＰＲ４０受容体に対する非ペプチド性低分子アゴニストあるいはアンタゴニストは知られていなかった。そこで、優れたＧＲＰ４０受容体機能調節剤の開発が切望されていた。
本発明は、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用なＧＰＲ４０受容体機能調節剤、およびＧＰＲ４０受容体機能調節作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘

導体がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたＧＰＲ４０受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のＧＰＲ４０受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【０００６】

すなわち、本発明は、

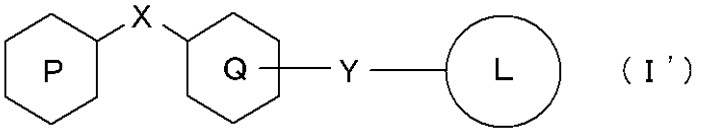
〔１〕芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなるＧＰＲ４０受容体機能調節剤、

〔２〕芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔１〕記載の剤、

〔３〕芳香環を２個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔１〕記載の剤、

〔４〕式

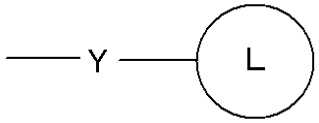
【化１】



（Ｉ’）

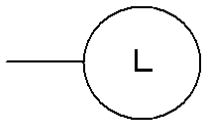
〔式中、環Ｐは置換基を有していてもよい芳香環を、環Ｑは

【化２】



以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、ＸおよびＹはそれぞれスペーサーを、

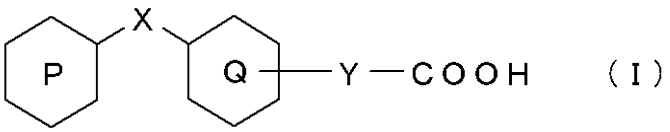
【化３】



はカチオンを放出しうる基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔１〕記載の剤、

〔５〕式

【化４】



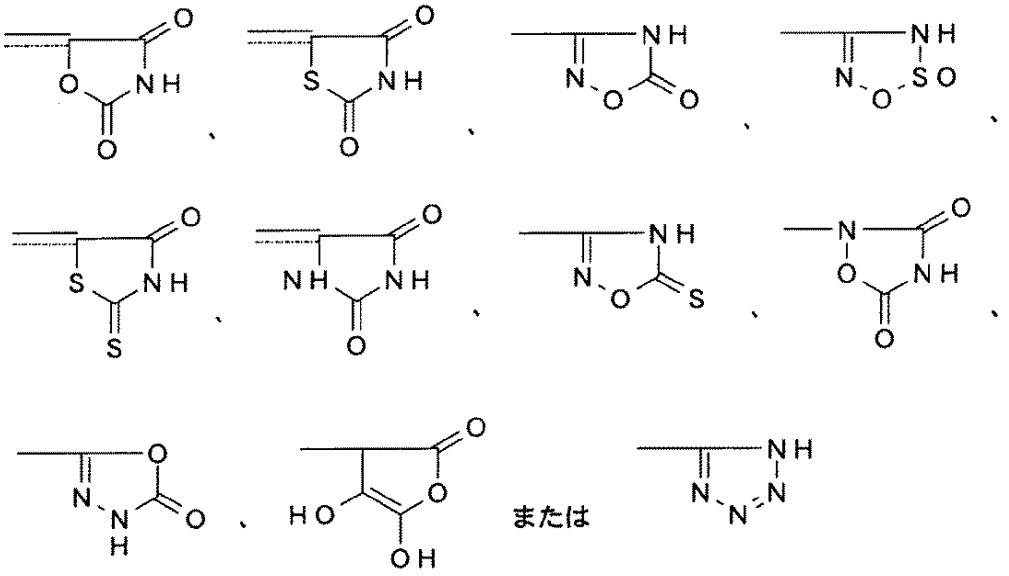
（Ｉ）

〔式中、環Ｐは置換基を有していてもよい芳香環を、環Ｑは－Ｙ－ＣＯＯＨ以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、ＸおよびＹはそれぞれスペーサーを、－Ｙ－ＣＯＯＨは環Ｑ上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、

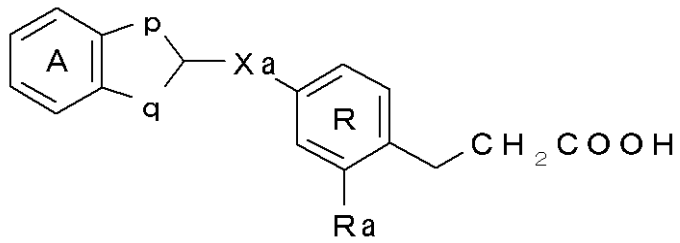
〔６〕カチオンを放出しうる基が（１）カチオンを放出しうる５員の複素環基、（２）カルボキシル基、（３）スルホン酸基、（４）C_{1-4}アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（５）ホスホン酸基、（６）C_{1-4}アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（７）C_{2-7}アルキルスルホニルチオカルバモイル基または（８）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（－ＮＨＳO_2ＣF_3）である上記〔１〕記載の剤、

〔７〕カチオンを放出しうる基が

【化５】

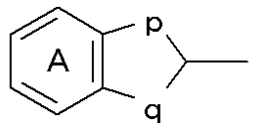


である上記〔１〕記載の剤、
〔８〕インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤である上記〔１〕記載の剤、
〔９〕糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症または癌の予防・治療剤である上記〔１〕記載の剤、
〔１０〕式
【化６】



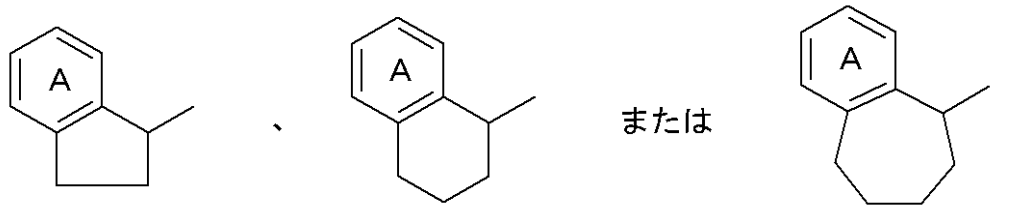
（Ｉ－１）

〔式中、環Ａは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Ｘａはアルキレン基以外のスペーサーを、ｐおよびｑはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数０ないし４の炭素鎖を、Ｒａは水素原子または置換基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩、
〔１１〕上記〔１０〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、
〔１２〕部分構造式
【化７】



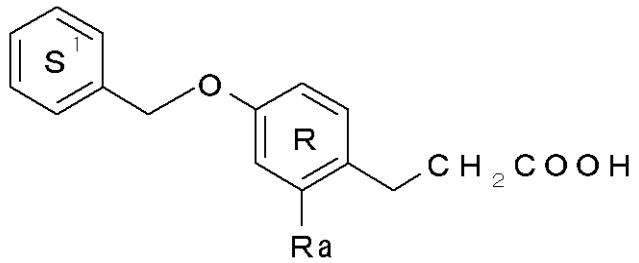
が

【化８】



または

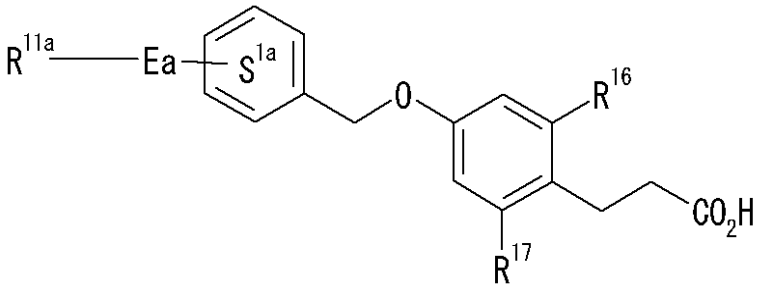
で、
環Ａが有していてもよい置換基が（１）ハロゲン原子、（２）C_{1-6}アルキル基、（３）C_{1-6}アルコキシ基、（４）ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、（５）C_{6-14}アリールオキシ基または（６）C_{7-16}アラルキルオキシ基で、
環Ｒが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC_{1-6}アルキル基で、
Ｒａが水素原子で、
Ｘａで示されるスペーサーが酸素原子である上記〔１０〕記載の化合物、
〔１３〕式
【化９】



（Ｉ－２）

（式中、環S^1はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Ｒａは水素原子または置換基を示す。）で表わされる化合物またはその塩（ただし、(i)２－エトキシ－４－［［２－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸、(ii)２－エトキシ－４－［［３－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸、(iii)２－エトキシ－４－［［４－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸、(iv)４－［［４－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸を除く）、
〔１４〕上記〔１３〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、
〔１５〕ベンゼン環を有する置換基が、式：$R^{11}-E^2-$（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、E^2は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基であり、かつE^2で示されるスペーサーが－（CH_2）m^1-W^1-（CH_2）m^2-　（m^1およびm^2はそれぞれ０ないし３の整数を、W^1は－Ｏ－、－Ｎ（R^2）－、－Ｓ－、－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｎ（R^3）－を、R^2およびR^3はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）である上記〔１３〕記載の化合物、
〔１６〕式

【化１０】



(I-2A)

(式中、R^{11a}は１ないし２個の置換基を有するフェニル基を、Ｅａは結合手、酸素原子、または置換されていてもよいメチレンを、環S^{1a}は置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を、R^{16}及びR^{17}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシ基を示す。)で表される上記〔１３〕記載の化合物、

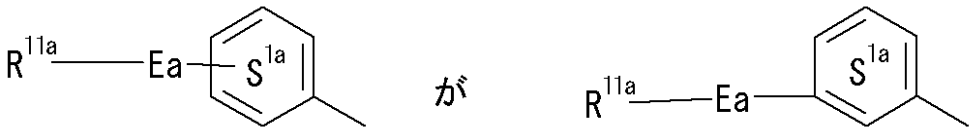
〔１７〕R^{11a}が置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基；Ｅａが結合手、酸素原子、またはメチレン；R^{16}及びR^{17}が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子；である上記〔１６〕記載の化合物、

〔１８〕Ｅａが結合手である上記〔１７〕記載の化合物、

〔１９〕R^{16}が水素原子、かつR^{17}がフッ素原子である上記〔１７〕記載の化合物、

〔２０〕部分構造式

【化１１】



である上記〔１６〕記載の化合物、

〔２１〕R^{11a}が置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基；Ｅａが結合手；環S^{1a}がさらなる置換基を有しないベンゼン環である上記〔２０〕記載の化合物、

〔２２〕ベンゼン環を有する置換基が、式：$R^{11}-E^{2}-$（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、E^{2}は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基であり、環S^{1}はさらにC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよく、R^{11}がE^{2}および環S^{1}と共に環を形成していてもよい上記〔１３〕記載の化合物、

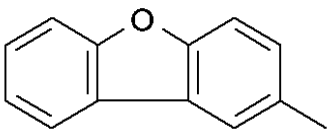
〔２３〕R^{11}がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、C_{6-14}アリール、C_{6-14}アリールオキシおよびC_{7-16}アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、またはインダニル基で、

E^{2}が結合手、－Ｏ－、$-CH_2-O-$、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、$-N(CH_3)CH_2-$、$-S-CH_2-$または－Ｃ＝Ｃ－で、

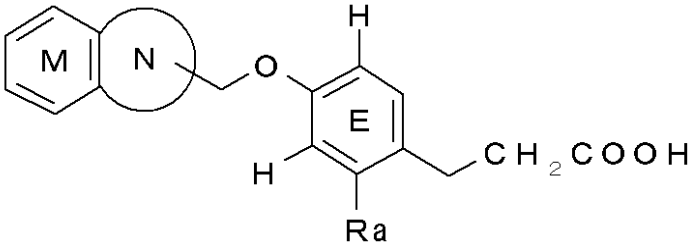
環S^{1}はさらにC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよく、

R^{11}がE^{2}および環S^{1}と共に形成する環が

【化１２】

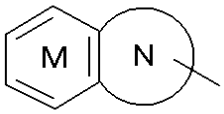


で、
環Ｒが有していてもよい置換基がＣ$_{1-6}$アルキル基で、Ｒａが水素原子である上記〔２２〕記載の化合物、
〔２４〕式
【化１３】

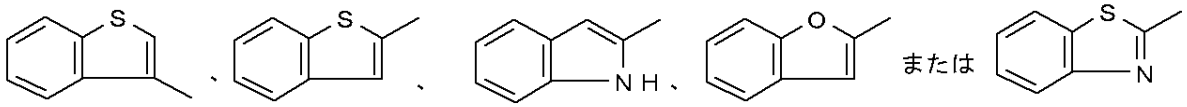


（Ｉ－３）

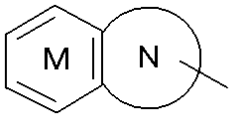
〔式中、環Ｍは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｎは置換基を有していてもよい５員複素環を、環Ｅは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Ｒａは水素原子または置換基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩（ただし、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）、
〔２５〕上記〔２４〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、
〔２６〕部分構造式
【化１４】



が、ハロゲン原子、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニルおよび置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、
【化１５】

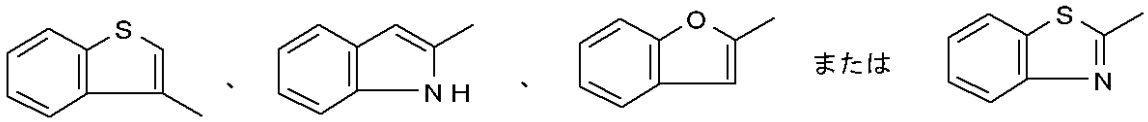


である上記〔２４〕記載の化合物、
〔２７〕部分構造式
【化１６】

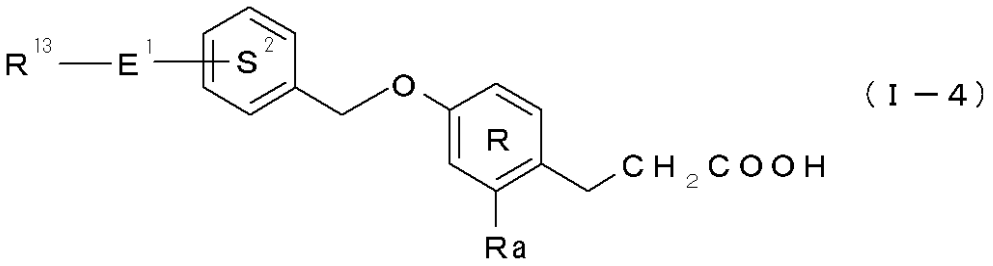


が、ハロゲン原子および置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化１７】

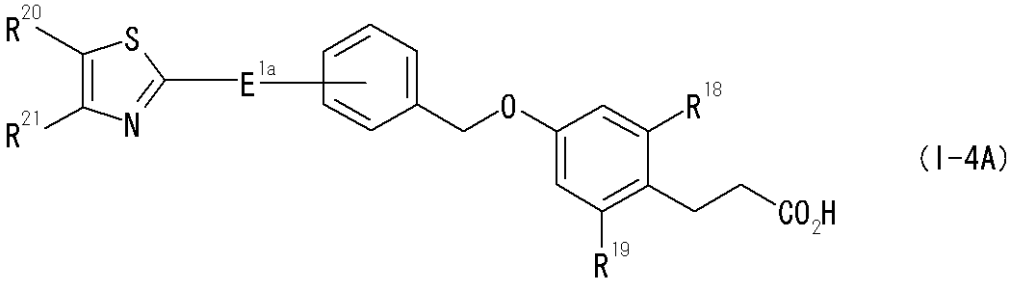


で、
環Ｅが無置換のフェニレン基で、Ｒａが水素原子である上記〔２４〕記載の化合物、
〔２８〕式
【化１８】



（Ｉ－４）

（式中、環Ｓ^{2}は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Ｅ^{1}は結合手またはスペーサーを、Ｒ^{13}は置換基を有していてもよいチアゾリル基を、Ｒａは水素原子または置換基を示す。）で表わされる化合物またはその塩、
〔２９〕上記〔２８〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、
〔３０〕環Ｓ^{2}がベンゼン環で、環Ｒが無置換のフェニレン基で、Ｒ^{13}がC_{6-14}アリールおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基で、Ｅ^{1}が－Ｎ（Ｒ^{14}）－（CH_2）ｍ^{2}－または－Ｓ－（CH_2）ｍ^{2}－（Ｒ^{14}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、ｍ^{2}は０ないし３の整数を示す）で、Ｒａが水素原子である上記〔２８〕記載の化合物、
〔３１〕Ｒ^{13}が置換基を有していてもよい２－チアゾリル基である上記〔２８〕記載の化合物、
〔３２〕式
【化１９】

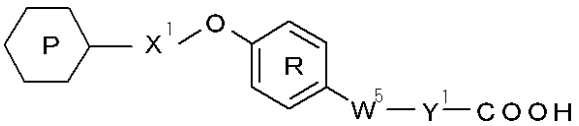


(I-4A)

(式中、E^{1a}は$-N(R^{14})-CH_2-$、$-CH(R^{22})-O-$または$-CH(R^{22})-CH_2-$　(R^{14}およびR^{22}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）を、R^{18}及びR^{19}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシ基を、R^{20}及びR^{21}は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基を示すか、R^{20}及びR^{21}は結合して環を形成する)で表される上記〔２８〕記載の化合物、
〔３３〕E^{1a}が$-N(R^{14})-CH_2-$　(R^{14}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）、R^{18}及びR^{19}が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子である上記〔３２〕記載の化合物、
〔３４〕上記〔１０〕、〔１３〕、〔２４〕または〔２８〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

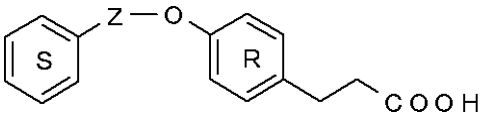
〔３５〕哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とするＧＰＲ４０受容体機能調節方法、
〔３６〕ＧＰＲ４０受容体機能調節剤の製造のための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用、
〔３７〕ＧＰＲ４０もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とするＧＰＲ４０に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法、
〔３８〕ＧＰＲ４０もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とするＧＰＲ４０に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キット、を提供する。

【０００７】
さらに、本発明は、
〔３９〕式
【化２０】



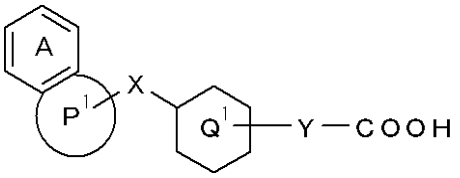
（Ｉａ）

（式中、環Ｐは置換基を有していてもよい芳香環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X^1は結合手または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を、W^5は結合手、－Ｏ－、－Ｎ（R^6）－、－ＣＯ－Ｎ（R^7）－または－Ｓ－を、R^6およびR^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、Y^1は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す。）で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、
〔４０〕式
【化２１】



（Ｉｂ）

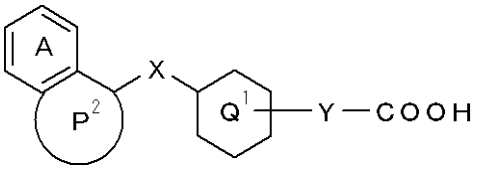
（式中、環Ｓは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Ｚは４個の結合手から形成される鎖を示す。）で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、
〔４１〕式
【化２２】



（II）

〔式中、環Ａは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P^1は置換基を有していてもよい環を、環Q^1は－Ｙ－ＣＯＯＨ以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、ＸおよびＹはそれぞれスペーサーを示し、－Ｙ－ＣＯＯＨは環Q^1上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、
〔４２〕式

【化２３】

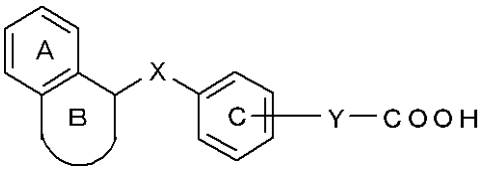


（IIａ）

〔式中、環Ｐ^{2}は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は上記〔３０〕と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔４１〕記載の剤、

〔４３〕式

【化２４】



（IIｂ）

〔式中、環Ａは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｂは置換基を有していてもよい５ないし７員の環を、環Ｃは－Ｙ－ＣＯＯＨ基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、ＸおよびＹはそれぞれスペーサーを示し、－Ｙ－ＣＯＯＨは環Ｃ上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔４１〕記載の剤、

〔４４〕環Ｐが置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい塩基性を持たない芳香族複素環である上記〔４〕、〔５〕または〔３９〕記載の剤、

〔４５〕環Ｐが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔４〕、〔５〕または〔３９〕記載の剤、

〔４６〕環Ｐがメタ位に置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔４〕、〔５〕または〔３９〕記載の剤、

〔４７〕環Ｐの置換基が芳香環を有する置換基である上記〔４〕、〔５〕または〔３９〕記載の剤、

〔４８〕芳香環を有する置換基が、式　Ｒ^{1}－Ｅ－（Ｒ^{1}は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ｅは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基である上記〔４７〕記載の剤、

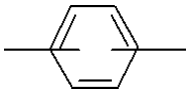
〔４９〕－Ｅ－が結合手、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（Ｒ^{2}）－ＣＨ$_{2}$－（Ｒ^{2}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、－Ｓ－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ＝ＣＨ－である上記〔４８〕記載の剤、

〔５０〕－Ｅ－が結合手、－Ｏ－または－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－である上記〔４８〕記載の剤、

〔５１〕Ｒ^{1}が(i)ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-14}$アリール、Ｃ$_{6-14}$アリールオキシおよびＣ$_{7-16}$アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または(ii)ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-14}$アリールおよびＣ$_{6-14}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含む５ないし１４員の複素環基で、Ｅが結合手または－（ＣＨ$_{2}$）ｍ^{1}－Ｗ^{1}－（ＣＨ$_{2}$）ｍ^{2}－（ｍ^{1}およびｍ^{2}はそれぞれ０ないし３の整数を、Ｗ^{1}は－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{2}）－、－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{3}）－を、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）で表わされるスペーサーである上記〔４８〕記載の剤、

〔５２〕環Ｑが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔５〕記載の剤、
〔５３〕Ｘで示されるスペーサーが
(i)－Ｘ^{1}－Ｗ^{2}－Ｘ^{2}－（Ｘ^{1}およびＸ^{2}はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｗ^{2}は－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{5}）－または－Ｓ－を、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、または
(ii)－Ｗ^{3}－Ｘ^{3}－Ｗ^{4}－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｗ^{3}およびＷ^{4}はそれぞれ－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{5}）－または－Ｓ－を、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔５４〕Ｘで示されるスペーサーが－Ｘ^{1}－Ｏ－Ｘ^{2}－（Ｘ^{1}およびＸ^{2}はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔５５〕Ｘで示されるスペーサーが－Ｘ^{1}－Ｏ－（Ｘ^{1}は結合手または置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔５６〕Ｘ^{1}が(i)結合手または(ii)Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{6-14}$アリールから選ばれる置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基である上記〔５５〕記載の剤、
〔５７〕Ｘで示されるスペーサーが
(i)結合手、
(ii)－Ｘ^{1}－Ｏ－（Ｘ^{1}は結合手または置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）、
(iii)－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｘ^{3}－Ｏ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｒ^{4}はＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、
(iv)－Ｓ－Ｘ^{3}－Ｏ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）、
(v)－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｘ^{3}－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｒ^{4}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、
(vi)－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{5}）－（Ｒ^{5}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、
(vii)－Ｘ^{3}－Ｓ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）、または
(viii)－Ｓ－Ｘ^{3}－Ｓ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔５８〕Ｙが－Ｗ^{5}－Ｙ^{1}－（Ｙ^{1}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｗ^{5}は結合手、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7}）－または－Ｓ－を、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔５９〕Ｙが置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔６０〕Ｙが置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔６１〕Ｙが－Ｏ－Ｙ^{1}－（Ｙ^{1}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）である上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔６２〕－Ｙ－ＣＯＯＨが環Ｑ、環Ｑ^{1}または環Ｃのパラ位に置換している上記〔４〕、〔５〕、〔４１〕、〔４２〕または〔４３〕記載の剤、
〔６３〕Ｚが
（１）－Ｃ（Ｒ^{8}）（Ｒ^{8}’）－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{8}’’）－（Ｒ^{8}、Ｒ^{8}’およびＲ^{8}’’はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）および－Ｓ－から選ばれる４つの基から形成される鎖、または
（２）

【化２５】



と、－Ｃ（Ｒ^{8}）（Ｒ$^{8'}$）－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ$^{8''}$）－（Ｒ^{8}、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{8''}$はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）および－Ｓ－から選ばれる２つの基から形成される鎖である上記〔４０〕記載の剤、

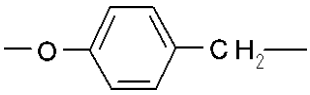
〔６４〕Ｚが

（１）－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－、

（２）－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－、

（３）

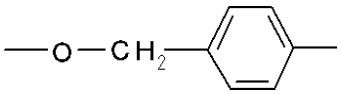
【化２６】



、または

（４）

【化２７】

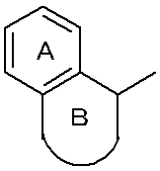


である上記〔４０〕記載の剤、

〔６５〕Ｂ環が置換基を有していてもよく、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１ないし３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５ないし７員の環を示す上記〔４３〕記載の剤、

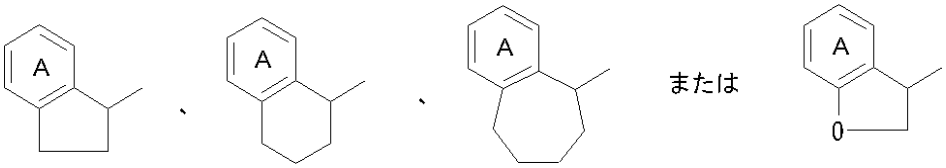
〔６６〕部分構造式

【化２８】



が

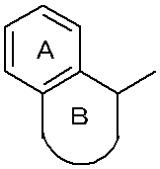
【化２９】



である上記〔４３〕記載の剤、

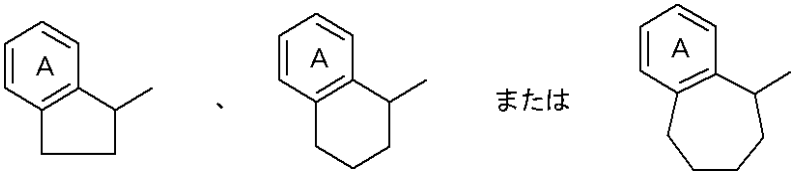
〔６７〕部分構造式

【化３０】



が

【化３１】

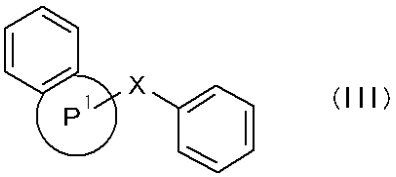


である上記〔４３〕記載の剤、

〔６８〕Ｘで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、－Ｏ－または－Ｓ－で、Ｙで示されるスペーサーが置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキレン基、－Ｎ（$Ｒ^{6}$）－$Ｙ^{1}$－（$Ｒ^{6}$は水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を、$Ｙ^{1}$は置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキレン基を示す）、－Ｏ－$Ｙ^{1}$－（$Ｙ^{1}$は置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキレン基を示す）または－Ｓ－$Ｙ^{1}$－（$Ｙ^{1}$は置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキレン基を示す）である上記〔４３〕記載の剤、

〔６９〕式

【化３２】

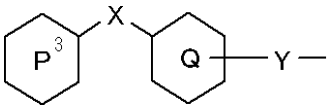


(III)

〔式中、Ｘはスペーサーを、環$Ｐ^{1}$は置換基を有していてもよい環を示す。〕で表わされる骨格を有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記［１］記載の剤、

〔７０〕式

【化３３】

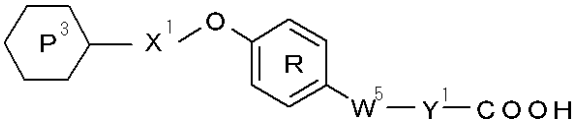


(IV)

〔式中、環$Ｐ^{3}$はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Ｑは－Ｙ－ＣＯＯＨ以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、ＸおよびＹはそれぞれスペーサーを、－Ｙ－ＣＯＯＨは環Ｑ上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、(i)２－エトキシ－４－［［２－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸、(ii)２－エトキシ－４－［［３－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸、(iii)２－エトキシ－４－［［４－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸、(iv)４－［［４－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸を除く）を含有する上記〔２〕記載の剤、

〔７１〕式

【化３４】



（ＩＶａ）

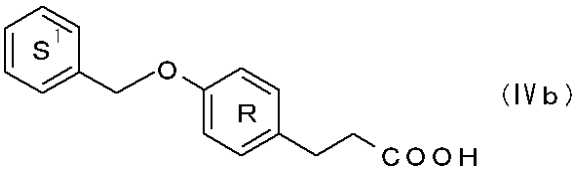
（式中、環Ｐ^{3}はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Ｘ^{1}は結合手または置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｗ^{5}は結合手、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7}）－または－Ｓ－を、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を、Ｙ^{1}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す。）で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、

〔７２〕Ｘ^{1}が置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基で、Ｗ^{5}が結合手で、Ｙ^{1}が置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基である上記〔７１〕記載の剤、

〔７３〕Ｘ^{1}が置換基を有していてもよいメチレン基で、Ｗ^{5}が結合手で、Ｙ^{1}が置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔７１〕記載の剤、

〔７４〕式

【化３５】



（ＩＶｂ）

（式中、環Ｓ^{1}はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。）で表わされる上記〔７０〕記載の剤、

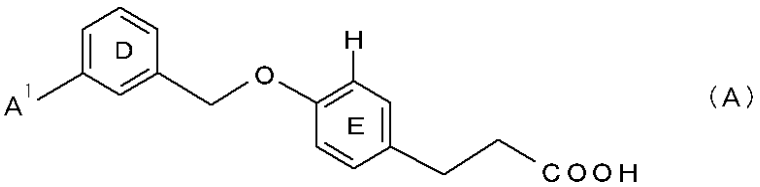
〔７５〕ベンゼン環を有する置換基が、式：Ｒ^{11}－Ｅ^{2}－（Ｒ^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、Ｅ^{2}は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基である上記〔７０〕～〔７４〕記載の剤、

〔７６〕－Ｅ^{2}－が結合手、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－Ｓ－ＣＨ$_{2}$－または－Ｃ＝Ｃ－、好ましくは結合手、－Ｏ－または－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－である上記〔７５〕記載の剤、

〔７７〕Ｒ^{11}がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-14}$アリール、Ｃ$_{6-14}$アリールオキシおよびＣ$_{7-16}$アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である上記〔７５〕記載の剤、

〔７８〕式

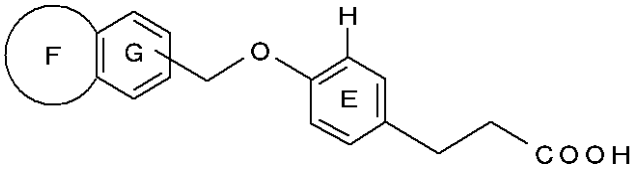
【化３６】



（Ａ）

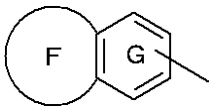
〔式中、Ａ^{1}は置換基（ただし、水素原子および塩素原子を除く）を、環ＤはＡ^{1}以外にさらに置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）を有していてもよいベンゼン環を、環Ｅは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、２－エトキシ－４－［［３－［（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）メトキシ］フェニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸を除く）を含有する上記〔２〕記載の剤、

〔７９〕Ａ[1]が臭素原子である上記〔７８〕記載の剤、
〔８０〕式
【化３７】

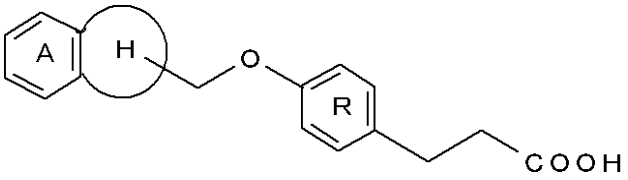


（Ｂ）

〔式中、環Ｆは置換基を有していてもよい環を、環Ｇは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｅは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。ただし、部分構造式
【化３８】

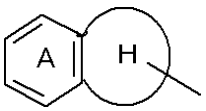


は無置換のナフチル基、無置換の１Ｈ－インダゾリル基および置換基を有していてもよいキノリル基でない。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、
〔８１〕式
【化３９】

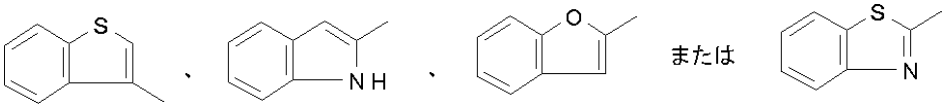


（Ｃ）

〔式中、環Ａは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Ｈは置換基を有していてもよい５員環を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、3,5-ジブロモ-4-[(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）を含有する上記〔２〕記載の剤、
〔８２〕部分構造式
【化４０】

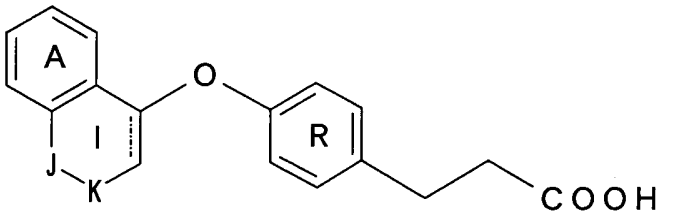


が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、
【化４１】



である上記〔８１〕記載の剤、
〔８３〕式

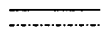
【化４２】



(D)

〔式中、環Ａは置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ｊは－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－または－ＮＲ^{12}－（Ｒ^{12}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）を、Ｋは結合手またはＣ$_{1-3}$アルキレン基を、

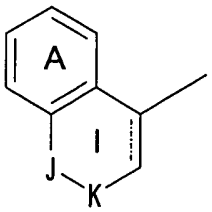
【化４３】



は単結合または二重結合を、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を示し、環Ｉは置換基を有していてもよい。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔２〕記載の剤、

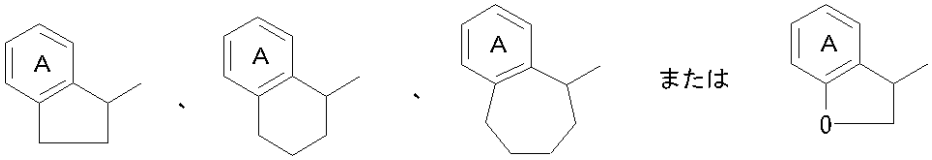
〔８４〕部分構造式

【化４４】



が

【化４５】



で、環Ａの置換基が(i)ハロゲン原子、(ii)Ｃ$_{1-6}$アルキル基、(iii)Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、(iv)ハロゲン原子およびＣ$_{1-6}$アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいＣ$_{6-14}$アリール基、(v)Ｃ$_{6-14}$アリールオキシ基または(vi)Ｃ$_{7-15}$アラルキルオキシ基で、環Ｒの置換基がハロゲン原子である上記〔８３〕記載の剤、および

〔８５〕上記〔１０〕、〔１３〕、〔２４〕または〔２８〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔１〕記載の剤を提供する。

【発明の効果】

【０００８】

本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れたＧＰＲ４０受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

さらに、本発明の化合物またはそのプロドラッグをサロゲートリガンドとして用いることにより、ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストを効率良くスクリーニングすることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

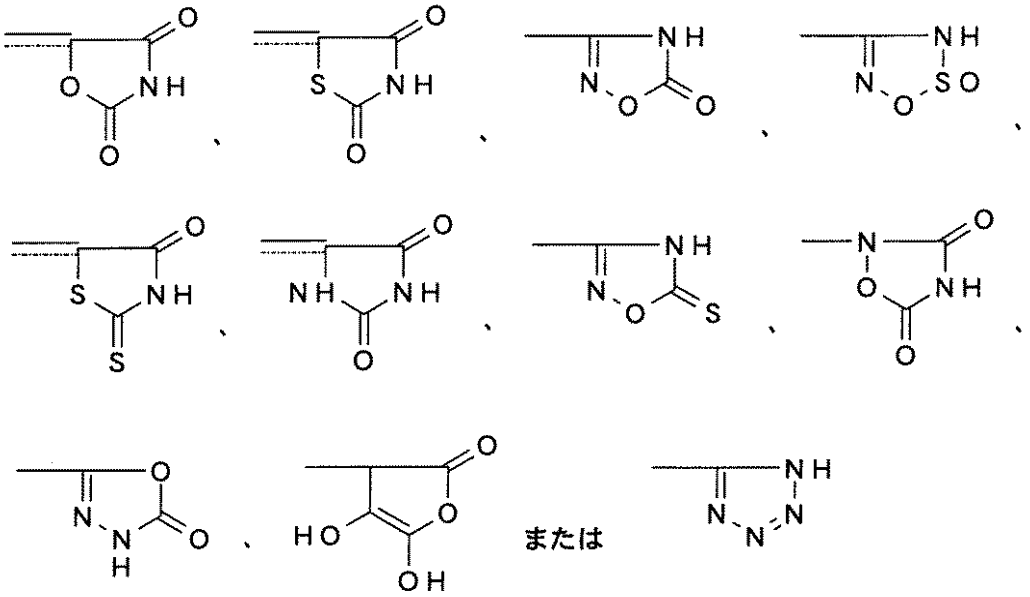
【０００９】
本発明で用いられる化合物は、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物であり、好ましくは芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体であり、さらに好ましくは芳香環を２個以上含有するカルボン酸またはその誘導体であり、具体的には上記した化合物（Ｉ'）、化合物（Ｉ）、化合物（Ｉ－１）、化合物（Ｉ－２）、化合物（Ｉ－２Ａ）、化合物（Ｉ－３）、化合物（Ｉ－４）、化合物（Ｉ－４Ａ）、化合物（Ｉａ）、化合物（Ｉｂ）、化合物（II）、化合物（IIａ）、化合物（IIｂ）、化合物（III）、化合物（IV）、化合物（IVａ）、化合物（IVｂ）、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）、化合物（Ｃ）、化合物（Ｄ）である。化合物（Ｉ－１）、化合物（Ｉ－２）、化合物（Ｉ－２Ａ）、化合物（Ｉ－３）、化合物（Ｉ－４）、化合物（Ｉ－４Ａ）は新規化合物である。

【００１０】
本願明細書中、芳香環とは、芳香族炭化水素環および芳香族複素環を示す。
芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数６ないし１４の炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。
芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（単環、２環又は３環式）、好ましくは５ないし１０員、より好ましくは５または６員の芳香族複素環が用いられる。上記「５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ［ｂ］チオフェン、ベンゾ［ｂ］フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、１Ｈ－インダゾール、プリン、４Ｈ－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が１ないし複数個（好ましくは１又は２個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、ベンゾ［ｂ］フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が１ないし複数個（好ましくは１又は２個）の塩基性を持たない芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

【００１１】
本願明細書中、カチオンを放出しうる基は、化学的に（例えば、酸化、還元あるいは加水分解などの化学反応など）または生物学的に、すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素による酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、カチオンを放出しうる基またはそれに変じ得る基であってもよい。
カチオンを放出しうる基としては、例えば、（１）カチオンを放出しうる５員の複素環基、（２）カルボキシル基、（３）スルホン酸基、（４）C_{1-4}アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（５）ホスホン酸基、（６）C_{1-4}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert－ブチルなど）でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（７）C_{2-7}アルキルスルホニルチオカルバモイル基（例、メチルスルホニルチオカルバモイル，エチルスルホニルチオカルバモイル等）または（８）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（－ＮＨＳO_2ＣF_3）等が用いられる。

【００１２】
上記カチオンを放出しうる５員の複素環基としては、Ｎ、Ｏ、Ｓから選ばれた１ないし４個を環構成原子とする５員の複素環基などが用いられ、例えば、

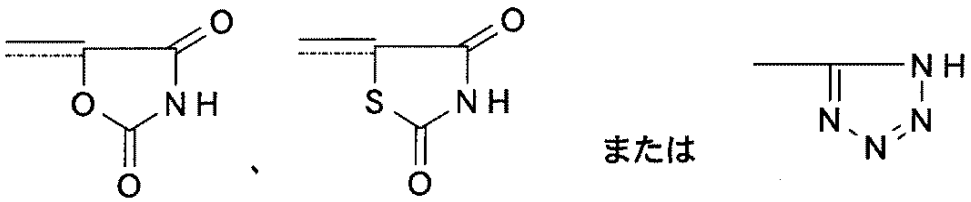
【化４６】



などが挙げられる。

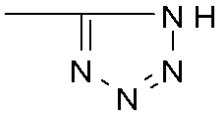
これらのなかでも、

【化４７】



が好ましく、特に

【化４８】



が好ましい。

【００１３】

カチオンを放出しうる基は、特に好ましくはカルボキシル基である。

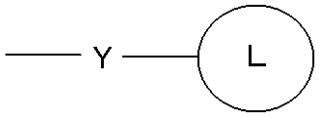
【００１４】

化合物（I'）、（I）および（Ｉａ）において、環Ｐは置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Ｐで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、ベンゾ［ｂ］フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

化合物（I'）、（I）および（IV）において、環Ｑは、

【化４９】



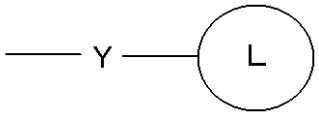
または－Ｙ－ＣＯＯＨ以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Ｑで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、ベンゾ［ｂ］フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

【００１５】

前記環Ｐが有していてもよい置換基、および前記環Ｑが

【化５０】



または－Ｙ－ＣＯＯＨ以外にさらに有していてもよい置換基としては、例えば、オキソ；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）；C_{1-3}アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）；ニトロ；シアノ；エステル化されていてもよいカルボキシル；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル；置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルケニル；置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルキニル；置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ；ヒドロキシ；メルカプト；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキルチオ；ホルミル；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニル；置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル－カルボニル；低級（C_{1-6}）アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）；低級（C_{1-6}）アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）；ホルミルアミノ；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニルアミノ；置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル－カルボニルアミノ；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニルアミノ；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキルスルホニルアミノ；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニルオキシ；置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニルオキシ；置換されていてもよいモノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイルオキシ；置換されていてもよいジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイルオキシ；スルホ；スルファモイル；スルフィナモイル；スルフェナモイル；置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環カルボニル；後述する式：R^1－Ｅ－で表わされる置換基の具体例である置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ、置換されていてもよいC_{6-14}アリールチオ、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルチオ、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル－カルボニル、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ、置換されていてもよいモノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルフィニル、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ、置換されていてもよい芳香族複素環オキシ、置換されていてもよいC_{6-14}アリール、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル、および置換されていてもよいC_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル；置換されていてもよい複素環基；チオカルバモイル；置換されていてもよいカル

バモイル基；および置換されていてもよいアミノから選ばれる置換基；およびこれらの置換基が２個以上（例、２～３個）結合した基；などから選ばれる置換基（以下、置換基Ａ群と略記する）が用いられる。環Ｐは上記した置換基を、置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【００１６】

置換基Ａ群の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えばカルボキシル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C_{6-14}アリールオキシ－カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、C_{7-16}アラルキルオキシ－カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル」の「低級（C_{1-6}）アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルケニル」の「低級（C_{2-6}）アルケニル」としては、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、２－ブテン－１－イル、４－ペンテン－１－イル、５－ヘキセン－１－イルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルキニル」の「低級（C_{2-6}）アルキニル」としては、例えば２－ブチン－１－イル、４－ペンチン－１－イル、５－ヘキシン－１－イルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ」の「低級（C_{1-6}）アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキルチオ」の「低級（C_{1-6}）アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

【００１７】

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニル」の「低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニル」としては、例えばアセチル、プロピオニル、ピバロイルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニルアミノ」の「低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニルアミノ」としては、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニルアミノ」の「低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニルアミノ」としては、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキルスルホニルアミノ」の「低級（C_{1-6}）アルキルスルホニルアミノ」としては、例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニルオキシ」の「低級（C_{1-6}）アルキル－カルボニルオキシ」としては、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニルオキシ」の「低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニルオキシ」としては、例えばメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいモノ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイルオキシ」の「モノ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイルオキシ」としては、例えばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいジ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイルオキシ」の「ジ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイルオキシ」としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

【００１８】

これら「低級アルキル基」、「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「低級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキル－カルボニル」、「低級アルキル－カルボニルアミノ」、「低級アルコキシ－カルボニルアミノ」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「低級アルキル－カルボニルオキシ」、「低級アルコキシ－カルボニルオキシ」、「モノ－低級アルキル－カルバモイルオキシ」および「ジ－低級アルキル－カルバモイルオキシ」は、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）；ヒドロキシ；アミノ；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等）（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、モノ－又はジ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、モノ－又はジ－Ｃ$_{6-14}$アリールアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、低級（Ｃ$_{1-6}$）アルコキシ、低級（Ｃ$_{1-6}$）アルコキシ－カルボニル、低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルチオ、低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルスルフィニル、低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイル、ジ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイル、モノ－又はジ－Ｃ$_{6-14}$アリール－カルバモイルなどで置換されていてもよい）；モノ－又はジ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ；モノ－又はジ－Ｃ$_{6-14}$アリールアミノ；Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい低級（Ｃ$_{1-6}$）アルコキシ；低級（Ｃ$_{1-6}$）アルコキシ－カルボニル；低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルチオ；低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルスルフィニル；低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキルスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジ－低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；モノ－又はジ－Ｃ$_{6-14}$アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－又はジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）；カルボキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；などから選ばれる１ないし５個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい。

【００１９】

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル」の「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル－カルボニル」の「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－カルボニル」としては、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル－カルボニルアミノ」の「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－カルボニルアミノ」としては、例えばシクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環カルボニル」の「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環カルボニル」としては例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン－１－イルカルボニル、ピロリジン－１－イルカルボニルなどが用いられる。

【００２０】

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールオキシ」の「Ｃ$_{6-14}$アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルオキシ」の「Ｃ$_{7-16}$アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールチオ」の「Ｃ$_{6-14}$アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、１－ナフチルチオ、２－ナフチルチオなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルチオ」の「Ｃ$_{7-16}$アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

【００２１】

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール－カルボニル」の「Ｃ$_{6-14}$アリール－カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキル－カルボニル」の「Ｃ$_{7-16}$アラルキル－カルボニル」としては、例えば、フェニルアセチル、３－フェニルプロピオニルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール－カルボニルアミノ」の「Ｃ$_{6-14}$アリール－カルボニルアミノ」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール－カルボニルオキシ」の「Ｃ$_{6-14}$アリール－カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいモノ－又はジ－Ｃ$_{6-14}$アリール－カルバモイルオキシ」の「モノ－又はジ－Ｃ$_{6-14}$アリール－カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルホニル」の「Ｃ$_{6-14}$アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルフィニル」の「Ｃ$_{6-14}$アリールスルフィニル」としては、例えば、フェニルスルフィニル、１－ナフチルスルフィニル、２－ナフチルスルフィニルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルホニルアミノ」の「Ｃ$_{6-14}$アリールスルホニルアミノ」としては、例えば、フェニルスルホニルアミノなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい芳香族複素環オキシ」の「芳香族複素環オキシ」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１０員芳香族複素環－オキシ、具体的にはピラジニルオキシなどが用いられる。

【００２２】

これら「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル」、「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－カルボニル」、「Ｃ

$_{3-8}$シクロアルキル－カルボニルアミノ」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環カルボニル」、「C_{6-14}アリールオキシ」、「C_{7-16}アラルキルオキシ」、「C_{6-14}アリールチオ」、「C_{7-16}アラルキルチオ」、「C_{6-14}アリール－カルボニル」、「C_{7-16}アラルキル－カルボニル」、「C_{6-14}アリール－カルボニルアミノ」、「C_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」、「モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」、「C_{6-14}アリールスルホニル」、「C_{6-14}アリールスルフィニル」、「C_{6-14}アリールスルホニルアミノ」および「芳香族複素環オキシ」は、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）；ヒドロキシ；アミノ；上記した置換されていてもよい低級アルキル；上記した置換されていてもよい低級アルケニル；上記した置換されていてもよい低級アルキニル；C_{6-14}アリール（該C_{6-14}アリールはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル、モノ－又はジ－低級（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ－又はジ－C_{6-14}アリールアミノ、C_{3-8}シクロアルキル、低級（C_{1-6}）アルコキシ、低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニル、低級（C_{1-6}）アルキルチオ、低級（C_{1-6}）アルキルスルフィニル、低級（C_{1-6}）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイルなどで置換されていてもよい）；C_{6-14}アリールオキシ（該C_{6-14}アリールオキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル、モノ－又はジ－低級（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ－又はジ－C_{6-14}アリールアミノ、C_{3-8}シクロアルキル、低級（C_{1-6}）アルコキシ、低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニル、低級（C_{1-6}）アルキルチオ、低級（C_{1-6}）アルキルスルフィニル、低級（C_{1-6}）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイルなどで置換されていてもよい）；C_{7-16}アラルキルオキシ（該C_{7-16}アラルキルオキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル、モノ－又はジ－低級（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ－又はジ－C_{6-14}アリールアミノ、C_{3-8}シクロアルキル、低級（C_{1-6}）アルコキシ、低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニル、低級（C_{1-6}）アルキルチオ、低級（C_{1-6}）アルキルスルフィニル、低級（C_{1-6}）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイルなどで置換されていてもよい）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等）（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、モノ－又はジ－低級（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ－又はジ－C_{6-14}アリールアミノ、C_{3-8}シクロアルキル、低級（C_{1-6}）アルコキシ、低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニル、低級（C_{1-6}）アルキルチオ、低級（C_{1-6}）アルキルスルフィニル、低級（C_{1-6}）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル、モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイルなどで置換されていてもよい）；モノ－又はジ－低級（C_{1-6}）アルキルアミノ；モノ－又はジ－C_{6-14}アリールアミノ；C_{3-8}シクロアルキル；上記した置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルコキシ；低級（C_{1-6}）アルコキシ－カルボニル；低級（C_{1-6}）アルキルチオ；低級（C_{1-6}）アルキルスルフィニル；低級（C_{1-6}）アルキルスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノ－低級（C

$_{1-6}$）アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－又はジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）などから選ばれる１ないし５個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい。

【００２３】

置換基Ａ群の「置換されていてもよいC_{6-14}アリール」の「C_{6-14}アリール」としては、例えばフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－アンスリルなどが用いられる。該C_{6-14}アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC_{6-14}アリールとしては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル」の「C_{7-16}アラルキル」としては、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、２，２－ジフェニルエチル、３－フェニルプロピル、４－フェニルブチル、５－フェニルペンチル、２－ビフェニリルメチル、３－ビフェニリルメチル、４－ビフェニリルメチル）などが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいC_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル」の「C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル」としては、例えばスチリルなどが用いられる。

これら「C_{6-14}アリール」、「C_{7-16}アラルキル」および「C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル」は、例えばハロゲン原子；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；上記した置換されていてもよい低級アルキル；上記した置換されていてもよい低級アルケニル；上記した置換されていてもよい低級アルキニル；上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル；上記した置換されていてもよい低級アルコキシ；上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ；上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル；上記した置換されていてもよい低級アルキルスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル；ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル；モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－又はジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）；などから選ばれる１ないし５個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい。

【００２４】

置換基Ａ群の「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（単環、２環又は３環式）複素環基、好ましくは（ｉ）５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）芳香族複素環基、（ｉｉ）５ないし１０員非芳香族複素環基又は（ｉｉｉ）７ないし１０員複素架橋環から任意の１個の水素原子を除いてできる１価の基などが用いられ、なかでも５員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、２－チエニル、３－チエニル）、フリル（例、２－フリル、３－フリル）、ピリジル（例、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、オキサゾリル（例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル）、キノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（例、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニ

ル（例、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル）、ピロリル（例、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、ピリダジニル（例、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、３－イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、３－イソオキサゾリル）、インドリル（例、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル）、２－ベンゾチアゾリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、（例、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（例、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル）などの芳香族複素環基；例えばピロリジニル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、２－オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、１－イミダゾリニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、ピペラジニル（例、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

該複素環基は、例えばハロゲン原子；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；上記した置換されていてもよい低級アルキル；上記した置換されていてもよい低級アルケニル；上記した置換されていてもよい低級アルキニル；上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル；上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリール；上記した置換されていてもよい低級アルコキシ；上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ；上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリールチオ；上記した置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルチオ；上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル；上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルフィニル；上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル；上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル；ジ－低級（C_{1-6}）アルキル－カルバモイル；モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－又はジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）；などから選ばれる１ないし５個の置換基を置換可能な位置に有していてもよい。

【００２５】

置換基Ａ群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリール、上記した置換されていてもよい複素環基、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル；モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；C_{1-6}アルキル（C_{1-6}アルコキシ）－カルバモイル（例、メチル（メトキシ）カルバモイル、エチル（メトキシ）カルバモイル）；モノ－又はジ－C_{6-14}アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－又はジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）などが用いられる。また、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、５ないし７員の環状カルバモイル（例、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル）なども用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル、上記した置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノが用いられる。

【００２６】

環Ｐの置換基としては、芳香環を有する置換基が好ましい。具体的には、式：　Ｒ^{1}－Ｅ－（Ｒ^{1}は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ｅは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基などが用いられる。

Ｒ^{1}で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「芳香環基」としては、芳香族炭化水素環基および芳香族複素環基が用いられる。

芳香族炭化水素環基としては、フェニル基、ナフチル基などのＣ$_{6-14}$アリール基が用いられ、なかでもフェニル基が好ましく用いられる。

芳香族複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（単環、２環又は３環式）芳香族複素環基、好ましくは（ｉ）５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）芳香族複素環基、又は（ｉｉ）７ないし１０員芳香族複素架橋環から任意の１個の水素原子を除いてできる１価の基等が挙げられ、なかでも単環式芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル（例、２－チエニル、３－チエニル）、フリル（例、２－フリル、３－フリル）、ピリジル（例、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、オキサゾリル（例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル）、キノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（例、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル）、ピロリル（例、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、ピリダジニル（例、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、３－イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、３－イソオキサゾリル）、インドリル（例、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル）、２－ベンゾチアゾリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、（例、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（例、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル）などが用いられる。

【００２７】

Ｒ^{1}で示される「芳香環基」の「置換基」としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

Ｒ^{1}としては、(i)ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、前記置換基Ａ群において例示した置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル［好ましくは、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル］、前記置換基Ａ群において例示した置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ［好ましくは、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ］、Ｃ$_{6-14}$アリール、Ｃ$_{6-14}$アリールオキシおよびＣ$_{7-16}$アラルキルオキシ、ホルミル、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル、カルバモイル、モノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルバモイル、ジ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルバモイルおよびＣ$_{3-8}$シクロアルキルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基（好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-14}$アリール、Ｃ$_{6-14}$アリールオキシおよびＣ$_{7-16}$アラルキルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基）または(ii)ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-}$

$_{14}$アリールおよびC$_{6-14}$アリール－C$_{2-6}$アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含む５ないし１４員の芳香族複素環基（例えば、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、オキサゾリル（例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル）など）が好ましい。

【００２８】

Ｅで示されるスペーサーとしては、置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－で置換されていてもよい基が用いられる。アルキレン基またはアルケニレン基の中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－に置換される位置は、アルキレン基またはアルケニレン基の末端または鎖中の何れであってもよい。

Ｅで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えばC$_{1-13}$アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）が用いられ、なかでもC$_{1-6}$アルキレン基が好ましい。

Ｅで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルケニレン基」の「アルケニレン基」としては、例えばC$_{2-13}$アルケニレン基（例、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、２－ブテン－１－イレン、４－ペンテン－１－イレン、５－ヘキセン－１－イレン）が用いられ、なかでもC$_{2-6}$アルケニレン基（例、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、２－ブテン－１－イレン、４－ペンテン－１－イレン、５－ヘキセン－１－イレン）が好ましい。

「アルキレン基」または「アルケニレン基」の置換基としては、C$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、オキソ基、C$_{6-14}$アリール基（例、フェニル）などが好ましく用いられ、なかでもオキソ基が好ましい。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

【００２９】

具体的には、Ｅとしては、(i)結合手、または
(ii)－（ＣＨ$_2$）m^1－W^1－（ＣＨ$_2$）m^2－
（m^{1}およびm^{2}はそれぞれ０ないし３の整数を、W^{1}は－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^2）－、－Ｓ－、－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^3）－を、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれぞれ水素原子またはC$_{1-6}$アルキル基を示す）で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも
(i)結合手、
(ii)－（ＣＨ$_2$）m^1－W^1－（各記号は前記と同意義を示す）で表わされるスペーサー、
(iii)－W^1－（ＣＨ$_2$）m^2－（各記号は前記と同意義を示す）で表わされるスペーサーなどが好ましい。

m^{1}としては、０または１が好ましい。

m^{2}としては、０または１が好ましい。

m^{1}とm^{2}の組み合わせとしては、両者が０の場合、及び一方が０で他方が１の場合が好ましい。

Ｒ^{2}およびＲ^{3}で示されるC$_{1-6}$アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

特に、Ｅとしては、結合手、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（Ｒ^2）－ＣＨ$_2$－（Ｒ^{2}は水素原子またはC$_{1-6}$アルキル基を、好ましくはメチルを示す）、－Ｓ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ＝ＣＨ－が好ましく、特に結合手、－Ｏ－または－ＣＨ$_2$－Ｏ－が好適である。

環Ｐがベンゼン環の場合、環Ｐが、環Ｐに結合するＸに対して、メタ位に置換基を有している場合が好ましい。

【００３０】

化合物（I'）、（I）、（II）、（IIａ）、（IIｂ）、（III）および（IV）において、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、該スペーサーとしては、前記したEで示されるスペーサーと同様に、「置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－で置換されていてもよい基」が用いられる。なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基の中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－で置換されていてもよい基」が好ましい。

化合物（Ｉ－1）において、Ｘａはアルキレン基以外のスペーサーを示し、該スペーサーとしては、「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－で置換されている基」または「置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルケニレン基中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－で置換されていてもよい基」が用いられる。なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の－Ｃ－が－Ｏ－、－Ｎ－または－Ｓ－で置換されている基」が好ましい。具体的には、前記したEで示されるスペーサーのうち、アルキレン基以外のものが用いられる。

XまたはＸａで示されるスペーサーとしては、

(i)－X^1－W^2－X^2－（X^1およびX^2はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を、W^2は－Ｏ－、－Ｎ（R^4）－、－ＣＯ－Ｎ（R^5）－、－Ｓ－を、R^4およびR^5はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）、または

(ii)－W^3－X^3－W^4－（X^3は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を、W^3およびW^4はそれぞれ－Ｏ－、－Ｎ（R^4）－、－ＣＯ－Ｎ（R^5）－または－Ｓ－を、R^4およびR^5はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）が好ましい。

【００３１】

X^1、X^2およびX^3で示される「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基」の「C_{1-6}アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC_{1-4}アルキレン基が好ましい。

該「C_{1-6}アルキレン基」の置換基としては、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、C_{6-14}アリール基（例、フェニル）などが好ましく用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

R^4およびR^5で示されるC_{1-6}アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

W^2としては、－Ｏ－などが好ましい。

W^3およびW^4としては、－Ｓ－などが好ましい。

なかでもXまたはＸａで示されるスペーサーとしては、－X^1－Ｏ－X^2－（X^1およびX^2はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す）が好ましく、特に－X^1－Ｏ－（X^1は結合手または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す）が好適である。

X^1としては、結合手、またはC_{1-6}アルキルおよびC_{6-14}アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基（特に、C_{1-4}アルキレン基）が好ましい。

X^1とX^2の組み合わせとしては、両者が結合手の場合、一方が結合手の場合が好ましい。

より具体的には、XまたはＸａで示されるスペーサーとしては、

(i)結合手、

(ii)－X^1－Ｏ－（X^1は結合手または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す）、

(iii)－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｘ^{3}－Ｏ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｒ^{4}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、
(iv)－Ｓ－Ｘ^{3}－Ｏ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）、
(v)－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｘ^{3}－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｒ^{4}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、
(vi)－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{5}）－（Ｒ^{5}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）、
(vii)－Ｘ^{3}－Ｓ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）、または
(viii)－Ｓ－Ｘ^{3}－Ｓ－（Ｘ^{3}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）などが好ましい。

Ｘａとしては、特に－Ｏ－が好ましい。

【００３２】

Ｙとしては、－Ｗ^{5}－Ｙ^{1}－（Ｙ^{1}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を、Ｗ^{5}は結合手、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7}）－または－Ｓ－を、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）などが好ましい。

Ｙ^{1}で示される「置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基」の「Ｃ$_{1-6}$アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのＣ$_{1-4}$アルキレン基が好ましい。

Ｒ^{6}およびＲ^{7}で示されるＣ$_{1-6}$アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

Ｗ^{5}としては、結合手または－Ｏ－が好ましく、特に結合手が好ましい。

特にＹとしては、(i)置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基または(ii)－Ｏ－Ｙ^{1}－（Ｙ^{1}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基を示す）が好ましく、なかでも置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン）が好ましく、特に置換基を有していてもよいエチレン基が好適である。また、ＹおよびＹ^{1}で示されるＣ$_{1-6}$アルキレン基は無置換の場合が好ましい。

化合物（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）および（ＩＶ）において、－Ｙ－ＣＯＯＨは環Ｑ、環Ｑ^{1}または環Ｃ上の任意の位置に結合していてもよいが、環Ｑ、環Ｑ^{1}または環Ｃがベンゼン環（フェニル基）の場合、これらの環がこれらの環に結合するＸに対して、パラ位に結合しているのが好ましい。

【００３３】

化合物（I-1）、（I-2）、（I-4）、（Ia）、（Ib）、（IVa）、（IVb）、（C）および（D）において、環Ｒは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。環Ｒで示されるフェニレン基が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられ、なかでもハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシなどが好ましく用いられる。該置換基の数は、例えば１ないし３個、好ましくは１ないし２個である。

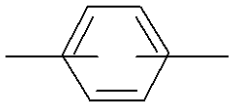
化合物（I-1）、（I-2）、（I-3）および（I-4）において、Ｒａで示される置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。該置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、Ｃ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）などが好ましい。

化合物（Ib）において、環Ｓは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Ｓで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられ、なかでもＣ$_{1-6}$アルキルなどが好ましく用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

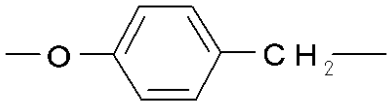
【００３４】

化合物（Ib）において、Ｚは４個の結合手から形成される鎖を示す。Ｚで示される鎖と

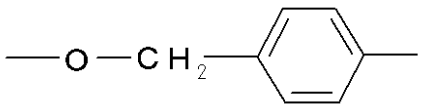
しては、
（１）－Ｃ（Ｒ^{8}）（Ｒ$^{8'}$）－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ$^{8''}$）－（Ｒ^{8}、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{8''}$はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）および－Ｓ－から選ばれる４つの基から形成される鎖、または
（２）
【化５１】



と、－Ｃ（Ｒ^{8}）（Ｒ$^{8'}$）－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ$^{8''}$）－（Ｒ^{8}、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{8''}$はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を示す）および－Ｓ－から選ばれる２つの基から形成される鎖などが用いられ、具体的には、
（１）－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－、
（２）－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－、
（３）
【化５２】



、または
（４）
【化５３】



などが用いられる。
Ｒ^{8}、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{8''}$で示されるＣ$_{1-6}$アルキル基としては、前記Ｒ^{6}として例示したものが用いられる。
【００３５】
化合物（I-1）、（IIa）、（IIb）、（C）および（D）において、環Ａは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Ａで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。
化合物（II）および（III）において、環Ｐ^{1}および化合物（IIa）における環Ｐ^{2}は置換基を有していてもよい環を示す。
環Ｐ^{1}および環Ｐ^{2}で示される環としては、炭素環または複素環が用いられる。
該炭素環としては、（１）シクロペンタン、シクロヘキサンなどの炭素数５ないし７のシクロアルカン、（２）ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数６ないし１４の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数５ないし７のシクロアルカンが好ましく用いられる。
該複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（単環、２環又は３環式）の複素環、（ｉ）５ないし１４員、好ましくは５ないし１０員、より好ましくは５または６員の芳香族複素環、（ii）５ないし１０員非芳香族複素環または（iii）７ないし１０員複素架橋環などが用いられる。
上記「５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ［ｂ］チオフェン、ベンゾ［ｂ］フラン

、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、１Ｈ－インダゾール、プリン、４Ｈ－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が１ないし複数個（好ましくは１又は２個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。

上記「５ないし１０員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「７ないし１０員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン等が挙げられる。

環Ｐ^{1}および環Ｐ^{2}としては、炭素環が好ましく、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数５ないし７のシクロアルカンが好ましい。

環Ｐ^{1}および環Ｐ^{2}で示される環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

【００３６】

化合物（II）および（IIａ）において、環Ｑ^{1}は－Ｙ－ＣＯＯＨ以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Ｑ^{1}で示される芳香環としては、前記環Ｑで示される芳香環と同様のものが用いられるが、なかでもベンゼン環が好ましい。

環Ｑ^{1}で示される環が－Ｙ－ＣＯＯＨ以外に有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

【００３７】

化合物（IIb）において、環Ｂは置換基を有していてもよい５ないし７員の環を示す。

環Ｂで示される５ないし７員環としては、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１ないし３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５ないし７員の環などが用いられる。なかでも５ないし７員の炭素環が好ましい。

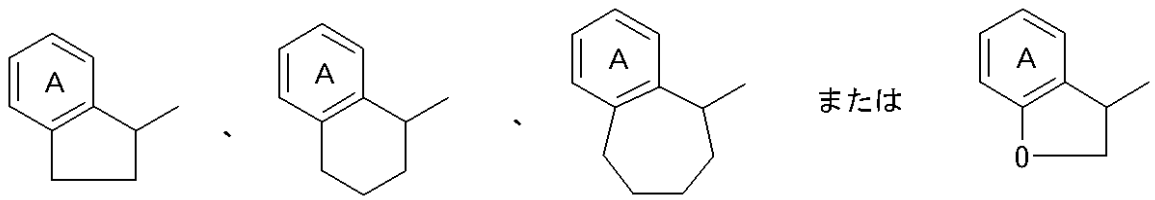
特に、化合物（IIａ）および（IIｂ）において、

【化５４】



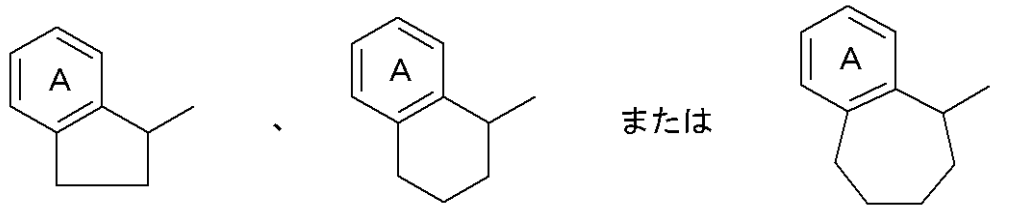
としては、

【化５５】



が好ましく、さらに

【化５６】



が好ましく、特に

【化５７】



が好ましい。

環Ｂで示される５ないし７員環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

【００３８】

化合物（IV）および（IVａ）において、環Ｐ^{3}はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す。

環Ｐ^{3}で示される芳香環としては、環Ｐで示される芳香環と同様のものが用いられ、なかでもベンゼン環が好ましい。

化合物（I-2）および（IVｂ）において、環Ｓ^{1}はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を示す。

環Ｓ^{1}はベンゼン環を有する置換基以外に、さらに置換基を有していてもよい。該置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられ、なかでも置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、Ｃ$_{7-16}$アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ）から選ばれる置換基が好ましく；さらにＣ$_{1-6}$アルキル基が好ましい。置換基の数は、例えば１ないし３個である。ここで、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基および置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基としては、それぞれＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）が好ましい。

前記環Ｐ^{3}で示される芳香環および前記環Ｓ^{1}で示されるベンゼン環が有する「ベンゼン環を有する置換基」としては、例えば、式：Ｒ^{11}－Ｅ^{2}－（Ｒ^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、Ｅ^{2}は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基などが用いられる。

Ｒ^{11}で示される「フェニル基」、「インダニル基」および「ナフチル基」の「置換基」としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

Ｒ^{11}としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、ニトロ、カルボキシ、前記置換基Ａ群において例示した置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル［好ましくは、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、カルボキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル（例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル）］、前記置換基Ａ群において例示した置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ［好ましくは、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ）］、Ｃ$_{6-14}$アリール（例、フェニル）、Ｃ$_{6-14}$アリ

ールオキシ（例、フェノキシ）、C_{7-16}アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ）、ホルミル、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルチオ（例、メチルチオ）、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、カルバモイル、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル）、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）、C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロヘキシル）から成る群から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基（好ましくはフェニル基、またはインダニル基）などが好ましく、なかでもハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、C_{6-14}アリール、C_{6-14}アリールオキシおよびC_{7-16}アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルから選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

【００３９】

E^2で示されるスペーサーとしては、前記Ｅとして例示したものが挙げられる。なかでも、

(i)結合手、または

(ii)－（CH_2）m^1－W^1－（CH_2）m^2－　（m^1およびm^2はそれぞれ０ないし３の整数を、W^1は－Ｏ－、－Ｎ（R^2）－、－Ｓ－、－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｎ（R^3）－を、R^2およびR^3はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）で表わされるスペーサーが好ましく、

(i)結合手、

(ii)－（CH_2）m^1－W^1－（各記号は前記と同意義を示す）で表わされるスペーサー、

(iii)－W^1－（CH_2）m^2－（各記号は前記と同意義を示す）で表わされるスペーサーなどがさらに好ましい。

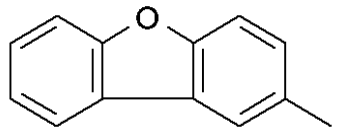
これらのなかでも、結合手、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（CH_3）CH_2－、－Ｓ－CH_2－または－Ｃ＝Ｃ－が好ましい。

さらに、E^2で示されるスペーサーとしては、－SO_2－CH_2－CH_2－N(R^2)－CH_2－、－Ｏ－CH(CH_3)－CH_2－N(R^2)－CH_2－、－CH(Ｐｈ)－CH_2－N(R^2)－CH_2－、－CH(Ｐｙｒ)－CH_2－N(R^2)－CH_2－、－CH(CH_2－Ｐｙｒ)－N(R^2)－CH_2－、－CH_2－N(Ｐｈ)－CH_2－、－CH_2－N(CH_2－Ｐｈ)－CH_2－、－N(CH_2－CH_2－ＣＮ)－CH_2－、－N(CH_2－CH_2－Ｉｍｄ)－CH_2－　（R^2は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、Ｐｈはフェニル基を、Ｐｙｒはピロリジニル基を、Ｉｍｄはイミダゾピリジニルを示す）なども挙げられる。

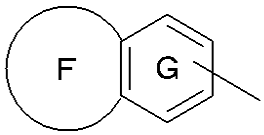
E^2で示されるスペーサーとしては、結合手、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（R^2）CH_2－、－Ｓ－CH_2－、－Ｃ＝Ｃ－、－(CH_2)$_2$－、－(CH_2)$_2$Ｏ－、－(CH_2)$_3$Ｏ－、－Ｃ(＝CH_2)－、－Ｎ(R^2)－、－CH_2－Ｎ(R^2)－、－CH_2－Ｎ(R^2)－CH_2－、－SO_2－CH_2－CH_2－Ｎ(R^2)－CH_2－、－Ｏ－CH(CH_3)－CH_2－Ｎ(R^2)－CH_2－、－CH(Ｐｈ)－CH_2－Ｎ(R^2)－CH_2－、－CH(Ｐｙｒ)－CH_2－Ｎ(R^2)－CH_2－、－CH(CH_2－Ｐｙｒ)－Ｎ(R^2)－CH_2－、－CH_2－Ｎ(Ｐｈ)－CH_2－、－CH_2－Ｎ(CH_2－Ｐｈ)－CH_2－、－Ｎ(CH_2－CH_2－ＣＮ)－CH_2－、－Ｎ(CH_2－CH_2－Ｉｍｄ)－CH_2－　（R^2は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、Ｐｈはフェニル基を、Ｐｙｒはピロリジニル基を、Ｉｍｄはイミダゾピリジニルを示す）などが好ましく、特に結合手、－Ｏ－または－CH_2－Ｏ－が好ましい。

化合物（I-2）において、環S^1が式：R^{11}－E^2－（記号は前記と同意義を示す）で表わされる置換基を有する場合、R^{11}はE^2および環S^1と共に環を形成していてもよ

く、このような環としては、例えば、
【化５８】



などが用いられる。
【００４０】
化合物（IIｂ）において、環Ｃは－Ｙ－ＣＯＯＨ基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。
環Ｃで示されるベンゼン環が－Ｙ－ＣＯＯＨ以外に有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。
化合物（Ａ）において、A^1は置換基（ただし、水素原子および塩素原子を除く）を示す。
A^1で示される置換基（水素原子および塩素原子を除く）としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基（ただし、塩素原子、C_{1-3}アルキレンジオキシを除く）が用いられ、なかでも臭素原子が好ましい。
環ＤはA^1以外にさらに置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）を有していてもよいベンゼン環を示す。
環Ｄで示されるベンゼン環がA^1以外に有していてもよい置換基（ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。
化合物（I-3）、（Ａ）および（Ｂ）において、環Ｅは置換基を有していてもよいフェニレン基を示し、環Ｒで示される「置換基を有していてもよいフェニレン基」と同様のものが用いられる。ただし、－Ｈで示される位置には、置換基を有しない。
化合物（Ｂ）において、環Ｆは置換基を有していてもよい環を示し、環P^1で示される「置換基を有していてもよい環」と同様のものが用いられる。
化合物（Ｂ）において、環Ｇは置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、環Ａで示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様のものが用いられる。
なお、部分構造式：
【化５９】

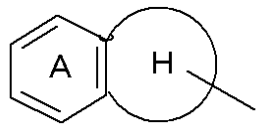


は、無置換のナフチル基、無置換の１Ｈ－インダゾリル基および置換基を有していてもよいキノリル基でない。
【００４１】
化合物（Ｃ）において、環Ｈは置換基を有していてもよい５員環を示す。
環Ｈで示される５員環としては、５員の炭素環または複素環が用いられる。
５員の炭素環としては、シクロペンタンなどが用いられる。
５員の複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５員の複素環などが用いられる。具体的には、チオフェン、ジヒドロチオフェン、フラン、ジヒドロフラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。
環Ｈとしては、チオフェン、ピロールなどが好ましい。
環Ｈで示される５員環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選

ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

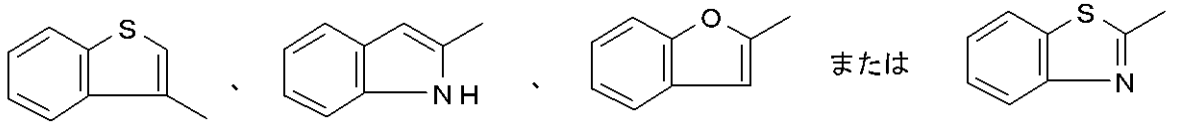
部分構造式

【化６０】



としては、ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化６１】



などが好ましく用いられる。

【００４２】

化合物（Ｄ）において、Ｊは－Ｏ－、－Ｓ－、－CH_2－または－NR^{12}－（R^{12}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）を示す。

R^{12}で示されるC_{1-6}アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

Ｋは結合手またはC_{1-3}アルキレン基を示す。

Ｋで示されるC_{1-3}アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレンが用いられる。

Ｋとしては、結合手またはメチレンが好ましい。

【化６２】

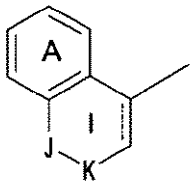


は単結合または二重結合を示す。

環Ｉが有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

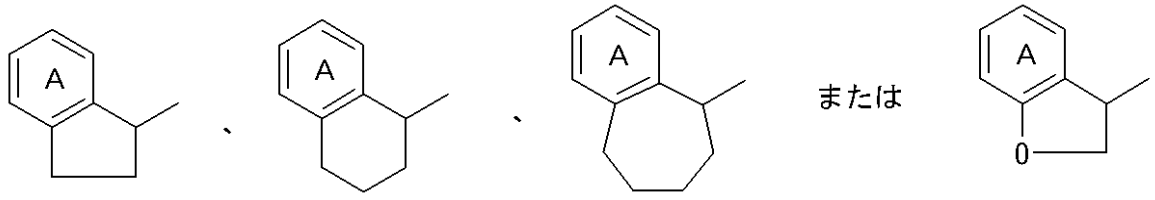
部分構造式

【化６３】



としては、

【化６４】



などが好ましい。この場合の環Ａの置換基としては、(i)ハロゲン原子、(ii)C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、(iii)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキ

シ、エトキシ）、(iv)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）およびC_{1-6}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル）から選ばれる置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル、ナフチル）、(v)C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェニルオキシ）または(vi)C_{7-15}アラルキルオキシ基（例、ナフチルオキシ）が、環Ｒの置換基としてはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）が好ましい。

【００４３】

化合物（ＩＩｂ）においては、Ｘで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、－Ｏ－または－Ｓ－で；Ｙで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基、－Ｎ（R^6）－Y^1－（R^6は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、Y^1は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す）、－Ｏ－Y^1－（Y^1は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す）または－Ｓ－Y^1－（Y^1は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を示す）で；環Ｂが５ないし７員の炭素環である場合が好ましい。

【００４４】

化合物（ＩＶａ）においては、環P^3が、式：R^{11}－E^2－（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、E^2は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる「ベンゼン環を有する置換基」を有するベンゼン環である場合が好ましい。E^2としては、結合手、－Ｏ－または－CH_2－Ｏ－が好ましい。R^{11}としては、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

X^1としては、C_{1-6}アルキルやC_{6-14}アリールなどの置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基（特に、メチレン基）が好ましい。

W^5としては、結合手が好ましい。

Y^1としては、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基（特に、エチレン基）が好ましい。

環Ｒとしては、C_{1-6}アルコキシを有していてもよいフェニレン基が好ましい。

【００４５】

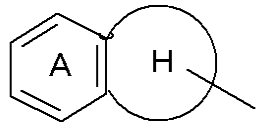
化合物（ＩＶｂ）においては、環S^1が、式：R^{11}－E^2－（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、E^2は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる「ベンゼン環を有する置換基」を有するベンゼン環である場合が好ましい。E^2としては、結合手、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（R^2）－CH_2－（R^2は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）、－Ｓ－CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－が好ましく、なかでも結合手、－Ｏ－または－CH_2－Ｏ－が好ましい。R^{11}としては、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、C_{6-14}アリール、C_{6-14}アリールオキシおよびC_{7-16}アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基（好ましくはフェニル基、またはインダニル基）が好ましく、なかでもハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、C_{6-14}アリール、C_{6-14}アリールオキシおよびC_{7-16}アラルキルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

【００４６】

化合物（Ａ）においては、A^1が臭素原子である場合が好ましい。

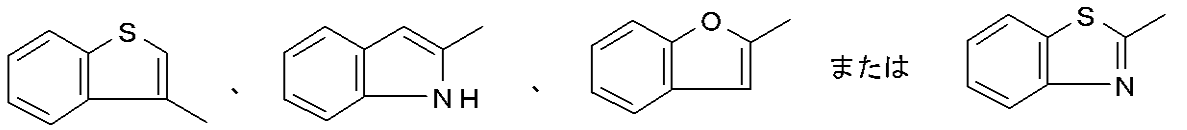
化合物（Ｃ）においては、部分構造式

【化６５】



が、ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

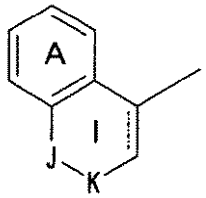
【化６６】



である場合が好ましい。

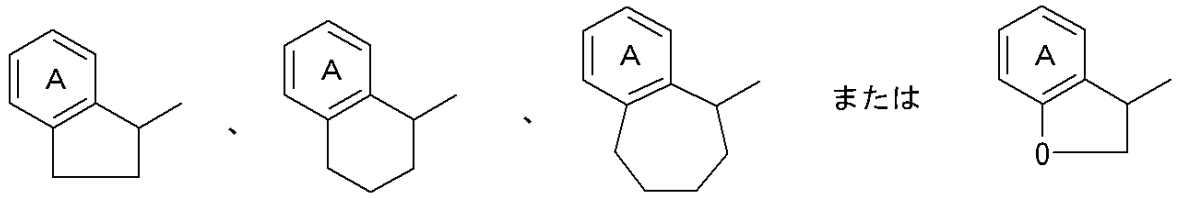
化合物（Ｄ）においては、部分構造式

【化６７】



が

【化６８】



で、環Ａの置換基が(i)ハロゲン原子、(ii)Ｃ$_{1-6}$アルキル基、(iii)Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、(iv)ハロゲン原子およびＣ$_{1-6}$アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいＣ$_{6-14}$アリール基、(v)Ｃ$_{6-14}$アリールオキシ基または(vi)Ｃ$_{7-15}$アラルキルオキシ基で、環Ｒの置換基がハロゲン原子である場合が好ましい。

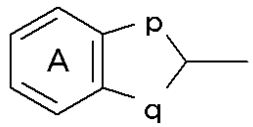
【００４７】

化合物（Ｉ－1）において、ｐおよびｑはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数０ないし４の炭素鎖を示す。

ここで、炭素数０ないし４の炭素鎖としては、結合手またはＣ$_{1-4}$アルキレン基（例、メチレン、エチレンなど）などが用いられ、なかでもＣ$_{1-4}$アルキレン基（例、メチレン、エチレンなど）が好ましく、とりわけメチレン、エチレンが好ましく、特にメチレンが好ましい。

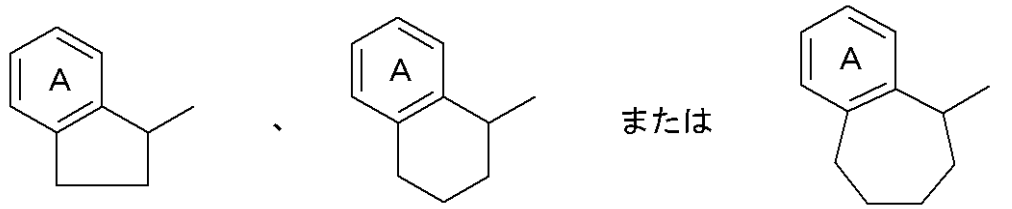
部分構造式

【化６９】



としては、

【化７０】



または

などが好ましい。

炭素数０ないし４の炭素鎖が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

環Ａが有していてもよい置換基としては、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）C_{1-6}アルキル基（例、メチルなどのC_{1-3}アルキル基）、（３）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシなどのC_{1-3}アルコキシ基）、（４）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、C_{1-6}アルキル（例、メチルなどのC_{1-3}アルキル）またはC_{1-6}アルコキシ（例、メトキシなどのC_{1-3}アルコキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル基）、（５）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ基）または（６）C_{7-16}アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基）が好ましい。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

環Ｒが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）またはC_{1-6}アルキル基（例、メチルなどのC_{1-3}アルキル基）が好ましいが、環Ｒは無置換の場合がより好ましい。

Ｒａとしては、水素原子が好ましい。

Ｘａで示されるスペーサーとしては、酸素原子が好ましい。

【００４８】

化合物（Ｉ－２）において、ベンゼン環を有する置換基としては、式：$R^{11}-E^{2}-$（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、E^{2}は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基が好ましい。

環S^{1}はさらに、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{7-16}アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ）から選ばれる置換基；好ましくはC_{1-6}アルキル基を有していてもよい。ここで、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基および置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基としては、前記置換基Ａ群において例示したものが用いられ、それぞれC_{1-6}アルキル基（例、メチル）およびC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）が好ましい。

環S^{1}はさらなる置換基を有しないベンゼン環であることが好ましい。

R^{11}としては、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

R^{11}としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、ニトロ、カルボキシ、前記置換基Ａ群において例示した置換されていてもよいC_{1-6}アルキル［好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル（例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル）］、前記置換基Ａ群において例示した置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ［好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ）］、C_{6-14}アリール（例、フェニル）、C_{6-14}アリールオキシ（例、フェノキシ）、C_{7-16}アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ）、ホルミル、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルチオ（例、メチルチオ）、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、カルバモイル、モノ－

C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル）、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）、C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロヘキシル）から成る群から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基（好ましくはフェニル基、またはインダニル基）が好ましく、なかでもハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル（例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、C_{6-14}アリール、C_{6-14}アリールオキシおよびC_{7-16}アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

【００４９】

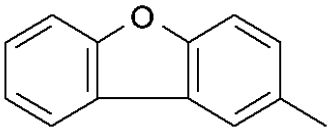
E^2としては、結合手、－Ｏ－、$-CH_2-O-$、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、$-N(CH_3)CH_2-$、$-S-CH_2-$、－Ｃ＝Ｃ－、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2O-$、$-(CH_2)_3O-$、$-C(=CH_2)-$、$-N(R^2)-$、$-CH_2-N(R^2)-$、$-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-SO_2-CH_2-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-O-CH(CH_3)-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-CH(Ph)-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-CH(Pyr)-CH_2-N(R^2)-CH_2-$、$-CH(CH_2-Pyr)-N(R^2)-CH_2-$、$-CH_2-N(Ph)-CH_2-$、$-CH_2-N(CH_2-Ph)-CH_2-$、$-N(CH_2-CH_2-CN)-CH_2-$、$-N(CH_2-CH_2-Imd)-CH_2-$　（R^2は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、Ｐｈはフェニル基を、Ｐｙｒはピロリジニル基を、Ｉｍｄはイミダゾピリジニルを示す）などが好ましい。

E^2は、特に好ましくは結合手、－Ｏ－または$-CH_2-O-$である。

環S^1が式：$R^{11}-E^2-$（記号は前記と同意義を示す）で表わされる置換基を有する場合、R^{11}はE^2および環S^1と共に環を形成していてもよい。

R^{11}がE^2および環S^1と共に形成する環としては、

【化７１】



などが好ましいが、R^{11}がE^2および環S^1と共に環を形成しない場合が好ましい。

環Ｒが有していてもよい置換基としては、C_{1-6}アルキル基（例、メチルなどのC_{1-3}アルキル基）、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ヒドロキシ基などが好ましい。

Ｒａとしては、水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）またはC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）が好ましく；ハロゲン原子(好ましくはフッ素)がさらに好ましい。

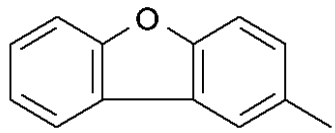
【００５０】

化合物（Ｉ－２）の具体例としては、

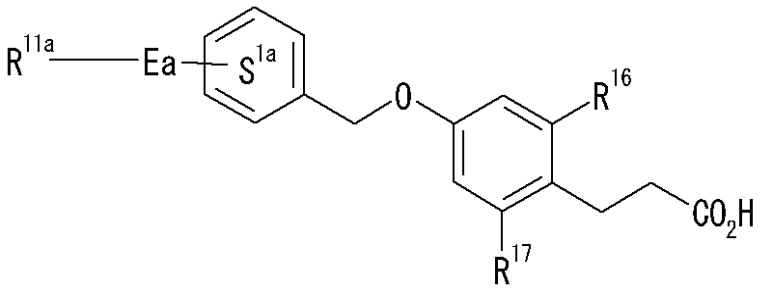
ベンゼン環を有する置換基が、式：$R^{11}-E^2-$（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、E^2は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基であり、環S^1はさらにC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよく、R^{11}がE^2および環S^1と共に環を形成していてもよく；

さらに、R^{11}がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、カルボキシ－C_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、C_{6-14}アリール、C_{6-14}アリールオキシおよびC_{7-16}アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基（好ましくはフェニル基、またはインダニル基）で、

E^2が結合手、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－Ｎ（CH_3）CH_2－、－Ｓ－CH_2－または－Ｃ＝Ｃ－で、
環S^1はさらにC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよく、
R^{11}がE^2および環S^1と共に形成する環が
【化７２】



で、
環Ｒが有していてもよい置換基がC_{1-6}アルキル基で、Ｒａが水素原子である化合物などが挙げられる。
【００５１】
化合物（Ｉ－２）においては、ベンゼン環を有する置換基が、式：R^{11}－E^2－（R^{11}は置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基、インダニル基またはナフチル基を、E^2は結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基であり、かつE^2で示されるスペーサーが－（CH_2）m^1－W^1－（CH_2）m^2－　（m^1およびm^2はそれぞれ０ないし３の整数を、W^1は－Ｏ－、－Ｎ（R^2）－、－Ｓ－、－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｎ（R^3）－を、R^2およびR^3はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）である場合が好ましい。
化合物（Ｉ－２）は、好ましくは、式
【化７３】



(I-2A)

(式中、R^{11a}は１ないし２個の置換基を有するフェニル基を、Ｅａは結合手、酸素原子、または置換されていてもよいメチレンを、環S^{1a}は置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を、R^{16}及びR^{17}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシ基を示す。)で表される化合物である。
【００５２】
ここで、R^{11a}で示される「１ないし２個の置換基を有するフェニル基」における置換基としては、前記R^{11}における置換基として例示したものが用いられる。該置換基は、好ましくは置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、ハロゲン原子などである。ここで、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子としては、前記置換基Ａ群において例示したものがそれぞれ用いられる。
R^{11a}は、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基である。
Ｅａで示される「置換されていてもよいメチレン」としては、前記E^2として例示した「置換されていてもよいアルキレン基」のうち、アルキレン基がメチレンであるものが挙げられる。Ｅａは、さらに好ましくは、結合手、酸素原子、またはメチレンであり、特に好ましくは結合手である。

環S^{1a}で示されるベンゼン環は、置換可能な位置に、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基をさらに有していてもよい。ここで、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子としては、前記置換基Ａ群において例示したものがそれぞれ用いられる。環S^{1a}はさらなる置換基を有しないベンゼン環であることが好ましい。

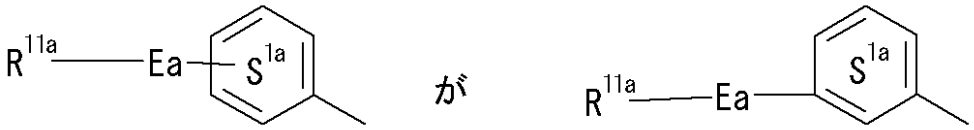
R^{16}及びR^{17}は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、またはC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）を示す。とりわけ、R^{16}が水素原子、かつR^{17}がフッ素原子である場合が好ましい。

【００５３】

化合物（Ｉ－2A）において、R^{11a}が置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基；Ｅａが結合手、酸素原子、またはメチレン；R^{16}及びR^{17}が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子；である場合が好ましい。この場合、Ｅａが結合手である場合；R^{16}が水素原子、かつR^{17}がフッ素原子である場合；などがさらに好ましい。

化合物（Ｉ－2A）において、部分構造式

【化７４】



［式中の記号は前記と同意義を示す］である場合が好ましく、さらに、R^{11a}が置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる２個の置換基を有するフェニル基；Ｅａが結合手；環S^{1a}がさらなる置換基を有しないベンゼン環である場合が好ましい。

【００５４】

化合物（Ｉ－3）において、環Ｍは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Ｍで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。

環Ｎは置換基を有していてもよい５員複素環を示す。

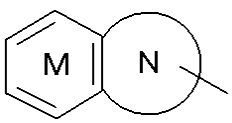
環Ｎで示される５員複素環としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１ないし３個のヘテロ原子を含む５員の複素環などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが用いられる。

環Ｎで示される５員複素環が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。

環Ｍまたは環Ｎにおける置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（例、C_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ）、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ（例、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ）などが好ましい、

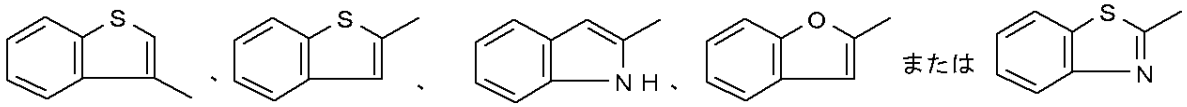
化合物（Ｉ－３）において、部分構造式

【化７５】



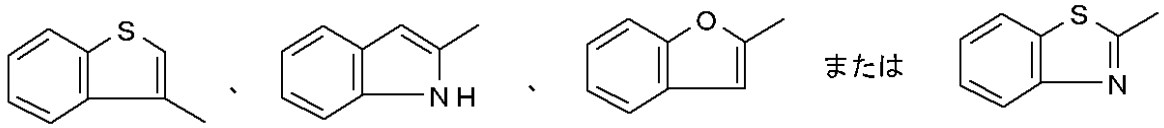
は好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素原子）、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（例、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル））、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ（例、Ｃ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ（例、メトキシメトキシ））、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル（例、tert－ブトキシカルボニル）および置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルオキシ（例、Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ））から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化７６】



であり；さらに好ましくはハロゲン原子（例、塩素原子）および置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル））から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化７７】



である。

環Ｅとしては、無置換のフェニレン基が好ましい。

Ｒａとしては、水素原子が好ましい。

【００５５】

化合物（Ｉ－４）において、環Ｓ^{2}は、式：Ｒ^{13}－Ｅ^{1}－　（記号は前記と同意義を示す）で示される置換基以外に、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

環Ｓ^{2}がさらに有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられるが、環Ｓ^{2}が無置換の場合が好ましい。すなわち、環Ｓ^{2}としては、ベンゼン環が好ましい。

Ｒ^{13}は置換基を有していてもよいチアゾリル基（好ましくは２－チアゾリル基）を示す。該チアゾリル基が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられるが、なかでも前記した「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基」および前記した「置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基」が好ましく、特に（１）ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、ハロゲン化されていてもよいC$_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）などから選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいＣ$_{6-14}$アリール基（例、フェニル）（該C$_{6-14}$アリール基は部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC$_{6-14}$アリール基としては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。）；および（２）エステル化されていてもよいカルボキシル（例、カルボキシル）で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのＣ$_{1-3}$アルキル基）が好ましい。置換基の数は、好ましくは１ないし２個である。

また、該チアゾリル基における置換基は、チアゾリル基の一部と共に、環を形成していてもよく、このような環としては、例えばベンゼン環と縮合していてもよいC$_{3-10}$シクロアルケン（例、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン）などが挙げられる。

Ｒ^{13}としては、（１）ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC$_{1-6}$アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、ハロゲン化されていてもよいC$_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）などから選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいＣ$_{6-}$

$_{14}$アリール基（例、フェニル）（該C_{6-14}アリール基は部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC_{6-14}アリール基としては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。）；および（2）エステル化されていてもよいカルボキシル（例、カルボキシル）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC_{1-3}アルキル基）から選ばれる１ないし２個の置換基を有していてもよいチアゾリル基（好ましくは、２－チアゾリル基）が好ましく；C_{6-14}アリール（例、フェニル）およびC_{1-6}アルキル（例、メチルなどのC_{1-3}アルキル）から選ばれる１ないし２個の置換基を有していてもよいチアゾリル基（好ましくは、２－チアゾリル基）がさらに好ましい。また、該チアゾリル基における置換基は、チアゾリル基の一部と共に、環を形成していてもよく、このような環としては、例えばベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルケン（例、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン）などが挙げられる。

【００５６】

E^1で示されるスペーサーとしては、前記したＥで示されるスペーサーと同様のものが用いられる。

E^1としては、例えば、

(i)結合手、

(ii)－（CH_2）m^1－W^1－（CH_2）m^2－

（m^1、m^2、W^1は前記と同意義を示す）で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

(i)結合手、

(ii)C_{1-6}アルキレン基、

(iii)－N（R^{14}）－（CH_2）m^2－（R^{14}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、m^2は０ないし３の整数を示す）、

(iv)－S－（CH_2）m^2－（m^2は０ないし３の整数を示す）などが好ましく、特に、

(i)－N（R^{14}）－（CH_2）m^2－（R^{14}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、m^2は０ないし３の整数を示す）、

(ii)－S－（CH_2）m^2－（m^2は０ないし３の整数を示す）などが好ましい。

R^{14}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示し、なかでもC_{1-6}アルキル基が好ましい。

R^{14}で示されるC_{1-6}アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられ、なかでもメチルなどのC_{1-3}アルキル基が好ましい。

m^2としては、１ないし３の整数が好ましく、特に１が好ましい。

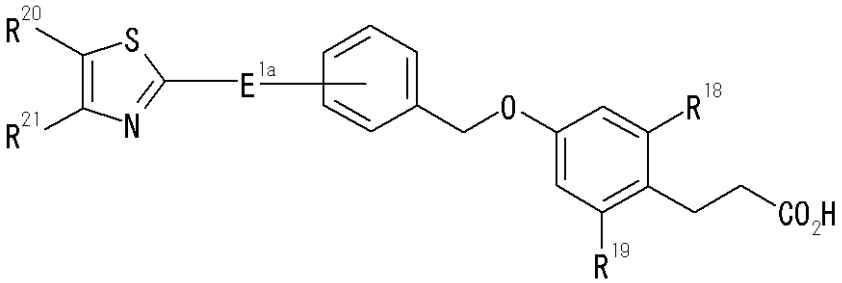
E^1としては、－N（R^{14}）－（CH_2）m^2－または－S－（CH_2）m^2－（R^{14}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を、m^2は０ないし３の整数を示す）が好ましく、なかでも－N（R^{14}）－（CH_2）m^2－が好ましい。

Ｒａとしては、水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）またはC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）が好ましく；水素原子またはハロゲン原子(好ましくはフッ素)がさらに好ましい。

【００５７】

化合物（Ｉ－４）は、好ましくは、式

【化７８】



(I-4A)

(式中、E^{1a}は-N(R^{14})-CH_2-、-CH(R^{22})-O-または-CH(R^{22})-CH_2-　(R^{14}およびR^{22}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す）を、R^{18}及びR^{19}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシ基を、R^{20}及びR^{21}は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基を示すか、R^{20}及びR^{21}は結合して環を形成する)で表される化合物である。

R^{22}で示されるC_{1-6}アルキル基としては、前記R^{14}として例示したものが挙げられる。

R^{18}及びR^{19}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、またはC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）を示す。とりわけ、R^{18}及びR^{19}が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子（好ましくはフッ素）である場合が好ましい。

R^{20}またはR^{21}で示される「置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」および「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基」としては、前記置換基Ａ群において例示したものがそれぞれ用いられる。

該「置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」は、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）などから選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）である。また、該C_{6-14}アリール基は部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC_{6-14}アリール基としては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

該「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基」は、好ましくはエステル化されていてもよいカルボキシル（例、カルボキシル）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、カルボキシルメチル、エチル、プロピル、イソプロピル）などである。

R^{20}及びR^{21}が結合して形成する環としては、例えばベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルケン（例、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン）などが挙げられる。

E^{1a}は好ましくは-N(R^{14})-CH_2-　(R^{14}は前記と同意義を示す）である。さらに、R^{18}及びR^{19}が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子（好ましくはフッ素）であることが好ましい。

【００５８】

本発明で用いられる好適な化合物の具体例を以下に示す。

(R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸　（実施例４１）；

4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸　（実施例１３６）；

3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸　（実施例２０５）；

3-[4-[[4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸　（実施例２２３）；

3-[4-[[4-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸　（実施例２５

３）；
3-{4-[(4-{[イソプロピル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸　（実施例２５９）；
3-(4-((4-(((2-フェノキシプロピル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸　（実施例３１２）；
3-(4-((4-((ジベンジルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸　（実施例３３０）；
3-(4-((4-(((2-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イルエチル)(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸　（実施例３３４）；
3-(2-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン　（参考例２１３）。

【００５９】

さらに、本発明で用いられる化合物としては、特開２００２－２６５４５７号、特開２００２－２１２１７１号、特開２００１－２２６３５０号、特開２００１－１９９９７１号、特開２０００－１９８７７２号、特開２０００－８００８６号、特開２０００－３４２６６号、特開平０９－３２３９８３号、特開平０８－３１１０６５号などに記載の化合物を用いることもできる。

本発明で用いられる化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、２，６－ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

【００６０】

本発明の化合物（Ｉ'）、（Ｉ）、化合物（Ｉ－１）、化合物（Ｉ－２）、化合物（Ｉ－２Ａ）、化合物（Ｉ－３）、化合物（Ｉ－４）、化合物（Ｉ－４Ａ）、化合物（Ｉａ）、化合物（Ｉｂ）、化合物（II）、化合物（IIａ）、化合物（IIｂ）、化合物（III）、化合物（IV）、化合物（IVａ）、化合物（IVｂ）、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）、化合物（Ｃ）、化合物（Ｄ）またはその塩（以下、本発明の化合物（Ｉ）と略記する場合がある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物（Ｉ）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明の化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。

本発明の化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、本発明の化合物（Ｉ）のアミノ基がア

シル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、本発明の化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物等）；本発明の化合物（Ｉ）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明の化合物（Ｉ）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明の化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明の化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられ、なかでも本発明の化合物（Ｉ）のカルボキシ基がメチル、エチル、tert－ブチルなどのC_{1-6}アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物（Ｉ）から製造することができる。

また、本発明の化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件で本発明の化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

【００６１】

以下に、本発明の化合物またはその塩の製造法を説明する。

本発明の化合物（Ｉ－１）、化合物（Ｉ－２）、化合物（Ｉ－３）および化合物（Ｉ－４）の製造法について以下に述べる。

なお、本発明の化合物（Ｉ－２Ａ）および化合物（Ｉ－４Ａ）は、ぞれぞれ化合物（Ｉ－２）および化合物（Ｉ－４）と同様にして製造することができる。

以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様のものなどが挙げられる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど）により容易に精製することもできる。

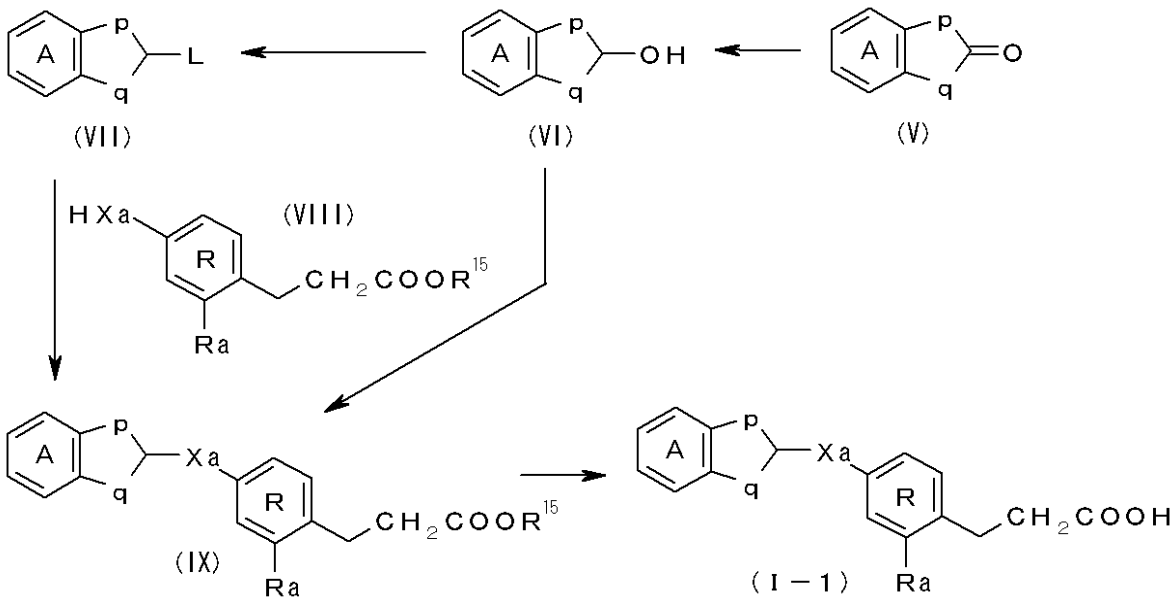
本発明の化合物（Ｉ－１）は、例えば以下の反応式１で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（Ⅴ）、（ⅤＩ）、（ⅤＩＩ）および（ⅤＩＩＩ）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

【００６２】

反応式１

【化７９】



【００６３】

化合物（VI）は、化合物（V）のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

還元に使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物（V）１モルに対してそれぞれ約１ないし約１０モル、好ましくは約１ないし約５モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物（V）１モルに対して約１ないし約１０モル、好ましくは約１ないし約５モル、金属類の場合約１ないし約２０当量、好ましくは約１ないし約５当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物（V）１モルに対して約１ないし約１０モル、好ましくは約１ないし約５モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物（V）１モルに対して約５ないし約１０００重量％、好ましくは約１０ないし約３００重量％である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物（V）１モルに対してそれぞれ約１ないし約１０モル、好ましくは約１ないし約５モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約１時間ないし約１００時間、好ましくは約１時間ないし約５０時間である。反応温度は通常約－２０ないし約１２０℃、好ましくは約０ないし約８０℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約１ないし約１００気圧である。

【００６４】

化合物（VII）〔式中、Ｌは脱離基を示す〕は、化合物（VI）のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

Ｌで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいＣ$_{6-10}$アリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいＣ$_{6-10}$アリールスルホニルオキシ基」としては、例えばメチル、エチルなどのＣ$_{1-6}$アルキル基、例えばメトキシ、エトキシなどのＣ$_{1-6}$アルコキシ基およびニトロから選ばれる置換基を１ないし３個有していてもよいフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシなどのＣ$_{6-10}$アリールスルホニルオキシ基などが挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

Ｌで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物（VI）１モルに対してハロゲン化剤を約０．１ないし約３０モル、好ましくは約０．２ないし約１０モル、さらに好ましくは約１ないし約１０モル用いる。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第３級アミン類などが挙げられる。化合物（VI）１モルに対して塩基を約１ないし約２０モル、好ましくは約１ないし約１０モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約１０分ないし約１２時間、好ましくは約１０分ないし約５時間である。反応温度は通常約－１０ないし約２００℃、好ましくは約－１０ないし約１２０℃である。

Ｌで示される「脱離基」がハロゲン化されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいＣ$_{6-10}$アリールスルホニルオキシ基の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニルなどのハロゲン化Ｃ$_{6-10}$アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物（VI）１モルに対してスルホニル化剤を約１ないし約２０モル、好ましくは約１ないし約１０モル用いる。

【００６５】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シ

クロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第３級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物（VI）１モルに対して塩基を約１ないし約２０モル、好ましくは約１ないし約１０モル用いる。

反応時間は通常約１０分ないし約１２時間、好ましくは約１０分ないし約５時間である。反応温度は通常約－３０ないし約１５０℃、好ましくは約－２０ないし約１００℃である。

化合物（IX）〔式中、R^{15}は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す〕は、Xaが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物（VII）と化合物（VIII）とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

R^{15}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、上記置換基Ａ群の「置換されていてもよい低級（C_{1-6}）アルキル」、「置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルケニル」、「置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルキニル」、「置換されていてもよい低級（C_{2-6}）アルキニル」、「置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル」、「置換されていてもよいC_{6-14}アリール」および「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル」などが好ましい。

R^{15}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基は、上記置換基群Ａなどが好ましい。R^{13}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてもよい。

【００６６】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第３級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物（IX）１モルに対して約１～１０モル、好ましくは約１～３モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素

、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約１０分ないし約１２時間、好ましくは約２０分ないし約６時間である。反応温度は通常約－５０ないし約１５０℃、好ましくは約－２０ないし約１００℃である。

【００６７】

化合物（IX）は、Ｘａが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物（VI）と化合物（VIII）とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造することができる。

本反応に用いてもよい脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物（VIII）１モルに対して約０．１～１０モル、好ましくは約０．１～５．０モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常３０分～２４時間、好ましくは３０分～５時間である。反応温度は通常０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。

【００６８】

化合物（IX）は、Ｘａが酸素原子の場合、化合物（VI）と化合物（VIII）とを光延反応（シンセシス（Synthesis）、１９８１年、１－２７頁）を利用して縮合することによっても製造することができる。

該反応は、化合物（VIII）と化合物（VI）とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類などおよびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

化合物（VI）の使用量は、化合物（VIII）１モルに対し、約１ないし約５モル、好ましくは約１ないし約２モルである。

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物（VIII）１モルに対し、約１ないし約５モル、好ましくは約１ないし約２モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約５分ないし約４８時間、好ましくは約１０分ないし約２４時間である。反応温度は通常約－２０ないし約２００℃、好ましくは約０ないし約１００℃である。

【００６９】

化合物（Ｉ－１）は、酸あるいは塩基を用いて化合物（IX）のエステル基を加水分解することにより製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物（IX）１モルに対して約０．５～１０モル、好ましくは約０．５～６モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

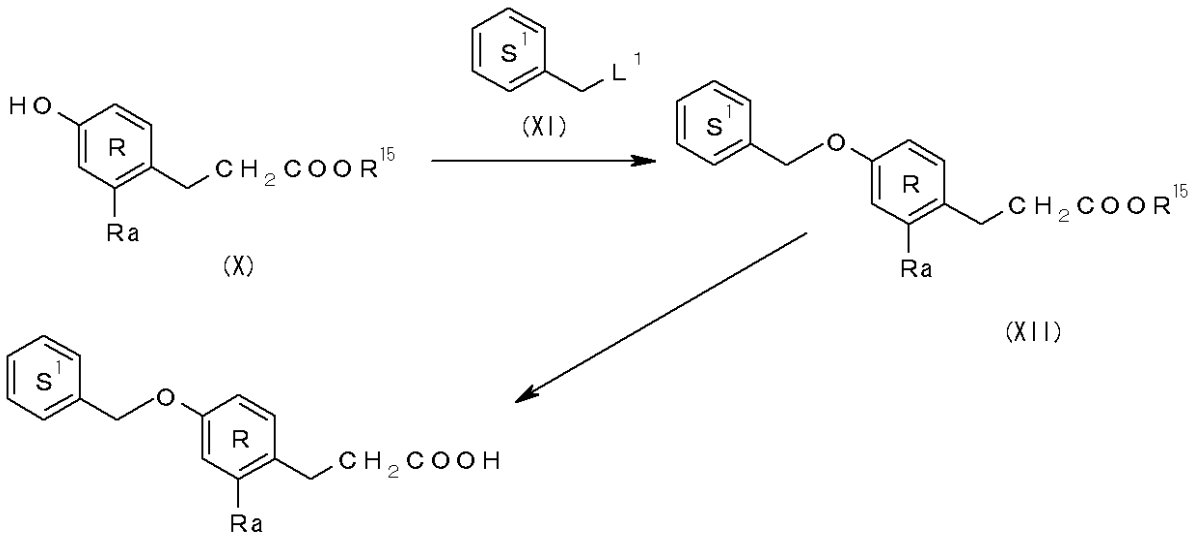
反応時間は通常１０分～６０時間、好ましくは１０分～１２時間である。反応温度は通常－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。

【００７０】

本発明の化合物（Ｉ－２）は、例えば以下の反応式２で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式２

【化８０】



（Ｉ－２）

【００７１】

化合物（X）および（XI）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（XII）は、化合物（X）と化合物（XI）〔式中、Ｌ^{1}は脱離基を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

Ｌ^{1}で示される「脱離基」としては、前記Ｌで示される「脱離基」と同様なものあるいはヒドロキシ基などが挙げられる。

Ｌ^{1}で示される「脱離基」がヒドロキシ基の場合、化合物（VI）から化合物（IX）を製

造する方法と同様の方法により、化合物（X）と化合物（XI）から化合物（XII）を製造することができる。

Ｌ[1]で示される「脱離基」がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいＣ[1－6]アルキルスルホニルオキシ基あるいは置換基を有していてもよいＣ[6－10]アリールスルホニルオキシ基の場合、化合物（VII）から化合物（IX）を製造する方法と同様の方法により、化合物（X）と化合物（XI）から化合物（XII）を製造することができる。

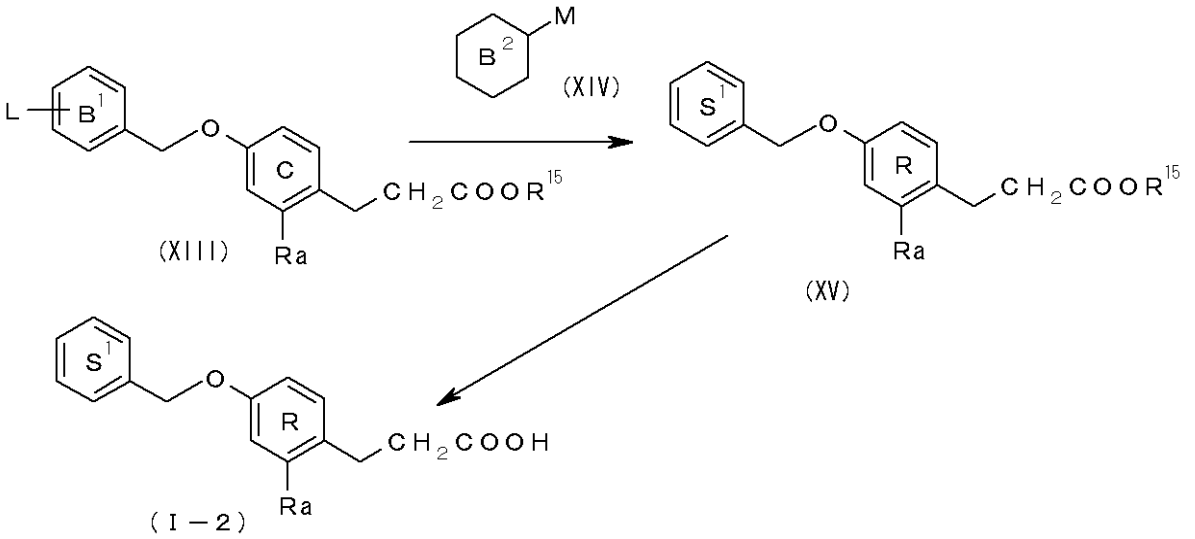
化合物（Ｉ－２）は、化合物（IX）から化合物（Ｉ－１）を製造する方法と同様の方法により、化合物（XII）から製造することができる。

本発明の化合物（Ｉ－２）は、例えば以下の反応式３で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

【００７２】

反応式３

【化８１】



【００７３】

化合物（XIII）および（XIV）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（XV）は、化合物（XIII）〔式中、Ｂ[1]はＬ以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す〕と化合物（XIV）〔式中、Ｍは金属を、Ｂ[2]はＭ以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環あるいはＭ以外にさらにベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

Ｂ[1]およびＢ[2]で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、環Ａと同様のものなどが挙げられる。Ｍで示される「金属」は、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、水銀、亜鉛、タリウム、すずおよびホウ素などが挙げられ、これらは錯化していてもよい。

Ｂ[1]およびＢ[2]で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、上記置換基Ａ群から選ばれる置換基などが挙げられる。

本反応は所望により触媒の存在下で行われる。該「触媒」としては、ニッケル錯体、パラジウム錯体、銅などが挙げられる。化合物（XIII）１モルに対して触媒を約０．００５ないし約２モル、好ましくは約０．０１ないし約１モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約１０分ないし約４８時間、好ましくは約１０分ないし約２４時間である。反応温度は通常約－８０ないし約２５０℃、好ましくは約－２０ないし約１５０℃である。

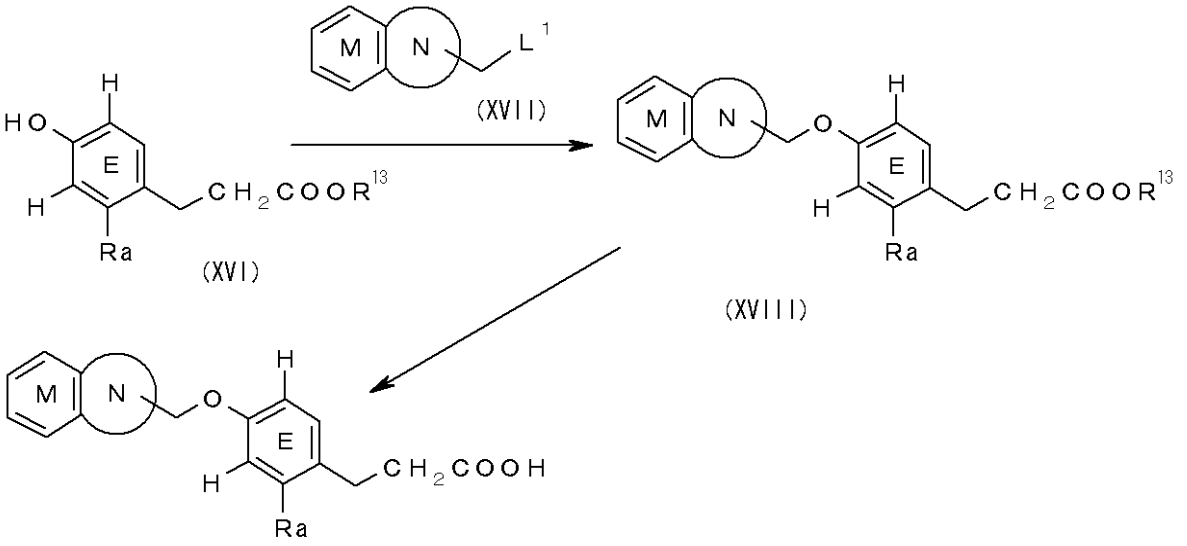
化合物（Ｉ－２）は、化合物（IX）から化合物（Ｉ－１）を製造する方法と同様の方法により、化合物（XV）から製造することもできる。

【００７４】

本発明の化合物（Ｉ－３）は、例えば以下の反応式４で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式４

【化８２】



（Ｉ－３）

化合物（XVI）および（XVII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（XVIII）は、化合物（X）と化合物（XI）から化合物（XII）を製造する方法と同様の方法により、化合物（XVI）と化合物（XVII）とを縮合することによって製造することができる。

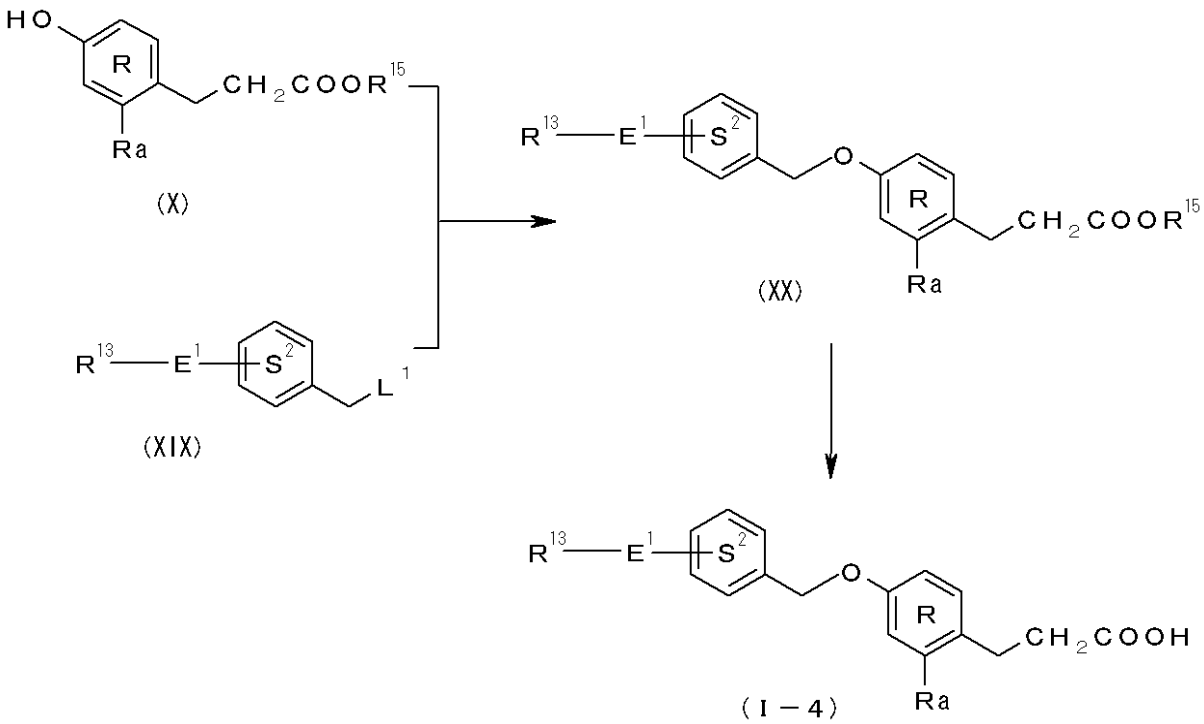
化合物（Ｉ－３）は、化合物（IX）から化合物（Ｉ－１）を製造する方法と同様の方法により、化合物（XVIII）から製造することができる。

【００７５】

本発明の化合物（Ｉ－４）は、例えば以下の反応式５で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式５

【化８３】



【００７６】

化合物（X）および（XIX）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（XX）は、化合物（X）と化合物（XI）から化合物（XII）を製造する方法と同様の方法により、化合物（X）と化合物（XIX）とを縮合することによって製造することができる。

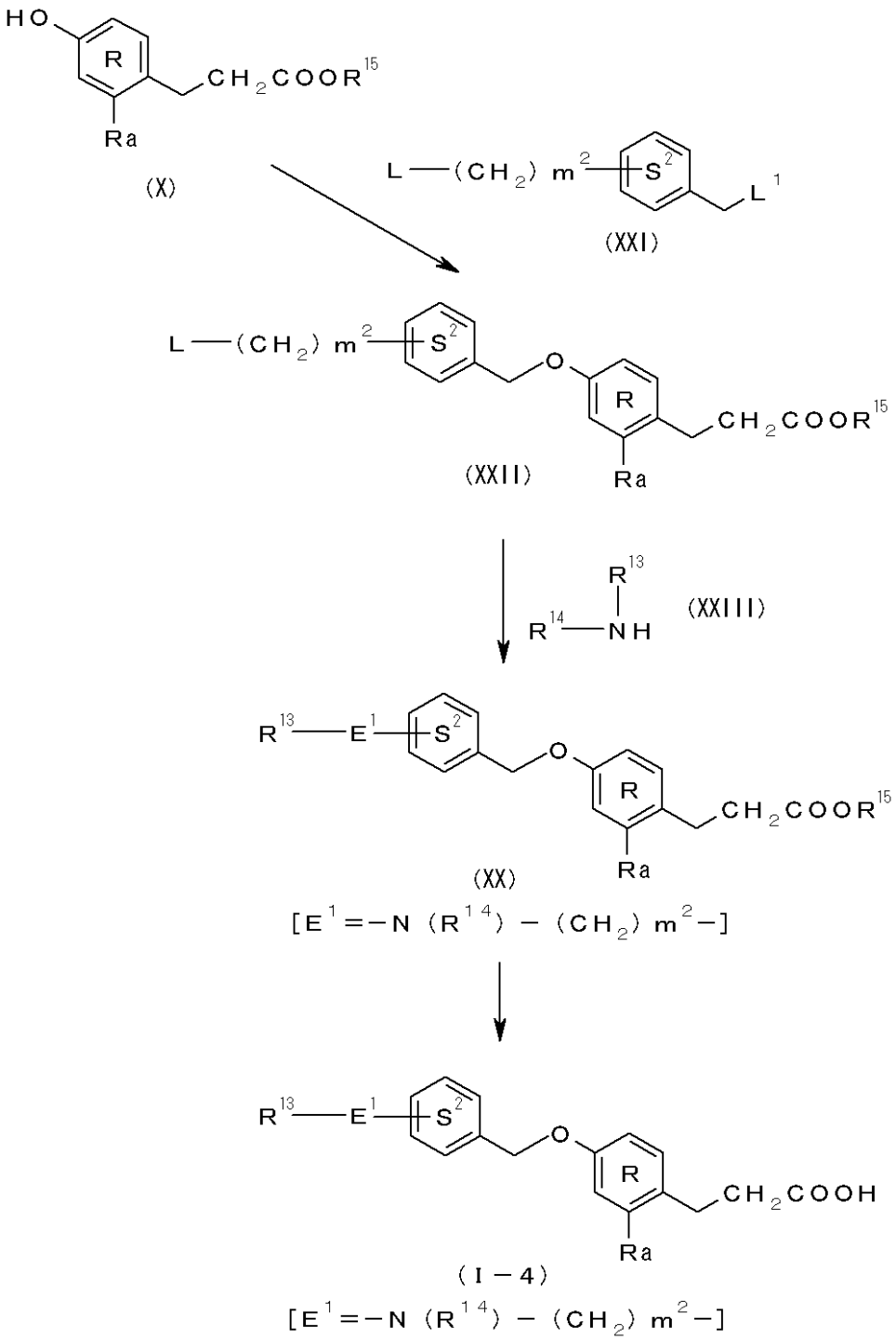
化合物（Ｉ－４）は、化合物（IX）から化合物（Ｉ－１）を製造する方法と同様の方法により、化合物（XX）から製造することができる。

【００７７】

本発明の化合物（Ｉ－４）のうちE^1が－Ｎ（R^{14}）－（CH_2）m^2－である化合物は、例えば以下の反応式６で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

反応式６

【化８４】



【００７８】

化合物（X）、（XXI）および（XXIII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（XXII）は、化合物（X）と化合物（XI）から化合物（XII）を製造する方法と同様の方法により、化合物（X）と化合物（XXI）とを縮合することによって製造することができる。また、官能基の保護、脱保護を含む多段階反応を経て化合物（X）から製造することもできる。

化合物（XX）のうちE^1が－N（R^{14}）－（CH_2）m^2－である化合物は、化合物（VII）と化合物（VIII）から化合物（IX）を製造する方法と同様の方法を用いて、化合物（XXII）と化合物（XXIII）から製造することもできる。

化合物（Ｉ－４）のうちE^1が－N（R^{14}）－（CH_2）m^2－である化合物は、化

合物（IX）から化合物（Ｉ－１）を製造する方法と同様の方法により、E^1が－Ｎ（R^{14}）－（CH_2）m^2－である化合物（XX）から製造することもできる。

【００７９】

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、C_{1-6}アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C_{7-10}アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C_{1-6}アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C_{1-6}アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、C_{1-6}アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、C_{7-10}アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C_{1-6}アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C_{7-10}アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、C_{7-10}アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C_{6-10}アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は１ないし４個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物（Ｉ－１）、化合物（Ｉ－２）、化合物（Ｉ－３）および化合物（Ｉ－４）を合成することができる。これらの反応としては、例えば、新実験化学講座１４、１５巻、１９７７年（丸善出版）などに記載の方法が採用される。

【００８０】

本発明で用いられる化合物は、上記した製造法や特開２００２－２６５４５７号、特開２００２－２１２１７１号、特開２００１－２２６３５０号、特開２００１－１９９９７１号、特開２０００－１９８７７２号、特開２０００－８００８６号、特開２０００－３４２６６号、特開平０９－３２３９８３号、特開平０８－３１１０６５号などに記載の方法に準じて製造することができる。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換すること

もできる。かくして得られる本発明の化合物またはその塩は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物が、コンフィギュレーショナル　アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりＳ体及びＲ体に分離することができる。

本発明の化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明の化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明の化合物は同位元素（例、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ）等で標識されていてもよい。

本発明の化合物のＧＰＲ４０受容体機能調節作用は、後述する実験例４に記載の方法あるいはそれに準じる方法を用いて測定することができる。

【００８１】

本発明の化合物、その塩、およびそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は、ＧＰＲ４０受容体機能調節作用、特にＧＰＲ４０受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、安全なＧＰＲ４０受容体機能調節剤、好ましくはＧＰＲ４０作動剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたＧＰＲ４０受容体機能調節作用を有しているので、ＧＰＲ４０受容体が関与する生理機能の調節剤またはＧＰＲ４０受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬は、インスリン分泌調節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、血糖低下剤、膵β細胞保護剤として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症、癌などの疾患、特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、インスリン依存型（Ｉ型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低ＨＤＬ血症、食後高脂血症などが含まれる。

【００８２】

糖尿病の判定基準については、１９９９年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１２６ｍｇ／ｄｌ以上、７５ｇ経口ブドウ糖負荷試験（７５ｇＯＧＴＴ）２時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が２００ｍｇ／ｄｌ以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が２００ｍｇ／ｄｌ以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１１０ｍｇ／ｄｌ未満または７５ｇ経口ブドウ糖負荷試験（７５ｇＯＧＴＴ）２時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１４０ｍｇ／ｄｌ未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、１９９７年にＡＤＡ（米国糖尿病学会）から、１９９８年にＷＨＯから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１２６ｍｇ／ｄｌ以上であり、かつ、７５ｇ経口ブドウ糖負荷試験２時間値（静脈血

漿におけるグルコース濃度）が２００ｍｇ／ｄｌ以上を示す状態である。
また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１２６ｍｇ／ｄｌ未満であり、かつ、７５ｇ経口ブドウ糖負荷試験２時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１４０ｍｇ／ｄｌ以上２００ｍｇ／ｄｌ未満を示す状態である。さらに、ＡＤＡの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１１０ｍｇ／ｄｌ以上１２６ｍｇ／ｄｌ未満の状態をＩＦＧ（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、ＷＨＯの報告によれば、該ＩＦＧ（Impaired Fasting Glucose）のうち、７５ｇ経口ブドウ糖負荷試験２時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が１４０ｍｇ／ｄｌ未満である状態をＩＦＧ（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。
本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、ＩＦＧ（Impaired Fasting Glucose）およびＩＦＧ（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の化合物は、境界型、耐糖能異常、ＩＦＧ（Impaired Fasting Glucose）またはＩＦＧ（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。
【００８３】
本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法として一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤とした後に、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。
本発明の化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約０.０１ないし約１００重量％である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば糖尿病患者（体重約６０ｋｇ）に対し、１日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約０.０１ないし約３０mg／kg体重、好ましくは約０．１ないし約２０mg／kg体重を、更に好ましくは約１ないし約２０mg／kg体重を１日１ないし数回に分けて経口投与すればよい。
【００８４】
本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。
賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。
滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。
結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、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、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。
崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。
溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。
懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム

、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、 Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

【００８５】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、血管収縮薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、ＩＮＳ－１等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン(Reglixane)(ＪＴＴ－５０１)、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(ＭＣＣ－５５５)、ＹＭ－４４０、ＧＩ－２６２５７０、ＫＲＰ－２９７、ＦＫ－６１４、ＣＳ－０１１、(γE)-γ-[[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]イミノ]ベンゼンブタン酸等、WO99／58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、WO01/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ－242）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン(Balaglitazone)(NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921）、α－グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤［スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等］、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト［例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2、CJC-1131等］、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤（例、ＮＶＰ－ＤＰＰ－２７８、ＰＴ－１００、Ｐ３２／９８、P93/01、NV

P-DPP-728、LAF237、TS-021等）、β３アゴニスト（例、ＣＬ－３１６２４３、ＳＲ－５８６１１－Ａ、ＵＬ－ＴＧ－３０７、ＡＪ－９６７７、ＡＺ４０１４０等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース－６－ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、ＳＧＬＴ（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、Ｔ－１０９５等）、11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868等）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（WO01/25228、WO03/42204記載の化合物、WO98/44921、WO98/45285、WO99/22735記載の化合物等）、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット（ＳＮＫ－８６０）、ミナルレスタット（ＡＲＩ－５０９）、ＣＴ－１１２等）、神経栄養因子およびその増加薬（例、ＮＧＦ、ＮＴ－３、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど）等）、プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）阻害薬（例、ＬＹ－３３３５３１等）、ＡＧＥ阻害剤（例、ＡＬＴ－９４５、ピマゲジン、ピラトキサチン、Ｎ－フェナシルチアゾリウムブロミド（ＡＬＴ－７６６）、ＥＸＯ－２２６、ALT-711、ピリドリン（Pyridorin）、ピリドキサミン等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チオプリド等）、ソマトスタチン受容体作動薬（BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

【００８６】

高脂血治療剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、WO97/10224に記載の化合物、例えばＮ－［［(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル］アセチル］ピペリジン-4-酢酸など）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）、抗酸化剤（例、リポ酸、プロブコール）等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；WO01/82925およびWO01/87834に含まれる化合物等）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935等）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778等）；グレリン拮抗薬；11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ＡＴＬ－９６２等）、β３アゴニスト（例、ＣＬ－３１６２４３、ＳＲ－５８６１１－Ａ、ＵＬ－ＴＧ－３０７、ＡＪ－９６７７、ＡＺ４０１４０等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、ＣＮＴＦ（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、ＦＰＬ－１５８４９等）、摂食抑制薬（例、P-57等）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、

サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【００８７】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、５－フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも５－フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（ＩＬ）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、なかでもＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２などのインターロイキン類が好ましい。

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール（alfacalcidol）、カルシトリオール（calcitriol）、エルカトニン（elcatonin）、サケカルシトニン（calcitonin salmon）、エストリオール（estriol）、イプリフラボン（ipriflavone）、パミドロン酸二ナトリウム（pamidronate disodium）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（alendronate sodium hydrate）、インカドロン酸二ナトリウム（incadronate disodium）等が挙げられる。

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン（tacrine）、ドネペジル（donepezil）、リバスチグミン（rivastigmine）、ガランタミン（galantamine）等が挙げられる。

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート（flavoxate hydrochloride）、塩酸オキシブチニン（oxybutynin hydrochloride）、塩酸プロピベリン（propiverine hydrochloride）等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン）等が挙げられる。

【００８８】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第４９巻、５９３５～５９３９頁、１９８９年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal

of Clinical Oncology）、第１２巻、２１３～２２５頁、１９９４年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第６８巻、３１４～３１８頁、１９９３年〕、成長ホルモン、ＩＧＦ－１、あるいは悪液質を誘導する因子であるＴＮＦ－α、ＬＩＦ、ＩＬ－６、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の化合物と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711等)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide等)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、トリレプタル（Trileptal）、ケプラ（Keppra）、ゾネグラン（Zonegran）、プレギャバリン（Pregabalin）、ハーコセライド（Harkoseride）、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤）、α2受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、抗不安薬（例、ベンゾチアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）なども本発明の化合物と併用することができる。

【００８９】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

（３）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（４）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（５）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【００９０】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフト

カプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等とした後に、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体と同様のものがあげられる。また、更に必要に応じ、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

【００９１】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量％、好ましくは約０．１ないし５０重量％、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量％程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量％、好ましくは約０．１ないし５０重量％、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量％程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１ないし９９．９９重量％、好ましくは約１０ないし９０重量％程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）８０（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート８０、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、ｐＨ調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【００９２】

また、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール　６０００など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン　８０、プルロニック　Ｆ６８、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテート

サクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ，メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ，二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

さらに、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を、油性基剤、水性基剤または水性ゲル基剤と混合することにより、油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製，ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製，ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。該徐放性マイクロカプセル剤は、自体公知の方法、例えば、下記〔２〕に示す方法にしたがって製造される。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

【００９３】

以下に、〔１〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔２〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔３〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔１〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム，カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム，マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は０．５～５０ｗ／ｖ％、好ましくは３～２０ｗ／ｖ％程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は０．５～５０ｗ／ｖ％、好ましくは３～２０ｗ／ｖ％が好ましい。

また、本注射剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート８０、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、ｐＨ調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤は、ｐＨ調節剤の添加により、ｐＨ２～１２好ましくはｐＨ２．５～８．０に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができ

る。
注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌，高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。
注射用水溶液は、例えば１００～１２１℃の条件で５～３０分高圧加熱滅菌するのがよい。
さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。
【００９４】
〔２〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製
本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、１日１回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。
被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットＲＳ－１００，ＲＬ－１００，ＲＳ－３０Ｄ，ＲＬ－３０Ｄ，ＲＬ－ＰＯ，ＲＳ－ＰＯ（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットＮＥ－３０Ｄ（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。
膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、ｐＨ依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。
このような酸性の解離基を有し，ｐＨ依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）９３４Ｐ、９４０、９４１、９７４Ｐ、９８０、１３４２等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカボーフィル（carcium polycarbophil）（前記はいずれもＢＦグッドリッチ社製）、ハイビスワコー１０３、１０４、１０５、３０４（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。
徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。
該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、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、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。
徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約３０ないし約９０％（w/w）、好ましくは約３５ないし約８０％（w/w）、さらに好ましくは約４０ないし７５％（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約３ないし約３０％（w/w）、好ましくは約３ないし約１５％(w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約５０％(w/w)以下、好ましくは約５～約４０％（w/w）、さらに好ましくは約５～約３５％（w/w）である。ここで上記％（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量％を示す。
【００９５】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

Ｉ．薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約１５０ないし２,０００μｍ、さらに好ましくは約５００ないし約１,４００μｍである。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約０.５ないし約９５％（w/w）、好ましくは約５.０ないし約８０％（w/w）、さらに好ましくは約３０ないし約７０％（w/w）である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックＦ６８、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約１００μｍないし約１,５００μｍであるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約１ないし約１５％（w/w）、好ましくは約１ないし約１０％（w/w）、さらに好ましくは約２ないし約８％（w/w）である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

【００９６】

II．核の被膜剤による被覆

前記Ｉで得られた核を、前記水不溶性物質及び pH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられ

る。
被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。
被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約１ないし約９０％（w/w）、好ましくは約５ないし約５０％（w/w）、さらに好ましくは約５ないし３５％（w/w）である。
被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、１ないし１００％の範囲で変化させることができ、好ましくは１ないし約３０％である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。
噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。
被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

【００９７】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など)であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。速放性製剤としては、経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。
速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルＰＨ１０１など）、粉糖、グラニュウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、Ｌ－システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約４．５～約９９．４w/w%、好ましくは約２０～約９８．５w/w%、さらに好ましくは約３０～約９７w/w%である。
速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約０．５～約９５％、好ましくは約１～約６０％の範囲から適宜選択することができる。
速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ＥＣＧ－５０５)、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル)、クロスポビドン（例えば、ＢＡＳＦ社製、コリドンＣＬ)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株)）、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株）、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ)、部分α化デンプン（旭化成（株）製、ＰＣＳ）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約０．０５～約３０w/w%、好ましくは約０

．５～約１５ｗ/ｗ％である。

【００９８】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど)、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製)、流動層造粒機ＦＤ－５Ｓ（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

【００９９】

〔３〕舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるためにβ－シクロデキストリン又はβ－シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロ

ース、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）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

【０１００】

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、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）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて(cast)フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは１０～１０００ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

【０１０１】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリヤーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(psyllium)種子蛋白などの動物性蛋白類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、グアーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン－アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－アスパラギン酸、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－ヒドロシキプロリン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－ロイシンならびにＬ－フェニルアラニンなどの炭素原子数が２から１２までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その１種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそ

のマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【０１０２】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、ｐＨ調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有していてよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のＦＤ＆Ｃブルー２号ならびにＦＤ＆Ｃレッド４０号などのＦＤ＆Ｃ染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラスベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびこれらを組合せたものが含まれる。適当なｐＨ調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームＫならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約０．１～約５０重量％、好ましくは約０．１～約３０重量％の本発明の化合物または併用薬物を含み、約１分～約６０分の間、好ましくは約１分～約１５分の間、より好ましくは約２分～約５分の間に（水に）本発明の化合物または併用薬物の９０％以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて１ないし６０秒以内に、好ましくは１ないし３０秒以内に、さらに好ましくは１ないし１０秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約１０～約９９重量％、好ましくは約３０～約９０重量％である。β－シクロデキストリン又はβ－シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は０～約３０重量％である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約０．０１～約１０重量％、好ましくは約１～約５重量％である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約０．１～約９０重量％、好ましくは、約１０～約７０重量％である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約０．１～約５０重量％、好ましくは約１０～約３０重量％である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約０．１～約３０重量％、好ましくは約１０～約２５重量％である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約０．１～約１０重量％、好ましくは約１～約５重量％である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

【０１０３】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（成人、体重約６０ｋｇ）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ１日約０.０１～約１０００mg／kg、好ましくは約０．０１～約１００mg／kg、より好ましくは約０．１～約１００ｍｇ／ｋｇ、とりわけ約０．１～約５０ｍｇ／ｋｇを、なかでも約１．５～約３０mg／kgを１日１回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物１ｋｇ体重あたり約０.００１～２０００ｍｇ、好ましくは約０.０１～５００ｍｇ、さらに好ましくは、約０.１～１００ｍｇ程度であり、これを通常１日１～４回に分けて投与する。

【０１０４】

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に

投与する場合、併用薬物を投与した後１分～３日以内、好ましくは１０分～１日以内、より好ましくは１５分～１時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、１分～１日以内、好ましくは１０分～６時間以内、より好ましくは１５分から１時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約０.００１～２００ｍｇ／ｋｇを経口投与し、約１５分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約０.００５～１００ｍｇ／ｋｇを１日量として経口投与する。

【０１０５】

本発明で用いられるＧ蛋白質共役型レセプター蛋白質（ＧＲＰ４０）は、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するレセプター蛋白質である。

ＧＰＲ４０は、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、モルモット、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど）のあらゆる細胞（例えば、脾細胞、神経細胞、グリア細胞、膵臓β細胞、膵臓ランゲルハンス島、骨髄細胞、メサンギウム細胞、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、上皮細胞、内皮細胞、繊維芽細胞、繊維細胞、筋細胞、脂肪細胞、免疫細胞（例、マクロファージ、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球）、巨核球、滑膜細胞、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、乳腺細胞、肝細胞もしくは間質細胞、またはこれら細胞の前駆細胞、幹細胞もしくはガン細胞など）や血球系の細胞、またはそれらの細胞が存在するあらゆる組織、例えば、脳、脳の各部位（例、嗅球、扁頭核、大脳基底球、海馬、視床、視床下部、視床下核、大脳皮質、延髄、小脳、後頭葉、前頭葉、側頭葉、被殻、尾状核、脳染、黒質）、脊髄、下垂体、胃、膵臓、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管（例、大腸、小腸）、血管、心臓、胸腺、脾臓、顎下腺、末梢血、末梢血球、前立腺、睾丸、精巣、卵巣、胎盤、子宮、骨、関節、骨格筋などに由来する蛋白質であってもよく、また合成蛋白質であってもよい。特に、ＧＰＲ４０は膵臓ランゲルハンス島に高発現している。

【０１０６】

配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列と約８５％以上、好ましくは９０％以上、より好ましくは約９５％以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

本発明の配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有する蛋白質としては、例えば、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有し、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列からなる蛋白質と実質的に同質の活性を有する蛋白質などが好ましい。

実質的に同質の活性としては、例えば、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などが挙げられる。実質的に同質とは、それらの活性が性質的に同質であることを示す。したがって、リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性が同等（例、約０．０１～１００倍、好ましくは約０．５～２０倍、より好ましくは約０．５～２倍）であることが好ましいが、これらの活性の程度や蛋白質の分子量などの量的要素は異なっていてもよい。

リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性の測定は、自体公知の方法に準じて行なうことができるが、例えば、後に記載するスクリーニング方法に従って測定することができる。

また、ＧＰＲ４０としては、ａ）配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは

、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１～５個））のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、ｂ）配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列に１または２個以上（好ましくは、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１～５個））のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、ｃ）配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１～５個））のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、またはｄ）それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

【０１０７】

本明細書におけるＧＰＲ４０は、ペプチド標記の慣例に従って、左端がＮ末端（アミノ末端）、右端がＣ末端（カルボキシル末端）である。配列番号：１で表わされるアミノ酸配列を含有するＧＰＲ４０をはじめとするＧＰＲ４０は、Ｃ末端がカルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、カルボキシレート(－ＣＯＯ$^-$)、アミド（－ＣＯＮＨ$_2$）またはエステル（－ＣＯＯＲｘ）の何れであってもよい。

ここでエステルにおけるＲｘとしては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルもしくはｎ－ブチルなどのＣ$_{1-6}$アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、例えば、フェニル、α－ナフチルなどのＣ$_{6-12}$アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル－Ｃ$_{1-2}$アルキル基もしくはα－ナフチルメチルなどのα－ナフチル－Ｃ$_{1-2}$アルキル基などのＣ$_{7-14}$アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

ＧＰＲ４０がＣ末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明のＧＰＲ４０に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したＣ末端のエステルなどが用いられる。

さらに、ＧＰＲ４０には、上記した蛋白質において、Ｎ末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのＣ$_{2-6}$アルカノイル基などのＣ$_{1-6}$アシル基など）で保護されているもの、Ｎ端側が生体内で切断され生成したグルタミル基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば、－ＯＨ、－ＳＨ、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのＣ$_{2-6}$アルカノイル基などのＣ$_{1-6}$アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖蛋白質などの複合蛋白質なども含まれる。

ＧＰＲ４０の具体例としては、例えば、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスＧＰＲ４０、配列番号：３で表わされるアミノ酸配列を含有するラットＧＰＲ４０、配列番号：５で表わされるアミノ酸配列を含有するヒトＧＰＲ４０、配列番号：７で表わされるアミノ酸配列を含有するカニクイザルＧＰＲ４０、配列番号：９で表わされるアミノ酸配列を含有するハムスターＧＰＲ４０などが用いられる。このうちマウスＧＰＲ４０、ラットＧＰＲ４０、カニクイザルＧＰＲ４０およびハムスターＧＰＲ４０は新規な蛋白質である。ヒトＧＰＲ４０は、ＷＯ２０００－２２１２９、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．１９９７，Ｏｃｔ ２０；２３９（２）：５４３－５４７に記載されている公知の蛋白質である。

【０１０８】

ＧＰＲ４０の部分ペプチド（以下、部分ペプチドと略記する場合がある）としては、上記したＧＰＲ４０の部分ペプチドであれば何れのものであってもよいが、例えば、ＧＰＲ４０の蛋白質分子のうち、細胞膜の外に露出している部位であって、実質的に同質のレセプター結合活性を有するものなどが用いられる。

具体的には、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列を有するＧＰＲ４０の部分ペプチドとしては、疎水性プ

ロット解析において細胞外領域（親水性（Hydrophilic）部位）であると分析された部分を含むペプチドである。また、疎水性（Hydrophobic）部位を一部に含むペプチドも同様に用いることができる。個々のドメインを個別に含むペプチドも用い得るが、複数のドメインを同時に含む部分のペプチドでも良い。

本発明の部分ペプチドのアミノ酸の数は、上記した本発明のレセプター蛋白質の構成アミノ酸配列のうち少なくとも２０個以上、好ましくは５０個以上、より好ましくは１００個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが好ましい。

実質的に同一のアミノ酸配列とは、これらアミノ酸配列と約８５％以上、好ましくは約９０％以上、より好ましくは約９５％以上の相同性を有するアミノ酸配列を示す。

ここで、「実質的に同質のレセプター活性」とは、上記と同意義を示す。「実質的に同質のレセプター活性」の測定は上記と同様に行なうことができる。

また、本発明の部分ペプチドは、上記アミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１～５個））のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に１または２個以上（好ましくは、１～２０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１～５個））のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～１０個程度、より好ましくは数個、さらに好ましくは１～５個程度）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

【０１０９】

また、本発明の部分ペプチドはＣ末端がカルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、カルボキシレート（－ＣＯＯ$^-$）、アミド（－ＣＯＮＨ$_2$）またはエステル（－ＣＯＯＲ）の何れであってもよい。本発明の部分ペプチドがＣ末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明の部分ペプチドに含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したＣ末端のエステルなどが用いられる。

さらに、本発明の部分ペプチドには、上記したＧＰＲ４０と同様に、Ｎ末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基で保護されているもの、Ｎ端側が生体内で切断され生成したグルタミン残基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

ＧＰＲ４０またはその部分ペプチドの塩としては、酸または塩基との生理学的に許容される塩が挙げられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蓚酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

ＧＰＲ４０またはその塩は、上記したヒトや哺乳動物の細胞または組織から自体公知のレセプター蛋白質の精製方法によって製造することもできるし、後に記載するＧＰＲ４０をコードするＤＮＡを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。また、後に記載する蛋白質合成法またはこれに準じて製造することもできる。

ヒトや哺乳動物の組織または細胞から製造する場合、ヒトや哺乳動物の組織または細胞をホモジナイズした後、酸などで抽出を行ない、該抽出液を逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせることにより精製単離することができる。

【０１１０】

ＧＰＲ４０もしくはその部分ペプチドまたはその塩またはそのアミド体の合成には、通常市販の蛋白質合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては、例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチル樹脂、４－ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂、４－メチルベンズヒドリルアミン樹脂、ＰＡＭ樹脂、４－ヒドロキシメチルメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－ヒドロキシメチル）フェノキシ

樹脂、４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃアミノエチル）フェノキシ樹脂などを挙げることができる。このような樹脂を用い、α－アミノ基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とする蛋白質の配列通りに、自体公知の各種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂から蛋白質を切り出すと同時に各種保護基を除去し、さらに高希釈溶液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的の蛋白質またはそのアミド体を取得する。

上記した保護アミノ酸の縮合に関しては、蛋白質合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としては、ＤＣＣ、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロリル）カルボジイミドなどが用いられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤（例えば、ＨＯＢｔ、ＨＯＯＢｔ)とともに保護アミノ酸を直接樹脂に添加するか、または、対称酸無水物またはＨＯＢｔエステルあるいはＨＯＯＢｔエステルとしてあらかじめ保護アミノ酸の活性化を行なった後に樹脂に添加することができる。

【０１１１】

保護アミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、蛋白質縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド，Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド，Ｎ－メチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン，クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン，ジオキサン，テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル，プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル，酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度は蛋白質結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約－２０～５０℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常１．５～４倍過剰で用いられる。ニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく縮合反応を繰り返すことにより十分な縮合を行なうことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて未反応アミノ酸をアセチル化することができる。

【０１１２】

原料のアミノ基の保護基としては、例えば、Ｚ、Ｂｏｃ、tert－ペンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、Ｃｌ－Ｚ、Ｂｒ－Ｚ、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、２－ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Ｆｍｏｃなどが用いられる。

カルボキシル基は、例えば、アルキルエステル化（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert－ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、２－アダマンチルなどの直鎖状、分枝状もしくは環状アルキルエステル化）、アラルキルエステル化（例えば、ベンジルエステル、４－ニトロベンジルエステル、４－メトキシベンジルエステル、４－クロロベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル化）、フェナシルエステル化、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド化、tert－ブトキシカルボニルヒドラジド化、トリチルヒドラジド化などによって保護することができる。

セリンの水酸基は、例えば、エステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えば、アセチル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭酸から誘導される基などが用いられる。また、エーテル化に適する基としては、例えば、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、tert－ブチル基などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、Ｂｚｌ、Cl_2－Ｂｚｌ、２－ニトロベンジル、Ｂｒ－Ｚ、tert－ブチルなどが用いられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、例えば、Ｔｏｓ、４－メトキシ－２，３，６－トリメチルベンゼンスルホニル、ＤＮＰ、ベンジルオキシメチル、Ｂｕｍ、Ｂｏｃ、Ｔｒｔ、Ｆｍｏｃなどが用いられる。

【０１１３】
原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば、対応する酸無水物、アジド、活性エステル〔アルコール（例えば、ペンタクロロフェノール、２，４，５－トリクロロフェノール、２，４－ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、ＨＯＮＢ、Ｎ－ヒドロキシスクシミド、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド、ＨＯＢｔ）とのエステル〕などが用いられる。
原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば、対応するリン酸アミドが用いられる。
保護基の除去（脱離）方法としては、例えば、Ｐｄ－黒あるいはＰｄ－炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども用いられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に約－２０～４０℃の温度で行なわれるが、酸処理においては、例えば、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、１，４－ブタンジチオール、１，２－エタンジチオールなどのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる２，４－ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の１，２－エタンジチオール、１，４－ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム溶液、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。
【０１１４】
原料の反応に関与すべきでない官能基の保護ならびに保護基、およびその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基または公知の手段から適宜選択しうる。
蛋白質のアミド体を得る別の方法としては、例えば、まず、カルボキシ末端アミノ酸のα－カルボキシル基をアミド化して保護した後、アミノ基側にペプチド（蛋白質）鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のＮ末端のα－アミノ基の保護基のみを除いた蛋白質とＣ末端のカルボキシル基の保護基のみを除去した蛋白質とを製造し、この両蛋白質を上記したような混合溶媒中で縮合させる。縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護蛋白質を精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗蛋白質を得ることができる。この粗蛋白質は既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望の蛋白質のアミド体を得ることができる。
蛋白質のエステル体を得るには、例えば、カルボキシ末端アミノ酸のα－カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、蛋白質のアミド体と同様にして、所望の蛋白質のエステル体を得ることができる。
【０１１５】
ＧＰＲ４０の部分ペプチドまたはその塩は、自体公知のペプチドの合成法に従って、あるいはＧＰＲ４０を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、ＧＰＲ４０を構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離としては、例えば、以下のａ）～ｅ）に記載された方法が挙げられる。
ａ）M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)
ｂ）SchroederおよびLuebke、ザ ペプチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)
ｃ）泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)
ｄ）矢島治明 および榊原俊平、生化学実験講座 1、 蛋白質の化学IV、 205、(1977年)
ｅ）矢島治明監修、続医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の精製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明の部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られる部分ペプチドが遊離体である場合は、公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができる。

【０１１６】

ＧＰＲ４０をコードするポリヌクレオチドとしては、上記したＧＰＲ４０をコードする塩基配列（ＤＮＡまたはＲＮＡ、好ましくはＤＮＡ）を含有するものであればいかなるものであってもよい。該ポリヌクレオチドとしては、ＧＰＲ４０をコードするＤＮＡ、ｍＲＮＡ等のＲＮＡであり、二本鎖であっても、一本鎖であってもよい。二本鎖の場合は、二本鎖ＤＮＡ、二本鎖ＲＮＡまたはＤＮＡ：ＲＮＡのハイブリッドでもよい。一本鎖の場合は、センス鎖（すなわち、コード鎖）であっても、アンチセンス鎖（すなわち、非コード鎖）であってもよい。

ＧＰＲ４０をコードするポリヌクレオチドを用いて、例えば、公知の実験医学増刊「新ＰＣＲとその応用」15(7)、1997記載の方法またはそれに準じた方法により、ＧＰＲ４０のｍＲＮＡを定量することができる。

ＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、ゲノムＤＮＡ、ゲノムＤＮＡライブラリー、上記した細胞・組織由来のｃＤＮＡ、上記した細胞・組織由来のｃＤＮＡライブラリー、合成ＤＮＡのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりtotalＲＮＡまたはｍＲＮＡ画分を調製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain
Reaction（以下、ＲＴ－ＰＣＲ法と略称する）によって増幅することもできる。

具体的には、ＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡ、または配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列からなるＧＰＲ４０と実質的に同質の活性（例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など）を有するレセプター蛋白質をコードするＤＮＡであれば何れのものでもよい。

配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列と約８５％以上、好ましくは約９０％以上、より好ましくは約９５％以上の相同性を有する塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

【０１１７】

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング（Molecular Cloning）２nd（J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989）に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

該ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約１９～４０ｍＭ、好ましくは約１９～２０ｍＭで、温度が約５０～７０℃、好ましくは約６０～６５℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約１９ｍＭで温度が約６５℃の場合が最も好ましい。

より具体的には、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、配列番号：２で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

配列番号：３で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、配列番号：４で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

配列番号：５で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、配列番号：６で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。
配列番号：７で表わされるアミノ酸配列を含有するカニクイザルＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、配列番号：８で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。
配列番号：９で表わされるアミノ酸配列を含有するハムスターＧＰＲ４０をコードするＤＮＡとしては、配列番号：１０で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

【０１１８】

本発明の部分ペプチドをコードするＤＮＡとしては、上記した本発明の部分ペプチドをコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムＤＮＡ、ゲノムＤＮＡライブラリー、上記した細胞・組織由来のｃＤＮＡ、上記した細胞・組織由来のｃＤＮＡライブラリー、合成ＤＮＡのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりｍＲＮＡ画分を調製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction（以下、ＲＴ－ＰＣＲ法と略称する）によって増幅することもできる。
具体的には、本発明の部分ペプチドをコードするＤＮＡとしては、例えば、（１）配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列を有するＤＮＡの部分塩基配列を有するＤＮＡ、または（２）配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号：１、配列番号：３、配列番号：５、配列番号：７または配列番号：９で表わされるアミノ酸配列からなるＧＰＲ４０と実質的に同質の活性（例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など）を有するレセプター蛋白質をコードするＤＮＡの部分塩基配列を有するＤＮＡなどが用いられる。
配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８または配列番号：１０で表わされる塩基配列と約８５％以上、好ましくは約９０％以上、より好ましくは約９５％以上の相同性を有する塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

【０１１９】

ＧＰＲ４０またはその部分ペプチド（以下、ＧＰＲ４０と略記する場合がある）を完全にコードするＤＮＡのクローニングの手段としては、ＧＰＲ４０の部分塩基配列を有する合成ＤＮＡプライマーを用いてＰＣＲ法によって増幅するか、または適当なベクターに組み込んだＤＮＡをＧＰＲ４０の一部あるいは全領域をコードするＤＮＡ断片もしくは合成ＤＮＡを用いて標識したものとのハイブリダイゼーションによって選別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば、モレキュラー・クローニング（Molecular Cloning）２nd（J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989）に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。

【０１２０】

ＤＮＡの塩基配列の変換は、ＰＣＲや公知のキット、例えば、Ｍｕｔａｎ™－ｓｕｐｅｒ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｋｍ（宝酒造（株））、Ｍｕｔａｎ™－Ｋ（宝酒造（株））などを用いて、ＯＤＡ－ＬＡ ＰＣＲ法、Ｇａｐｐｅｄ ｄｕｐｌｅｘ法、Ｋｕｎｋｅｌ法などの自体公知の方法あるいはそれらに準じる方法に従って行なうことができる。
クローン化されたＧＰＲ４０をコードするＤＮＡは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができる。該ＤＮＡはその５’末端側に翻訳開始コドンとしてのＡＴＧを有し、また３’末端側には翻訳終止コドンとしてのＴＡＡ、ＴＧＡまたはＴＡＧを有していてもよい。これらの翻訳開始コド

ンや翻訳終止コドンは、適当な合成ＤＮＡアダプターを用いて付加することもできる。
ＧＰＲ４０の発現ベクターは、例えば、（イ）ＧＰＲ４０をコードするＤＮＡから目的とするＤＮＡ断片を切り出し、（ロ）該ＤＮＡ断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

【０１２１】

ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド（例、ｐＢＲ３２２、ｐＢＲ３２５、ｐＵＣ１２、ｐＵＣ１３）、枯草菌由来のプラスミド（例、ｐＵＢ１１０、ｐＴＰ５、ｐＣ１９４）、酵母由来プラスミド（例、ｐＳＨ１９、ｐＳＨ１５）、λファージなどのバクテリオファージ、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルスなどの動物ウイルスなどの他、ｐＡ１－１１、ｐＸＴ１、ｐＲｃ／ＣＭＶ、ｐＲｃ／ＲＳＶ、ｐｃＤＮＡＩ／Ｎｅｏなどが用いられる。
本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。例えば、動物細胞を宿主として用いる場合は、ＳＲαプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＬＴＲプロモーター、ＣＭＶプロモーター、ＨＳＶ-ＴＫプロモーターなどが挙げられる。
これらのうち、ＣＭＶプロモーター、ＳＲαプロモーターなどを用いるのが好ましい。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、ｔｒｐプロモーター、ｌａｃプロモーター、ｒｅｃＡプロモーター、λ$Ｐ_{Ｌ}$プロモーター、ｌｐｐプロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、ＳＰＯ１プロモーター、ＳＰＯ２プロモーター、ｐｅｎＰプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、ＰＨＯ５プロモーター、ＰＧＫプロモーター、ＧＡＰプロモーター、ＡＤＨプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、Ｐ１０プロモーターなどが好ましい。

【０１２２】

発現ベクターには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングシグナル、ポリＡ付加シグナル、選択マーカー、ＳＶ４０複製オリジン（以下、ＳＶ４０ｏｒｉと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、ｄｈｆｒと略称する場合がある）遺伝子〔メソトレキセート（ＭＴＸ）耐性〕、アンピシリン耐性遺伝子（以下、Ａｍｐ^{ｒ}と略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Ｎｅｏ^{ｒ}と略称する場合がある、Ｇ４１８耐性）等が挙げられる。特に、ＣＨＯ（ｄｈｆｒ$^{－}$）細胞を用いてｄｈｆｒ遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、目的遺伝子をチミジンを含まない培地によっても選択できる。
また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、本発明のレセプター蛋白質のＮ端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、ＰｈｏＡ・シグナル配列、ＯｍｐＡ・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、α－アミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、宿主が酵母である場合は、ＭＦα・シグナル配列、ＳＵＣ２・シグナル配列など、宿主が動物細胞である場合には、インシュリン・シグナル配列、α－インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。
このようにして構築されたＧＰＲ４０をコードするＤＮＡを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

【０１２３】

宿主としては、例えば、エシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫細胞、昆虫、動物細胞などが用いられる。
エシェリヒア属菌の具体例としては、エシェリヒア・コリ（Escherichia coli）Ｋ１２・ＤＨ１〔プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー（Proc. Natl. Acad. Sci. ＵＳＡ），６０巻，１６０(１９６８)〕，ＪＭ１０３〔ヌクイレック・アシッズ・リサーチ（Nucleic Acids Research），９巻，３０９(１９８１)〕，ＪＡ２２１〔ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー（Journal of Molecular Biology），１２０巻，５１７(１９７８)〕，ＨＢ１０１〔

ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー，４１巻，４５９(１９６９)〕，Ｃ６００〔ジェネティックス（Genetics），３９巻，４４０(１９５４)〕などが用いられる。

バチルス属菌としては、例えば、バチルス・ズブチルス（Bacillus subtilis）ＭＩ１１４〔ジーン，２４巻，２５５(１９８３)〕，２０７－２１〔ジャーナル・オブ・バイオケミストリー（Journal of Biochemistry），９５巻，８７(１９８４)〕などが用いられる。

酵母としては、例えば、サッカロマイセス　セレビシエ（Saccharomyces cerevisiae）ＡＨ２２，ＡＨ２２Ｒ⁻，ＮＡ８７－１１Ａ，ＤＫＤ－５Ｄ、２０Ｂ－１２、シゾサッカロマイセス　ポンベ（Schizosaccharomyces pombe）ＮＣＹＣ１９１３，ＮＣＹＣ２０３６、ピキア　パストリス（Pichia pastoris）などが用いられる。

【０１２４】

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがＡｃＮＰＶの場合は、夜盗蛾の幼虫由来株化細胞（Spodoptera frugiperda cell；Ｓｆ細胞）、Trichoplusia niの中腸由来のＭＧ１細胞、Trichoplusia niの卵由来のHigh Five™ 細胞、Mamestra brassicae由来の細胞またはEstigmena acrea由来の細胞などが用いられる。ウイルスがＢｍＮＰＶの場合は、蚕由来株化細胞（Bombyx mori Ｎ；ＢｍＮ細胞）などが用いられる。該Ｓｆ細胞としては、例えば、Ｓｆ９細胞（ATCC CRL1711）、Ｓｆ２１細胞（以上、Vaughn，J.L.ら、イン・ヴィボ（In Vivo），13，213-217,(1977)）などが用いられる。

昆虫としては、例えば、カイコの幼虫などが用いられる〔前田ら、ネイチャー（Nature），３１５巻，５９２(１９８５)〕。

動物細胞としては、例えば、サル細胞ＣＯＳ－７，Ｖｅｒｏ，チャイニーズハムスター細胞ＣＨＯ（以下、ＣＨＯ細胞と略記）、ｄｈｆｒ遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞ＣＨＯ（以下、ＣＨＯ（ｄｈｆｒ⁻）細胞と略記）、マウスＬ細胞，マウスＡｔＴ－２０、マウスミエローマ細胞、ラットＧＨ３、ヒトＦＬ細胞などが用いられる。

【０１２５】

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えば、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンジイズ・オブ・ザ・ユーエスエー（Proc. Natl. Acad. Sci. USA），６９巻，２１１０（１９７２）やジーン（Gene），１７巻，１０７（１９８２）などに記載の方法に従って行なうことができる。

バチルス属菌を形質転換するには、例えば、モレキュラー・アンド・ジェネラル・ジェネティックス（Molecular & General Genetics），１６８巻，１１１(１９７９)などに記載の方法に従って行なうことができる。

酵母を形質転換するには、例えば、メッソズ・イン・エンザイモロジー（Methods in Enzymology），１９４巻，１８２－１８７（１９９１）、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー（Proc. Natl. Acad. Sci. USA），７５巻，１９２９(１９７８）などに記載の方法に従って行なうことができる。

昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えば、バイオ／テクノロジー（Bio/Technology），６，４７－５５（１９８８）などに記載の方法に従って行なうことができる。

動物細胞を形質転換するには、例えば、細胞工学別冊８新細胞工学実験プロトコール．２６３－２６７（１９９５）（秀潤社発行）、ヴィロロジー（Virology），５２巻，４５６(１９７３)に記載の方法に従って行なうことができる。

このようにして、ＧＰＲ４０をコードするＤＮＡを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体が得られる。

宿主がエシェリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストリン、可溶性澱粉、ショ糖など、窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチープ・リカー、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ抽出液などの無機または有機物質、無機物としては、例えば、塩化カルシウム、リン酸二

水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、生長促進因子などを添加してもよい。培地のｐＨは約５～８が望ましい。

【０１２６】

エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えば、グルコース、カザミノ酸を含むＭ９培地〔ミラー（Miller），ジャーナル・オブ・エクスペリメンツ・イン・モレキュラー・ジェネティックス（Journal of Experiments in Molecular Genetics），４３１－４３３，Cold Spring Harbor Laboratory，New York １９７２〕が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば、３β－インドリル　アクリル酸のような薬剤を加えることができる。

宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約１５～４３℃で約３～２４時間行ない、必要により、通気や撹拌を加えることもできる。

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約３０～４０℃で約６～２４時間行ない、必要により通気や撹拌を加えることもできる。

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、バークホールダー（Burkholder）最小培地〔Bostian，K．L．ら、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー（Proc．Natl．Acad．Sci．USA），７７巻，４５０５(１９８０)〕や０．５％カザミノ酸を含有するＳＤ培地〔Bitter，G．A．ら、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー（Proc．Natl．Acad．Sci．USA），８１巻，５３３０（１９８４）〕が挙げられる。培地のｐＨは約５～８に調整するのが好ましい。培養は通常約２０～３５℃で約２４～７２時間行ない、必要に応じて通気や撹拌を加える。

【０１２７】

宿主が昆虫細胞または昆虫である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium（Grace，T.C.C.，ネイチャー（Nature），195，788(1962)）に非動化した１０％ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のｐＨは約６．２～６．４に調整するのが好ましい。培養は通常約２７℃で約３～５日間行ない、必要に応じて通気や撹拌を加える。

宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、約５～２０％の胎児牛血清を含むＭＥＭ培地〔サイエンス（Science），１２２巻，５０１(１９５２)〕，ＤＭＥＭ培地〔ヴィロロジー（Virology），８巻，３９６(１９５９)〕，ＲＰＭＩ１６４０培地〔ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アソシエーション（The Journal of the American Medical Association）１９９巻，５１９(１９６７)〕，１９９培地〔プロシージング・オブ・ザ・ソサイエティ・フォー・ザ・バイオロジカル・メディスン（Proceeding of the Society for the Biological Medicine），７３巻，１(１９５０)〕などが用いられる。ｐＨは約６～８であるのが好ましい。培養は通常約３０～４０℃で約１５～６０時間行ない、必要に応じて通気や撹拌を加える。

以上のようにして、形質転換体の細胞内、細胞膜または細胞外にＧＰＲ４０を生成せしめることができる。

【０１２８】

上記培養物からＧＰＲ４０を分離精製するには、例えば、下記の方法により行なうことができる。

ＧＰＲ４０を培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過によりＧＰＲ４０の粗抽出液を得る方法などが適宜用いられる。緩衝液の中に尿素や塩酸グアニジンなどの蛋白質変性剤や、トリトンＸ－１００^{TM}などの界面活性剤が含まれていてもよい。培養液中にＧＰＲ４０が分泌される場合には、培養終了後、それ自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集める。

このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれるＧＰＲ４０の精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離

、精製法としては、塩析や溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、およびＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的新和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法などの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

【０１２９】

かくして得られるＧＰＲ４０が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

なお、組換え体が産生するＧＰＲ４０を、精製前または精製後に適当な蛋白修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。蛋白修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

かくして生成するＧＰＲ４０の活性は、標識したリガンドとの結合実験および特異抗体を用いたエンザイムイムノアッセイなどにより測定することができる。

【０１３０】

以下に、ＧＰＲ４０とその生理的リガンドである脂肪酸との結合性を変化させる化合物（即ち、ＧＰＲ４０に対する他のリガンド、ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストなど）のスクリーニング方法について詳述する。

上述のように、本発明の化合物はＧＰＲ４０作動活性を有するので、ＧＰＲ４０（組換えまたは内因性ＧＰＲ４０を発現した細胞やその細胞膜画分などを含む）と、本発明の化合物をサロゲート（surrogate）リガンドとして用いた結合アッセイ系を用いることによって、試験化合物の中からＧＰＲ４０リガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを効率よくスクリーニングすることができる。

ＧＰＲ４０リガンドおよびアゴニストは、ＧＰＲ４０に結合して細胞刺激活性を示す生理的および非生理的な化合物である（以下、包括して「ＧＰＲ４０アゴニスト」という）。

細胞刺激活性としては、例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内Ca^{2+}遊離、細胞内ｃＡＭＰ生成、細胞内ｃＧＭＰ生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内蛋白質のリン酸化、ｃ－ｆｏｓの活性化、ｐＨの低下などを促進する活性または抑制する活性など、特に細胞内Ca^{2+}濃度上昇活性、細胞内ｃＡＭＰ生成抑制活性が挙げられる。

ＧＰＲ４０アンタゴニストは、ＧＰＲ４０に結合するが、該細胞刺激活性を示さないか、あるいは該細胞刺激活性とは逆の作用（逆作動活性）を示す化合物である。すなわち、本明細書において「ＧＰＲ４０アンタゴニスト」は、いわゆるニュートラルアンタゴニストだけでなくインバースアゴニストをも包含する概念として使用される。

また、本発明のスクリーニング方法を用いることにより、脂肪酸とＧＰＲ４０との結合力を増強する化合物、または脂肪酸とＧＰＲ４０との結合力を減少させる化合物などもスクリーニングすることができる。

【０１３１】

すなわち、本発明は、（ｉ）ＧＰＲ４０と本発明の化合物とを接触させた場合と（ii）ＧＰＲ４０と本発明の化合物および試験化合物とを接触させた場合との比較を行なうことを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法を提供する。

本発明のスクリーニング方法においては、（ｉ）と（ii）の場合における、例えば、ＧＰＲ４０に対する本発明の化合物の結合量、細胞刺激活性などを測定して、比較することを特徴とする。

【０１３２】

より具体的には、本発明は、

ａ）標識した本発明の化合物をＧＰＲ４０に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をＧＰＲ４０に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該ＧＰＲ４０に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法、

ｂ）標識した本発明の化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該細胞または該膜画分に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法、

ｃ）標識した本発明の化合物を、ＧＰＲ４０ ＤＮＡを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したＧＰＲ４０に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をＧＰＲ４０ ＤＮＡを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したＧＰＲ４０に接触させた場合における、標識した本発明の化合物のＧＰＲ４０に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法、

【０１３３】

ｄ）試験化合物の存在下および非存在下で、ＧＰＲ４０を含有する細胞におけるＧＰＲ４０を介した細胞刺激活性をそれぞれ測定し、両者を比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法、

ｅ）ＧＰＲ４０ ＤＮＡを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したＧＰＲ４０を介する細胞刺激活性を、試験化合物の存在下および非存在下にでそれぞれ測定し、両者を比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法、

ｆ）本発明の化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞に接触させた場合における、ＧＰＲ４０を介した細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法、および

ｇ）本発明の化合物をＧＰＲ４０ ＤＮＡを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したＧＰＲ４０に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物をＧＰＲ４０ ＤＮＡを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したＧＰＲ４０に接触させた場合における、ＧＰＲ４０を介する細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とするＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法を提供する。

本発明の化合物は、天然リガンドである脂肪酸に比べて標識が容易であるため、スクリーニングに適している。

試験化合物としては、例えば、ペプチド、蛋白質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などが用いられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

試験化合物は塩を形成していてもよく、試験化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蓚酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

また、試験化合物としては、ＧＰＲ４０の活性部位の原子座標およびリガンド結合ポケットの位置に基づいて、リガンド結合ポケットに結合するように設計された化合物が好ましく用いられる。ＧＰＲ４０の活性部位の原子座標およびリガンド結合ポケットの位置の測定は、公知の方法あるいはそれに準じる方法を用いて行うことができる。

【０１３４】

本発明のスクリーニング方法の具体的な説明を以下にする。

まず、本発明のスクリーニング方法に用いるＧＰＲ４０としては、上記したＧＰＲ４０を含有するものであれば何れのものであってもよいが、ＧＰＲ４０を含有する哺乳動物の臓器の細胞膜画分が好適である。しかし、特にヒト由来の臓器は入手が極めて困難なことから、スクリーニングに用いられるものとしては、組換え体を用いて大量発現させたヒト由来のＧＰＲ４０などが適している。

ＧＰＲ４０を製造するには、上記の方法が用いられるが、ＧＰＲ４０ ＤＮＡを哺乳細胞や昆虫細胞で発現することにより行なうことが好ましい。目的とする蛋白質部分をコードするＤＮＡ断片には相補ＤＮＡが用いられるが、必ずしもこれに制約されるものではない。例えば、遺伝子断片や合成ＤＮＡを用いてもよい。ＧＰＲ４０ ＤＮＡ断片を宿主動物細胞に導入し、それらを効率よく発現させるためには、該ＤＮＡ断片を昆虫を宿主とするバキュロウイルスに属する核多角体病ウイルス（nuclear polyhedrosis virus；ＮＰＶ）のポリヘドリンプロモーター、ＳＶ４０由来のプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒトヒートショックプロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、ＳＲαプロモーターなどの下流に組み込むのが好ましい。発現したレセプター蛋白質の量と質の検査はそれ自体公知の方法で行うことができる。例えば、文献〔Nambi, P. ら、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（J. Biol. Chem.）,267巻,19555～19559頁,1992年〕に記載の方法に従って行なうことができる。

したがって、本発明のスクリーニング方法において、ＧＰＲ４０を含有するものとしては、それ自体公知の方法に従って精製したＧＰＲ４０であってもよいし、該ＧＰＲ４０を含有する細胞を用いてもよく、また該ＧＰＲ４０を含有する細胞の膜画分を用いてもよい。

【０１３５】

本発明のスクリーニング方法において、ＧＰＲ４０を含有する細胞を用いる場合、該細胞をグルタルアルデヒド、ホルマリンなどで固定化してもよい。固定化方法はそれ自体公知の方法に従って行なうことができる。

ＧＰＲ４０を含有する細胞としては、該ＧＰＲ４０を発現した宿主細胞をいうが、該宿主細胞としては、大腸菌、枯草菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが好ましい。

細胞膜画分としては、細胞を破砕した後、それ自体公知の方法で得られる細胞膜が多く含まれる画分のことをいう。細胞の破砕方法としては、Potter－Elvehjem型ホモジナイザーで細胞を押し潰す方法、ワーリングブレンダーやポリトロン（Kinematica社製）のよる破砕、超音波による破砕、フレンチプレスなどで加圧しながら細胞を細いノズルから噴出させることによる破砕などが挙げられる。細胞膜の分画には、分画遠心分離法や密度勾配遠心分離法などの遠心力による分画法が主として用いられる。例えば、細胞破砕液を低速（５００～３０００ｒｐｍ）で短時間（通常、約１～１０分）遠心し、上清をさらに高速（１５０００～３００００ｒｐｍ）で通常３０分～２時間遠心し、得られる沈澱を膜画分とする。該膜画分中には、発現したＧＰＲ４０と細胞由来のリン脂質や膜蛋白質などの膜成分が多く含まれる。

ＧＰＲ４０を含有する細胞や膜画分中のＧＰＲ４０の量は、１細胞当たり10^{3}～10^{8}分子であるのが好ましく、10^{5}～10^{7}分子であるのが好適である。なお、発現量が多いほど膜画分当たりのリガンド結合活性（比活性）が高くなり、高感度なスクリーニング系の構築が可能になるばかりでなく、同一ロットで大量の試料を測定できるようになる。

【０１３６】

ＧＰＲ４０アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングする上記のａ）～ｃ）を実施するためには、例えば、適当なＧＰＲ４０画分と、標識した本発明の化合物が必要である。

ＧＰＲ４０画分としては、天然型のＧＰＲ４０画分か、またはそれと同等の活性を有する組換え型ＧＰＲ４０画分などが望ましい。ここで、同等の活性とは、同等のリガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などを示す。

標識した本発明の化合物としては、例えば、〔^{3}Ｈ〕、〔^{125}Ｉ〕、〔^{14}Ｃ〕、〔^{35}Ｓ〕

などのラジオアイソトープ、蛍光物質、酵素等で標識された本発明の化合物などが用いられる。

具体的には、ＧＰＲ４０アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニングを行なうには、まずＧＰＲ４０を含有する細胞または細胞の膜画分を、スクリーニングに適したバッファーに懸濁することによりＧＰＲ４０標品を調製する。バッファーには、ｐＨ４～１０（望ましくはｐＨ６～８）のリン酸バッファー、トリス－塩酸バッファーなどのリガンドとＧＰＲ４０との結合を阻害しないバッファーであればいずれでもよい。また、非特異的結合を低減させる目的で、ＣＨＡＰＳ、Ｔｗｅｅｎ－８０™（花王－アトラス社）、ジギトニン、デオキシコレートなどの界面活性剤をバッファーに加えることもできる。さらに、プロテアーゼによるＧＲ４０や試験化合物（ペプチド性化合物）の分解を抑える目的でＰＭＳＦ、ロイペプチン、Ｅ－６４（ペプチド研究所製）、ペプスタチンなどのプロテアーゼ阻害剤を添加することもできる。０.０１～１０ｍｌの該レセプター蛋白質溶液に、一定量（５０００～５０００００ｃｐｍ）の標識したリガンドを添加し、同時に10^{-4}Ｍ～10^{-10}Ｍの試験化合物を共存させる。非特異的結合量（ＮＳＢ）を知るために大過剰の未標識の本発明の化合物を加えた反応チューブも用意する。反応は約０～５０℃、望ましくは約４～３７℃で、約２０分～２４時間、望ましくは約３０分～３時間行う。反応後、ガラス繊維濾紙等で濾過し、適量の同バッファーで洗浄した後、ガラス繊維濾紙に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターまたはγ－カウンターで計測する。拮抗する物質がない場合のカウント(B_0）から非特異的結合量（ＮＳＢ）を引いたカウント（B_0－ＮＳＢ）を１００％とした時、特異的結合量（Ｂ－ＮＳＢ）が、例えば、５０％以下になる試験化合物を拮抗阻害能力のある候補物質として選択することができる。

【０１３７】

ＧＰＲ４０アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングする上記のｄ）～ｇ）の方法を実施するためには、例えば、ＧＰＲ４０を介する細胞刺激活性（例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内Ca^{2+}遊離、細胞内ｃＡＭＰ生成、細胞内ｃＧＭＰ生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内蛋白質のリン酸化、ｃ－ｆｏｓの活性化、ｐＨの低下などを促進する活性または抑制する活性など、特に細胞内Ca^{2+}濃度上昇活性、細胞内ｃＡＭＰ生成抑制活性）を公知の方法または市販の測定用キットを用いて測定することができる。

具体的には、まず、ＧＰＲ４０を含有する細胞をマルチウェルプレート等に培養する。スクリーニングを行なうにあたっては前もって新鮮な培地あるいは細胞に毒性を示さない適当なバッファーに交換し、試験化合物などを添加して一定時間インキュベートした後、細胞を抽出あるいは上清液を回収して、生成した産物をそれぞれの方法に従って定量する。細胞刺激活性の指標とする物質（例えば、Ca^{2+}、ｃＡＭＰなど）の生成が、細胞が含有する分解酵素によって検定困難な場合は、該分解酵素に対する阻害剤を添加してアッセイを行なってもよい。また、ｃＡＭＰ生成抑制などの活性については、フォルスコリンなどで細胞の基礎的産生量を増大させておいた細胞に対する産生抑制作用として検出することができる。

細胞刺激活性を測定してスクリーニングを行なうには、適当なＧＰＲ４０を発現した細胞が必要である。ＧＰＲ４０を発現した細胞としては、天然型のＧＰＲ４０を有する細胞株、上記の組換え型ＧＰＲ４０を発現した細胞株などが望ましい。

【０１３８】

スクリーニングで得られた化合物がＧＰＲ４０アゴニストであるかＧＰＲ４０アンタゴニストであるかの具体的な評価方法は以下の（ｉ）または（ii）に従えばよい。

（ｉ）前記ａ）～ｃ）のスクリーニング方法を行い、本発明の化合物とＧＰＲ４０との結合性を変化させる（特に、結合を阻害する）化合物またはその塩を得た後、該化合物またはその塩が上記した細胞刺激活性を有しているか否かを測定する。該細胞刺激活性を有する化合物またはその塩はアゴニストであり、該細胞刺激活性を有しない化合物またはその塩はアンタゴニストである。

（ii）（ａ）試験化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞に接触させ、上記した細胞刺激活性を測定する。細胞刺激活性を有する試験化合物はＧＰＲ４０に対するアゴニストである。（ｂ）本発明の化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物をＧＰＲ４０を含有する細胞に接触させた場合における細胞刺激活性を測定し、比較する。本発明の化合物による細胞刺激活性を減少させ得る試験化合物はＧＰＲ４０に対するアンタゴニストである。

より具体的には、実施例２０２に記載の評価基準を用いることができる。

【０１３９】

ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング用キットは、本発明の化合物と、ＧＰＲ４０、ＧＰＲ４０を含有する細胞またはＧＰＲ４０を含有する細胞の膜画分を含有するものなどである。

本発明のスクリーニング用キットの例としては、次のものが挙げられる。

１．スクリーニング用試薬

ａ）測定用緩衝液および洗浄用緩衝液

Hanks' Balanced Salt Solution（ギブコ社製）に、０.０５％のウシ血清アルブミン（シグマ社製）を加えたもの。

孔径０.４５μｍのフィルターで濾過滅菌し、４℃で保存するか、あるいは用時調製しても良い。

ｂ）ＧＰＲ４０標品

ＧＰＲ４０を発現させたＣＨＯ細胞を、１２穴プレートに5×10^{5}個／穴で継代し、３７℃、５％CO_2、９５％ａｉｒで２日間培養したもの。

ｃ）標識した本発明の化合物（以下、標識化合物という）

市販の〔^{3}H〕、〔^{125}I〕、〔^{14}C〕、〔^{35}S〕などで標識した本発明の化合物。水溶液の状態のものを４℃あるいは－２０℃にて保存し、用時に測定用緩衝液にて１μＭに希釈する。

ｄ）本発明の化合物の標準液（以下、非標識化合物標準液という）

本発明の化合物を０.１％ウシ血清アルブミン（シグマ社製）を含むＰＢＳで１ｍＭとなるように溶解し、－２０℃で保存する。

【０１４０】

２．測定法

ａ）１２穴組織培養用プレートにて培養したＧＰＲ４０発現ＣＨＯ細胞を、測定用緩衝液１ｍｌで２回洗浄した後、４９０μｌの測定用緩衝液を各穴に加える。

ｂ）10^{-3}～10^{-10}Ｍの試験化合物溶液を５μｌ加えた後、標識化合物を５μｌ加え、室温にて１時間反応させる。非特異的結合量を知るためには試験化合物の代わりに10^{-3}Ｍの非標識化合物標準液（10^{-3}Ｍ）を５μｌ加えておく。

ｃ）反応液を除去し、１ｍｌの洗浄用緩衝液で３回洗浄する。細胞に結合した標識リガンドを０.２Ｎ　ＮａＯＨ－１％ＳＤＳで溶解し、４ｍｌの液体シンチレーターＡ（和光純薬製）と混合する。

ｄ）液体シンチレーションカウンター（ベックマン社製）を用いて放射活性を測定し、Percent Maximum Binding（ＰＭＢ）を次の式で求める。

$$PMB=[(B-NSB)/(B_0-NSB)]\times100$$

ＰＭＢ：Percent Maximum Binding

Ｂ　　：検体を加えた時の値

ＮＳＢ：Non-specific Binding（非特異的結合量）

B_0　：最大結合量

【０１４１】

本発明のスクリーニング方法の特徴は、ＧＰＲ４０とその内因性リガンドである脂肪酸とを用いてスクリーニングされた本発明の化合物をサロゲートリガンドとして用いて、ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストをスクリーニングすることにある。かかる合成リガンドを用いることは、リガンドへの標識が容易であり、効率良くスクリー

ニングを行うことができるという点で、天然物である内因性リガンドを用いたスクリーニングと比較して有利である。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストである。

【０１４２】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニスト等は塩を形成していてもよく、そのような塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蓚酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

ＧＰＲ４０アゴニストは、ＧＰＲ４０に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性と同様の作用を有しているので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

ＧＰＲ４０アンタゴニストは、ＧＰＲ４０に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を抑制することができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

脂肪酸とＧＰＲ４０との結合力を増強する化合物は、ＧＰＲ４０に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を増強することができるので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

脂肪酸とＧＰＲ４０との結合力を減少させる化合物は、ＧＰＲ４０に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を減少させることができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

具体的には、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる(i)ＧＰＲ４０アゴニストまたは(ii)脂肪酸とＧＰＲ４０との結合力を増強する化合物またはその塩は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤、膵臓機能調節剤（例、膵臓機能改善剤）、インスリン分泌促進剤、血糖低下剤、膵β細胞保護剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（Ｉ型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病、妊娠糖尿病などが含まれる。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる(i)ＧＰＲ４０に対するアンタゴニストまたは(ii)脂肪酸とＧＰＲ４０との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、肥満、高脂血症、２型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性、高インスリン血症、癌などの疾患に対する予防・治療剤、膵臓機能調節剤（例、膵臓機能改善剤）、インスリン分泌抑制剤、膵β細胞保護剤、血糖上昇剤として有用である。ここで、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低ＨＤＬ血症、食後高脂血症などが含まれる。特に、GPR40に対するアンタゴニストは、過剰なインスリン分泌を抑制することにより低血糖症に有効であり、同じく過剰なインスリン分泌により生じる膵β細胞の疲弊を防ぐ（膵β細胞の保護）ことにより2型糖尿病に有効である。

【０１４３】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストは、前記した併用薬物と組み合わせて用いることができる。この際、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストおよび併用薬物の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をお

いて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストと併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、例えばＧＰＲ４０アゴニスト１重量部に対し、併用薬物を０．０１～１００重量部用いればよい。

【０１４４】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストを上記の医薬として使用する場合、前記した本発明の化合物を含有する医薬と同様にして製剤化することができる。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストの投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に例えば、糖尿病患者（体重６０ｋｇとして）においては、一日につきＧＰＲ４０アゴニスト約０.１～１００ｍｇ、好ましくは約１．０～５０ｍｇ、より好ましくは約１．０～２０ｍｇである。非経口的に投与する場合は、その１回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常例えば、糖尿病患者（体重６０ｋｇとして）においては、一日につきＧＰＲ４０アゴニスト約０．０１～３０ｍｇ程度、好ましくは約０．１～２０ｍｇ程度、より好ましくは約０．１～１０ｍｇ程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重６０ｋｇ当たりに換算した量を投与することができる。

【０１４５】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンＮＭＲスペクトルで、ＯＨやＮＨプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

ｓ　：　シングレット（singlet）
ｄ　：　ダブレット（doublet）
ｔ　：　トリプレット（triplet）
ｑ　：　クァルテット（quartet）
ｍ　：　マルチプレット（multiplet）
ｂｒ：　ブロード（broad）
Ｊ　：　カップリング定数（coupling　constant）
Ｈｚ：　ヘルツ（Hertz）
$CDCl_3$　：　重クロロホルム
DMSO-d_6：　重ジメチルスルホキシド
^{1}H NMR　：　プロトン核磁気共鳴

【０１４６】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければＬ体を示すものとする。

ＤＮＡ　　：デオキシリボ核酸
ｃＤＮＡ　　：相補的デオキシリボ核酸

Ａ　：アデニン
Ｔ　：チミン
Ｇ　：グアニン
Ｃ　：シトシン
Ｕ　：ウラシル
ＲＮＡ　：リボ核酸
ｍＲＮＡ　：メッセンジャーリボ核酸
ｄＡＴＰ　：デオキシアデノシン三リン酸
ｄＴＴＰ　：デオキシチミジン三リン酸
ｄＧＴＰ　：デオキシグアノシン三リン酸
ｄＣＴＰ　：デオキシシチジン三リン酸
ＡＴＰ　：アデノシン三リン酸
ＥＤＴＡ　：エチレンジアミン四酢酸
ＳＤＳ　：ドデシル硫酸ナトリウム

【０１４７】

Ｇｌｙ　：グリシン
Ａｌａ　：アラニン
Ｖａｌ　：バリン
Ｌｅｕ　：ロイシン
Ｉｌｅ　：イソロイシン
Ｓｅｒ　：セリン
Ｔｈｒ　：スレオニン
Ｃｙｓ　：システイン
Ｍｅｔ　：メチオニン
Ｇｌｕ　：グルタミン酸
Ａｓｐ　：アスパラギン酸
Ｌｙｓ　：リジン
Ａｒｇ　：アルギニン
Ｈｉｓ　：ヒスチジン
Ｐｈｅ　：フェニルアラニン
Ｔｙｒ　：チロシン
Ｔｒｐ　：トリプトファン
Ｐｒｏ　：プロリン
Ａｓｎ　：アスパラギン
Ｇｌｎ　：グルタミン
ｐＧｌｕ　：ピログルタミン酸
＊　：終止コドンに対応する
Ｍｅ　：メチル基
Ｅｔ　：エチル基
Ｂｕ　：ブチル基
Ｐｈ　：フェニル基
ＴＣ　：チアゾリジン－４（Ｒ）－カルボキサミド基

【０１４８】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Ｔｏｓ　：ｐ－トルエンスルフォニル
ＣＨＯ　：ホルミル
Ｂｚｌ　：ベンジル
Cl_2Bzl　：２，６－ジクロロベンジル
Ｂｏｍ　：ベンジルオキシメチル
Ｚ　：ベンジルオキシカルボニル

Ｃｌ－Ｚ　：２－クロロベンジルオキシカルボニル
Ｂｒ－Ｚ　：２－ブロモベンジルオキシカルボニル
Ｂｏｃ　：ｔ－ブトキシカルボニル
ＤＮＰ　：ジニトロフェノール
Ｔｒｔ　：トリチル
Ｂｕｍ　：ｔ－ブトキシメチル
Ｆｍｏｃ　：Ｎ－９－フルオレニルメトキシカルボニル
ＨＯＢｔ　：１－ヒドロキシベンズトリアゾール
ＨＯＯＢｔ　：３,４－ジヒドロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１,２,３－ベンゾトリアジン
ＨＯＮＢ　：1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド
ＤＣＣ　：Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

【０１４９】

以下の実施例において、マススペクトル（MS）は以下の条件により測定した。
測定機器：ウオーターズ社　ZMD、ウオーターズ社　ZQ2000またはマイクロマス社　プラットフォームII
イオン化法：電子衝撃イオン化法（Electron　Spray Ionization　：　ESI）、または大気圧化学イオン化法（Atmospheric Pressure Chemical Ionization：　APCI）。特記なき場合、ESIを用いた。
また、実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。
分取ＨＰＬＣ機器：ギルソン社ハイスループット精製システム
カラム：YMC Combiprep　ODS-A S-5 μm, 20 X 50 mm
溶媒：A液；　0.1%　トリフルオロ酢酸　含有水、
　　B液；　0.1%　トリフルオロ酢酸　含有アセトニトリル
グラジエントサイクルA: 0.00分（A液/B液＝90/10），1.20分（A液/B液＝90/10），4.75分（A液/B液＝0/100），7.30分（A液/B液＝0/100），7.40分（A液/B液＝90/10），7.50分（A液/B液＝90/10）.
グラジエントサイクルB: 0.00分（A液/B液＝95/5），1.00分（A液/B液＝95/5），5.20分（A液/B液＝5/95），6.40分（A液/B液＝5/95），6.50分（A液/B液＝95/5），6.60分（A液/B液＝95/5）.
流速：25　ml/min、検出法：UV　220nm

【０１５０】

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。
配列番号：１
マウスＧＰＲ４０のアミノ酸配列を示す。
配列番号：２
マウスＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：３
ラットＧＰＲ４０のアミノ酸配列を示す。
配列番号：４
ラットＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：５
ヒトＧＰＲ４０のアミノ酸配列を示す。
配列番号：６
ヒトＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：７
カニクイザルＧＰＲ４０のアミノ酸配列を示す。
配列番号：８
カニクイザルＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：９

ハムスターＧＰＲ４０のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１０
ハムスターＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：１１
以下の参考例１２９におけるＰＣＲ反応で使用したセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。
配列番号：１２
以下の参考例１２９におけるＰＣＲ反応で使用したアンチセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。
配列番号：１３
以下の参考例１３０におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー１の塩基配列を示す。
配列番号：１４
以下の参考例１３０におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー２の塩基配列を示す。
配列番号：１５
以下の参考例１３１におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー３の塩基配列を示す。
配列番号：１６
以下の参考例１３１におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー４の塩基配列を示す。
配列番号：１７
以下の参考例１３２におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー１の塩基配列を示す。
配列番号：１８
以下の参考例１３２におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー２の塩基配列を示す。
配列番号：１９
以下の参考例１３２におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー３の塩基配列を示す。
配列番号：２０
以下の参考例１３２におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー４の塩基配列を示す。
配列番号：２１
以下の参考例１３３におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー１の塩基配列を示す。
配列番号：２２
以下の参考例１３３におけるＰＣＲ反応で使用したプライマー２の塩基配列を示す。

【０１５１】

後述の参考例１３０で得られた形質転換体Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　ＴＯＰ１０／Ｚｅｒｏ　Ｂｌｕｎｔ－ｍＧＰＲ４０は２００２年3月１８日から茨城県つくば市東１丁目１番地１　中央第６（郵便番号３０５－８５６６）の独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－７９６７として、２００２年２月１４日から大阪府大阪市淀川区十三本町２－１７－８５（郵便番号５３２－８６８６）の財団法人・発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ　１６７６２として寄託されている。

後述の参考例１３１で得られた形質転換体Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　ＪＭ１０９／ｐＣＲ２．１－ｒＧＰＲ４０は２００２年3月１８日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－７９６８として、２００２年２月１４日から財団法人・発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ　１６７６３として寄託されている。

後述の参考例１３２で得られた形質転換体Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　ＪＭ１０９／ｐＣＲ２．１－monkey　ＧＰＲ４０は２００２年7月２３日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－８１２５として寄託されている。

後述の参考例１３３で得られた形質転換体Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　ＪＭ１０９／ｐＴＡ　ｈａｍｓｔａｒＧＰＲ４０は、形質転換体Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　ＪＭ１０９／ｐＴＡｈａｍｓｔｅｒＧＰＲ４０として、２００２年１２月１１日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－

８２５８として寄託されている。

【０１５２】

参考例１　4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル（0.70 g、3.9 mmol)、ベンジルアルコール（0.48 mL、4.7 mmol）およびトリフェニルホスフィン（1.2 g、4.7 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液にアゾジカルボン酸ジエチル（0.73 mL、4.7 mmol）を滴下し、混合物を氷冷下で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=17:3）で精製し、表題化合物（0.62 g、収率 59%）を粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.44 (5H, m)。

参考例２　4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル（0.60 g、2.2 mmol）のメタノール（20 mL）懸濁液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を加え、混合物を 60 ℃で 15 時間撹拌した。反応液に 2 規定塩酸（3 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル―ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.38 g、収率 67%）を得た。

融点 123-124 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.04 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.44 (5H, m)。

参考例３　4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとフェネチルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.1 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

【０１５３】

参考例４　4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル（0.65 g、2.3 mmol）のメタノール（3 mL）溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 mL）を加え、混合物を 50 ℃で 1 時間撹拌した。反応液に 2 規定塩酸（2.5 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル―ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.50 g、収率 81%）を得た。

融点 91-92 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.15 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

参考例５　4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル（0.40 g、2.1 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）溶液に、60% 水素化ナトリウム（0.11 g、2.7 mmol）を加えて30分撹拌した後、1-ブロモ-3-フェニルプロパン（0.53 g、2.7 mmol）を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物（0.29 g、収率 46%）を得た。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.31 (5H, m)。

参考例６　4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 45%。
融点109-110 ℃（ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.05-2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16-7.31 (5H, m)。
【０１５４】
参考例７　4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル
参考例５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと1-クロロ-4-フェニルブタンから表題化合物を得た。収率 55%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.85 (4H, m), 2.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H)。
参考例８　4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 61%。
融点79.5-80.0 ℃（ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.70-1.90 (4H, m), 2.61-2.70 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.31 (m, 5H)。
参考例９　4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル
4-アミノベンゼンプロパン酸エチル (0.70 g、3.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、4-フェノキシ安息香酸 (0.85 g、4.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.76 g、4.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.61 g、4.0 mmol) を加えて室温で16 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=2:1）で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 68%) を白色粉末として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.03-7.08 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.73 (1H,s), 7.84 (2H, d, J=8.7 Hz)。
【０１５５】
参考例１０　4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 76%。
融点214-215 ℃（テトラヒドロフラン－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.52 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.45 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 10.11 (1H, s)。
参考例１１　4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチル
氷冷したN-メチル-4-フェニル-2-チアゾールアミン (0.30 g、1.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (72 mg、1.8 mmol) を加えて 30 分撹拌した後、4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]ベンゼンプロパン酸エチル (0.57 g、1.8 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=15:1）で精製し、表題化合物 (0.58 g、収率 80%) を得た。

油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.03 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m)。
参考例１２　4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 13%。
融点89-90 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.14-2.23 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.03 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.69 (1H, s), 6.84 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.35 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.82 (2H, d, J=7.2 Hz)。
【０１５６】
参考例１３　1-[(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン
参考例１と同様の方法を用いて、1-インダノールと4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノールから表題化合物を得た。収率74%。
融点 46-46 ℃ (酢酸エチルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.34-2.40 (2H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 5.64 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.32 (3H, m)。
参考例１４　4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル
参考例９と同様の方法を用いて、3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルと4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]安息香酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 89%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.10 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.86 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.38 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 7.82-7.87 (3H, m)。
参考例１５　4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 79%。
融点183-184 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80-7.87 (5H, m)。
【０１５７】
参考例１６　(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロペン酸メチル
参考例３４と同様の方法を用いて、1-[(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデンから表題化合物を得た。収率40%。
融点 74-75 ℃ (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.37-2.43 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.32-3.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.74 (1H, t, J=4.5 Hz), 6.34 (1H, d, J=16 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=16 Hz)。
参考例１７　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼン酢酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-

インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 69%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.10-2.30 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.70 (3H, s), 5.75 (1H, dd, J=6.6 Hz, 4.4 Hz), 6.95-6.98 (2H, m), 7.21-7.32 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz) 。
参考例１８　4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-ニトロベンジルブロミドから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 41%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.23-8.28 (2H, m)。
【０１５８】
参考例１９　4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。
融点179-181 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.7 Hz), 5.15 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.24 (2H, d, J=8.6 Hz)。
参考例２０　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。
融点 121.0-121.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.10-2.26 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.61 (2H, s), 5.74 (1H, dd, J=6.7 Hz, 4.4 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.34 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz) 。
参考例２１　4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンズアルデヒド
　4-フェノキシフェノール (1.0 g、5.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.67 g、5.4 mmol)、炭酸カリウム (0.75 g、5.4 mmol) を加え、混合物を 100 ℃で 15 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.4 g、収率 89%) を得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.02-7.12 (9H, m), 7.36 (2H, dd, J=7.5 Hz, 8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.92 (1H, s)。
【０１５９】
参考例２２　4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンズアルデヒド
　参考例２１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシビフェニルと 4-フルオロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 37%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.10-7.19 (4H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.58-7.66 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.94 (1H, s)。
参考例２３　4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド
　参考例２１と同様の方法を用いて、4-ベンジルオキシフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 57%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ5.08 (2H, s), 7.00-7.03 (6H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.83 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.91 (1H, s)。
参考例２４　4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジルアルコール
　参考例３２と同様の方法を用いて、4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 82%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.64 (1H, s), 4.66 (2H, s), 6.98-7.01 (8H, m), 7.09 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.31-7.36 (4H, m)。

【０１６０】
参考例２５　4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンジルアルコール
　参考例３２と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 66%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.64 (1H, s), 4.69 (2H, s), 7.03-7.08 (4H, m), 7.35-7.48 (5H, m), 7.54-7.58 (4H, m)。
参考例２６　4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド
　4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノール (1.0 g、3.2 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え室温で 3 時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.80 g、収率 81%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.10 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.83-7.88 (4H, m), 10.00 (1H, s)。
参考例２７　(E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロペン酸エチル
　氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル (0.81 g、3.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.14 g、3.4 mmol) を加えて30分間撹拌した後、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド (0.80 g、2.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で3時間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 98%) を粉末として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.08 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.80 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.74 (1H, s), 7.25-7.39 (5H, m), 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.2 Hz)。
【０１６１】
参考例２８　4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチル
　(E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロペン酸エチル (0.60 g、1.6 mmol)、塩化ニッケル六水和物 (0.41 g、3.2 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、8.0 mmol) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.39 g、収率 64%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.73 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。
参考例２９　4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 64%。
融点109-110 ℃ (酢酸エチル―ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.06 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.37 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.2 Hz)。
参考例３０　4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコール
　参考例３２と同様の方法を用いて、4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 88%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.60(1H, s), 4.65 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.92-6.96 (6H, m), 7.2

9-7.45 (7H, m)。

【０１６２】

参考例３１　2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン

5-ヒドロキシインダノン (1.0 g、6.2 mmol)、ベンジルアルコール (0.65 g、5.6 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.7 g、8.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.1 g、8.4 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=10:1）で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 97%) を粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.67(2H, t, J=6.1 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.1 Hz), 5.15 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.70 (1H, d, J=9.1 Hz)。

参考例３２　2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オール

2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン (1.3 g、5.46 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) の混液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g、11 mmol) を加えた後、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物 (1.16 g、収率 89%) を白色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.70 (1H, d, J=5.0 Hz), 1.85-2.05 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

参考例３３　2-(4-ブロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例１と同様の方法を用いて、2-インダノールと 4-ブロモフェノールから表題化合物を得た。収率59%。

融点 83-84 ℃ (酢酸エチル―ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.13 (1H, d, J=3.0 Hz), 3.18 (1H, d, J=3.0 Hz), 3.33 (1H, d, J=6.2 Hz), 3.39 (1H, d, J=6.2 Hz), 5.09-5.15 (1H, m), 6.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.16-7.26 (4H, m), 7.37 (2H, d, J=9.0 Hz)。

【０１６３】

参考例３４　(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロペン酸メチル

2-(4-ブロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (1.4 g、4.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.7 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (1.0 g、12 mmol)、アクリル酸メチル (0.86 mL、9.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (2.0 g、7.1 mmol) および酢酸パラジウム (31 mg、0.14 mmol) を加え、100 ℃で 24 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後ろ過し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル―ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.96 g、収率 69%) を得た。

融点 115-116℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.16 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.21 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.37 (1H, d, J=6.4 Hz), 3.43 (1H, d, J=6.4 Hz), 3.80 (3H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=16 Hz), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.17-7.27 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=16 Hz)。

参考例３５　(4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル

4-メトキシフェノール (5.0 g、40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (1.6 g、40 mmol) を氷冷下で加え、混合物を 30分間撹拌した。これにブロモ酢酸エチル (7.4 g、44 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=7:1）で精製し、表題化合物 (8.0 g、収率 94%) を得た。

油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.57 (2H, s), 6.81-6.89 (4H, m)。
参考例３６　(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル
(4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル (2.0 g, 9.5 mmol)、エタンチオール (2.8 mL, 38 mmol) および塩化アルミニウム (5.1 g, 38 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、氷冷下で 40 分間撹拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水の混液に注いだ後、セライトろ過した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (1.4 g、収率 75%) を得た。
融点 123-124℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.56 (2H, s), 6.73-6.84 (4H, m)。
【０１６４】
参考例３７　[4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル
(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル (0.49 g, 2.5 mmol)、4-フェニルブチルブロミド (0.59 g, 2.8 mmol)、炭酸カリウム (0.69 g, 5.0 mmol) およびヨウ化カリウム (30 mg, 0.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を室温で 30 分間、さらに 50 ℃ で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルと飽和食塩水で分配した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=4:1）で精製し、表題化合物 (0.62 g、収率 76%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.78-1.83 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.56 (2H, s), 6.79-6.87 (4H, m), 7.18-7.21 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。
参考例３８　[4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸
[4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル (0.59 g, 1.8 mmol)、水酸化リチウム一水和物 (0.15 g, 3.6 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)、メタノール (1 mL) および水 (3 mL) の混合物を室温で 48 時間撹拌した。1N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (0.48 g, 収率 89%) を得た。
融点 116-117℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.78-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。
参考例３９　[(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチル
4-メトキシチオフェノール (15 g, 0.11 mol)、トリエチルアミン (28 mL, 0.20 mol) およびテトラヒドロフラン (150 mL) の氷冷混合物にブロモ酢酸エチル (21 g, 0.13 mol) を加え、室温で一晩撹拌した。エタノール (10 mL) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルと水で分配した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=10:1）で精製し、表題化合物 (22 g、収率 92%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz)。
【０１６５】
参考例４０　[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチル
参考例３６と同様の方法を用いて、[(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 91%。
油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz)。

参考例４１　[[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチル

参考例３７と同様の方法を用いて、[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 88%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.84 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz)。

参考例４２　[[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸

参考例３８と同様の方法を用いて、[[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 75%。

融点 73.5-74.5℃ (酢酸エチルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.76-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz)。

【０１６６】

参考例４３　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロペン酸メチル (0.76 g、2.6 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (5 mL) および 10% パラジウム炭素 (50% 含水品、0.10 g) の混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液をろ過後、濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル－メタノールから再結晶し、表題化合物 (0.85 g、収率 89%) を得た。

融点 73-74 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.13 (1H, d, J=3.2 Hz), 3.19 (1H, d, J=3.2 Hz), 3.33 (1H, d, J=6.3 Hz), 3.38 (1H, d, J=6.3 Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.17-7.25 (4H, m)。

参考例４４　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例３８と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 138-139℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.13 (1H, d, J=3.2 Hz), 3.19 (1H, d, J=3.2 Hz), 3.33 (1H, d, J=6.3 Hz), 3.38 (1H, d, J=6.3 Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.16-7.25 (4H, m)。

参考例４５　4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.55 g、1.67 mmol)、塩化ビスマス(III) (0.79 g、2.5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g、13 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5:1）で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 25%) を粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (5H, br s), 4.90 (2H, s), 6.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3 Hz)。

【０１６７】

参考例４６　4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとナフタレン

-2-メタノールから表題化合物を得た。収率 83%。
融点 111-112 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.82-7.88 (4H, m)。
参考例４７　4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
　参考例３８と同様の方法を用いて、4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 96%。
融点 173-174 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.82-7.88 (4H, m)。
参考例４８　4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとナフタレン-1-メタノールから表題化合物を得た。収率 84%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.68 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.44-7.60 (4H, m), 7.84-7.91 (2H, m), 8.03-8.06 (1H, m)。
【０１６８】
参考例４９　4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
　参考例３８と同様の方法を用いて、4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。
融点 105-106 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.44 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.58 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.01-8.05 (1H, m)。
参考例５０　1H-インドール-2-メタノール
　インドール-2-カルボン酸 (2.0 g、12 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、テトラヒドロフラン (20mL) および N-ヒドロキシこはく酸イミド (1.5 g、13 mmol) の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.9 g、15 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。0.5 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (20 mL)、テトラヒドロほう酸ナトリウム (1.9 g、50 mmol) を氷冷下で加えた後、室温で 6 時間撹拌した。0.5 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5:1）で精製し、表題化合物を得た。収率 56%。
融点 73.5-74.4 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.79 (1H, br s), 4.83 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.07-7.13 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.33 (1H, br s)。
参考例５１　4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-ブロモベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 68%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, s)。
【０１６９】
参考例５２　4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

メチルから表題化合物を得た。収率 43%。
融点97-98 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, s)。
参考例５３　4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
3-クマラノン (0.50 g、3.7 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液にテトラヒドロほう酸ナトリウム (0.28 g、7.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。0.5規定塩酸 (10 mL) を加えて室温で 10 分間撹拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (10 mL)、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.46 g、2.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.98 g、3.8 mmol)およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.91 mL、4.7 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=20:1）で精製し、表題化合物を得た。収率 17%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 4.58-4.70 (2H, m), 5.85-5.88 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m)。
参考例５４　4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例３８と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 60%。
融点 106-107 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.59-4.71 (2H, m), 5.86-5.89 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m)。
【０１７０】
参考例５５　4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.96 g、2.8 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.77 g、3.0 mmol)、酢酸カリウム (0.81 g, 8.3 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.067 g、0.083 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 ℃で一晩加熱した。反応液を冷却後、反応液に3-ブロモチオフェン (0.43 g, 2.6 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.067 g、0.083 mmol)、2規定炭酸ナトリウム水溶液 (6.9 mL, 14 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 ℃で一晩加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=15:1）で精製し、表題化合物 (0.21 g、収率 22%) を油状物として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.89-6.94 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.47 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.55 (1H, dt, J=7.5 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。
参考例５６　4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。
融点 153.0-153.5 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.47 (5H, m), 7.55 (1H, dt, J=7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.65 (1H, s)。
参考例５７　4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ

]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.23 (1H, br s), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.4 Hz), 8.44 (1H, br s)。
【０１７１】
参考例５８　4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 28%。
融点 112-113 ℃ (ジイソプロピルエーテル―ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.24 (1H, br s), 7.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.44-8.45 (1H, m)。
参考例５９　4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、2-チオフェンボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 33%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.28 (1H, dd, J=5.1 Hz, 1.1 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, dt, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。
参考例６０　4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。
融点 127-128 ℃ (酢酸エチル―ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=4.5 Hz, 3.5 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.57 (1H, dt, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。
【０１７２】
参考例６１　4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、2.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.56 g、2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g、6.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.049 g、0.060 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 ℃で8時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をトルエン―メタノール―水 (5:1:1、35 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (0.64 g、6.0 mmol) を加え、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.12 g、0.10 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5:1）で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 16%) を無色油状物として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.41-7.86 (2H, m), 8.41 (1H, dt, J=7.6 Hz, 1.6 Hz), 8.42-8.52 (1H, m), 8.80 (2H, d, 4.8 Hz)。

参考例６２　4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。
融点 152-153 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22 (1H, t, J=4.9 Hz), 7.49-7.60 (2H, m), 8.40 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.50 (1H, s), 8.83 (2H, d, J=4.8 Hz)。
参考例６３　4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、2.0 mmol)、2-ピリジルトリメチルスズ (0.60 g、2.4 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II) (0.10 g、0.070 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5:1）で精製し、表題化合物 (0.24 g、収率 35%) を無色油状物として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, dt, J=1.8 Hz, 5.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.70 (1H, dt, J=4.7 Hz, 1.4 Hz)。
【０１７３】
参考例６４　4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 57%。
融点 160-161 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.12 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.71-7.81 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.72-8.75 (1H, m)。
参考例６５　4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　実施例２２と同様の方法を用いて、2-ナフチルボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.53 (4H, m), 7.68 (1H, dt, J=7.4 Hz, 1.5 Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, br s)。
参考例６６　4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。
融点 134-135 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.43-7.53 (4H, m), 7.68 (1H, dt, J=7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.6 Hz, 1.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, br s)。
【０１７４】
参考例６７　4-[[3-(5-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、2.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.56 g、2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g, 6.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.049 g、0.060 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下 80 ℃で一晩加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をトルエン－メタノール－水

（5:1:1、35 mL）に溶解し、炭酸ナトリウム（0.64 g、6.0 mmol）を加え、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.12 g、0.10 mmol）を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで洗浄した。続いて水層を１規定塩酸で中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン―ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.94 g、収率 14%）を得た。

融点 166-167 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$＋DMSO-d_6) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 5.13 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (3H, s), 7.65 (1H, s), 8.96 (2H, s), 9.21 (1H, s)。

参考例６８　5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オン

N,N-ジメチルアクリルアミド（6.6 g、71 mmol）のジクロロエタン（400 ml）溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（20 g、71 mmol）のジクロロエタン（50 mL）溶液をゆっくりと滴下した。混合物にチオフェン（6.0 g、71 mmol）のジクロロエタン（50 mL）溶液を加え、15 時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=9:1 から 4:1）で精製し、表題化合物（3.8 g、収率 39%）を白色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.00 (2H, t, J=4.7 Hz), 3.19 (2H, t, J=4.7 Hz), 7.15 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.31 (1H, d, J=5.1 Hz)。

参考例６９　4-ヒドロキシベンゼンプロパンアミド

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル（1.5 g、8.3 mmol）に25% アンモニア水（30 mL）を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、酢酸エチル―ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.43 g、収率 31%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.49 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.65 (1H, s), 5.25 (2H, br s), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz)。

【０１７５】

参考例７０　4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンアミド

参考例３２と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパンアミドと縮合させ、表題化合物を得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 21%。

融点 158-159 ℃（酢酸エチル―ヘキサンから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.21 (1H, m), 2.49-2.61 (3H, m), 2.83-2.96 (3H, m), 3.11 (1H, m), 5.36 (2H, br s), 5.67 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.33 (5H, m)。

参考例７１　5-[[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン

5-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオン（0.30 g、1.3 mmol）のジメチルスルホキシド（20 mL）溶液に 3-(クロロメチル)ビフェニル(0.26 g、1.3 mmol)および 60% 水素化ナトリウム（0.11 g、2.6 mmol)を加え、混合物を室温で 1 時間、50 ℃ でさらに 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=8:2）で精製し、表題化合物（1.3 g、収率 96%）を得た。

融点 109-111 ℃（ジエチルエーテル―ヘキサンから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.11 (1H, dd, J=9.4 Hz, 14.1 Hz), 3.46 (1H, dd, J=3.9 Hz, 14.1 Hz), 4.80 (1H, dd, J=3.9 Hz, 9.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30-7.65 (9H, m), 7.99 (1H, s)。

参考例７２　5-[[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェニル]メチル}-2,4-チアゾリジンジオン

参考例７１と同様の方法を用いて、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンと 1-(クロロメチル)-3-フェノキシベンゼンから表題化合物を得た。収率 23%。

融点 101-102 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.10 (1H, dd, J=9.5 Hz, 14.2 Hz), 3.45 (1H, dd, J=3.8 Hz, 14.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J=3.8 Hz, 9.5 Hz), 5.01 (2H, s), 6.89-7.19 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 8.25 (1H, s)。

【０１７６】

参考例７３　4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル

参考例３２と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパンニトリルと縮合させ、表題化合物を得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 59%。

融点 97-98 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.24 (1H, m), 2.49-2.63 (3H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 3.12 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.34 (3H, m)。

参考例７４　4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ベンゼンプロパンアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (0.3 g、0.95 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、メタンスルホンアミド (90 mg、0.95 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (0.12 g、0.95 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.17 mL、0.95 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、表題化合物 (0.10 g、収率 30%) を得た。

融点 140-141 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.22 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.62 (2H, d, J=7.4 Hz), 2.85-2.98 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.25 (3H, s), 5.68 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.34 (3H, m), 7.67 (1H, br s)。

参考例７５　N-[3-[4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]プロピル]アセトアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル (0.50 g、1.7 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (77 mg、2.0 mmol) を加え、氷浴中で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。得られた油状物をピリジン (20 mL) に溶解した後、無水酢酸 (0.18 mL、0.95 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。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）で精製し、表題化合物 (0.11 g、収率 18%) を得た。

融点 111-112 ℃ (ジエチルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.85 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.24 (1H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.28 (2H, dt, J=6.6 Hz, 6.7 Hz), 5.40 (1H, br s), 5.68 (1H, t, J=4.6 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19-7.34 (3H, m)。

【０１７７】

参考例７６　N-[3-[4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]プロピル]メタンスルホンアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル (

1.0 g、3.4 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（0.16 g、4.1 mmol）を加え、混合物を氷浴中で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。得られた油状物をクロロホルム（20 mL）に溶解した後、氷冷した。これにトリエチルアミン（0.47 mL、3.4 mmol）およびメタンスルホニルクロリド（0.36 mL、3.4 mmol）を加え、混合物を氷冷下で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=7:3）で精製し、表題化合物（0.15 g、収率 11%）を得た。

融点 89-90 ℃（ジエチルエーテルから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.89 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.66 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.07-3.19 (3H, m), 4.29 (1H, br), 5.67 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.5 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.34 (3H, m)。

参考例７７　2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オン

60% 水素化ナトリウム（2.7 g、68 mmol）の 1,2-ジメトキシエタン（30 mL）溶液に 1-インダノン（3.0 g、23 mmol）をゆっくりと加えた。混合物を室温で 10 分間撹拌した後、ヨウ化メチル（5.7 ml、91 mmol）加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製し、表題化合物（4.0 g、収率 99%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.24 (6H, s), 3.01 (2H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.59 (1H, dt, J=1.2 Hz, 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz)。

参考例７８　[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸メチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 42%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.80 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.94 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.33-7.64 (9H, m)。

【０１７８】

参考例７９　[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸

参考例４と同様の方法を用いて、[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 132-133 ℃（ジエチルエーテル―ヘキサンから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ4.63 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=9.3 Hz), 6.95 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.31-7.64 (9H, m)。

参考例８０　2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

参考例１と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.06 (2H, s), 6.86 (4H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.53-7.64 (4H, m)。

参考例８１　2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 114-115 ℃（ジエチルエーテル―ヘキサンから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.55 (6H, s), 5.08 (2H, s), 6.92 (4H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.54-7.64 (4H, m)。

【０１７９】

参考例８２　[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸メチルと(3-フェノキシフェニル)メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 47%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.80 (3H, s), 4.58 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.86 (4H, m), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。
参考例８３　[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸
参考例４と同様の方法を用いて、[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 86%。
融点 115-116 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ4.63 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.81-7.16 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。
参考例８４　2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル
参考例１と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 63%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56 (6H, s), 2.20 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.67 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.88 (4H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=7.2 Hz)。
【０１８０】
参考例８５　2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 71%。
融点 107-108 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.56 (6H, s), 2.22 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.14 (1H, m), 5.70 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.94 (4H, s), 7.21-7.32 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=7.3 Hz)。
参考例８６　2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸エチル
参考例１と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと(3-フェノキシフェニル)メタノールから表題化合物を得た。収率 78%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54 (6H, s), 4.23, (2H, q, J=7.1 Hz), 4.97 (2H, s), 6.82 (4H, s), 6.89-7.14 (6H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。
参考例８７　2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 99%。
非晶質。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.54 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.85-7.15 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。
【０１８１】
参考例８８　[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]酢酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 52%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.22 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.67 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.6 Hz), 6.86-6.96 (4H, m), 7.21-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=7.3 Hz)。
参考例８９　[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]酢酸
参考例４と同様の方法を用いて、[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェ

ノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。
融点 99-100 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.22 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, m), 4.66 (2H, s), 5.68 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.90 (2H, d, J=9.3 Hz), 6.95 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=7.3 Hz)。
参考例９０ 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エステル
実施例１０５と同様の方法を用いて、(3-ヒドロキシフェニル)酢酸と 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 81%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.03-2.24 (2H, m), 2.44-2.59 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.61 (2H, s), 5.71-5.75 (1H, m), 6.21-6.24 (1H, m), 6.88-6.94 (3H, m), 7.18-7.31 (7H, m), 7.36-7.43 (2H, m)。
【０１８２】
参考例９１ 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸
実施例１０６と同様の方法を用いて、3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エステルから表題化合物を得た。収率 61%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.14-2.25 (1H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.62 (2H, s), 5.73-5.77 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.65 (1H, br s)。
参考例９２ 2,3-ジヒドロ-1-(3-ヨードフェノキシ)-1H-インデン
実施例１０５と同様の方法を用いて、3-ヨードフェノールと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 37%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.18-2.23 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 5.71-5.75 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m)。
参考例９３ 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸エチル
2,3-ジヒドロ-1-(3-ヨードフェノキシ)-1H-インデン (1.5 g、4.5 mmol)、テトラヒドロフラン (8 mL)、0.5 M 臭化 4-エトキシ-4-オキソブチル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (13 mL、6.5 mmol) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (28 mg、0.04 mmol) の混合物を 60 ℃ で 1 時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈後水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5:1）で精製し、表題化合物 (0.70 g、収率 48%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.94-2.04 (2H, m), 2.18-2.36 (3H, m), 2.53-2.67 (3H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 4.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 5.74-5.78 (1H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 7.21-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz)。
【０１８３】
参考例９４ 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸
実施例１０６と同様の方法を用いて、3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸エチルから表題化合物を得た。収率 80%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.93 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.39 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.57-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 5.74-5.78 (1H, m), 6.79-6.88 (3H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz), 9.7

6 (1H, br s)。
参考例９５　4-[(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリンメタノールから表題化合物を得た。収率 65%。
融点 111-112 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.35 (1H, s)。
参考例９６　4-(2-トリフルオロメチル-4-クロロキノリン-5-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
実施例１０６と同様の方法で、4-[(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。
融点 175-176 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.47 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.76 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.33 (2H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.15-7.17 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.07-8.13 (1H, m), 8.29 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。
【０１８４】
参考例９７　4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 1-ナフタレンエタノールから表題化合物を得た。収率 63%。
融点 112-114 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.82 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.56 (4H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m)。
参考例９８　4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸
実施例１０６と同様の方法を用いて、4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 89%。
融点 111-112 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.83 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.55 (4H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m), 9.85 (1H, br s)。
参考例９９　4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチルおよび 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル
4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル(3.0 g、17 mmol) の 28% アンモニア水溶液 (10 mL) を水冷下し、ヨウ素 (4.7 g、18 mmol)、ヨウ化カリウム (4.6 g、28 mmol) および水 (10 mL) の混合物を滴下した。反応混合物を 1.5 時間撹拌した後、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル=5:1 の溶出液から 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル (3.0 g、収率 59%) を得た。
融点　64-66℃ (酢酸エチル－石油エーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 5.63 (1H, s), 7.52(2H, s)。
さらにヘキサン／酢酸エチル=5:1 の溶出液から 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチル (1.6 g、収率 22%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 5

.81 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.50 (1H, s)。

【０１８５】

参考例１００　2-(4-メトキシフェニル)-7-ヨード-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル (0.89 g、2.1 mmol)、4-メトキシエチニルベンゼン銅 (0.63 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液を 120 ℃で一晩撹拌した。溶媒留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=6:1）で精製し、表題化合物 (0.67 g、収率 74%) を得た。

融点 103-104 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.91 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz)。

参考例１０１　2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

2-(4-メトキシフェニル)-7-ヨード-5-ベンゾフランプロパン酸メチル (0.61 g、1.4 mmol)、亜鉛 (0.92 g、14 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (30 mL) および 2 規定塩化水素メタノール溶液 (3.0 mL)の混合物を一晩加熱還流した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=6:1）で精製し、表題化合物 (0.11 g、収率 26%) を得た。

融点 74-75 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.68 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

参考例１０２　2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 211-212 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 7.06 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 12.08 (1H, br s)。

【０１８６】

参考例１０３　2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

参考例１００と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチルと3-メトキシエチニルベンゼン銅から表題化合物を得た。収率 19%。

融点 74-75 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.68 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

参考例１０４　2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 134-135 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.85 (3H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.38-7.54 (6H, m), 12.12 (1H, br s)。

参考例１０５　4-メトキシエチニルベンゼン銅

硫酸銅・五水和物 (2.5 g、10 mmol)、28% アンモニア水 (10 mL)、水 (100 mL) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.4 g、20 mmol) の氷冷混合物に 4-メトキシエチニルベンゼン (1.3 g、10 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液を加え、混合物を 5 分間撹拌した。沈殿物をろ過後、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して、表題化合物 (1.8 g、収率 92%) を黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ3.77 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz)。

【０１８７】

参考例１０６　3－メトキシエチニルベンゼン銅

参考例１０５と同様の方法を用いて、3-メトキシエチニルベンゼンから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 90%。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ3.76 (3H, s), 6.97-7.07 (3H, m), 7.30 (1H, t, J=8.1 Hz)。

参考例１０７　4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、3-フリルボロン酸から表題化合物を得た。収率 83%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J=1.8 Hz, 0.7 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.12 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.31-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.74-7.75 (1H, m)。

参考例１０８　4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-122 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.06 (2H, s), 6.70-6.71 (1H, m), 6.92 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s)。

【０１８８】

参考例１０９　4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.80 g、2.3 mmol)、ピロール (0.17 g、2.5 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン (19 mg、0.092 mmol)、炭酸セシウム (1.3 g、3.9 mmol) をトルエン (25 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム(0) (84 mg、0.092 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 ℃で 18 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。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／ヘキサン=15:1)で精製し、表題化合物 (56 mg、収率 7%) を黄色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.35 (2H, t, J=2.2 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.15 (4H, m), 7.24-7.36 (4H, m)。

参考例１１０　4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 16%。

融点 120-122 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.08 (2H, s), 6.35 (2H, t, J=2.1 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, t, J=2.1 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.47 (4H, m)。

参考例１１１　4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例６１と同様の方法を用いて、2-ブロモチアゾールから表題化合物を得た。収率 38%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.91 (1H, dt, J=7.2 Hz, 1.7 Hz), 8.05 (1H, s)。

【０１８９】

参考例１１２　4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。
融点 126-127 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, s)。
参考例１１３　4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例６１と同様の方法を用いて、ヨードピラジンから表題化合物を得た。収率 54%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.64-8.67 (1H, m), 9.05 (1H, d, J=1.4 Hz)。
参考例１１４　4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。
融点 167.0-167.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6) δ2.26 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.65 (1H, dd, J=2.4 Hz, 1.6 Hz), 9.05 (1H, d, J=1.5 Hz)。
【０１９０】
参考例１１５　4-[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例１と同様の方法を用いて、3-ブロモ-2-クロロベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 54%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.69 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)。
参考例１１６　4-[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 66%。
融点 120.0-120.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)。
参考例１１７　4-[(3-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例１と同様の方法を用いて、3-ブロモ-4-クロロベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 65%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.85-6.89 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.35 (3H, s)。
【０１９１】
参考例１１８　4-[(3-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。
融点 156-158 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (3H, s)。

参考例１１９　4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例６１と同様の方法を用いて、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから表題化合物を得た。収率 41%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 8.11 (1H, br s), 8.95 (1H, br s)。

参考例１２０　4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 32%。

融点 155-156 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.7 Hz), 5.12 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

【０１９２】

参考例１２１　4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランメタノールから表題化合物を得た。収率 74%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.40 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz)。

参考例１２２　4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 182-183 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.40 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz)。

参考例１２３　4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2-チエニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2,6-ジメチルフェニルボロン酸から 4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。収率 83%。続いて、参考例４と同様の方法を用いて、4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-121 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.17 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.7 Hz), 5.20 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.08-7.20 (6H, m)。

【０１９３】

参考例１２４　4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-(2-ピリジニルオキシ)ベンゼンメタノールから 4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。収率 77%。さらに、参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 55%。

融点 146-147 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6) δ2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.05 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.99-7.14 (4H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=4.3 Hz)。
参考例１２５　4-[[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
α,α'-ジブロモ-p-キシレン (11 g、40 mmol)、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.7 g、10 mmol)、炭酸カリウム (1.6 g、12 mmol) をアセトン (200 mL) に溶解し、8 時間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。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／ヘキサン=18:1) で精製し、表題化合物 (0.78 g、収率 21%) を白色粉末として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (4H, m)。
参考例１２６　3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル
4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.0 g、5.6 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (0.46 g、6.1 mmol) を加え、さらに臭素 (0.89 g、5.6 mmol) を反応液が発熱しないように水浴で冷却しながら滴下した。混合物を室温で 30 分間撹拌した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (0.68 g、収率 47%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=1.9 Hz)。
【０１９４】
参考例１２７　4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル
実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 6-ベンゾチアゾールメタノールから表題化合物を得た。収率 66%。
融点 103-106 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.55-7.58 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.00 (1H, s)。
参考例１２８　4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
実施例１０５と同様の方法を用いて、4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。
融点 176-177 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.48 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.22 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.24 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。
【０１９５】
実施例１　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。
融点 103-104 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.14-2.38 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.87-2.96 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.9 Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz)。
実施例２　4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。
融点69-70 ℃（ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.70-1.85 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.33 (1H, t, J=4.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.24 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m)。
実施例３　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。
融点99-100 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.15-2.30 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.06-3.14 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd, J=6.5, 3.6 Hz), 6.85-6.93 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30-7.44 (6H, m)。
【０１９６】
実施例４　4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 60%。
融点130-131 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.07 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。
実施例５　4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。
融点144-145 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.00 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.03 (4H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz)。
実施例６　4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を粉末として得た。収率 11%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.50 (7H, m)。
【０１９７】
実施例７　4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-フェニルベンジルブロミドから4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルを得た。このものを参考例４と同様の方法を用いて表題化合物に導いた。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 11%。
融点187-189 ℃（テトラヒドロフラン－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.7 Hz), 5.08 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.50-7.60 (4H, m)。
実施例８　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点125-126 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, s)。
実施例９　4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 50%。
融点94-95 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.01 (2H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。
【０１９８】
実施例１０　4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。
融点103-104 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.91 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m)。
実施例１１　4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。
融点114-115 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.4 Hz)。
実施例１２　4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 84%。
融点 141-142 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.65 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。
【０１９９】
実施例１３　4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。
融点 177-178 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74-7.81 (4H, m)。
実施例１４　4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-(ブロモメチル)ベンゾフェノンから4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。次いで、参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 73%。
融点 84-85 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.45-7.86 (9H, m)。

実施例１５　4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例３８と同様の方法を用いて、4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 42%。
融点 204-205 ℃ (テトラヒドロフラン―ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6) δ2.57 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 5.02 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40-7.60 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.96-7.93 (2H, m), 9.04 (1H, s)。
【０２００】
実施例１６　4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 92%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.97-7.03 (4H, m), 7.08-7.13 (3H, m), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz)。
実施例１７　4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-(ベンジルオキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 27%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.5 Hz) 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26-7.44 (7H, m)。
実施例１８　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 62%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.15-2.28 (1H, m), 2.51-2.68 (3H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.07-3.23 (1H, m), 3.69 (3H, s), 5.73 (1H, dd, J=4.4 Hz, 4.8 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz)。
【０２０１】
実施例１９　4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 63%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.70-1.75 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.62 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.77-2.87 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.68 (3H, s), 5.23 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.21 (2H, dt, J=2.2 Hz, 6.8 Hz) 7.38-7.36 (1H, m)。
実施例２０　4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 92%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.55-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.85-7.88 (2H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 10.10 (1H, s)。
実施例２１　4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 83%。
融点 81-82 ℃ (酢酸エチル―ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.12 (2H, s), 6,93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (2H, d, 8.4 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.64 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.11 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

【０２０２】

実施例２２　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.60 g、1.7 mmol)、フェニルボロン酸 (0.25 g、2.1 mmol)、炭酸ナトリウム (0.55 g、5.2 mmol) をトルエン-メタノール-水 (5:1:1、35 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (99 mg、0.086 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.55 g、収率 92%) を白色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.35-7.47 (5H, m), 7.54-7.65 (4H, m)。

実施例２３　4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 66%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.90-7.20 (9H, m), 7.20-7.36 (4H, m)。

実施例２４　4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェニルベンジルブロミドから表題化合物を得た。収率 52%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.58 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.78 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.40 (8H, m), 7.50-7.70 (1H, m)。

【０２０３】

実施例２５　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 65%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.18-2.23 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06-3.20 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.7 Hz), 6.84-6.93 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26-7.44 (6H, m)。

実施例２６　4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.89 (3H, t, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m)。

実施例２７　4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.65 g、3.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、4-(ブロモメチル)ベンゾフェノン (1.0 g、3.6 mmol) および炭酸カリウム (0.50 g、3.6 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g

、収率 96%) を粉末として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.46-7.60 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。
【０２０４】
実施例２８　4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２７と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと[4-(ブロモメチル)フェニル](4-クロロフェニル)ケトンから表題化合物を粉末として得た。収率 57%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.74-7.80 (4H, m)。
実施例２９　4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.13 g、0.44 mmol)、トリエチルアミン (0.50 mL) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液にベンゾイルクロリド (74 mg、0.53 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物 (0.23 g、定量的) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.56 (5H, m), 7.66 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.84-7.89 (3H, m)。
実施例３０　4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 77%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.08 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.86 (2H, d, J=7.1 Hz)。
【０２０５】
実施例３１　4-[(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例３２と同様の方法を用いて、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オンから 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、4-[(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オンからの収率 19%。
融点87-88 ℃ (ジエチルエーテル―ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.53-2.69 (3H, m), 2.85-3.01 (4H, m), 3.15 (1H, m), 5.64 (1H, dd, J=2.0 Hz, 5.8 Hz), 6.88-6.93 (3H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=5.0 Hz)。
実施例３２　4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３２と同様の方法を用いて、6,7-ジヒドロベンゾ[b]チエン-4(5H)-オンから 4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用

いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。6,7-ジヒドロベンゾ[b]チエン-4(5H)-オンからの収率 72%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.80-2.15 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.76 (1H, m), 2.78-2.94 (3H, m), 3.68 (3H, s), 5.33 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.91-6.95 (3H, m), 7.08-7.15 (3H, m)。
実施例３３　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸メチル
(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロペン酸メチル (0.52 g、1.6 mmol)、サマリウム (1.2 g、7.9 mmol)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (7 mL) の混合物によう素 (0.80 g、3.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。１規定塩酸 (20 mL) を加えて、20分間撹拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=10:1）で精製し、表題化合物を得た。収率 60%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.34-2.40 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81-2.91 (3H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.61 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=7.4 Hz)。
【０２０６】
実施例３４　3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例３８と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから、表題化合物を得た。収率75%。
融点 88-89 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.34-2.40 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81-2.92 (3H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.62 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m)。
実施例３５　4-[[2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから 4-[[2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 27%。
融点 111-111.5 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.10-2.30 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.40-3.00 (3H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.74 (1H, dd, J=6.7 Hz, 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.29-7.45 (5H, m)。
実施例３６　4-[[2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 40%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.10-2.30 (1H, m), 2.53-2.55 (3H, m), 2.75-2.94 (3H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.01 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.06 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.68 (1H, dd, J=6.5 Hz, 4.9 Hz), 6.91-6.96 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.08-7.20 (3H, m), 7.31-7.43 (5H, m)。

【０２０７】
実施例３７　4-[[2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。
融点 106-107 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.14-2.25 (1H, m), 2.51-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t, 8.0 Hz), 2.79-2.95 (3H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 5.01 (1H, d, J=11.8 Hz), 5.06 (1H, d, J=11.8 Hz), 5.69 (1H, t, J=4.8 Hz), 6.92-6.96 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.20-7.43 (5H, m)。
実施例３８　(S)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (4.1 g、22 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、－30 ℃ にて撹拌した。これに (R)-1-インダノール (98% ee) (3.0 g、22 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (5.66 g、22 mmol) およびトリブチルホスフィン (5.6 mL、22 mmol) を加えて、－30 ℃ にて 23 時間撹拌した。水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。減圧下濃縮して得た油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン／酢酸エチル=10:1) にて精製して、表題化合物 (4.4 g、収率 66%) を黄色油状物として得た。
実施例３９　(R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例３８と同様の方法を用いて、(S)-1-インダノールと 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を油状物として得た。収率 70%。
【０２０８】
実施例４０　(S)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
（合成法１）
4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (100 mg) を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＪ（50 mmID×500 mm、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール／トリフルオロ酢酸＝90:10:0.1、流速：80 mL/min、カラム温度：50 ℃）を用いて分取して表題化合物 (36 mg) を得た。本化合物の旋光性は（＋）を示した。
（合成法２）
(S)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (4.4 g、15 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、１規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加えて、室温にて 18.5 時間撹拌した。これに１規定塩酸 (25 mL) を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンにて洗浄して、無色結晶 (4.2 g、96% ee) を得た。これをジイソプロピルエーテル (70 mL) とヘキサン (70 mL) の混合溶媒から再結晶して、表題化合物 (2.3 g、99.4% ee、収率 56%) を無色結晶として得た。また第二次晶として 0.67 g (収率 16%、97% ee)、さらに第三次晶として 0.16 g (収率 4%、92% ee) の表題化合物を得た。
融点 112-113 ℃（第一次晶）。
$[\alpha]_D^{23}$ +28.9 ° (c 0.997、$CHCl_3$)。
IR (KBr) ν cm^{-1}: 2938, 1694, 1510, 1232, 957, 829, 761。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.92 (1H, m), 3.13 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.8 Hz), 6.94 (2H, dt J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.16 (2H, dt, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.23 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz), 11.0 (1H, br s)。
実施例４１　(R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

（合成法１）
4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸（100 mg）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＪ（50 mmID×500 mm、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール／トリフルオロ酢酸＝90:10:0.1、流速：80 mL/min、カラム温度：50 ℃）を用いて分取して表題化合物（38 mg）を得た。本化合物の旋光性は（－）を示した。
（合成法２）
実施例４０と同様の方法により、(R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率：第一次晶（99.0% ee）39%、第二次晶（97% ee）20%、第三次晶（92% ee）7%。
融点 110-111 ℃（第一次晶）。
$[\alpha]_D^{23}$ -28.8°(c 0.997、$CHCl_3$)。
IR (KBr) ν cm^{-1}: 2938, 1694, 1510, 1232, 957, 829, 761。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.92 (1H, m), 3.13 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.8 Hz), 6.94 (2H, dt J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.16 (2H, dt, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.23 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.0 (1H, br s)。
【０２０９】
実施例４２　4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 54%。
融点 87-89 ℃（ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶）。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.79-2.17 (4H, m), 2.66 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.76 (1H, m), 2.87-2.95 (3H, m), 5.33 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.91-6.96 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz)。
実施例４３　4-[(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３２と同様の方法を用いて、6-ブロモ-1-インダノンから 6-ブロモ-1-インダノールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。6-ブロモ-1-インダノンからの収率 84%。
油状。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.51-2.64 (3H, m), 2.79-2.94 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.68 (1H, t, J=5.0 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.3 Hz)。
実施例４４　4-[(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 59%。
融点 108-109 ℃（ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶）。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.69 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.85 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06 (1H, m), 5.68 (1H, dd, J=4.9 Hz, 6.5 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.1 Hz), 7.54 (1H, d, J=1.4 Hz)。
【０２１０】
実施例４５　4-[(2,3-ジヒドロ-6-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 11%。

融点 121-122 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.25 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90-3.00 (3H, m), 3.17 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=4.5 Hz, 6.5 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.63 (8H, m)。
実施例４６　4-[(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-メチル-3-ビフェニルメタノールから表題化合物を得た。収率 51%。
白色粉末状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.24 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.67 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.44 (8H, m)。
実施例４７　4-[(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。
融点 154-155 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.06 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.44 (8H, m)。
【０２１１】
実施例４８　4-[(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３２と同様の方法を用いて、4-ブロモ-1-インダノンから 4-ブロモ-1-インダノールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。4-ブロモ-1-インダノンからの収率 31%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.22 (1H, m), 2.51-2.64 (3H, m), 2.88-2.97 (3H, m), 3.12 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.78 (1H, dd, J=4.6 Hz, 6.8 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz)。
実施例４９　4-[(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 77%。
融点 112-113 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.87-2.98 (3H, m), 3.14 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=3.5 Hz, 6.6 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.35 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.9 Hz)。
実施例５０　4-([4'-クロロ-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-クロロフェニルボロン酸から表題化合物を油状物として得た。収率 59%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38-7.54 (7H, m), 7.61 (1H, br s)。
【０２１２】
実施例５１　4-([4'-クロロ-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([4'-クロロ-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。
融点 147-148 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.09 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39-7.53 (7H, m), 7.61 (1H, s)。
実施例５２　4-[(2,3-ジヒドロ-4-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパ

ン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 95%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.90-3.01 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.77 (1H, dd, J=4.6 Hz, 6.5 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.45 (8H, m)。
実施例５３　4-[(4-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-4-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。
融点 137-138 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91-3.01 (3H, m), 3.20 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=4.6 Hz, 6.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.47 (8H, m)。
【０２１３】
実施例５４　4-([4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 82%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.66-7.70 (5H, m)。
実施例５５　4-([4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。
融点 144 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7.56 (3H, m), 7.66-7.09 (5H, m)。
実施例５６　4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、2,6-ジメチルフェニルボロン酸から表題化合物を油状物として得た。収率 88%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (6H, s), 2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.20 (7H, m), 7.38-7.44 (2H, m)。
【０２１４】
実施例５７　4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。
融点 136-137 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.00 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.09 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08-7.25 (7H, m), 7.35-7.50 (2H, m)。
実施例５８　4-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-ベンジルオキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 92%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.07-7.12 (3H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

実施例５９　4-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 73%。

融点 107-108 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.01 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.06-7.13 (3H, m), 7.26-7.45 (6H, m)。

【０２１５】

実施例６０　4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンからの収率 60%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.13 (3H, s), 1.23, (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.73 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.86 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 5.28 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.27 (6H, m)。

実施例６１　4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 46%。油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.13 (3H, s), 1.23, (3H, s), 2.68 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.73 (1H, d, J=18.9 Hz), 2.87 (1H, d, J=18.9 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.28 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.27 (6H, m)。

実施例６２　4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-オンからの収率 99%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.21 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.82-2.91 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.69 (1H, dd, J=4.0 Hz, 6.5 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.16 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=7.7 Hz)。

【０２１６】

実施例６３　4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 31%。

融点 108-109 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.80-2.94 (3H, m), 3.14 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=7.7 Hz)。

実施例６４　4-[(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例１と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-オンからの収率 57%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.21-2.49 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.85-2.97 (3H, m), 3.18 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.74 (1H, dd, J=2.0 Hz, 6.5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.13-7.23 (4H, m)。
実施例６５　4-[[4-(4-フェノキシフェノキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 26%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.13 (11H, m), 7.31-7.40 (4H, m)。
【０２１７】
実施例６６　4-[[4-(4-フェノキシフェノキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-(4-フェノキシフェノキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。
融点 167-168 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.99 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.15 (11H, m), 7.31-7.40 (4H, m)。
実施例６７　4-[[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３２と同様の方法を用いて、4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドから 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールを油状物として得た。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドからの収率 27%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.67 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.92-7.03 (4H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz)。
実施例６８　4-[[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 87%。
融点 137-138 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.01 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.03 (4H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz)。
【０２１８】
実施例６９　4-[[4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 13%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.14 (6H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.55-7.58 (4H, m)。

実施例７０　4-[[4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 196-197 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.01 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.13 (6H, m), 7.31-7.48 (5H, m), 7.55-7.58 (4H, m)。

実施例７１　4-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 24%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.88-6.97 (8H, m), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.47 (7H, m)。

【０２１９】

実施例７２　4-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率　55%。

融点 180-181 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.98 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.89-6.97 (8H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.45 (7H, m)。

実施例７３　4-[(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、5-メトキシ-1-インダノンから 5-メトキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-メトキシ-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-メトキシ-1-インダノンからの収率 14%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.19-2.29 (1H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.82-2.88 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.66 (1H, dd, J=3.6 Hz, 6.5 Hz), 6.78-6.82 (2H, m), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz)。

実施例７４　4-[(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 67%。

融点 87-88 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.18-2.28 (1H, m), 2.46-2.59 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.81-2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 5.68 (1H, dd, J=3.6 Hz, 6.5 Hz), 6.74-6.82 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz)。

【０２２０】

実施例７５　4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-クロロ-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 33%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.16-2.27 (1H, m), 2.49-2.59 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.83-2.90 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.05-3.17 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.67 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.33 (3H, m)。

実施例７６　4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 80%。

融点 136-137 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.17-2.28 (1H, m), 2.51-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.85-2.90 (1H, m), 2.93 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 5.67 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.33 (5H, m)。

実施例７７　4-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例３２と同様の方法を用いて、5-フルオロ-1-インダノンから 5-フルオロ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-フルオロ-1-インダノールから 4-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-フルオロ-1-インダノンからの収率 40%。

融点 124-125 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.18-2.29 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.85-2.89 (1H, m), 2.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 5.68 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.5 Hz), 6.90-6.98 (4H, m), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.37 (1H, m)。

【０２２１】

実施例７８　4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例３２と同様の方法を用いて、5-メチル-1-インダノンから 5-メチル-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-メチル-1-インダノールから 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-メチル-1-インダノンからの収率 29%。

融点 74-75 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.13-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.80-2.91 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.04-3.13 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J=4.5 Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.19 (4H, m), 7.24 (1H, s)。

実施例７９　4-[(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例３２と同様の方法を用いて、6-メトキシ-1-インダノンから 6-メトキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 6-メトキシ-1-インダノールから 4-[(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。6-メトキシ-1-インダノンからの収率 41%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.14-2.25 (1H, m), 2.51-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.79-2.88 (1H, m), 2.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.69 (1H, dd, J=4.8 Hz, 6.5 Hz), 6.86-6.97 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m)。

実施例８０　4-[(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例３２と同様の方法を用いて、5-ブロモ-1-インダノンから 5-ブロモ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-ブロモ-1-インダノールから 4-[(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-ブロモ-1-インダノンからの収率 29%。

融点 133-134 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.15-2.27 (1H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.83-2.89 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J=4.5 Hz, 6.5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.44 (1H, s)。

【０２２２】

実施例８１　4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェノキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例３２と同様の方法を用いて、5-フェノキシ-1-インダノンから 5-フェノキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-フェノキシ-1-インダノールから 4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェノキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェノキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-フェノキシ-1-インダノンからの収率 19%。

融点 92-93 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.18-2.29 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.81-2.90 (1H, m), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.05-3.18 (1H, m), 5.70 (1H, dd, J=3.9 Hz, 6.5 Hz), 6.87-6.90 (4H, m), 7.00-7.17 (5H, m), 7.29-7.38 (3H, m)。

実施例８２　4-[(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、4-メチル-1-インダノンから 4-メチル-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-メチル-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。4-メチル-1-インダノンからの収率 4%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.15-2.28 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.48-2.57 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99-3.09 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.73 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.7 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.19 (4H, m), 7.25-7.27 (1H, m)。

実施例８３　4-[(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 121-122 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.16-2.27 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.49-2.61 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.79-2.92 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00-3.09 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.7 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.19 (4H, m), 7.25-7.27 (1H, m)。

【０２２３】

実施例８４　4-[(2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、5,6-ジメトキシ-1-インダノンから 5,6-ジメトキシ

-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5,6-ジメトキシ-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5,6-ジメトキシ-1-インダノンからの収率 42%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.14-2.26 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.79-2.89 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.04-3.14 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.68 (1H, dd, J=3.6 Hz, 6.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.91-6.94 (3H, m), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz)。
実施例８５　4-[(2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 43%。
融点 90-92 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.16-2.25 (1H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.80-2.91 (1H, m), 2.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.04-3.15 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.69 (1H, dd, J=3.7 Hz, 6.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.89-6.96 (3H, m), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz)。
実施例８６　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３２と同様の方法を用いて、5-(4-メチルフェニル)-1-インダノンから 5-(4-メチルフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5-(4-メチルフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-メチルフェニル)-1-インダノンからの収率 31%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.21-2.32 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.62 (1H, m), 2.63 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.43-7.49 (5H, m)。
【０２２４】
実施例８７　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 68%。
融点 159-160 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20-2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51-2.62 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.95-3.00 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 5.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.43-7.50 (5H, m)。
実施例８８　4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例３２と同様の方法を用いて、5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノンから 5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノンからの収率 31%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.19-2.31 (1H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.63 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94-3.01 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.16 (4H, m), 7.38-7.55 (5H, m)。
実施例８９　4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イン

デン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 86%。
融点 169-170 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20-2.31 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 5.77 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.18 (4H, m), 7.39-7.54 (5H, m)。
【０２２５】
実施例９０　4-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-(クロロメチル)ジベンゾ[b,d]フランから表題化合物を白色粉末として得た。収率 35%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.58 (5H, m), 7.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, s)。
実施例９１　4-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 80%。
融点 175-176 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.18 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.58 (5H, m), 7.96 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.03 (1H, s)。
実施例９２　4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例３２と同様の方法を用いて、5-フェニル-1-インダノンから 5-フェニル-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5-フェニル-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-フェニル-1-インダノンからの収率 50%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20-2.31 (1H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.98-3.04 (1H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.77 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.60 (8H, m)。
【０２２６】
実施例９３　4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
　参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 72%。
融点 148-149 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.21-2.32 (1H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 2.69 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.60 (8H, m)。
実施例９４　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
　参考例３２と同様の方法を用いて、5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノンから 5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノンからの収率 38%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20-2.29 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.93-3.00 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.75 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.6 Hz), 6.94-6.99 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.41-7.53 (5H, m)。

実施例９５　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 94%。

融点 151-152 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.19-2.30 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.96-3.00 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.70 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.6 Hz), 6.94-7.00 (4H, m), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.41-7.53 (5H, m)。

【０２２７】

実施例９６　4-[[5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例３２と同様の方法を用いて、5-(4-クロロフェニル)-1-インダノンから 5-(4-クロロフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例３３と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5-(4-クロロフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-クロロフェニル)-1-インダノンからの収率 43%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.16-2.30 (1H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94-3.02 (1H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38-7.52 (7H, m)。

実施例９７　4-[[5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 165-166 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.18-2.31 (1H, m), 2.51-2.63 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.97-3.02 (1H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 5.77 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.4 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.55 (7H, m)。

実施例９８　(+)-4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (50 mg) を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＪ（50 mmID×500 mm、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール＝4:1、流速：70 mL/min、カラム温度：35 ℃）を用いて分取して表題化合物 (24 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{23}$ +8.2°(c 0.45、$CHCl_3$)。

【０２２８】

実施例９９　(-)-4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (50 mg) を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＪ（50 mmID×500 mm、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール＝4:1、流速：70 mL/min、カラム温度：35 ℃）を用いて分取して表題化合物 (23 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{23}$ -6.2°(c 0.53、$CHCl_3$)。

【０２２９】

実施例１００　4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例５３と同様の方法で、3-ベンゾ[b]チオフェンカルボキサルデヒドと4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 79%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.67 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 5

.27 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m)。

実施例１０１　4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例３８と同様の方法を用いて、4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 86%。

融点 125-126℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.25 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.81-7.89 (2H, m)。

実施例１０２　4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、1H-インドール-2-メタノールと 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 12%。

融点 156-157 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08-7.21 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.33 (1H, br s)。

【０２３０】

実施例１０３　4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例３８と同様の方法を用いて 4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 131-133℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.22 (4H, m), 7.31 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.33 (1H, br s)。

実施例１０４　4-[(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 38%。

融点 128-129 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.27-2.50 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.15 (1H, m), 5.74 (1H, dd, J=1.7 Hz, 3.5 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.12-7.23 (4H, m)。

実施例１０５　4-[(3-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.91 g、5.0 mmol)、3-クロロ-2-ベンゾチオフェンメタノール (1.0 g、5.0 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL)、トリブチルホスフィン (1.3 g、6.5 mmol) およびアゾジカルボニルジピペラジン (1.7 g、6.5 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した後、ろ過した。ろ液を酢酸エチルで希釈した後、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=5:1)で精製し、表題化合物 (1.6 g、収率 87%) を得た。

融点 97-98 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.37-7.48 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m)。

【０２３１】

実施例１０６　4-[(3-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[(3-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (1.5 g、4.0 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL)、メタノール (5 mL)、水 (2 mL) および水酸化リチウム一水和物 (0.34 g、8.0 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 0

.5 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物（1.3 g、収率 94%）を得た。

融点 136-137 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.37 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 9.68 (1H, br s)。

実施例１０７　4-[(3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-メチル-2-ベンゾ[b]チオフェンメタノールから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 149-150 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.43 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m)。

実施例１０８　4-[(3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、4-[(3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点 155-156 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.42 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.26 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.41 (2H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 9.82 (1H, br s)。

【０２３２】

実施例１０９　4-(2-ベンゾフラニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-ベンゾフランメタノールから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 93-94 ℃（酢酸エチル－ヘキサンから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.48-7.57 (2H, m)。

実施例１１０　4-(2-ベンゾフラニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、4-(2-ベンゾフラニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点 155-156 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.65 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.15 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 9.67 (1H, br s)。

実施例１１１　4-(ベンゾ[b]チエン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-ベンゾ[b]チオフェンメタノールから表題化合物を得た。収率 35%。

融点 154-156 ℃（石油エーテルから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.27-7.37 (3H, m), 7.72-7.80 (2H, m)。

【０２３３】

実施例１１２　4-(ベンゾ[b]チエン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、4-(ベンゾ[b]チエン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 190-191 ℃（酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.65 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.30 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.28-7.37 (3H, m), 7.73-7.83 (2H, m), 9.82 (1H, br s)。

実施例１１３　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-ブロモベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと[1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 96%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.4 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.41-7.47 (5H, m), 7.52-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, s)。

実施例１１４　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-ブロモベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-ブロモベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 87%。

融点 83-84 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.19 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.48 (5H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.70 (1H, s)。

【０２３４】

実施例１１５　4-(2-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-ベンゾチアゾールメタノールから表題化合物を得た。収率 91%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.37-7.53 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0 Hz)。

実施例１１６　4-(2-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、4-(2-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 158-159 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.48 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.56 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.16 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.43-7.57 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.11 (1H, d, J=7.7 Hz), 12.01 (1H, br s)。

実施例１１７　4-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 1-メチル-2-インドールメタノールから表題化合物を得た。収率 28%。

融点 157-158 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.9 Hz)。

【０２３５】

実施例１１８　4-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例１０６と同様の方法を用いて、4-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 21%。

融点 151-152 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.51 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.32 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.00-7.05 (3H, m), 7.14-7.19 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 12.08 (1H, br s)。

実施例１１９　4-[(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オンから表題化合物を得た。収率 36%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43-1.55 (1H, m), 1.79-1.21 (3H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.76-3.00 (4H, m), 3.65 (3H, s), 5.28 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.16 (3H, m), 7.33-7.35 (1H, m)。
実施例１２０ 4-[(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
実施例１０６と同様の方法を用いて、4-[(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。
融点 129-130 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39-1.48 (1H, m), 1.67-2.05 (5H, m), 2.46 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81-2.97 (2H, m), 5.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07-7.16 (5H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 12.08 (1H, br s)。
【０２３６】
実施例１２１ 4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例１０５と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾ[b]チオフェンメタノールから表題化合物を得た。収率 69%。
融点 76-77 ℃ (石油エーテルから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3 Hz)。
実施例１２２ 4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
実施例１０６と同様の方法を用いて、4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 82%。
融点 151-152 ℃ (酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶)。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.46 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.50 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.5 Hz), 12.08 (1H, br s)。
実施例１２３ 4-[(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-クロロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 86%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.58-7.62 (2H, m)。
【０２３７】
実施例１２４ 4-[(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 34%。
融点 109-110 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.53 (6H, m), 7.62 (1H, s), 7.58 (1H, s)。
実施例１２５ 4-[(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2-クロロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 83%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.50 (8H, m)。
実施例１２６　4-[(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 29%。
融点 127-128 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28-7.50 (8H, m)。
【０２３８】
実施例１２７　4-[(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-メチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 92%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.42 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.54 (1H, dt, J=7.3 Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。
実施例１２８　4-[(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。
融点 102-103 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.42 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.54 (1H, dt, J=7.3 Hz, 1.6 Hz), 7.64 (1H, s)。
実施例１２９　4-[(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-フルオロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 89%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.36-7.55 (5H, m), 7.63 (1H, s)。
【０２３９】
実施例１３０　4-[(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。
融点 113-114 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.63 (1H, m)。
実施例１３１　4-[(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-メトキシフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 89%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 3

.87 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.89-6.94 (3H, m), 7.11-7.14 (3H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.33-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, dt, J=7.1 Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。

実施例１３２　4-[(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.86 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.88-6.95 (3H, m), 7.11-7.19 (4H, m), 7.33-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, dt, 7.1 Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。

【０２４０】

実施例１３３　4-[(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-ニトロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 74%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48-7.65 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.91-7.94 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.46 (1H, t, J=2.0 Hz)。

実施例１３４　4-[(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 114-115 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.12 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48-7.64 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.90-7.94 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.46 (1H, t, J=1.9 Hz)。

実施例１３５　4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 82%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.10-2.30 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.87-3.00 (3H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.78 (1H, dd, J=6.6 Hz, 4.4 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.19-7.35 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=7.3 Hz)。

【０２４１】

実施例１３６　4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 55%。

融点 119-121 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.15-2.26 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.65 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88-2.97 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.78 (1H, dd, J=6.6 Hz, 4.3 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.20-7.34 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=7.3 Hz)。

実施例１３７　4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (1.0 g、2.9 mmol)、スチレン (0.45 g、4.3 mmol)、炭酸水素ナトリウム (0.60 g、7.2 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (1.6 g、5.7 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し

、アルゴン置換した後、酢酸パラジウム (19 mg、0.086 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 ℃で 18 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。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／ヘキサン=15:1)で精製し、表題化合物 (0.63 g、収率 59%) を白色粉末として得た。
融点 100-101 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.14 (4H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m)。
【０２４２】
実施例１３８　4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 64%。
融点 155-156 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13-7.16 (4H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m)。
実施例１３９　4-[(4-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 89%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30-7.57 (7H, m), 7.79 (1H, br s)。
実施例１４０　4-[(4-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(4-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。
融点 115-116 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.19 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.78 (1H, br s)。
【０２４３】
実施例１４１　4-[[3-(2-フェニルエチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.35 g、0.95 mmol) のメタノール (15 mL) およびテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に酸化白金 (0.018 g、0.078 mmol) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 18 時間撹拌した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮した。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／ヘキサン=15:1) で精製し、表題化合物 (0.21 g、収率 58%) を得た。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.93 (4H, s), 3.67 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.10-7.30 (11H, m)。
実施例１４２　4-[[3-(2-フェニルエチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-フェニルエチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 63%。
融点 105-106 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.93 (4H, s), 5.00 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16-7.32 (11H, m)。
実施例１４３　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]-3-クロロベンゼ

ンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 44%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.49 (4H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m)。
【０２４４】
実施例１４４　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 54%。
融点 77.0-77.5 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m)。
実施例１４５　4-[(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2-フルオロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 83%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.24 (4H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.61 (1H, s)。
実施例１４６　4-[(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 70%。
融点 112-113 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.24 (4H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.61 (1H, s)。
【０２４５】
実施例１４７　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルと[1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 80%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.30 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.75-6.83 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.53-7.65 (4H, m)。
実施例１４８　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 70%。
融点 103.0-103.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.30 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.4 Hz), 5.09 (2H, s), 6.76-6.83 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.54-7.65 (4H, m)。
実施例１４９　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 49%。

油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.75-1.83 (4H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.46-2.71 (5H, m), 2.81-2.93 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.95-3.99 (2H, m), 5.66 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.5 Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.10-7.21 (5H, m), 7.26-7.31 (4H, m)。
【０２４６】
実施例１５０　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 70%。
融点 89-90 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.78-1.83 (4H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.64-2.71 (4H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.95-3.99 (2H, m), 5.66 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.5 Hz), 6.75-6.79 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17-7.21 (5H, m), 7.26-7.31 (3H, m)。
実施例１５１　2-メチル-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メチル-ベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 76%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.29 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.68 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.70-6.77 (2H, m), 6.93-7.17 (7H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。
実施例１５２　2-メチル-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、2-メチル-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 72%。
融点 82-83 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.29 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.4 Hz), 4.99 (2H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.93-7.17 (7H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。
【０２４７】
実施例１５３　3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インダン-1-オールから表題化合物を得た。収率 91%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20-2.31 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.87-2.97 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.71 (1H, dd, J=4.9 Hz, 6.6 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz)。
実施例１５４　3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 56%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.20-2.31 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.86-2.99 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 5.71 (1H, dd, J=5.0 Hz, 6.5 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz)。
実施例１５５　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-2-メチルベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インダン-1-オールから表題化合物を得た。収率 65%。
油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.10-2.30 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.50-2.65 (3H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.69 (3H, s), 5.72 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.6 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz)。

【０２４８】

実施例１５６　4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-2-メチルベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 24%。

融点 79-80 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.14-2.25 (1H, m), 2.32 (3H, m), 2.50-2.66 (3H, m), 2.86-2.97 (3H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.5 Hz, 6.6 Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.21-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz)。

実施例１５７　4-[[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-フェニルエタノールから表題化合物を得た。収率 58%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.35 (6H, m)。

実施例１５８　4-[[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 63%。

融点 79-80 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.00 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.35 (6H, m)。

【０２４９】

実施例１５９　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インダン-1-オールから表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.16-2.26 (1H, m), 2.46-2.64 (3H, m), 2.78-2.93 (3H, m), 3.05-3.15 (3H, m), 3.67 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=6.9 Hz), 5.66 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.6 Hz), 6.72-6.84 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.35 (6H, m)。

実施例１６０　4-[[2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 96-97 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.17-2.27 (1H, m), 2.46-2.57 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.81-2.95 (3H, m), 3.05-3.15 (3H, m), 4.18 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.66 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.6 Hz), 6.77-6.81 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.35 (6H, m)。

実施例１６１　4-[[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-フェニルプロパノールから表題化合物を得た。収率 58%。

油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.05-2.15 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.67 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.00 (2H, s), 6.82-6.92 (3H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17-7.32 (6H, m)。

【０２５０】

実施例１６２　4-[[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-フェニルプロポキシ)ベンジル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。
融点 97-98 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.06-2.15 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.81 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.97 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.00 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 6.99 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.11-7.31 (8H, m)。

実施例１６３　4-[(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-メトキシフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 65%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.58 (1H, s)。

実施例１６４　4-[(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 69%。
融点 128-129 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.79 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90-7.05 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.50 (5H, m), 7.58 (1H, s)。

【０２５１】

実施例１６５　4-[(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-メチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 79%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.25 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.39-7.46 (3H, m)。

実施例１６６　4-[(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。
融点 135-136 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.25 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23-7.31 (5H, m), 7.39-7.45 (3H, m)。

実施例１６７　4-[(2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-5-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 40%。
油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32-7.49 (8H, m)。

【０２５２】

実施例１６８　4-[(2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-5-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-5-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 20%。

融点 116-117 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.49 (8H, m)。

実施例１６９　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メトキシベンゼンプロパン酸エチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゼンプロパン酸エチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 86%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.56 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.48-6.54 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.49 (5H, m), 7.54-7.66 (4H, m)。

実施例１７０　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メトキシベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メトキシベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 71%。

融点 71-73 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.79 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.49-6.55 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 7.55-7.66 (4H, m)。

【０２５３】

実施例１７１　4-[[3-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 85%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.24-7.40 (7H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

実施例１７２　4-[[3-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 107.0-107.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.06 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.39, (7H, m), 7.88-7.84 (2H, m)。

実施例１７３　2-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例１と同様の方法を用いて、2-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと 3-フェノキシベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 75%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.55 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.86 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.00 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.8 Hz), 6.99-7.04

(3H, m), 7.09-7.17 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m)。

【０２５４】

実施例１７４　2-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、2-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 77.0-77.5 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.62 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.77 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=5.9 Hz, 2.4 Hz), 6.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.93-7.17 (7H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

実施例１７５　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-クロロベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、2-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと[1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 85%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.62 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.00 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.68 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 7.55-7.64 (4H, m)。

実施例１７６　4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-クロロベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-クロロベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 46%。

融点 84.0-84.5 ℃ (ジイソプロピルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.67 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.09 (2H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.36-7.46 (5H, m), 7.55-7.64 (4H, m)。

【０２５５】

実施例１７７　4-[[2'-(1-メチルエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、2-(1-メチルエトキシ)フェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 85%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.22-1.28 (6H, m), 2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.60 (3H, s), 4.40-4.48 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.43 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.64 (1H, s)。

実施例１７８　4-[[2'-(1-メチルエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2'-(1-メチルエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 49%。

融点 111.0-111.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (6H, d, J=6.0 Hz), 2.65 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.40-4.48 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.91-7.04 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.43 (4H, m), 7.51 (1H, dt, J=7.1 Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。

実施例１７９　4-[[2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 75%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.59 (7H, m), 7.75 (1H, d, J=7.6 Hz)。

【０２５６】
実施例１８０　4-[[2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。
融点 143-144 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.58 (7H, m), 7.75 (1H, d, J=7.6 Hz)。
実施例１８１　4-[(2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、2-エチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 80%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.08 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.53-2.62 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21-7.31 (5H, m), 7.37-7.42 (3H, m)。
実施例１８２　4-[(2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。
融点 132.0-132.5 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.07 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.57 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18-7.32 (5H, m), 7.37-7.45 (3H, m)。
【０２５７】
実施例１８３　4-[(2',3'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
実施例２２と同様の方法を用いて、2,3-ジメチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 93%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90-6.92 (2H, m), 7.09-7.16 (5H, m), 7.25-7.26 (1H, m), 7.36-7.42 (3H, m)。
実施例１８４　4-[(2',3'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸
参考例４と同様の方法を用いて、4-[(2',3'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 47%。
融点 146-147 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.90-6.93 (2H, m), 7.09-7.16 (5H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.36-7.42 (3H, m)。
実施例１８５　4-[[4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル
参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 90%。
油状。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.65-1.75 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.40 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24

-7.28 (1H, m), 7.34-7.40 (6H, m), 7.84-7.87 (2H, m)。

【０２５８】

実施例１８６　4-[[4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 50%。

融点 110-111 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.65-1.77 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.40 (2H, t, J=9.2 Hz), 4.79 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.37 (7H, m), 7.84-7.87 (2H, m)。

実施例１８７　4-[[4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)チオ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)チオ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 30%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31-7.46 (8H, m), 7.89-7.92 (2H, m)。

実施例１８８　4-[[4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)チオ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[[(4-フェニル-2-チアゾリル)チオ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 38%。

融点 156.0-156.5 ℃ (テトラヒドロフラン－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.38 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.7 Hz), 4.56 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.33-7.49 (7H, m), 7.94 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.02 (1H, s)。

【０２５９】

実施例１８９　4-[[3-(1-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例２２と同様の方法を用いて、1-ナフタレンボロン酸から表題化合物を得た。収率 93%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.43-7.54 (4H, m), 7.68 (1H, dt, J=7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.5 Hz, 1.8 Hz), 7.78 (1H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, m)。

実施例１９０　4-[[3-(1-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3-(1-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 134-135 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.42-7.54 (4H, m), 7.66-7.78 (3H, m), 7.84-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, m)。

実施例１９１　4-[[2'-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例６１と同様の方法を用いて、2-ヨードクメンから表題化合物を得た。収率 12%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.13 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.59 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=

7.4 Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.89-6.92 (2H, m), 7.10-7.26 (5H, m), 7.35-7.42 (5H, m)。

【０２６０】

実施例１９２　4-[[2'-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[2'-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 27%。

融点 120-121 ℃ (ジエチルエーテル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.13 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.26 (5H, m), 7.31-7.45 (5H, m)。

実施例１９３　4-[[4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例１と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 86%。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.02 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.41 (7H, m), 7.63-7.66 (2H, m)。

実施例１９４　4-[[4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 113-114 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.41 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.02 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.41 (7H, m), 7.63-7.66 (2H, m)。

【０２６１】

実施例１９５　4-[[4-[(メチルフェニルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

N-メチルアニリン (57 mg、0.53 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (21 mg、0.53 mmol) を加えた。反応液を 30 分間撹拌した後 4-[[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.15 g、0.41 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間撹拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。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／ヘキサン=18:1)で精製し、表題化合物 (74 mg、収率 45%) を黄色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.02 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.69-6.76 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.26 (5H, m), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz)。

実施例１９６　4-[[4-[(メチルフェニルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[4-[(メチルフェニルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 122-124 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.01 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.69-6.76 (3H, m), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18-7.26 (4H, m), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz)。

実施例１９７　4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.80 g、2.1 mmol) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を氷冷した後、水素化ホウ素ナトリウム (81 mg、2.1 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 30 分間撹拌した。反応液を 0.2 規定塩酸 (11 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後減圧濃縮し、表題化合物 0.80 g (定量的) を得た。

油状。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.81 (1H, br s), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 4.77 (2H, d, J=4.6 Hz), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.52-7.66 (4H, m)。

【０２６２】

実施例１９８　4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 99-100 ℃ (酢酸エチル―ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.76 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.33-7.47 (4H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 7.64 (1H, s)。

実施例１９９　4-[[3'-[[(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)アミノ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例１と同様の方法を用いて、4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2,5-ピロリジンジオンから4-[[3'-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。さらに、参考例４と同様の方法を用いて、4-[[3'-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルからの収率 62%。

融点 185-188 ℃ (酢酸エチルから再結晶)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.41-2.51 (6H, m), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.34 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.14 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.38-7.62 (6H, m), 7.72 (1H, s), 8.41 (1H, t, J=5.8 Hz), 12.06 (2H, br s)。

実施例２００　3'-[[4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]フェノキシ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.48 g、1.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) および水 (2 mL) 溶液にスルファミン酸 (0.15 g、1.3 mmol) を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム (0.17 g、1.5 mmol) の水 (1.5 mL) 溶液を加えた。混合物を室温で 15 時間撹拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、表題化合物 0.50 g (定量的) を得た。

融点 180-185 ℃ (酢酸エチル―ヘキサンから再結晶)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.32 (1H, s)。

【０２６３】

実施例２０１　3'-[[4-(2-カルボキシエチル)フェノキシ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

参考例４と同様の方法を用いて、3'-[[4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]フェノキシ]

メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸から表題化合物を得た。収率 75%。
融点 178-181 ℃ (酢酸エチル－ヘキサンから再結晶)。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.50 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.7 Hz), 5.17 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.92-8.00 (2H, m), 8.20 (1H, s), 12.63 (2H, br s)。
【０２６４】
実施例２０２　ＧＰＲ４０アゴニストおよびＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法の設定およびアゴニスト候補を選択する基準
（１）細胞内カルシウム濃度変化を指標としたＧＰＲ４０アゴニストおよびＧＰＲ４０アンタゴニストのスクリーニング方法の設定
　ＧＰＲ４０アゴニストおよびＧＰＲ４０アンタゴニストの探索を行うための系を設定するために、本発明の化合物を用いて、アッセイ系を設定した。
　参考例１で作製したヒトＧＰＲ４０発現ベクターを用いて自体公知の方法で作製したヒトＧＰＲ４０を発現させたＣＨＯ細胞株（ＣＨＯ－ｈＧＰＲ４０　Ｎｏ．１０４）を３ｘ１０^{4}個／１００μｌの細胞が含まれるように希釈し、Ｂｌａｃｋ　ｗａｌｌｅｄ　９６－ｗｅｌｌ　ｐｌａｔｅ（Ｃｏｓｔａｒ）に１穴あたり１００μｌずつ分注後、CO_2培養器にて一晩培養した。細胞内カルシウム濃度の変動をＦＬＩＰＲ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅ）を用いて測定した。方法を以下に記載した。
　Ｆｌｕｏ－３ＡＭ（ＤＯＪＩＮ）５０μｇを２１μｌ　ＤＭＳＯ（ＤＯＪＩＮ）に溶解し、さらに等量の２０％プルロン酸（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ）を加え混合後、１０５μｌの牛胎児血清を添加した１０．６ｍｌのアッセイバッファー［ＨＢＳＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に1Ｍ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）（ＤＯＪＩＮ）を２０ｍｌ添加し、プロベネシド（Ｓｉｇｍａ）７１０ｍｇを１Ｎ　ＮａＯＨ　５ｍｌに溶解後さらに上記のＨＢＳＳ／ＨＥＰＥＳ溶液５ｍｌを加え混合した溶液１０ｍｌを添加し調製する。］に加え、蛍光色素溶液を調製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を１穴あたり１００μｌずつ分注後、CO_2培養器にて３７℃で１時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する本発明の化合物はアッセイバッファーを用いて各々の濃度に希釈し、プレートに分注した。アンタゴニスト測定用に１２μＭ　γ－リノレン酸溶液（反応時の終濃度で３μＭ）をプレートに分注し、同時にＦＬＩＰＲにセットした。以上の前処置を施した後、ＦＬＩＰＲにて本発明の化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を、続いてγ－リノレン酸を添加してアンタゴニスト作用の検討を行った。本発明の化合物はアゴニストであるために、本発明の化合物を用いた実験ではアンタゴニストの評価は成立しないが、アンタゴニスト作用のみもつ化合物を添加した場合には、後で加えるγ－リノレン酸の反応を抑制する活性が観測される。反応開始３０秒後もしくは４０秒後の蛍光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、EC_{50}値を算出した。
（２）ＦＬＩＰＲアッセイの結果からアゴニスト候補を選択する基準
　アゴニスト候補を選出するための被検体化合物は、予めその濃度が１０ｍＭとなるようにＤＭＳＯ（Ｗａｋｏ）で希釈し、測定時に上記のアッセイバッファーで希釈して使用した。そして、それらの被検体化合物を用いて上記と同様の方法で、参考例１で作製したヒトＧＰＲ４０発現ベクターを用いて自体公知の方法で作製したヒトＧＰＲ４０を発現させたＣＨＯ細胞株（ＣＨＯ－ｈＧＰＲ４０　Ｎｏ．１０４）、ヒトヒスタミンＨ１受容体発現ベクターを用いて自体公知の方法で作製したヒトヒスタミンＨ１受容体を発現させたＣＨＯ細胞株（ＣＨＯ－Ｈ１）、およびＭｏｃｋのＣＨＯ細胞株に対する反応開始３０秒もしくは４０秒後の蛍光強度値を測定した。さらに、３０μＭ　ν－リノレン酸のＣＨＯ－ｈＧＰＲ４０に対する蛍光強度を１００％としたときの相対値を算出し、その値がＣＨＯ－ｈＧＰＲ４０に対し５０もしくは１００％以上であり、かつヒトヒスタミンＨ１受容体およびＭｏｃｋのＣＨＯ細胞株の両方が２５％以下を満たす被検体化合物をヒトＧＰＲ４０特異的アゴニスト候補とした。
【０２６５】

製剤例１
（１）実施例１で得られた化合物 １０．０ｇ
（２）乳糖 ６０．０ｇ
（３）コーンスターチ ３５．０ｇ
（４）ゼラチン ３．０ｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム ２．０ｇ
実施例１で得られた化合物１０．０ｇと乳糖６０．０ｇおよびコーンスターチ３５．０ｇの混合物を１０重量％ゼラチン水溶液３０ｍＬ（ゼラチンとして３．０ｇ）を用い、１㎜メッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０ｇと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して１０００錠のコート錠を得た。
【０２６６】
製剤例２
（１）実施例１で得られた化合物 １０．０ｇ
（２）乳糖 ７０．０ｇ
（３）コーンスターチ ５０．０ｇ
（４）可溶性デンプン ７．０ｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム ３．０ｇ
実施例１で得られた化合物１０．０ｇとステアリン酸マグネシウム３．０ｇを可溶性デンプンの水溶液７０ｍＬ（可溶性デンプンとして７．０ｇ）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０ｇおよびコーンスターチ５０．０ｇと混合した。混合物を圧縮して１０００錠の錠剤を得た。
【０２６７】
実験例１　ヒト由来ＧＰＲ４０に対する脂肪酸の反応性の確認
ＣＨＯ－Ｋ１細胞株は、特に記載が無い限り１０％ 牛胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含むハムＦ－１２培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて培養した。トランスフェクションを行う前日に１０ｃｍ^{2}あたり４．５ｘ１０^{5}個の細胞を播き、５％CO_2濃度に調整されたCO_2培養器にて３７℃で１５時間以上培養した。トランスフェクションはＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用い、試薬添付の方法に準じて操作を行った。培養器に６－ｗｅｌｌプレートを使用する場合は、以下のように行った。まず、１．５ｍｌ容チューブを２本用意し、それぞれにＯｐｔｉ－ＭＥＭ－Ｉ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を１００μｌ分注した。次に、片方のチューブに発現ベクターを１μｇ、もう片方にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ試薬を６μｌ添加後、両者を混合し、２０分間室温に静置した。この溶液にＯｐｔｉ－ＭＥＭ－Ｉ培地を８００μｌ加えたトランスフェクション用混合液を、あらかじめＯｐｔｉ－ＭＥＭ－Ｉ培地を用いて洗浄したＣＨＯ－Ｋ１細胞に添加後、CO_2培養器にて６時間培養した。培養後の細胞は、ＰＢＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてリンスした後、０．０５％ トリプシン・ＥＤＴＡ溶液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地２００μｌあたり５ｘ１０^{4}個の細胞が含まれるように希釈し、Ｂｌａｃｋ ｗａｌｌｅｄ ９６－ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ（Ｃｏｓｔａｒ）に１穴あたり２００μｌずつ分注後、CO_2培養器にて一晩培養した。上記トランスフェクション操作にて一過性に受容体を発現したＣＨＯ－Ｋ１細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動をＦＬＩＰＲ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅ）を用いて測定した。ＦＬＩＰＲにて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。まず、細胞に蛍光色素Ｆｌｕｏ－３ＡＭ（ＤＯＪＩＮ）を添加するため、あるいはＦＬＩＰＲアッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。ＨＢＳＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）１０００ｍｌに１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）（ＤＯＪＩＮ）２０ｍｌを加えた溶液（以下、ＨＢＳＳ／ＨＥＰＥＳ溶液）に、プロベネシド（Ｓｉｇｍａ）７１０ｍｇを１Ｎ ＮａＯＨ ５ｍｌに溶解後さらにＨＢＳＳ／ＨＥＰＥＳ溶液

５ｍｌを加え混合した溶液１０ｍｌを添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次にＦｌｕｏ－３ＡＭ　５０μｇを２１μｌ　ＤＭＳＯ（ＤＯＪＩＮ）に溶解し、さらに等量の２０％プルロン酸（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ）を加え混合後、１０５μｌの牛胎児血清を添加した１０．６ｍｌのアッセイバッファーに加え、蛍光色素溶液を調製した。トランスフェクション処理を施したＣＨＯ－Ｋ１細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を１穴あたり１００μｌずつ分注後、CO_2培養器にて１時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、ＦＬＩＰＲにセットした。また、受容体発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞に添加する試験サンプルはアッセイバッファーを用いて調製し、同時にＦＬＩＰＲにセットした。以上の前処置を施した後、ＦＬＩＰＲにて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。その結果、ファルネシン酸（ｆａｒｎｅｓｏｉｃ　ａｃｉｄ），５．８．１１－ｅｉｃｏｓａｔｒｉｙｎｏｉｃ　ａｃｉｄ，５．８．１１．１４－ｅｉｃｏｓａｔｅｔｒａｙｎｏｉｃ　ａｃｉｄ，オレイン酸（ｏｌｅｉｃ　ａｃｉｄ），リノール酸（ｌｉｎｏｌｅｉｃ　ａｃｉｄ），リノレン酸（ｌｉｎｏｌｅｎｉｃ　ａｃｉｄ），アラキドン酸（ａｒａｃｈｉｄｏｎｉｃ　ａｃｉｄ），エイコサペンタエン酸（ｅｉｃｏｓａｐｅｎｔａｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ，　ＥＰＡ），エイコサジエン酸（ｅｉｃｏｓａｄｉｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）、エイコサトリエン酸（ｅｉｃｏｓａｔｒｉｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）、ドコサヘキサエン酸（ｄｏｃｏｓａｈｅｘａｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ，　ＤＨＡ）、ドコサトリエン酸（ｄｏｃｏｓａｔｒｉｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）、アドレン酸（ａｄｒｅｎｉｃ　ａｃｉｄ）、ラウリン酸（ｌａｕｒｉｃ　ａｃｉｄ）等を10^{-5}Ｍ～10^{-6}Ｍ加えたときに、ＧＰＲ４０受容体を発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞が特異的に応答（細胞内カルシウム濃度の上昇）することが分かった。コントロールの発現ベクターのみを導入したＣＨＯ－Ｋ１細胞では、このような応答は見られなかった。すなわち、ＧＰＲ４０の内因性リガンドが脂肪酸であることが明らかになった。

【０２６８】

実験例２　発現分布

（１）細胞および培地

ＮＩＨ－３Ｔ３およびＢ１０４細胞はＡＴＣＣから購入した。マウス膵臓β細胞株ＭＩＮ６は文献（Jun-ichi Miyazaki et al. Endocrinology, Vol.127, No.1, p126-132）記載のものを使用した。それぞれの細胞は１０％ＦＣＳを含むＤＭＥＭ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）でプレコンフルエントになるまで培養した。

（２）ＲＮＡの抽出およびｃＤＮＡ合成

ヒトおよびマウスの組織における発現分布に用いたｃＤＮＡは、ヒトおよびマウスの各種組織由来のｐｏｌｙＡ＋ＲＮＡ（クロンテック社）１μｇからランダムプライマーを用いて逆転写反応した。逆転写酵素ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔＩＩ（ＧＩＢＣＯ　ＢＲＬ社）を使用し、添付のプロトコールにしたがって反応させ、エタノール沈殿してＴＥ　１００μｌに溶解した。

マウスの細胞由来のｃＤＮＡは、細胞をＴｒｙｐｓｉｎ－ＥＤＴＡではがし細胞数を測定した後、ＲＮｅａｓｙ　ｍｉｎｉ　ＫＩＴ（ＱＩＡＧＥＮ社）のマニュアルに従ってｔｏｔａｌ　ＲＮＡを抽出精製した。抽出したＲＮＡ　１μｇはＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ　ＩＩ　（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）のマニュアルに従ってランダムを用いてｆｉｒｓｔ　ｓｔｒａｎｄ　ｃＤＮＡを合成後エタノール沈殿してＴＥ　１０μｌに溶解した。

（３）ＴａｑＭａｎを用いた定量

組織由来ｃＤＮＡ（５ｎｇ　ＲＮＡ相当）および細胞株由来ｃＤＮＡ（２５　ｎｇ　ＲＮＡ相当）に対し、増幅反応試薬ＴａｑＭａｎ（商標）Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　ＰＣＲ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）、ＧＰＲ４０検出用ＴａｑＭａｎ（商標）Ｐｒｏｂｅ　Ｋｉｔ　（配列：１１～１６、アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）を用い、１５μｌの合計反応液量に調製後反応を行った。各プライマー、プローブの最終濃度はマニュアルに従った。

ＴａｑＭａｎ（商標）ＰＣＲは、ＡＢＩ　ＰＲＩＳＭ（商標）７９００ＨＴ配列検出シ

ステム（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）で行い、使用した温度周期はＴａｑＭａｎ（商標）Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ＰＣＲ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）のマニュアルに従った。

増幅生成物の定量的ＴａｑＭａｎ解析は、７９００ＨＴ ＳＤＳソフトウェア（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）を用いて行った。コピー数の算出に用いた検量線は、増幅領域全長を含む濃度既知のｃＤＮＡ 断片（ヒトＧＰＲ４０）またはＰｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ（マウス ＧＰＲ４０）を用いた10^7コピー／ｗｅｌｌから10^2コピー／ｗｅｌｌまでの対数６点におけるC_T値から作成した。

ヒト組織では、膵臓、肺、海馬、視床下部、脊髄に相対的に高い発現が認められた。マウスでは膵臓癌由来の細胞に極めて高い発現が認められた。

【０２６９】

実験例３ マウスインスリノーマＭＩＮ６細胞における遊離脂肪酸のインスリン分泌促進作用

ＭＩＮ６細胞は特に記載が無い限り１５％ＦＣＳ（Ｔｒａｃｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｌｔｄ.）、５５μＭ ２－メルカプトエタノール、１００Ｕ／ｍｌ ペニシリン、および１００μｇ／ｍｌ ストレプトマイシンを含むＤＭＥＭ（高グルコース、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて培養した。９６ウェルプレートに１ウェル当り10^5個のＭｉｎ６細胞を播き、５％CO_2濃度に調整されたCO_2培養器にて３７℃で３日間培養した。培地を１０％ＦＣＳ（Ｔｒａｃｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｌｔｄ.）、５．５ｍＭ グルコース、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌ ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０（グルコース不含、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に交換しさらに２４時間培養した。培地を吸引により除去した後、１０％ＦＣＳ（Ｔｒａｃｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｌｔｄ.）、１１ｍＭ グルコース、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌ ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０（グルコース不含、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で希釈した遊離脂肪酸－牛血清アルブミン（ＢＳＡ）混合液（４：１、モル比）を添加し、５％CO_2濃度に調整されたCO_2培養器にて３７℃で９０分間（または６０分間）反応させた。反応後の９６ウェルプレートを１５００ｒｐｍ、５分間遠心した後、培養上清を回収した。この培養上清液中に分泌されたインスリン量をラットインスリンＲＩＡシステム（アマシャムファルマシア）を用いるラジオイムノアッセイ法（ＲＩＡ）にて測定した。その結果、パルミチン酸（Ｐａｌｍｉｔｉｃ ａｃｉｄ）、γ－リノレン酸（γ－ｌｉｎｏｌｅｎｉｃ ａｃｉｄ）およびオレイン酸（ｏｌｅｉｃ ａｃｉｄ）などの遊離脂肪酸を３００μＭ～１０００μＭ加えたときに、Ｍｉｎ６細胞によるインスリン分泌が促進することが分かった。すなわち、遊離脂肪酸がマウスインスリノーマＭＩＮ６細胞におけるインスリン分泌を促進させる作用を有することが明らかになった。ＭＩＮ６細胞は、実験例２で記載している通りＧＰＲ４０を特異的に非常に多く発現していることから、本反応は、添加した脂肪酸がＧＰＲ４０を介してインスリン分泌を促進するものと判断される。

【０２７０】

実験例４ ＧＰＲ４０に対する受容体機能調節作用（アゴニスト作用）

ヒトＧＰＲ４０を発現させたＣＨＯ細胞株（Ｎｏ．１０４）を3×10^4個／１００μＬの細胞が含まれるように希釈し、Ｂｌａｃｋ ｗａｌｌｅｄ ９６－ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ（Ｃｏｓｔａｒ）に1穴あたり１００μＬずつ分注後、CO_2培養器にて一晩培養した。細胞内カルシウム濃度の変動をＦＬＩＰＲ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅ）を用いて測定した。方法を以下に記載した。Ｆｌｕｏ－３ＡＭ（ＤＯＪＩＮ） ５０μｇを２１μＬ ＤＭＳＯ（ＤＯＪＩＮ）に溶解し、さらに等量の２０％プルロン酸（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ）を加え混合後、１０５μＬの牛胎児血清を添加した１０．６ｍＬのアッセイバッファー［ＨＢＳＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）１Ｌに １Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）（ＤＯＪＩＮ）を２０ｍＬ添加し、プロベネシド（Ｓｉｇｍａ）７１０ｍｇを１Ｎ ＮａＯＨ ５ｍＬに溶解後さらに上記のＨＢＳＳ／ＨＥＰＥＳ溶液５ｍＬを加え混合した溶液１０ｍＬを添加し調製する。］に加え、蛍光色素溶液を調製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を１穴あたり１００μＬずつ分注後、CO_2

培養器にて１時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する化合物はアッセイバッファーを用いて各々の濃度に希釈し、試験サンプル用プレートに分注した。以上の前処置を施した後、ＦＬＩＰＲにて化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を調べた。反応開始３０秒後の蛍光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、EC_{50}値を算出した。結果を表１に示す。

〔表１〕

ＧＰＲ４０に対する受容体機能調節作用

化合物番号	EC_{50}（μＭ）
参考例２	０．３２
参考例６	０．４６
参考例１５	１．２
実施例２	０．１７
実施例６	０．１６
実施例７	０．１３
実施例１０	０．８８
実施例４１	０．０５５
γリノレン酸	２．０

表１の結果から、本発明の化合物は、優れたＧＰＲ４０受容体機能調節作用を有することが分かった。

【０２７１】

参考例１２９　ヒトＧＰＲ４０の発現ベクターの構築

ヒトＧＰＲ４０をコードするＤＮＡ断片（配列番号：６）は以下のようなＰＣＲ法により取得した。すなわち、5'>CGTCGACCCGGCGGCCCCATGGACCTGCCCCCG<3'で示されるオリゴＤＮＡ（配列番号：１１）をセンス鎖プライマーとして、5'>CATCGATTAGCAGTGGCGTTACTTCTGGGACTT<3'で示されるオリゴＤＮＡ（配列番号：１２）をアンチセンス鎖プライマーとして、各々２０ｐｍｏｌ、１０×Ａｄｖａｎｔａｇｅ（登録商標）２　ＰＣＲ　Ｂｕｆｆｅｒ（ＣＬＯＮＴＥＣＨ）５μｌ、５０×ｄＮＴＰ　ｍｉｘ（ＣＬＯＮＴＥＣＨ）１μｌ、５０×Ａｄｖａｎｔａｇｅ　２　Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ　Ｍｉｘ（ＣＬＯＮＴＥＣＨ）１μｌ、鋳型ＤＮＡとしてヒト膵臓ｃＤＮＡ液（ＣＬＯＮＴＥＣＨ）１μｌを含む混合液５０μｌを調製し、サーマルサイクラー（ＧｅｎｅＡｍｐ（登録商標）　ＰＣＲ　ｓｙｓｔｅｍ　ｍｏｄｅｌ　９７００（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ））を用いて９６℃、１分、続いて９６℃、３０秒→６１℃、３０秒→７２℃、１２０秒を３５サイクル繰り返し、さらに７２℃、１０分で伸長反応させるプログラムでＰＣＲ反応を行った。反応終了液をアガロースゲル電気泳動することにより単一のプロダクトを得、ＴＡクローニングキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてクローニングし、遺伝子配列を確認した。ＰＣＲエラーがないクローンについて、制限酵素ＳａｌＩ（宝酒造）、ＣｌａＩ（宝酒造）で二重消化した後、アガロースゲル電気泳動して、単一のプロダクトを切り出した。得られた断片（約１ｋｂ）をｐＡＫＫＯ－１１１ベクターに導入し、ＣＨＯ細胞のトランスフェクション用に用いた。

参考例１３０　マウス脾臓由来のＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡのクローニングとその塩基配列の決定

マウス脾臓ｃＤＮＡ（Ｍａｒａｔｈｏｎ－ＲｅａｄｙＴＭ　ｃＤＮＡ；Ｃｌｏｎｔｅｃｈ社）を鋳型として、２個のプライマー、プライマー１（配列番号：１３）及びプライマー２（配列番号：１４）を用いてＰＣＲを行なった。ＰＣＲにはＰｙｒｏｂｅｓｔ　ＤＮＡ　ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ（宝酒造）を用い、(i)９８℃・１分の後、(ii)９８℃・１０秒、５５℃・３０秒、７２℃・６０秒を４０回の後、(iii)７２℃・２分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物をＺｅｒｏ　Ｂｌｕｎｔ　ＰＣＲクローニングキット（Ｉｎｖ

ｉｔｒｏｇｅｎ社）の処方にしたがってプラスミドベクターｐＣＲ－Ｂｌｕｎｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）にクローニングした。これを大腸菌ＴＯＰ１０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）に導入して、プラスミドを持つクローンをｋａｎａｍｙｃｉｎｅを含むＬＢ寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規Ｇ蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするｃＤＮＡ配列（配列番号：２）を得た。このｃＤＮＡより導き出されるアミノ酸配列（配列番号：１）を含有する新規レセプター蛋白質をｍＧＰＲ４０と命名した。また形質転換体を大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）ＴＯＰ１０／Ｚｅｒｏ　Ｂｌｕｎｔ－ｍＧＰＲ４０と命名した。

【０２７２】

参考例１３１　ラット脾臓由来のＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡのクローニングとその塩基配列の決定

ラット脾臓ｃＤＮＡ（Ｍａｒａｔｈｏｎ－ＲｅａｄｙＴＭ　ｃＤＮＡ；Ｃｌｏｎｔｅｃｈ　社）を鋳型として、２個のプライマー、プライマー３（配列番号：１５）及びプライマー４（配列番号：１６）を用いてＰＣＲを行なった。ＰＣＲには　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　２　Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ　ｍｉｘ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を用い、(i)９６℃・１分、(ii)９６℃・１０秒、７２℃・２分を５回、(iii)９６℃・１０秒、７０℃・２分を２５回の後、７２℃・５分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物をＴＯＰＯ　ＴＡ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）の処方にしたがってプラスミドベクターｐＣＲ２．１ＴＯＰＯ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）にクローニングした。これを大腸菌ＪＭ１０９（宝酒造）に導入して、プラスミドを持つクローンをａｍｐｉｃｉｌｉｎを含むＬＢ寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規Ｇ蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするｃＤＮＡ配列（配列番号：４）を得た。このｃＤＮＡより導き出されるアミノ酸配列（配列番号：３）を含有する新規レセプター蛋白質をｒＧＰＲ４０と命名した。また形質転換体を大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）ＪＭ１０９／ｐＣＲ２．１－ｒＧＰＲ４０と命名した。

参考例１３２　カニクイザル由来のＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡのクローニングとその塩基配列の決定

カニクイザルＤＮＡを鋳型として、プライマー１（配列番号：１７）及びプライマー２（配列番号：１８）を用いてＰＣＲを行なった。ＰＣＲには Pyrobest DNA Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ （TAKARA）を用い、(i)９５℃・１分、(ii)９５℃・１０秒、５８℃・２０秒、７２℃・１分３０秒を40回の後、７２℃・7分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物を１/５０希釈したものを鋳型として、プライマー３（配列番号：１９）及びプライマー４（配列番号：２０）を用いてnested　ＰＣＲを行なった。反応後、増幅産物をＴＯＰＯ　ＴＡ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）の処方にしたがってプラスミドベクターｐＣＲ２．１ＴＯＰＯ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）にクローニングした。これを大腸菌ＪＭ１０９（宝酒造）に導入して、プラスミドを持つクローンをａｍｐｉｃｉｌｉｎを含むＬＢ寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規Ｇ蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするｃＤＮＡ配列（配列番号：８）を得た。このｃＤＮＡより導き出されるアミノ酸配列（配列番号：７）を含有する新規蛋白質をmonkey　ＧＰＲ４０と命名した。また形質転換体を大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）ＪＭ１０９／ｐＣＲ２．１－monkey　ＧＰＲ４０と命名した。

【０２７３】

参考例１３３　ハムスター由来のＧＰＲ４０をコードするｃＤＮＡのクローニングとその塩基配列の決定

ハムスター細胞株ＨＩＴ－Ｔ１５ｃＤＮＡを鋳型として、プライマー１（配列番号：２１）及びプライマー２（配列番号：２２）を用いてＰＣＲを行なった。ＰＣＲには　Ｋｌｅｎｔａｑ　ＤＮＡ　Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ（クローンテック）を用い、(i)９５℃・２分、(ii)９８℃・１０秒、６３℃・２０秒、７２℃・１分を３５回の後、７２℃・７分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物をＴＯＰＯ　ＴＡ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）の処方にしたがってプラスミドベクターｐＣＲ２．１ＴＯＰＯ（

Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）にクローニングした。これを大腸菌ＪＭ１０９（宝酒造）に導入して、プラスミドを持つクローンをａｍｐｉｃｉｌｉｎを含むＬＢ寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規Ｇ蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするｃＤＮＡ配列（配列番号：１０）を得た。このｃＤＮＡより導き出されるアミノ酸配列（配列番号：９）を含有する新規蛋白質をｈａｍｓｔａｒＧＰＲ４０と命名した。また、形質転換体を大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）ＪＭ１０９／ｐＴＡｈａｍｓｔａｒＧＰＲ４０と命名した。

実験例５　マウスＧＰＲ４０の配列に特異的なｓｉＲＮＡ導入によるマウスＧＰＲ４０－ＧＦＰ融合蛋白質の発現抑制

自体公知の方法にて作製した、マウスＧＰＲ４０とＧＦＰの融合蛋白質発現ＣＨＯ細胞を$3x10^4$／ｗｅｌｌにて９６ウェルプレートにまいて１日培養した。ＨＶＪ Ｅｎｖｅｌｏｐｅ ＶＥＣＴＯＲ ＫＩＴ ＧｅｎｏｍＯＮＥ™（石原産業）を用いて、Ｅｌｂａｓｉｒらの報告（Ｎａｔｕｒｅ ４１１（６８３６），４９４－４９８（２００１））に従って作製した種々の配列のｓｉＲＮＡ（Ｄｈａｒｍａｃｏｎ社）（２．８６ｐｍｏｌ／０．５μｌあるいは８．５７ｐｍｏｌ／１．５μｌの濃度）を細胞に導入後さらに１日培養した。マウスＧＰＲ４０－ＧＦＰの発現量の検出は以下に示す通りのエンザイムイムノアッセイにて行った。培養上清を捨ててＨＢＳＳ（インビトロゲン）にて洗浄後、０．０１％グルタルアルデヒド（和光純薬）で５分間固定し、２％ＢＳＡを含むＰＢＳ（宝酒造）にてブロッキングした。５００倍希釈した抗ＧＦＰモノクローナル抗体３Ｅ６（ニッポンジーン）を添加後室温で２時間インキュベーションした後、洗浄し５００倍希釈したＨＲＰ標識化抗マウスＩｇＧ抗体（ＩＣＮ）を添加し、室温で２時間インキュベーションした。洗浄後、ＴＭＢマイクロウェルペルオキシダーゼ基質（フナコシ）を添加し、３０分間インキュベーション後、硫酸を添加して発色反応を停止させ、４５０ｎｍで吸光度を測定した。その結果、マウスＧＰＲ４０－ＧＦＰ発現ＣＨＯ細胞に対し、マウスＧＰＲ４０特異的なｓｉＲＮＡであるｍ４０ｉ１０３（センス鎖は配列番号：２３、アンチセンス鎖は配列番号：２４）、ｍ４０ｉ２５６（センス鎖は配列番号：２５、アンチセンス鎖は配列番号：２６）を添加することによりＧＰＲ４０－ＧＦＰの発現量の低下が認められた。このことからｍ４０ｉ１０３、ｍ４０ｉ２５６がマウスＧＰＲ４０発現を特異的に抑制させることが分かった。

【０２７４】

実験例６　各種脂肪酸によるＭＩＮ６からのインスリン分泌促進

フラスコ内で培養したマウス膵臓β細胞株ＭＩＮ６を、２．５ｍＭのＥＤＴＡを含むＰＢＳを用いてはがした後、９６ウェルプレートに撒いて２日間培養した。培地は４．５ｇ／ｌのグルコースを含むＤｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｅａｇｌｅ Ｍｅｄｉｕｍ（ＤＭＥＭ、インビトロゲン社）に１５％ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＴｒａｃｅ社）、５．５μＭ ２－メルカプトエタノール（インビトロゲン社）、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．３、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、１００μｇ／ｍｌストレプトマイシンを添加したものを用いた。細胞を改変したＫｒｅｂｓ－Ｒｉｎｇｅｒ ｂｉｃａｒｂｏｎａｔｅ ｂｕｆｆｅｒ（ＫＲＢＨ、１１６ｍＭ ＮａＣｌ、４．７ｍＭ ＫＣｌ、１．２ｍＭ KH_2PO_4、１．２ｍＭ $MgSO_4$、２．５ｍＭ $CaCl_2$、２５ｍＭ $NaHCO_3$、２４ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．３）で２回洗浄した後、３７℃５％CO_2条件下で３０分間プレインキュベーションした。上記のＫＲＢＨに２２ｍＭグルコースを添加したバッファーで希釈・調製した脂肪酸を、プレインキュベーション後の細胞に添加し、３７℃５％CO_2条件下で９０分間培養した。培養後、細胞の上清を回収し、凍結保存した。上清中のインスリン含量は市販のインスリンイムノアッセイキット（アマシャムファルマシア社）で測定した。その結果、ＧＰＲ４０発現ＣＨＯ細胞を用いた細胞内カルシウムイオン動員アッセイにおいて顕著な活性を示した脂肪酸である、オレイン酸（ｏｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、リノール酸（ｌｉｎｏｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、α－リノレン酸（α－ｌｉｎｏｌｅｎｉｃ ａｃｉｄ）、γ－リノレン酸（γ－ｌｉｎｏｌｅｎｉｃ ａｃｉｄ）、アラキドン酸（ａｒａｃｈｉｄｏｎｉｃ ａｃｉｄ）、ＤＨＡにより有意なインスリ

ン分泌上昇活性が認められた。一方、ＧＰＲ４０にアゴニスト活性を示さないリノール酸メチル（ｍｅｔｈｙｌ　ｌｉｎｏｌａｔｅ＝ｌｉｎｏｌｅｉｃ　ｍｅｔｈｙｌ）や酪酸（Ｂｕｔｙｒｉｃ　ａｃｉｄ）は有意なインスリン分泌上昇活性を示さなかった。ＧＰＲ４０アゴニスト活性とインスリン分泌上昇活性がほぼ相関することから、ＧＰＲ４０が脂肪酸によるインスリン分泌上昇作用の少なくとも一部を担っていることが証明された。

実験例７　ＧＰＲ４０を介したインスリン分泌上昇活性のグルコース依存性

実験例６の方法に基づき、脂肪酸添加時のグルコース濃度の影響について検討した。脂肪酸添加時のＫＲＢＨに添加するグルコース濃度を０、５．５、１１、２２ｍＭに変えて検討した結果、オレイン酸（ｏｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）、リノール酸（ｌｉｎｏｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）によるインスリン分泌上昇活性は１１ｍＭ以上の高グルコース濃度条件下で顕著であることが分かった。このことから、ＧＰＲ４０にアゴニスト活性を示す脂肪酸によるインスリン分泌上昇作用は、高血糖条件下でのインスリン分泌上昇作用・血糖効果作用が期待された。

【０２７５】

実験例８　ｓｉＲＮＡ導入ＭＩＮ６における、脂肪酸によるインスリン分泌上昇活性の抑制効果

実験例５においてＧＰＲ４０特異的ｓｉＲＮＡであるｍ４０ｉ１０３がマウスＧＰＲ４０の発現を顕著に抑制させることが確認済である。実験例５の方法に基づきＨＶＪ　Ｅｎｖｅｌｏｐｅ　ＶＥＣＴＯＲ　ＫＩＴ　ＧｅｎｏｍＯＮＥを用いてｍ４０ｉ１０３を導入させたＭＩＮ６細胞におけるインスリン分泌上昇活性について検討した。実験例６の方法により脂肪酸によるインスリン分泌上昇活性について調べた結果、ｍ４０ｉ１０３導入ＭＩＮ６ではリノール酸（ｌｉｎｏｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）、γ－リノレン酸（γ－ｌｉｎｏｌｅｎｉｃ　ａｃｉｄ）によるインスリン分泌上昇活性が認められなくなった。一方、ランダム配列ｓｉＲＮＡであるＳｃｒａｍｂｌｅ　ＩＩ　ｄｕｐｌｅｘ　ｓｉＲＮＡを導入したＭＩＮ６では上記脂肪酸によるインスリン分泌上昇活性が保持されていることが示された。この結果から、ＧＰＲ４０が、脂肪酸によるインスリン分泌上昇機構の少なくとも一部を担っていることが確認された。

実験例９　ＭＩＮ６からのインスリン分泌促進作用

フラスコ内で培養したマウス膵臓β細胞株ＭＩＮ６を、２．５ｍＭのＥＤＴＡを含むＰＢＳを用いてはがした後、９６ウェルプレートに撒いて２日間培養した。培地は４．５ｇ／Ｌのグルコースを含むＤｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ　Ｍｏｄｉｆｉｅｄ　Ｅａｇｌｅ　Ｍｅｄｉｕｍ（ＤＭＥＭ、インビトロゲン社）に１５％　ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＴｒａｃｅ　社）、５．５μＭ　２－メルカプトエタノール（インビトロゲン社）、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．３、１００Ｕ／ｍＬ　ペニシリン、１００μｇ／ｍＬ　ストレプトマイシンを添加したものを用いた。細胞を改変したＫｒｅｂｓ－Ｒｉｎｇｅｒ　ｂｉｃａｒｂｏｎａｔｅ　ｂｕｆｆｅｒ（ＫＲＢＨ、１１６ｍＭ　ＮａＣｌ、４．７ｍＭ　ＫＣｌ、１．２ｍＭ　KH_2PO_4、１．２ｍＭ　$MgSO_4$、２．５ｍＭ　$CaCl_2$、２５ｍＭ　$NaHCO_3$、２４ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．３）で２回洗浄した後、３７℃、５％　CO_2条件下で３０分間プレインキュベーションした。上記のＫＲＢＨに２２ｍＭグルコースを添加したバッファーで希釈・調製した化合物を、プレインキュベーション後の細胞に添加し、３７℃、５％CO_2条件下で９０分間培養した。培養後、細胞の上清を回収し、凍結保存した。上清中のインスリン含量は市販のインスリンイムノアッセイキット（アマシャムファルマシア社）で測定した。その結果、図１に示すとおり、実施例４１の化合物添加により有意なインスリン分泌上昇活性が認められた。

【０２７６】

実験例１０　ｉｎ　ｖｉｖｏにおけるインスリン分泌促進作用と血糖低下作用

雄性ＳＤラット（日本クレア、７週齢）を１日絶食後、血糖値と体重で１群６匹に群分けした。実施例４１の化合物の０．５％　メチルセルロース懸濁液を３０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与し、投与３０分後にグルコース（２ｇ／ｋｇ）を経口負荷した。対照群には０．５％メチルセルロースのみを投与し、同様に糖負荷した。糖負荷前、糖負荷７、３０

および６０分後に血漿を採取し、血糖値およびインスリン濃度を測定した。血糖値の測定には日立自動分析装置７０７０を、インスリンの測定にはラジオイムノアッセイ（［^{125}Ｌ］シオノリアインスリン、塩野義製薬）を用いた。その結果、対照群と比較して、実施例４１の化合物投与群では、糖負荷３０分後の血糖上昇幅が有意に抑制され（図２、Ｗｉｌｌｉａｍｓ　検定、ｐ＜＝０．０２５）、糖負荷７分後のインスリン上昇幅が有意に増大した（図３、Ｗｉｌｌｉａｍｓ検定、ｐ＜＝０．０２５）。この結果から、実施例４１の化合物がラットにおいて、インスリン分泌促進作用と血糖低下作用を示すことが明らかにされた。

【０２７７】

参考例１３４　(2E)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル

参考例２７と同様にして、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 97%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.33 (3 H, t, J=7.1 Hz), 3.83 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.41 (1 H, d, J=16.2 Hz), 6.61-6.73 (2 H, m), 7.45 (1 H, t, J=8.6 Hz), 7.75 (1 H, d, J=16.2 Hz)。

参考例１３５　3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル

参考例４３と同様にして、(2E)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチルと酸化白金から表題化合物を無色油状物として得た。収率 84%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.58 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.90 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.77 (3 H, s), 4.12 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.57-6.63 (2 H, m), 7.07-7.13 (1 H, m)。

参考例１３６　3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル

参考例３６と同様にして、3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルと1-オクタンチオールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.58 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2 H, t, J=8.1 Hz), 4.12 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.51-6.56 (2 H, m), 7.01-7.06 (1 H, m)。

【０２７８】

参考例１３７　(2E)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アクリル酸メチル

参考例３４と同様にして、4-ブロモ-3-クロロフェノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 17%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.83 (3 H, s), 5.99 (1 H, br s), 6.33 (1 H, d, J=16.1 Hz), 6.79 (1 H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 6.94 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.05 (1 H, d, J=16.1 Hz)。

参考例１３８　3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル

参考例４３と同様にして、(2E)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アクリル酸メチルと酸化白金から表題化合物を無色油状物として得た。収率 44%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.62 (2 H, t, J=7.9 Hz), 2.99 (2 H, t, J=7.9 Hz), 3.68 (3 H, s), 4.95 (1H, s), 6.67 (1 H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.87 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.10 (1 H, d, J=8.3 Hz)。

参考例１３９　4-フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミン

2-クロロアセトフェノン (4.45 g、28.8 mmol)とN-プロピルチオウレア (3.40 g、28.8 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に 酢酸ナトリウム (3.07 g、37.4 mmol) を加えて1.5時間加熱還流した。反応液に水を加え、晶出物をろ取した。得られた粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶化し、表題化合物 (5.64 g、92%)を無色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.00 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.60-1.78 (2 H, m), 3.19-3.29 (2 H, m), 5.38 (1 H, br s), 6.70 (1 H, s), 7.25 - 7.41 (3 H, m), 7.77 - 7.81 (2 H, m)。

【０２７９】

参考例１４０　N,5-ジメチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

参考例１３９と同様にして、2-ブロモ-1-フェニルプロパン-1-オンとN-メチルチオウレアから表題化合物を無色結晶として得た。収率 57%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.40 (s, 3 H), 2.85 (d, J=3.3 Hz, 3 H), 5.79 (br s, 1 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.56-7.58 (m, 2 H)。

参考例１４１　4,5-ジメチル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミン

参考例１３９と同様にして、3-ブロモブタン-2-オンとN-プロピルチオウレアから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 19%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.97 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.58 - 1.70 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.18 (3 H, s), 3.15 (2 H, t, J=7.0 Hz), 4.89 - 5.07 (1 H, m)。

参考例１４２　5-メチル-4-フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミン

参考例１３９と同様にして、2-ブロモ-1-フェニルプロパン-1-オンとN-プロピルチオウレアから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 23%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.97 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.57 - 1.70 (2 H, m), 2.40 (3 H, s), 3.17 (2 H, q, J=7.4 Hz), 5.23 (1 H, br s), 7.25 - 7.31 (1 H, m), 7.36-7.41 (2 H, m), 7.55-7.59 (2 H, m)。

【０２８０】

参考例１４３　4-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル

N-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン (1.67 g、8.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (350 mg、8.8 mmol) を加えて30分間撹拌したのち、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (2.1 g、9.2 mmol) を加えた。混合物を室温で1.5時間撹拌したのち、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物 (2.6 g、収率 86%) を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.08 (s, 3 H), 3.90 (s. 3 H), 4.85 (s. 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.27-7.43 (m, 5H), 7.86 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 2 H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2 H)。

参考例１４４　[4-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール

氷冷下、4-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル (2.06 g、6.1 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に0.9 M 水素化ジイソブチルアルミニウムヘキサン溶液 (30 mL、27 mmol) を加えた。反応液を室温で２時間撹拌したのち、硫酸ナトリウム十水和物 (8.7 g、27 mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=1:1）で精製し、表題化合物 (1.9 g、収率 98%) を白色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.07 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.23-7.42 (m, 7H), 7.83-7.89 (m, 2H)。

参考例１４５　4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル

参考例１４３と同様にして、N-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 60%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.24 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.52 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.24-7.44 (m, 5 H), 7.82-7.86 (m, 2 H), 7.98-8.02 (m, 2 H)。

【０２８１】

参考例１４６　[4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール

参考例１４４と同様にして、4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 69%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 3.51 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.69 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 7.24-7.39 (m, 7 H), 7.83-7.87 (m, 2 H)。

参考例１４７　4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息

香酸メチル
参考例１４３と同様にして、4-フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 75%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (t, J=7.7 Hz, 3 H), 1.64-1.74 (m, 2 H), 3.40 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.23-7.42 (m, 5 H), 7.82-7.85 (m, 2 H), 7.99-8.01 (m, 2 H)。
参考例１４８ [4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール
参考例１４４と同様にして、4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.62 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 1.64-1.74 (m, 2 H), 3.40 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 4.69 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 7.24-7.39 (m, 7 H), 7.84-7.87 (m, 2 H)。
【０２８２】
参考例１４９ 4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル
参考例１４３と同様にして、N,5-ジメチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミンから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 96%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.42 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 4 H), 7.62-7.65 (m, 2 H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 2 H)。
参考例１５０ [4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール
参考例１４４と同様にして、4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を白色粉末として得た。収率 92%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.42 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 4.68 (s, 4 H), 7.26-7.41 (m, 7 H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 2 H)。
参考例１５１ 4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチル
参考例１４３と同様にして、5-メチル-4-フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 79%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.66-1.72 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 7.26-7.41 (m, 5 H), 7.61-7.63 (m, 2 H), 7.98-8.01 (m, 2 H)。
【０２８３】
参考例１５２ [4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール
参考例１４４と同様にして、4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 78%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.57-1.72 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 4.68 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 7.24-7.41 (m, 7 H), 7.63-7.65 (m, 2 H)。
参考例１５３ 3-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル
参考例１４３と同様にして、N-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミンと3-(ブロモメチル)安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.08 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 7.25-7.44 (m, 4 H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.85-7.88 (m, 2 H), 7.96-7.98 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H)。

参考例１５４　[3-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール

参考例１４４と同様にして、3-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 95%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.09 (s, 3 H), 4.69 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.24-7.40 (m, 7 H), 7.85-7.88 (m, 2 H)。

【０２８４】

参考例１５５　4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)チオ]メチル]安息香酸メチル

参考例１４３と同様にして、4-フェニル-1,3-チアゾール-2-チオールと4-(ブロモメチル)安息香酸メチルから表題化合物を白色粉末として得た。収率 79%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.90 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.31-7.45 (m, 4 H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.86-7.90 (m, 2 H), 7.96-8.00 (m, 2 H)。

参考例１５６　[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)チオ]メチル]フェニル]メタノール

参考例１４４と同様にして、4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)チオ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を白色粉末として得た。収率 85%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.67 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.67 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 7.26-7.44 (m, 8 H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

参考例１５７　N-(4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル)プロパンアミド

氷冷下、4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-アミン (1.50 g、7.4 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に塩化プロピオニル(1.03 g、11 mmol)を加えたのち、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物 (1.75 g、収率 91%) を粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.14 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.33 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 2.96-3.09 (m, 4 H), 7.18-7.28 (m, 3 H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1 H)。

【０２８５】

参考例１５８　N-プロピル-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-アミン

氷冷下、N-(4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル)プロパンアミド (1.70 g、6.6 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 水素化リチウムアルミニウム (749 mg、20 mmol) を加えて室温で3時間撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物 (9.6 g、30 mmol) を加えて室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=4:1）で精製し、表題化合物 (1.32 g、収率 82%) を黄色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.99 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.62-1.76 (m, 2 H), 2.83-2.88 (m, 2 H), 2.99-3.04 (m, 2 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 7.10-7.26 (m, 3H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1 H)。

参考例１５９　4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチル

参考例１４３と同様にして、N-プロピル-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-アミンから表題化合物を油状物として得た。収率 78%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.63-1.73(m, 2 H), 2.82-2.88 (m, 2 H), 3.02 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.38 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.09-7.26 (m, 4 H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.99 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

参考例１６０　[4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール

参考例１４４と同様にして、4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 63%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.63-1.73(m, 2 H), 2.82-2.87 (m, 2 H),

2.99-3.04 (m, 2 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 4.68 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 7.09-7.40 (m, 7 H), 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1 H)。

【０２８６】

参考例１６１　4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチル

参考例１４３と同様にして、4,5-ジメチル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 68%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.56-1.66 (m, 2 H), 2.12 (d, J=0.8 Hz, 3 H), 2.18 (d, J=0.8 Hz, 3 H), 3.25-3.30 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.96-8.00 (m, 2H)。

参考例１６２　[4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノール

参考例１４４と同様にして、4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 63%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.56-1.66 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.25-3.30 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 7.24-7.33 (m, 4 H)。

参考例１６３　(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メタノール

(4-ブロモフェニル)メタノール(5.00 g、32 mmol)、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(5.77 g、39 mmol)、炭酸ナトリウム (10.2 g、96 mmol) をトルエン-メタノール-水 (5:1:1、210 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.85 g、1.6 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=7:3) で精製し、表題化合物 (4.44 g、収率 65%) を白色粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.69 (1 H, t, J=6.0 Hz), 2.03 (6 H, s), 4.76 (2 H, d, J=6.0 Hz), 7.09 - 7.19 (5 H, m), 7.43 (2 H, d, J=8.1 Hz)。

【０２８７】

参考例１６４　3-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパンニトリル

参考例３１と同様にして、3-フェノキシベンジルアルコールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンニトリルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率　95%。　MS　330.1 (MH^+)。

参考例１６５　(1Z)-N-ヒドロキシ-3-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパンイミドアミド

ヒドロキシアミン塩酸塩(1.05g, 15.1mmol)、トリエチルアミン(3.0ml, 21.5mmol)のジメチルスルホキシド(30ml)懸濁液を室温で30分間攪拌後、3-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパンニトリル(0.5g, 1.52mmol)を加えた。その混合物を70℃で18時間攪拌後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶を行い、表題化合物(0.49g, 89%)を無色針状晶として得た。

MS　363.1 (MH^+)。

参考例１６６　1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシメチル-1H-インドール

1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-３-カルボン酸メチルエステル(2.5g, 9.08mmol)の無水テトラヒドロフラン(40ml)溶液に氷冷下、1.5M-ジイソブチル水素化アルミニウムトルエン溶液(14ml, 21mmol)を加え、2時間攪拌した。反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物(2.3g, 100%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.67(9H,s), 4.84(2H,d,J=6.0Hz), 7.14-7.38(3H,m), 7.58(1H,s), 7.64(1H,d,J=7.5Hz), 8.13(1H,br d, J=8.1Hz).

【０２８８】

参考例１６７　2-ヒドロキシメチル-3-メトキシメトキシ-1-ベンゾチオフェン
参考例１６６と同様にして、3-メトキシメトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルより表題化合物(91%)を淡黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.72(1H,t,J=6.6Hz), 3.68(3H,s), 4.80(2H,d,J=6.6Hz), 5.11(2H,s), 7.30-7.43(2H,m), 7.66-7.82(2H,m).
参考例１６８　2-ヒドロキシメチル-3-(2-メチルベンジルオキシ)-1-ベンゾチオフェン
参考例１６６と同様にして、3-(2-メチルベンジルオキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルより表題化合物(58%)を淡黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.42(3H,s), 4.50(2H,d,J=5.2Hz), 5.17(2H,s), 7.10-7.82(8H,m).
参考例１６９　(2',6'-ジメチル-6-メトキシビフェニル-3-イル)メタノール
後述する参考例１９９及び参考例２００と同様にして、表題化合物を無色油状物として得た。収率　76%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.01(6H,s), 3.74(3H,s), 4.65(2H,d,J=5.2Hz), 6.97(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,d,J=2.2Hz), 7.06-7.24(3H,m), 7.35(1H,dd,J=2.6 & 8.4Hz).
【０２８９】
参考例１７０　(2',6'-ジメチル-4-メトキシビフェニル-3-イル)メタノール
後述する参考例１９９及び参考例２００と同様にして、表題化合物を無色油状物として得た。収率　82%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.03(6H,s), 2.37(1H,t,J=6.6Hz), 3.92(3H,s), 4.71(2H,d,J=6.6Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.02-7.22(5H,m).
参考例１７１　(2E)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジメトキシフェニル)プロペン酸エチルエステル
4-ヒドロキシ-2,6-ジメトキシベンズアルデヒド（1.0 g、5.49mmol)、ベンジルアルコール(0.65 g、6.01mmol）およびトリブチルホスフィン（1.5g、7.41mmol）のテトラヒドロフラン（120ml）溶液に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（1.8 g、7.13mmol）を少量ずつ加え、室温で18時間撹拌した。反応液にジエチルエーテル(120ml）を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：３～１：１）に付し、4-ベンジルオキシ-2,6-ジメトキシベンズアルデヒド(1.2g)を淡黄色結晶として得た。一方、ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル(1.1g, 4.91mml)および60%水素化ナトリウム(0.17g, 4.25mmol)のテトラヒドロフラン（40ml）溶液を氷冷下10分間撹拌した。この溶液に4-ベンジルオキシ-2,6-ジメトキシベンズアルデヒド(1.2g)を加え、室温にまで昇温しながら5時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル－ヘキサンで洗浄し、表題化合物(1.2g)を無色結晶として得た。　収率　64%。　MS　343.1 (MH^+)。
参考例１７２　(2E)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル
3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジメトキシフェニル)プロペン酸エチルエステル(1.2g, 3.50mmol)および10%パラジウム－炭素(0.40g)のエタノール(30ml)とテトラヒドロフラン(30ml)の混合溶液を水素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。触媒を濾別して、濾液を減圧濃縮し、表題化合物(800mg)を無色結晶として得た。　収率　90%。　MS　255.1 (MH^+)。
【０２９０】
参考例１７３　3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル
ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル(2.34g, 10.4mml)および60%水素化ナトリウム(0.38g, 9.50mmol)のテトラヒドロフラン（40ml）溶液を氷冷下10分間撹拌した。この溶液に2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.5g, 8.71mmol)を加え、室温にまで昇温しながら4時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１０～１：５）に付し、次いで参考例１７２と同様にして接触還元を行い、表題化合物(1.17g)を無色油状物とし

て得た。 収率 52%。 MS 245.0 (MH^+)。

参考例１７４ 3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルエステル

3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル(1.17g, 4.79mmol)、塩化アルミニウム(1.9g, 14.2mmol)、1-オクタンチオール(1.7ml, 9.80mmol)のジクロロメタン溶液(20ml)を氷冷下から室温で4時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、1時間攪拌した。その混合溶液をジクロロメタンで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１０～１：５）に付し、表題化合物(1.0g)を無色油状物として得た。 収率 91%。 MS 230.9 (MH^+)。

参考例１７５ (6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メタノール

後述する参考例１９９及び参考例２００と同様にして、表題化合物を無色油状物として得た。収率 37%。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.56(1H,t,J=5.6Hz), 2.04(6H,s), 4.65(2H,d,J=5.6Hz), 5.03(2H,s), 6.96-7.44(11H,m).

【０２９１】

参考例１７６ (2,6-ジメチルフェニル)[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]メタノール

マグネシウム（1.20ｇ）をテトラヒドロフラン（50mL）中で激しくかき混ぜながら、ヨウ素（10mg）を加え、2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン（10.0ｇ）を室温で滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、2,6－ジメチルベンズアルデヒド(5.0g)のテトラヒドロフラン（20mL）溶液を0℃で滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温に戻してさらに1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で１：９から７：３までグラジエント）で展開することにより、表題化合物（9.10ｇ、収率73%）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.14 - 2.23 (1 H, m), 2.26 (6 H, s), 3.97 - 4.19 (4 H, m), 5.79 (1 H, s), 6.35 (1 H, d, J=4.1 Hz), 7.03 (2 H, d, J=7.5 Hz), 7.05 - 7.2(1 H, m), 7.29 (2 H, d, J=7.7 Hz), 7.35 - 7.45 (2 H, m).

参考例１７７ (2,6-ジメチルフェニル)[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]メタノール

参考例１７６と同様にして表題化合物を得た。収率：74%（黄色油状物）。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.17 (1 H, d, J=4.3 Hz), 2.27 (6 H, s), 3.87 - 4.23 (4 H, m), 5.77 (1 H, s), 6.25 - 6.4 (1 H, m), 7.0 - 7.55 (7 H, m).

参考例１７８ [4-(2,6-ジメチルベンジル)フェニル]メタノール

(2,6-ジメチルフェニル)[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]メタノール（7.10g）、クロロトリメチルシラン（10.8ｇ）、ヨウ化ナトリウム（15.0ｇ）、アセトニトリル（50mL）の混合物を50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で１：９から７：３までグラジエント）で展開することにより、4-(2,6-ジメチルベンジル)ベンズアルデヒドを淡黄色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.23 (6 H, s), 4.13 (2 H, s), 7.05 - 7.2 (5 H, m), 7.76 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.95 (1 H, s).

この化合物（3.70ｇ）をテトラヒドロフラン（50mL）に溶解し、0℃に冷却して、水素化リチウムアルミニウム（1.0ｇ）をかき混ぜながら加えた。0℃で1時間かき混ぜた後、硫酸ナトリウム10水和物（5.0ｇ）を加え、反応混合物を室温に戻してさらに30分間かき混ぜた。不溶物をろ過により除き、得られた有機層を濃縮して、表題化合物（3.43ｇ、収率61%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 1.54 (1 H, t, J=6 Hz), 2.23 (6 H, s), 4.05 (2

H, s), 4.64 (2 H, d, J=6 Hz), 7.00 (2 H, d, J=7.9 Hz), 7.05 - 7.15 (3 H, m), 7.24 (2 H, d, J=8.1 Hz)

【０２９２】

参考例１７９　[3-(2,6-ジメチルベンジル)フェニル]メタノール

参考例１７８と同様にして、(2,6-ジメチルフェニル)[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]メタノールから、表題化合物を合成した。収率：52%（黄色油状物）。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.24 (6 H, s), 4.06 (2 H, s), 4.62 (2 H, s), 6.8 - 7.4 (7 H, m).

参考例１８０　3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

4-(クロロメチル)ベンジルアルコール(4.68ｇ)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル(5.40g)、トリフェニルホスフィン(9.20g)をトルエン-テトラヒドロフラン(60-30 mL)の混合溶媒に溶解し、0℃に冷却してアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、15.2g)をかき混ぜながら滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温に戻してさらに1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：１９から1：1までグラジエント）で展開することにより、表題化合物(5.19g、収率54%)を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.59 (2 H, t, J=7.7 Hz), 2.89 (2 H, t, J=7.7 Hz), 3.66 (3 H, s), 4.59 (2 H, s), 5.04 (2 H, s), 6.89 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.35 - 7.45 (4 H, m).

参考例１８１　N-イソブチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

2-ブロモ-1-フェニルエタノン（4.0g）、N-イソブチルチオ尿素（2.60g）、N,N-ジメチルホルムアミド（15mL）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：９から２：1までグラジエント）で展開することにより、表題化合物（3.30ｇ、71%）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 1.01 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.89 - 2.04 (1 H, m), 3.05 - 3.15 (2 H, m), 5.26 (1 H, broad s), 6.69 (1 H, s), 7.25 - 7.3 (1 H, m), 7.3 - 7.4 (2 H, m), 7.75 - 7.85 (2 H, m).

【０２９３】

参考例１８１と同様にして以下の参考例１８２－１８４の化合物を合成した。

参考例１８２　N-イソプロピル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

収率80%。黄色油状物。^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 1.31 (6 H, d, J=6.3 Hz), 3.65 - 3.80 (1 H, m), 4.95-5.05 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 7.2 - 7.4 (3 H, m), 7.7 - 7.8 (2 H, m)

参考例１８３　N-ヘキシル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

収率94%。黄色油状物。^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 0.8 - 1.0 (3 H, m), 1.1 - 1.5 (6 H, m), 1.5 - 1.8 (2 H, m), 3.2 - 3.4 (2 H, m), 5.20 (1 H, broad s), 6.70 (1 H, s), 7.15 - 7.5 (3 H, m), 7.7 - 7.8 (2 H, m)

参考例１８４　N-(3-メチルブチル)-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

収率９１%。黄色油状物。^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 0.96 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.40 - 1.65 (2 H, m), 1.65 - 1.8 (1 H, m), 3.2 - 3.4 (2 H, m), 5.13 (1 H, broad s), 6.70 (1 H, s), 7.2 - 8.05 (5 H, m)

【０２９４】

参考例１８５　N-プロピル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン 臭化水素酸塩

2-ブロモ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン（5.34g）、N-プロピルチオ尿素（2.60g）、エタノール（50mL）の混合物を加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を冷却してイソプロピルエーテルで希釈し、析出した固体をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して、表題化合物（5.11g、収率70%）を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ: 0.96 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.45 - 1.8 (2 H, m), 3.31 (2 H, t, J=7.0 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.75 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (2 H, d, J=8.5 Hz)

【０２９５】

参考例１８５と同様にして、以下の参考例１８６及び参考例１８７の化合物を合成した。

参考例１８６　4-(4-クロロフェニル)-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミン 臭化水素酸塩

収率71%。無色結晶。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ: 0.95 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.4 - 1.8 (2 H, m), 3.30 (2 H, t, J=7.1 Hz), 7.15 (1 H, s), 7.48 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.66 - 7.96 (2 H, m).

参考例１８７　4-(3-メトキシフェニル)-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミン臭化水素酸塩

収率71%。淡黄色結晶。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ: 0.95 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.45 - 1.7 (2 H, m), 3.32 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.81 (3 H, s), 6.85 - 7.0 (1 H, m), 7.1 - 7.2 (1 H, m), 7.25 - 7.4 (3 H, m).

【０２９６】

参考例１８８　N-プロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

フェニルアセトアルデヒド（1.20g）のジクロロメタン（10mL）溶液に臭素（1.60g）を0℃で滴下し、室温に戻して1時間かき混ぜた。反応混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物にN-プロピルチオ尿素（1.18ｇ）、エタノール（30mL）を加え、加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン（容積比で１：９から２：１までグラジエント）で展開することにより、表題化合物（120mg、収率5%）を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 1.02 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.6 - 1.85 (2 H, m), 3.28 (2 H, t, J=6.7 Hz), 5.30 (1 H, broad s), 7.20 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.25 - 7.4 (3 H, m), 7.4 - 7.45 (2 H, m)

参考例１８９　3-(3-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド

3-ブロモベンズアルデヒド (7.01 g、37.9 mmol)、m-クレゾール (4.51 g、41.7 mmol)、酸化銅(II) (4.53 g、56.9 mmol)、炭酸カリウム (7.86 g、56.9 mmol)、ピリジン (50 mL) およびキノリン (25 mL) の混合物を窒素雰囲気下、170 ℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、ピリジンを減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾別した後、濾液を 1 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン～10% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (5.80 g、72%) を淡茶色油状物として得た。

MS: m/z 213 (MH^+)。

参考例１９０　[3-(3-メチルフェノキシ)フェニル]メタノール

3-(3-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド (5.80 g、27.3 mmol) を1,2-ジメトキシエタン (30 mL) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混液に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.567 g、15.0 mmol) を加えた後、同温で 4 時間撹拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%～60% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.83 g、収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.66 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.67 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 2H)。

【０２９７】
参考例１９１　3-(4-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド
参考例１８９と同様にして、3-ブロモベンズアルデヒドとp-クレゾールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 83%。
MS: m/z 213 (MH^+)。
参考例１９２　[3-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メタノール
参考例１９０と同様にして、3-(4-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 86%。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.62 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 4.66 (d, J=6.1 Hz, 2H), 6.88-6.94 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H)。
参考例１９３　(3-ブロモフェニル)(フェニル)メタノン
氷冷下、3-ブロモベンゾイルクロリド (9.50 g、43.3 mmol) のベンゼン (30 mL) 溶液に塩化アルミニウム(III) (6.93 g、52.0 mmol) を少量ずつ加え、50 ℃ まで昇温して 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～5% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 (10.7 g、収率 95%) を淡赤色結晶として得た。
MS: m/z 261 (MH^+)。
【０２９８】
参考例１９４　1-ブロモ-3-(1-フェニルビニル)ベンゼン
氷冷下、メチルトリフェニルホスホニウムヨージド (13.3 g、33.3 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) 懸濁液にカリウム t-ブトキシド (3.37 g、30.0 mmol) を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 4 時間攪拌した。反応液に(3-ブロモフェニル)(フェニル)メタノン (5.22 g、20.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を滴下し、さらに氷冷下にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～10% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 (5.18 g、収率 92%) を無色油状物として得た。
MS: m/z 259 (MH^+)。
参考例１９５　3-(1-フェニルビニル)ベンズアルデヒド
1-ブロモ-3-(1-フェニルビニル)ベンゼン (1.00 g、3.86 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を窒素雰囲気下、－78 ℃ にて攪拌し、1.6 M n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液 (3 mL、4.8 mmol) を滴下した。1 時間後、N,N-ジメチルホルムアミド (0.372 mL、4.80 mmol) を加え、さらに同温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～20% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 (0.626 g、収率 78%) を無色油状物として得た。
MS: m/z 209 (MH^+)。
参考例１９６　[3-(1-フェニルビニル)フェニル]メタノール
参考例１９０と同様にして、3-(1-フェニルビニル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 84%。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.68 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J=5.3 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.24-7.34 (m, 9H)。
【０２９９】
参考例１９７　3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド
1-ブロモ-2-メチルナフタレン (3.32 g、15.0 mmol)、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (2.13 g、15.0 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL)、エタノール (15 mL) およびトルエン (30 mL) の混液に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホ

スフィン)パラジウム(0) (0.867 g、0.750 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 ℃ で 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、水および酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～20% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 (2.39 g、収率 65%) を淡黄色油状物として得た。
MS: m/z 247 (MH^+)。

参考例１９８　[3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノール

参考例１９０と同様にして、3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色粘稠性油状物として得た。収率 81%。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.74 (t, J=5.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.78 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.20-7.53 (m, 8H), 7.77-7.85 (m, 2H)。

参考例１９９　2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

3-ブロモベンズアルデヒド (18.5 g、100 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (21.0 g、140 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL)、エタノール (100 mL) およびトルエン (200 mL) の混液に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.78 g、5.00 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 ℃ で 20 時間攪拌した。反応液を冷却後、水および酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～10% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 (20.4 g、収率 97%) を無色油状物として得た。
MS: m/z 211 (MH^+)。

【０３００】

参考例２００　(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール

2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (18.5 g、88.0 mmol) を1,2-ジメトキシエタン (100 mL) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混液に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (1.66 g、44.0 mmol) を加えた後、同温で 3 時間、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%～50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 (15.6 g、収率 83%) を無色油状物として得た。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.66 (t, J=5.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.07-7.19 (m, 5H), 7.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.5 Hz, 1H)。

参考例２０１　[3-(2,6-ジメチルフェノキシ)フェニル]メタノール

3-ブロモベンズアルデヒド (6.1 g, 32.7 mmol)、2,6-ジメチルフェノール (4.0 g, 32.7 mmol)、酸化銅(II) (4.4 g, 55.6 mmol)、炭酸カリウム (9.0 g, 65.4 mmol)、ピリジン (40 mL) およびm-キシレン (20 mL) の混合物を、窒素雰囲気下140 ℃ にて16 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル及び水にて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸ナトリウム）し、減圧下に濃縮して粗3-(2,6-ジメチルフェノキシ)ベンズアルデヒド（反応副生成物含む）を得た。

この化合物をメタノール(74 mL)に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.62 g, 16.4 mmol) を加えた後、同温で 2時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4/1～2/1）にて精製し、黄色結晶の表題化合物 (1.7 g、収率 23%) を得た。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.12 (6H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.7, 8.1 Hz), 6.80 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.13 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.5 Hz).

参考例２０２　4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(28.2 g, 231 mmol)、炭酸カリウム (47.9 g, 347 mmol

）、ヨウ化カリウム（3.84 g, 23.1 mmol）及びN,N-ジメチルホルムアミド（280 mL）の混合物に、室温撹拌下ベンジルブロミド（27.5 mL, 231 mmol）を加え、同温にて24時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1規定塩酸及び飽和食塩水にて順次洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、ベージュ色結晶の表題化合物（48 g、収率98%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.16 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31-7.48 (5H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.89 (1H, s).

【０３０１】

参考例２０３　(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸tert-ブチル

ジエチルホスホノ酢酸tert-ブチル（13.8 g, 51.8 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（100 mL）に、0℃撹拌下60%水素化ナトリウム（2.45 g, 61.2 mmol）を加え、同温にて15分間撹拌した。次いで、本混合物に、0℃撹拌下4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド（10 g, 47.1 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（138 mL）を滴下し、室温で3時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、無色結晶の表題化合物（13.7 g, 収率94%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.53 (9H, s), 5.09 (2H, s), 6.24 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32-7.49 (7H, m), 7.54 (1H, d, J = 15.9 Hz).

参考例２０４　3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸tert-ブチル

(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸tert-ブチル（13.3 g, 42.8 mmol）、10%Pd炭素（1.3 g）、エタノール(100 mL)及びテトラヒドロフラン(30 mL)の混合物を、水素雰囲気下2時間撹拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、無色結晶の表題化合物(7.5 g、収率79%)を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz).

参考例２０５　3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸tert-ブチル

3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸tert-ブチル(5.5 g, 24.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100 mL)に、0℃撹拌下60%水素化ナトリウム（1.09 g, 27.2 mmol）を加え、同温にて15分間撹拌した。次いで、本混合物に、0℃撹拌下3-ブロモベンジルブロミド（6.55 g, 25.91 mmol）を加え、室温で12時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、無色粉末の表題化合物（7.5 g, 収率78%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.01 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, s).

【０３０２】

参考例２０６　2',6'-ジエチルビフェニル-3-カルバルデヒド

1,3-ジエチル-2-ブロモベンゼン(3.87 g, 18.2 mmol)、3-ホルミルフェニルボロン酸(3.0 g, 20.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.84 g, 0.73 mmol)、炭酸ナトリウム(5.79 g, 54.6 mmol)、水(20 mL)、エタノール（20 mL）及びトルエン（200 mL）の混合物を、アルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=5/1）にて精製し、黄色油状の表題化合物（3.48 g, 収率81%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, t, J = 7.5 Hz), 2.30 (4H, q, J = 7.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, m), 7.47 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.89 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 10.06 (1H, s).

参考例２０７　(2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メタノール

2',6'-ジエチルビフェニル-3-カルバルデヒド(3.48 g, 14.6 mmol)のメタノール(35 mL)及びテトラヒドロフラン（35 mL）の混合溶液に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム（0.

28 g, 7.3 mmol) を加えた後、同温で 1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸にてpH3に調整した後、酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次洗浄、乾燥（硫酸マグネシウム）後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10/1～2/1）にて精製し、無色油状の表題化合物 (2.82 g、収率 80%) を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.68 (1H, t, J = 5.7 Hz), 2.31 (4H, q, J = 7.5 Hz), 4.74 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.08-7.21 (4H, m), 7.27 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m).

参考例２０８　2',6'-ジフルオロビフェニル-3-カルバルデヒド

参考例２０６と同様にして、1,3-ジフルオロ-2-ブロモベンゼン及び3-ホルミルフェニルボロン酸から表題化合物を合成した。無色油状物(3.0 g、収率93%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.97-7.09 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, m), 7.93 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.99 (1H, m), 10.08 (1H, s).

【０３０３】

参考例２０９　(2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)メタノール

参考例２０７と同様にして、2',6'-ジフルオロビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を合成した。無色結晶（収率90%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.72 (1H, br), 4.76 (2H, s), 6.92-7.04 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.35-7.51 (4H, m).

参考例２１０　3-アニリノ安息香酸メチル

3-ブロモ安息香酸メチル(5.87 g, 27.3 mmol)、アニリン(3.73 mL, 41.0 mmol)、炭酸セシウム(12.5 g, 38.2 mmol)、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム(0)(1.0 g, 1.09 mmol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(1.02 g, 1.64 mmol)及びトルエン(60 mL)の混合物を、窒素雰囲気下80℃にて16時間撹拌した。反応液を冷却後、反応液を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～4/1）にて精製し、淡黄色結晶の表題化合物（2.13 g、収率34%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.98 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.36 (4H, m), 7.57 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.72 (1H, t, J = 1.8 Hz).

参考例２１１　(3-アニリノフェニル)メタノール

3-アニリノ安息香酸メチル(2.13g, 9.37 mmol)のテトラヒドロフラン溶液（22 mL）に、0℃撹拌下、水素化リチウムアルミニウム(0.36 g, 9.37 mmol)を加え、同温にて2時間撹拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物(9.1 g, 28.1 mmol)をゆっくりと加え、室温にて5時間撹拌した。不溶物を濾過して除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～4/1）にて精製し、無色油状の表題化合物（1.12 g、収率60%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.61 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.65 (2H, d, J = 3.6 Hz), 5.73 (1H, s), 6.88-7.04 (3H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 7.22-7.33 (3H, m).

【０３０４】

参考例２１２　5-(2-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)エチル)-1H-テトラゾール

3-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパンニトリル(0.5g, 1.52mmol)、アジ化ナトリウム(0.49g, 7.54mmol)、塩化アンモニウム(0.41g, 7.66mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液を110℃で28時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。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：ヘキサン＝2：3～2：1)に付し、得られた油状物を酢酸エチル-テトラヒドロフランから結晶化し、表題化合物(0.24g, 43%)を得た。

MS　373.1 (MH^+)。

参考例２１３　3-(2-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)エチル)-1,2,4-オキ

サジアゾール-5(4H)-オン
(1Z)-N-ヒドロキシ-3-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパンイミドアミド(0.50g, 1.38mmol)、カルボニルジイミダゾール(0.56g, 3.45mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を室温で5時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。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：ヘキサン＝1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1)に付し、淡黄色結晶(0.165g)を得た。次に、この結晶をジオキサン(6ml)に溶解し、110℃で1時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。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：ヘキサン＝1：1)に付し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、表題化合物(94mg, 74%)を無色プリズム晶として得た。
MS 389.2 (MH^+)。
参考例２１４ 4-(2-{4-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]フェニル}エチル)-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール 2-オキシド
(1Z)-N-ヒドロキシ-3-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパンイミドアミド(0.50g, 1.38mmol)と塩化チオニル(0.105ml, 1.44mmol)のジメチルアセトアミド(20ml)溶液を室温で5時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。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：ヘキサン＝1：2～2：3)に付し、表題化合物(75mg, 13%)を淡黄色油状物として得た。
MS 409.1 (MH^+)。
【０３０５】
参考例２１５ 4-イソプロピル-N-(3-メチルブチル)-1,3-チアゾール-2-アミン
3-メチル-2-ブタノン（2.64g）のメタノール(30ml)溶液を-30℃に冷却し、臭素(4.8g)を加え、かき混ぜながら室温まで昇温した。得られた無色溶液に、N-(3-メチルブチル)チオウレア（2.92g）、酢酸ナトリウム(2.40g)を加え、加熱還流しながら2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈、水で洗浄した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン（容積比で1：９から２：1までグラジエント）で展開することにより、表題化合物（0.90g、収率21%）を黄色油状物として得た。
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ： 0.94 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.23 (6 H, d, J=6.8 Hz), 1.45 - 1.8 (3 H, m), 2.75 - 2.9 (1 H, m), 3.1 - 3.25 (2 H, m), 5.0 - 5.25 (1 H, m), 6.05 (1 H, d, J=0.9 Hz).
参考例２１６ 2'-ホルミル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチル
2-ブロモ-3-メチルベンズアルデヒド(0.30 g, 1.51 mmol)、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム(0)(0.055 g, 0.060 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(0.032 g, 0.091 mmol)、リン酸三カリウム(0.64 g, 3.0 mmol)、3-(メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(0.35 g, 1.96 mmol)及びトルエン(6 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下90℃にて17時間撹拌した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後（無水硫酸ナトリウム）、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、黄色油状の表題化合物（0.25 g、収率65%）を得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.12 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.39-7.48 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 0.9, 7.8 Hz), 7.95 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.12 (1H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz), 9.68 (1H, s).
参考例２１７ 2'-メチル-6'-プロピルビフェニル-3-カルボン酸メチル
エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.55 g, 4.13 mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(21 mL)に、室温撹拌下水素化ナトリウム(0.14 g, 3.58 mmol)を加え、同温にて20分間撹拌した。本溶液に、2'-ホルミル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチル(0.70

g, 2.75 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。次いで、得られる残渣、10%Pd炭素(0.1 g)及びメタノール(14 mL)の混合物を、水素雰囲気下2時間攪拌した。触媒を濾過して除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、無色油状の表題化合物（0.63 g、収率85%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33-1.50 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.23-2.32 (2H, m), 3.92 (3H, s), 7.08-7.16 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.86 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.03 (1H, m).

【０３０６】

参考例２１８　(2'-メチル-6'-プロピルビフェニル-3-イル)メタノール

2'-メチル-6'-プロピルビフェニル-3-カルボン酸メチル(0.63 g, 2.35 mmol)のテトラヒドロフラン溶液（6.3 mL）に、0℃攪拌下、水素化リチウムアルミニウム(0.089 g, 2.35 mmol)を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(1.5 g, 4.7 mmol)をゆっくりと加え、室温にて5時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～2/1）にて精製し、無色油状の表題化合物（0.50 g、収率88%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.36-1.51 (2H, m), 1.65 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.00 (3H, s), 2.25-2.34 (2H, m), 4.74 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.06-7.16 (4H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz).

参考例２１９　2'-イソブチル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

参考例２１７と同様にして、2'-ホルミル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチル及びイソプロピルトリフェニルホスホニウム ヨージドから表題化合物を合成した。無色油状物(収率45%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.68-0.74 (6H, m), 1.61 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.91 (3H, s), 7.05-7.12 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.83 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.01 (1H, m).

参考例２２０　(2'-イソブチル-6'-メチルビフェニル-3-イル)メタノール

参考例２１８と同様にして、2'-イソブチル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を合成した。無色油状物(収率90%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.69-0.76 (6H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.22 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.74 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.04-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.2 Hz).

【０３０７】

参考例２２１　2'-エチル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

参考例２１７と同様にして、2'-ホルミル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチル及びメチルトリフェニルホスホニウム ブロミドから表題化合物を合成した。無色油状物(収率82%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.99 (3H, s), 2.32 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.92 (3H, s), 7.08-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.87 (1H, m), 8.03 (1H, m).

参考例２２２　(2'-エチル-6'-メチルビフェニル-3-イル)メタノール

参考例２１８と同様にして、2'-エチル-6'-メチルビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を合成した。無色油状物(収率91%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.67 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.00 (3H, s), 2.34 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07-7.17 (4H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz).

参考例２２３　(2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メタノール

参考例１９９及び参考例２００と同様にして、表題化合物を無色油状物として得た。収率　19%。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.94(6H,s), 1.97(3H,s), 4.69(2H,d,J=6.0Hz), 7.01(1H,s), 7.06-7.32(5H,m).

【０３０８】

実施例２０２Ａ 3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸メチル

参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロピオン酸メチルと(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を得た。収率 67%。油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 2.52-2.57 (m, 2 H), 2.85-2.90 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 5.08 (s, 2 H), 6.70-6.79 (m, 2 H), 7.02-7.20 (m, 6 H), 7.37-7.46 (m, 2 H)。

実施例２０３ 3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸

参考例３８と同様にして、3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 56%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 2.60 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.73-6.80 (m, 2 H), 7.04-7.20 (m, 6 H), 7.38-7.46 (m, 2 H)。

実施例２０４ 3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸エチル

参考例３１と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルと(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を得た。収率 56%。油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.00 (s, 6 H), 2.57 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.63-6.70 (m, 2 H), 7.06-7.19 (m, 6 H), 7.37-7.47 (m, 2 H)。

【０３０９】

実施例２０５ 3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸

参考例３８と同様にして、3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 52%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.00 (s, 6 H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 6.63-6.70 (m, 2 H), 7.06-7.18 (m, 6 H), 7.36-7.46 (m, 2 H)。

実施例２０６ 3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-メトキシフェニル]プロピオン酸エチル

参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルと(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を得た。収率 24%。油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.01 (s, 6 H), 2.55 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.86 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.45-6.51 (m, 2 H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.09-7.14 (m, 5 H), 7.39-7.47 (m, 2 H)。

実施例２０７ 3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-メトキシフェニル]プロピオン酸

参考例３８と同様にして、3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-メトキシフェニル]プロピオン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 69%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (s, 6 H), 2.62 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.87 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 5.08 (s, 2 H), 6.45-6.52 (m, 2 H), 7.02-7.21 (m, 6 H), 7.38-7.47 (m, 2 H)。

【０３１０】
実施例２０８　3-[2-クロロ-4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
参考例３１と同様にして、3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルと(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 69%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (6 H, s), 2.61 (2 H, t, J=7.7 Hz), 2.98 (2 H, t, J=7.7 Hz), 3.67 (3 H, s), 5.08 (2 H, s), 6.81 (1 H, dd, J=8.5, 2.6 Hz), 6.98 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.07 - 7.20 (6 H, m), 7.35 - 7.47 (2 H, m)。
実施例２０９　3-[2-クロロ-4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[2-クロロ-4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 85%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (6 H, s), 2.66 (2 H, t, J=7.7 Hz), 2.99 (2 H, t, J=7.7 Hz), 5.08 (2 H, s), 6.80-6.83 (1 H, m), 6.96 - 7.01 (1 H, m), 7.09 - 7.18 (6 H, m), 7.37 - 7.47 (2 H, m)。
実施例２１０　3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルと(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 56%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.04 (6 H, s), 2.62 (2 H, t, J=7.7 Hz), 2.91 (2 H, t, J=7.7 Hz), 3.67 (3 H, s), 5.08 (2 H, s), 6.95 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.07 - 7.20 (7 H, m), 7.49 (2 H, d, J=8.1 Hz)。
【０３１１】
実施例２１１　3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 52%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.04 (6 H, s), 2.67 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.93 (2 H, t, J=7.6 Hz), 5.08 (2 H, s), 6.96 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.07 - 7.20 (7 H, m), 7.49 (2 H, d, J=8.1 Hz)。
実施例２１２　3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸エチル
参考例３１と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルと(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 37%
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.24 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.03 (6 H, s), 2.60 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.92 (2 H, t, J=7.6 Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.07 (2 H, s), 6.64 - 6.80 (2 H, m), 7.07 - 7.22 (6 H, m), 7.47 (2 H, d, J=7.9 Hz)。
実施例２１３　3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-4-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 33%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.03 (6 H, s), 2.67 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.94 (2 H, t, J=7.6 Hz), 5.07 (2 H, s), 6.68 - 6.79 (2 H, m), 7.07 - 7.21 (6 H, m), 7.48 (2 H, d, J=8.1 Hz)。
【０３１２】
実施例２１４　3-[4-[(2-ベンジルベンジル)オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
参考例５と同様にして、1-ベンジル-2-(ブロモメチル)ベンゼンと3-(4-ヒドロキシフェ

ニル)プロピオン酸メチルから表題化合物を油状物として得た。収率 16%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.59 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.07-7.29 (m, 10 H), 7.46-7.43 (m, 1 H)。
実施例２１５　3-[4-[(2-ベンジルベンジル)オキシ]フェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[4-[(2-ベンジルベンジル)オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 52%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) 2.64 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 6.78-6.83 (m, 2 H), 7.08-7.32 (m, 10 H), 7.40-7.46 (m, 1 H)。
実施例２１６　3-[4-[[4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルと [4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]メタノールから表題化合物を得た。収率 60%。油状物。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.21-1.28 (m, 3 H), 2.59 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.51 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.88-6.91 (m, 2 H), 7.08-7.12 (m, 2 H), 7.24-7.41 (m, 7 H), 7.83-7.77 (m, 2 H)。
【０３１３】
実施例２１７　3-[4-[[4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[4-[[4-[[エチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 63%。
MS: m/z 473.1 $(M+1)^+$。
実施例２１８　3-[2-メチル-4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロピオン酸メチルと [4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノールから表題化合物を得た。収率 58%。油状物。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.95 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.60-1.75 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.55 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 2.88 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 3.39-3.44 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 6.69-6.78 (m, 3 H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.26-7.39 (m, 7 H), 7.84-7.87 (m, 2 H)。
実施例２１９　3-[2-メチル-4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[2-メチル-4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 57%。
MS: m/z 501.1 $(M+1)^+$ 。
【０３１４】
実施例２２０　3-[4-[[4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルと [4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノールから表題化合物を得た。収率 32%。油状物。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.59 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 7.10-7.13 (m, 2 H) 7.25-7.40 (m, 7 H), 7.62-7.65 (m, 2 H)。

実施例２２１　3-[4-[[4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
　参考例３８と同様にして、3-[4-[[4-[[(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 59%。
MS: m/z 501.1 $(M+1)^+$ 。
実施例２２２　3-[4-[[4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
　参考例３１と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルと [4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノールから表題化合物を得た。収率 34%。油状物。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.66-1.74 (m, 2 H), 2.59 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.82-2.91 (m, 4 H), 3.02 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 7.09-7.40 (m, 9 H), 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 。
【０３１５】
実施例２２３　3-[4-[[4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
　参考例３８と同様にして、3-[4-[[4-[[4,5-ジヒドロナフト[1,2-d][1,3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 34%。
MS: m/z 513.1 $(M+1)^+$ 。
実施例２２４　3-[2-フルオロ-4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチル
　参考例３１と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルと [4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノールから表題化合物を得た。収率 32%。油状物。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.65-1.75 (m, 2 H), 2.58 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.40 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 6.63-6.70 (m, 3 H), 7.06-7.12 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.34-7.41 (m, 6 H), 7.84-7.87 (m, 2 H)。
実施例２２５　3-[2-フルオロ-4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
　参考例３８と同様にして、3-[2-フルオロ-4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 29%。
MS: m/z 505.0 $(M+1)^+$ 。
【０３１６】
実施例２２６　3-[4-[[4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
　参考例３１と同様にして、[4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル]メタノールから表題化合物を得た。
収率 56%。油状物。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.58-1.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.59 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.66 (s, 3 H), 4.65 (s, 2 H), 5.01 (s, 2H), 6.87-6.90 (m, 2 H), 7.09-7.12 (m, 2 H), 7.26-7.27 (m, 2 H), 7.35-7.38 (m, 2H)。
実施例２２７　3-[4-[[4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
　参考例３８と同様にして、3-[4-[[4-[[(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピ

ル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 51%。
MS: m/z 513.1 $(M+1)^+$ 。
実施例２２８　3-[4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル
4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン (0.25 g、1.4 mmol)、3-[4-[(4-ホルミルベンジル)オキシ]フェニル]プロピオン酸メチル (0.58 g、2.0 mmol)および酢酸 (0.25 g、4.2 mmol)の1,2-ジクロロエタン(15 mL)溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.83 g、3.9 mmol)を加え、混合物を室温で2日間撹拌した。反応液を重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=4:1）で精製し、表題化合物 (0.31 g、収率 49%) を油状物として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.60 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.54 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 5.50 (br s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.87-6.92 (m, 2 H), 7.09-7.14 (m, 2 H) 7.26-7.43 (m, 7 H), 7.78-7.82 (m, 2 H)。
【０３１７】
実施例２２９　3-[4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸
参考例３８と同様にして、3-[4-[[4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 69%。
MS: m/z 445.1 $(M+1)^+$ 。
実施例２３０　3-[4-[(2'-メチル-6'-プロピルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロパン酸
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル(0.21 g, 1.14 mmol)、(2'-メチル-6'-プロピルビフェニル-3-イル)メタノール(0.25 g, 1.04 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.39 mL, 1.56 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、0℃撹拌下1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.39 g, 1.56 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、無色油状物を得た。次いで、本品をメタノール(4.0 mL)及びテトラヒドロフラン(6.0 mL)の混合溶液に溶解し、室温攪拌下1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.28 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にてpH3に調整した後酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後（無水硫酸マグネシウム）、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1～1/2）にて精製し、無色結晶の表題化合物 (0.24 g、収率 59%) を得た。MS(APCI-): 387(M-H).
実施例２３１　3-[4-[(2'-イソブチル-6'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロパン酸
参考例２３０と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び(2'-イソブチル-6'-メチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を合成した。無色油状物(収率58%)。MS(APCI-):401(M-H).
【０３１８】
実施例２３２　3-[4-[(2'-エチル-6'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロパン酸
参考例２３０と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び(2'-エチル-6'-メチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を合成した。無色結晶(収率57%)。MS(APCI-):373(M-H).
実施例２３３　3-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
参考例３１と同様にして、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシメチル-1H-イン

ドールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率　74%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.67(9H,s), 2.61(2H,t,J=8.0Hz), 2.91(2H,t,J=8.0Hz), 3.67(3H,s), 5.17(2H,s), 6.94(2H,d,J=8.8Hz), 7.13(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.70(4H,m), 8.14(1H,d,J=8.0Hz).
実施例２３４　3-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、3-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を淡茶色結晶として得た。収率　11%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.67(9H,s), 2.66(2H,t,J=7.8Hz), 2.92(2H,t,J=7.8Hz), 5.18(2H,s), 6.95(2H,d,J=8.8Hz), 7.15(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.40(2H,m), 7.60-7.68(2H,m), 8.14(1H,d,J=8.4Hz).
【０３１９】
実施例２３５　3-(4-((3-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
　参考例３１と同様にして、2-ヒドロキシメチル-3-メトキシメトキシ-1-ベンゾチオフェンと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を淡茶色油状物として得た。収率　50%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.59(2H,t,J=7.8Hz), 2.89(2H,t,J=7.8Hz), 3.63(3H,s), 3.66(3H,s), 5.19(2H,s), 5.30(2H,s), 6.95(2H,d,J=8.4Hz), 7.12(2H,d,J=8.4Hz), 7.34-7.42(2H,m), 7.72-7.80(2H,m).
実施例２３６　3-(4-((3-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、3-(4-((3-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を淡黄色針状晶として得た。収率　74%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.64(2H,t,J=7.6Hz), 2.90(2H,t,J=7.6Hz), 3.63(3H,s), 5.19(2H,s), 5.30(2H,s), 6.95(2H,d,J=8.8Hz), 7.13(2H,d,J=8.8Hz), 7.32-7.42(2H,m), 7.72-7.80(2H,m).
実施例２３７　3-(4-((3-(2-メチルベンジルオキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
　参考例３１と同様にして、2-ヒドロキシメチル-3-(2-メチルベンジルオキシ)-1-ベンゾチオフェンと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率　32%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.39(3H,s), 2.57(2H,t,J=7.4Hz), 2.88(2H,t,J=7.4Hz), 3.65(3H,s), 4.92(2H,s), 5.17(2H,s), 6.83(2H,d,J=8.6Hz), 7.08(2H,d,J=8.6Hz), 7.14-7.80(8H,m).
【０３２０】
実施例２３８　3-(4-((3-(2-メチルベンジルオキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、3-(4-((3-(2-メチルベンジルオキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率　75%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.40(3H,s), 2.63(2H,t,J=7.4Hz), 2.89(2H,t,J=7.4Hz), 4.92(2H,s), 5.17(2H,s), 6.84(2H,d,J=8.6Hz), 7.10(2H,d,J=8.6Hz), 7.16-7.80(8H,m).
実施例２３９　3-(4-((2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
　参考例３１と同様にして、(2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メタノールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色油状物として得た

。収率　78%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.93(6H,s), 1.97(3H,s), 2.58(2H,t,J=7.8Hz), 2.88(2H,t,J=7.8Hz), 3.66(3H,s), 5.04(2H,s), 6.88(2H,d,J=8.4Hz), 7.06-7.34(8H,m).
実施例２４０　3-(4-((2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、3-(4-((2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率　98%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.92(6H,s), 1.96(3H,s), 2.63(2H,t,J=7.4Hz), 2.89(2H,t,J=7.4Hz), 5.04(2H,s), 6.88(2H,d,J=8.4Hz), 7.05-7.34(8H,m).
【０３２１】
実施例２４１　3-(4-((6-メトキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
　参考例３１と同様にして、(6-メトキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メタノールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率　32%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.99(6H,s), 2.58(2H,t,J=7.8Hz), 2.89(2H,t,J=7.8Hz), 3.66(3H,s), 3.74(3H,s), 5.00(2H,s), 6.88(2H,d,J=8.8Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.06-7.22(6H,m), 7.40(1H,dd,J=2.2 & 8.0Hz).
実施例２４２　3-(4-((6-メトキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、3-(4-((6-メトキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率　94%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.00(6H,s), 2.64(2H,t,J=7.8Hz), 2.90(2H,t,J=7.8Hz), 3.74(3H,s), 5.00(2H,s), 6.85-7.44(10H,m).
実施例２４３　3-(4-((2',6'-ジメチル-4-メトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
　参考例３１と同様にして、(2',6'-ジメチル-4-メトキシビフェニル-3-イル)メタノールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色油状物として得た。収率　87%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.99(6H,s), 2.58(2H,t,J=8.0Hz), 2.88(2H,t,J=8.0Hz), 3.66(3H,s), 3.91(3H,s), 5.14(2H,s), 6.04-7.25(10H,m).
【０３２２】
実施例２４４　3-(4-((2',6'-ジメチル-4-メトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、3-(4-((2',6'-ジメチル-4-メトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率　91%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.99(6H,s), 2.63(2H,t,7.8Hz), 2.89(2H,t,J= J=7.8Hz), 3.91(2H,s), . 5.14(2H,s), 6.85-7.24(10H,m).
実施例２４５　(2,6-ジメトキシ-4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸エチルエステル
　参考例３１と同様にして、3-フェノキシベンジルアルコールと3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメトキシフェニル)プロパン酸エチルエステルから表題化合物を無色油状物として得た。収率　87%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.25(3H,t,J=7.2Hz), 2.40-2.48(2H,m), 2.84-2.94(2H,m), 3.75(6H,s), 4.12(2H,q,J=7.2Hz), 5.01(2H,s), 6.16(2H,s), 6.94-7.38(9H,m).
実施例２４６　(2,6-ジメトキシ-4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
　参考例４と同様にして、(2,6-ジメトキシ-4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル

)プロパン酸エチルエステルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率　78%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.43-2.58(2H,m), 2.86-2.98(2H,m), 3.76(6H,s), 5.01(2H,s), 6.17(2H,s), 6.94-7.40(9H,m).
【０３２３】
実施例２４７　3-(2,6-ジフルオロ-4-((2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸エチルエステル
参考例３１と同様にして、(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールと3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルエステルから表題化合物を無色油状物として得た。収率　89%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　1.24(3H,t,J=7.0Hz), 2.01(6H,s), 2.54(2H,t,J=7.6Hz), 2.91(2H,t,J=7.6Hz), 4.12(2H,q,J=7.0Hz), 5.05(2H,s), 6.49(2H,d,J=9.4Hz), 7.06-7.50(7H,m).
実施例２４８　3-(2,6-ジフルオロ-4-((2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
参考例４と同様にして、3-(2,6-ジフルオロ-4-((2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸エチルエステルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率　95%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.01(6H,s), 2.61(2H,t,J=7.8Hz), 2.93(2H,t,J=7.8Hz), 5.06(2H,s), 6.50(2H,d,J=9.6Hz), 7.08-7.48(7H,m).
実施例２４９　3-[4-[[3-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸メチル
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (180 mg)、3-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジルアルコール (226 mg) およびトリフェニルホスフィン (286 mg) のトルエン (２ mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40%　トルエン溶液　500mg) を室温で滴下し、室温で１ 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン（容積比1：9から3：2までグラジエント）で展開することにより、表題化合物(125mg、収率32%) を淡黄色油状物として得た。
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.23 (6 H, s) 2.60 (2 H, t, J=7.8 Hz) 2.89 (2 H, t, J=7.8 Hz) 3.67 (3 H, s) 4.06 (2H, s) 4.96 (2 H, s) 6.8-6.95 (3 H, m) 7.0-7.1 (6 H, m) 7.2-7.3 (2 H, m).
【０３２４】
実施例２４９と同様にして、以下の実施例２５０および２５１の化合物を合成した。
実施例２５０　3-[4-[[4-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸メチル　収率：95%。　淡黄色油状物。
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.24 (6 H, s), 2.59 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.89 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.66 (3 H, s), 4.06 (2 H, s), 4.97 (2 H, s), 6.8 - 6.95 (2 H, m), 7.02 (2 H, d, J=7.9 Hz), 7.05 - 7.15 (5 H, m), 7.29 (2 H, d, J=7.9 Hz).
実施例２５１　3-[4-[(3-ベンジルベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル　収率：62%。　淡黄色油状物。
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ: 2.60 (2 H, t, J=7.8 Hz) 2.89 (2H, t, J=7.8 Hz) 3.66 (3 H, s) 4.00 (2H, s) 4.99 (2 H, s) 6.85-6.9 (2H, m) 7.1-7.3 (11 H, m).
実施例２５２　3-[4-[[3-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸
3-[4-[[3-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸メチル(125mg), 2規定水酸化ナトリウム水溶液（３mL）、エタノール（10mL）の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、１規定塩酸水溶液（10mL）、水（30mL）の混合物に加えた。析出する固体をろ取し、水、次いでヘキサンで洗浄し、乾燥することにより表題化合物 (99mg、収率 82%) を無色結晶として得た。
MS　(APCI-)　373（M-H）。
【０３２５】
実施例２５２と同様にして、以下の実施例２５３および２５４の化合物を合成した。
実施例２５３　3-[4-[[4-(2,6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

収率：96%。　無色結晶。
MS　(APCI-)　373（M-H）。
実施例２５４　3-[4-[(3-ベンジルベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸
収率：96%。　無色結晶。
MS　(APCI-)　345（M-H）。
実施例２５５　3-{4-[(4-{[ヘキシル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル
　N-ヘキシル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン（390mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.0mL）溶液に水素化ナトリウム（60%、油性、50mg）を室温で加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(318mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：１９から1：1までグラジエント）で展開することにより、表題化合物（260ｍｇ、収率48%）を淡黄色油状物として得た。
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-D) δ:0.8 - 0.9 (3 H, m), 1.2 - 1.4 (6 H, m), 1.6 - 1.7 (2 H, m), 2.59 (2 H, t, J=7.7 Hz), 2.89 (2 H, t, J=7.7 Hz), 3.35 - 3.5 (2 H, m), 3.66 (3 H, s), 4.78 (2 H, s), 5.01 (2 H, s), 6.70 (1 H, s), 6.89 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.2 - 7.3 (1 H, m), 7.3 - 7.45 (6 H, m), 7.85 (2 H, d, J=7.9 Hz).
【０３２６】
実施例２５６　3-{4-[(4-{[イソプロピル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル
　実施例２５５と同様にして、表題化合物を合成した。収率：72%。　淡黄色油状物。
MS　(ESI+)　501（M+H）。
実施例２５７　3-{4-[(4-{[イソブチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
　N-イソブチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン（232mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（2mL）溶液に水素化ナトリウム（60%、油性、50mg）を室温で加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(318mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：１９から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物（322mg）を得た。この黄色油状物をメタノール（2mL）、テトラヒドロフラン(2mL)の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物を分取HPLC(グラジエントサイクルA)で精製して、表題化合物(159mg、収率31%)を無色油状物として得た。
MS　(ESI+)　501（M+H）。
実施例２５８　3-{4-[(4-{[ヘキシル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
　3-{4-[(4-{[ヘキシル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル（250mg）をメタノール（2mL）、テトラヒドロフラン(2mL)の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresep Dehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物（220mg、収率90%）を淡黄色結晶として得た。
MS　(ESI+)　529（M+H）。
【０３２７】
実施例２５９　3-{4-[(4-{[イソプロピル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メ

チル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
実施例２５８と同様にして、3-{4-[(4-{[イソプロピル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。収率63%。淡黄色結晶。
MS (ESI+) 487 (M+H)。
実施例２６０ 3-[4-({4-[(プロピル{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸
N-プロピル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン 臭化水素酸塩（477mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）溶液に水素化ナトリウム（60%、油性、104mg）を0℃で加え、室温に戻して30分間かき混ぜた。反応混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(318mg)を0℃で加え、室温に戻して1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：19から1：1までグラジエント）で展開することにより、淡黄色油状物を得た。この油状物をメタノール(5mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、析出した固体をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄後、乾燥することにより、表題化合物（230mg、収率42%）を無色結晶として得た。
MS (ESI+) 555 (M+H)。
【０３２８】
実施例２６０と同様にして、以下の実施例２６１～２６３の化合物を合成した。
実施例２６１ 3-{4-[(4-{[[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル](プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
収率：28%。淡黄色結晶。
MS (ESI+) 521 (M+H)。
実施例２６２ 3-{4-[(4-{[[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル](プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
収率：41%。淡黄色結晶。
MS (ESI+) 517 (M+H)。
実施例２６３ 3-{4-[(4-{[(5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
収率：68%。淡黄色結晶。
MS (ESI+) 487 (M+H)。
実施例２６４ 3-(4-{[3-(3-メチルフェノキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (0.396 g、2.20 mmol)、[3-(3-メチルフェノキシ)フェニル]メタノール (0.429 g、2.00 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.747 mL、3.00 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.757 g、3.00 mmol) を少量ずつ加え、室温まで昇温して 18 時間撹拌した。反応液にヘキサン (15 mL) を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン～20% 酢酸エチル／ヘキサン) および分取HPLC (10～95% アセトニトリル／水、0.1% トリフルオロ酢酸含有) で精製して、表題化合物 (0.414 g、収率 55%) を淡黄色油状物として得た。
MS: m/z 377 (MH^+)。
【０３２９】
実施例２６５ 3-(4-{[3-(3-メチルフェノキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸
3-(4-{[3-(3-メチルフェノキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.380 g、1.01 mmol) のメタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 24 時間撹拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.214 g、収率 58%）を無色プリズム晶として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.32 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.7 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.79-6.96 (m, 6H), 7.06-7.24 (m, 5H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H)。
MS: m/z 363 (MH^+)。
実施例２６６　3-(4-{[3-(4-メチルフェノキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル
実施例２６４と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび[3-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 59%。
MS: m/z 377 (MH^+)。
実施例２６７　3-(4-{[3-(4-メチルフェノキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸
実施例２６５と同様にして、3-(4-{[3-(4-メチルフェノキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 58%（ヘキサン－酢酸エチルから再結晶）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.32 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.7 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.79-6.96 (m, 6H), 7.06-7.24 (m, 5H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H)。
MS: m/z 363 (MH^+)。
【０３３０】
実施例２６８　3-(4-{[3-(1-フェニルビニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル（0.360 g、2.00 mmol）、[3-(1-フェニルビニル)フェニル]メタノール（0.421 g、2.00 mmol）およびトリブチルホスフィン（0.747 mL、3.00 mmol）のトルエン（30 mL）溶液を氷冷下攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（0.757 g、3.00 mmol）を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、室温で 18 時間撹拌した。反応液にヘキサン（15 mL）を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン～20% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、表題化合物を無色油状物（0.641 g、収率 86%）として得た。
MS: m/z 373 (MH^+)。
実施例２６９　3-(4-{[3-(1-フェニルビニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸
実施例２６５と同様にして、3-(4-{[3-(1-フェニルビニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 77%（ヘキサン－酢酸エチルから再結晶）。
MS: m/z 359 (MH^+)。
実施例２７０　3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル
実施例２６８と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび[3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 87%。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.22 (s, 3H), 2.59 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.1 Hz, 1H)。
MS: m/z 411 (MH^+)。
【０３３１】
実施例２７１　3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸
3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル（0.648 g、1.58 mmol）のメタノール（6 mL）およびテトラヒドロフラン（6 mL）混合溶液に 2M 水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を加え、室温で 75 時間撹拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.534 g、収率 85%）を無色針状晶として得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.22 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H)。
MS: m/z 397 (MH^+)。
実施例２７２　3-(4-((2'-エトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル(0.30 g, 0.86 mmol)、2-エトキシフェニルボロン酸（0.16 g, 0.95 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（40 mg, 0.034 mmol)、2規定炭酸カリウム水溶液(0.3 mL)、エタノール（0.3 mL）及びトルエン（3 mL）の混合物を、アルゴン雰囲気下、一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～2/1）にて精製し、3-(4-((2'-エトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチル（0.21 g、63%）を無色油状物として得た。
この化合物のメタノール（4.2 mL）溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液（1.3 mL）を加え、室温にて2 時間撹拌した。反応液を1規定塩酸にてpH7に調整した後酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/2～1/4）にて精製し、無色結晶の表題化合物（0.17 g、収率 84%）を得た。MS(APCI-):375(M-H).
実施例２７３　3-(4-((2'-シアノビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
実施例２７２と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及び2-シアノフェニルボロン酸から表題化合物を合成した。無色結晶(収率6%)。MS(APCI-):356(M-H).
【０３３２】
実施例２７４　3-(4-((2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
実施例２７２と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及び2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールから表題化合物を合成した。無色結晶(収率33%)。MS(APCI-):347(M-H).
実施例２７５　3-(4-((2'-(メチルチオ)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
実施例２７２と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及び2-(メチルチオ)フェニルボロン酸から表題化合物を合成した。無色結晶(収率39%)。MS(APCI-):377(M-H).
実施例２７６　3-(4-((2'-(エトキシカルボニル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
実施例２７２と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及び2-エトキシカルボニルフェニルボロン酸から表題化合物を合成した。無色油状物(収率12%)。MS(APCI-):403(M-H).
実施例２７７　3-(4-((3-(2,6-ジメチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル(0.25 g, 1.39 mmol)、[3-(2,6-ジメチルフェノキシ)フェニル]メタノール（0.41 g, 1.81 mmol）およびトリフェニルホスフィン(0.47 g, 1.81 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、0℃撹拌下アゾジカルボン酸ジエチル　トルエン溶液（40%, 0.82 mL）を滴下し、室温にて16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、黄色油状の表題化合物（0.27 g、収率 50%）を得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.11 (6H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.81-6.91 (3H,

m), 7.00-7.14 (6H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz).

【０３３３】

実施例２７８　3-(4-((3-(2,6-ジメチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

3-(4-((3-(2,6-ジメチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル（0.24 g, 0.62 mmol）のメタノール溶液(5.0 mL)に、1規定水酸化ナトリウム水溶液（1.2 mL）を加え、室温にて2 時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸及び水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/2～1/4）にて精製し、無色結晶の表題化合物（0.15 g、収率 64%）を得た。MS(APCI-): 375 (M-H).

実施例２７９　3-(4-((4-(2-メチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル

実施例２７７と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び[4-(2-メチルフェノキシ)フェニル]メタノール（参考例２０１と同様にして、o-クレゾール及び4-ブロモベンズアルデヒドより合成（但し、反応副生成物との混合物））から表題化合物を合成した（精製には分取HPLC(グラジエントサイクルA)を用いた）。無色結晶(収率56%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.67 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.86-6.95 (5H, m), 7.04-7.21 (4H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.7 Hz).

実施例２８０　3-(4-((4-(2-メチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-(4-((4-(2-メチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。無色結晶（収率63%）。MS(APCI-): 361(M-H).

【０３３４】

実施例２８１　3-(4-((3-(2-メチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル

実施例２７７と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び[3-(2-メチルフェノキシ)フェニル]メタノール（参考例２０１と同様にして、o-クレゾール及び3-ブロモベンズアルデヒドより合成（但し、反応副生成物との混合物））から表題化合物を合成した（精製には分取HPLC(グラジエントサイクルA)を用いた）。無色油状物(収率28%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.22 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.67 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.79-6.94 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.03-7.21 (5H, m), 7.22-7.34 (2H, m).

実施例２８２　3-(4-((3-(2-メチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-(4-((3-(2-メチルフェノキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。無色結晶（収率58%）。MS(APCI-): 361(M-H).

実施例２８３　3-[4-[(2'-ホルミルビフェニル-3-イル)メトキシ]フェニル]プロパン酸tert-ブチル

3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸tert-ブチル（3.5 g, 8.94 mmol)、2-ホルミルフェニルボロン酸（1.47 g, 9.83 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（413 mg, 0.36 mmol)、2規定炭酸カリウム水溶液(7 mL)、エタノール（7 mL）及びトルエン（70 mL）の混合物を、アルゴン雰囲気下80℃にて14時間撹拌した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～4/1）にて精製し、無色油状の表題化合物（3.62 g、97%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H,

m), 7.42-7.55 (5H, m), 7.65 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 9.98 (1H, s).

【０３３５】

実施例２８４　3'-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)フェノキシメチル]ビフェニル-2-カルボン酸

3-[4-(2'-ホルミルビフェニル-3-イルメトキシ)フェニル]プロパン酸tert-ブチル(1.5 g, 3.60 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (0.43 g, 3.60 mmol)、2-メチル-2-ブテン(1.72 mL, 16.2 mmol)、tert-ブタノール（7 mL）、水（15 mL）及びテトラヒドロフラン（15 mL）の混合物に、0℃撹拌下亜塩素酸ナトリウム(1.22 g, 10.8 mmol)を加え、同温にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1～1/2）にて精製し、黄色油状の表題化合物（1.12 g、72%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20-7.47 (6H, m), 7.56 (1H, m), 7.93 (1H, m).

実施例２８５　3-(4-((2'-((ジメチルアミノ)カルボニル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸

3'-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)フェノキシメチル]ビフェニル-2-カルボン酸(0.24 g, 0.56 mmol)、ジメチルアニリン (2Mテトラヒドロフラン溶液, 0.42 mL, 0.84 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.13 g, 0.84 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(6.0 mL)の混合物に、室温撹拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(0.16 g, 0.84 mmol)を加え、同温にて12時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1～1/2）にて精製し、無色油状の3-(4-((2'-((ジメチルアミノ)カルボニル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチルを得た。この化合物をトリフルオロ酢酸(2 mL)に溶解し、室温にて1時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を分取HPLC(グラジエントサイクルA)にて精製し、無色結晶の表題化合物(58 mg、収率26%)を得た。MS(APCI-): 402(M-H).

実施例２８６　3-(4-((2'-(アミノカルボニル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸

実施例２８５と同様にして、3'-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)フェノキシメチル]ビフェニル-2-カルボン酸及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール　アンモニウム塩から表題化合物を合成した。無色結晶（収率66%）。MS(APCI-): 374 (M-H).

【０３３６】

実施例２８７　3'-((4-(2-カルボキシエチル)フェノキシ)メチル)ビフェニル-2-カルボン酸

3'-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)フェノキシメチル]ビフェニル-2-カルボン酸(0.15 g, 0.35 mmol)をトリフルオロ酢酸(3 mL)に溶解し、室温にて1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/2～酢酸エチル）にて精製し、無色粉末の表題化合物（21 mg、収率16%）を得た。MS(APCI-): 375 (M-H).

実施例２８８　3-(4-((2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチル

実施例２２と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及び2,6-ジメトキシフェニルボロン酸から表題化合物を合成した。無色油状物(収率93%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 3.71 (6H, s), 5.08 (2H, s), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.34-7.45 (3H, m).

実施例２８９　3-(4-((2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-(4-((2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。無色結晶(収率86%). MS(APCI-): 391(M-H).

【０３３７】

実施例２９０　3-(4-((2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチル

実施例２７７と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び(2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を合成した。黄色油状物(収率80%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, t, J = 7.5 Hz), 2.30 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05-7.20 (5H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.38-7.48 (2H, m).

実施例２９１　3-(4-((2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-(4-((2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。無色結晶(収率52%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, t, J = 7.5 Hz), 2.30 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.86-6.93 (2H, m), 7.07-7.17 (5H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m).

MS(APCI-): 387(M-H).

実施例２９２　3-(4-((2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチル

実施例２７７と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び(2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を合成した。無色油状物(収率60%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.88-7.04 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, m), 7.39-7.56 (4H, m).

【０３３８】

実施例２９３　3-(4-((2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-(4-((2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。無色結晶(収率86%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.09 (2H, s), 6.89-7.04 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, m), 7.39-7.55 (4H, m).

実施例２９４　3-(4-((2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル

実施例２７７と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル及び(2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を合成した。黄色油状物（収率80%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.08 (2H, s), 6.60-6.71 (2H, m), 7.03-7.17 (4H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 7.35-7.48 (2H, m).

実施例２９５　3-(4-((2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-(4-((2',6'-ジエチルビフェニル-3-イル)メトキシ)-2-

フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を合成した。無色結晶(収率71%)。MS(APCI-): 405 (M-H).

【０３３９】

実施例２９６　3-(4-((2'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチル

3-(4-(2'-ホルミルビフェニル-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(0.30 g, 0.72 mmol)をメタノール(6 mL)及びテトラヒドロフラン (6 mL)の混合溶液に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (14 mg, 0.36 mmol) を加えた後、同温で 2時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10/1～1/1）にて精製し、無色油状の表題化合物 (0.25 g、収率 83%) を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.56 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, m).

実施例２９７　3-(4-((2'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸

3-(4-((2'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(0.25 g, 0.60 mmol)をトリフルオロ酢酸(2 mL)に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を分取HPLC(グラジエントサイクルA)にて精製することにより、無色結晶の表題化合物 (10 mg, 5%)を得た。MS(APCI-): 361 (M-H).

実施例２９８　3-[4-[[3-[ベンジル(エチル)アミノ]ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル(0.30 g, 0.86 mmol)、ベンジル(エチル)アミン(0.20 mL, 1.29 mmol)、炭酸セシウム(0.39 g, 1.20 mmol)、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム(0)(0.031 g, 0.034 mmol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.032 g, 0.052 mmol)及びトルエン(6 mL)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃にて16時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮した。次いで、残渣をメタノール(4 mL)及びテトラヒドロフラン(6 mL)の混合溶液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.8 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にてpH7に調整し、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン／酢酸エチル＝2/1～1/2）し、黄色結晶の表題化合物(42 mg, 収率13%)を得た。MS(APCI-): 388 (M-H).

【０３４０】

実施例２９９　3-[4-[[3-[エチル(フェニル)アミノ]ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

実施例２９８と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及びエチル(フェニル)アミンから表題化合物を合成した。ベージュ色結晶（収率11%）。MS(APCI-): 374 (M-H).

実施例３００　3-[4-[[3-(ビフェニル-3-イルアミノ)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

実施例２９８と同様にして、3-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及びビフェニル-3-イルアミンから表題化合物を合成した。無色結晶（収率6%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.00 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.20 (6H, m), 7.27-7.46 (6H, m), 7.53-7.59 (2H, m).

実施例３０１　3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル

(3-アニリノフェニル)メタノール(1.12 g, 5.62 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プ

ロパン酸メチル(1.22 g, 6.75 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.92 g, 7.31 mmol)及びテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に、0℃撹拌下アゾジカルボン酸ジエチル　トルエン溶液(40%, 3.32 mL)を加え、室温にて14時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン／酢酸エチル＝10/1～2/1）し、ベージュ色結晶の表題化合物(1.01 g, 収率50%)を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.74 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.92-7.15 (7H, m), 7.22-7.30 (4H, m).

【０３４１】

実施例３０２　3-[4-[[3-[フェニル(プロピル)アミノ]ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル(0.20 g, 0.58 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、0℃撹拌下60%水素化ナトリウム（0.035 g, 0.86 mmol）を加え、同温にて10分間撹拌した。本混合物に、0℃撹拌下n-プロピルブロミド（0.063 mL, 0.69 mmol）及びヨウ化ナトリウム（0.10 g, 0.69 mmol）を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。次いで、残渣をメタノール(3 mL)及びテトラヒドロフラン(6 mL)の混合溶液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を1規定塩酸にてpH3に調整し、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン／酢酸エチル＝4/1～1/2）し、無色結晶の表題化合物(0.11 g, 収率47%)を得た。MS(APCI-): 388 (M-H).

実施例３０３　3-[4-[[3-[ブチル(フェニル)アミノ]ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

実施例３０２と同様にして、3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及びn-ブチルブロミドから表題化合物を合成した。無色結晶（収率57%）。MS(APCI-): 402 (M-H).

実施例３０４　3-[4-[[3-[ベンジル(フェニル)アミノ]ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

実施例３０２と同様にして、3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及びベンジルブロミドから表題化合物を合成した。無色結晶（収率74%）。MS(APCI-): 436 (M-H).

【０３４２】

実施例３０５　3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸

実施例２７８と同様にして、3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を合成した。無色結晶（収率70%）。MS(APCI-): 346 (M-H).

実施例３０６　3-[4-[[3-[イソブチル(フェニル)アミノ]ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸

実施例３０２と同様にして、3-[4-[(3-アニリノベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル及びイソブチルブロミドから表題化合物を合成した。ベージュ色粉末（収率12%）。MS(APCI-): 402 (M-H).

実施例３０７　3-(4-((4-((エチル(3-メチルフェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

3-(4-((4-(クロロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル(50 mg, 0.16 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液にN-エチル-m-トルイジン(51 mg, 0.19 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)溶液、炭酸カリウム(33 mg, 0.24 mmol)を加えて70℃で66時間撹拌した。反応液に水(2 mL)を加え、ジクロロメタン(2 mL)で抽出した。有機層をGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

得られた生成物をメタノール(2 mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.32 mL, 0.32 mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に1規定塩酸を加えて酸性とした後

、ジクロロメタン(2 mL)で抽出した。有機層をGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取HPLC(グラジエントサイクルB)で精製することにより表題化合物(21 mg, 26%)を得た。MS (ESI+, m/e) 404(M+1)。

【０３４３】

以下の実施例３０８～実施例３３８に示す化合物は、実施例３０７と同様にして、3-(4-((4-(クロロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル(50 mg, 0.16 mmol)及び対応するアミンから合成した。

実施例３０８　3-(4-((4-((メチル(2-(フェニルスルホニル)エチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　43 mg。MS (ESI+, m/e) 468(M+1)。

実施例３０９　3-(4-((4-(((3-フェノキシベンジル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　40 mg。MS (ESI+, m/e) 468(M+1)。

実施例３１０　3-(4-((4-(((4-フェノキシベンジル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　37 mg。MS (ESI+, m/e) 468(M+1)。

実施例３１１　3-(4-((4-(((4-(2-ピラジニルオキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　13 mg。MS (ESI+, m/e) 470(M+1)。

実施例３１２　3-(4-((4-(((2-フェノキシプロピル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　33 mg。MS (ESI+, m/e) 420(M+1)。

【０３４４】

実施例３１３　3-(4-((4-(((2,2-ジフェニルエチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　45 mg。MS (ESI+, m/e) 466(M+1)。

実施例３１４　3-(4-((4-(((ビフェニル-2-イルメチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　47 mg。MS (ESI+, m/e) 452(M+1)。

実施例３１５　3-(4-((4-(((ビフェニル-3-イルメチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　32 mg。MS (ESI+, m/e) 452(M+1)。

実施例３１６　3-(4-((4-(((ビフェニル-4-イルメチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　12 mg。MS (ESI+, m/e) 452(M+1)。

実施例３１７　3-(4-((4-(((2-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　40 mg。MS (ESI+, m/e) 459(M+1)。

【０３４５】

実施例３１８　3-(4-((4-((メチル(1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　18 mg。MS (ESI+, m/e) 473(M+1)。

実施例３１９　3-(4-((4-(((2-シアノエチル)(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　15 mg。MS (ESI+, m/e) 415(M+1)。

実施例３２０　3-(4-((4-((ベンジル(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　21 mg。MS (ESI+, m/e) 452(M+1)。

実施例３２１　3-(4-((4-((エチル(2-メチルフェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

収量　22 mg。MS (ESI+, m/e) 404(M+1)。
実施例３２２　3-(4-((4-((ブチル(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　39 mg。MS (ESI+, m/e) 418(M+1)。
【０３４６】
実施例３２３　3-(4-((4-((フェニル(プロピル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　23 mg。MS (ESI+, m/e) 404(M+1)。
実施例３２４　3-(4-((4-((ペンチル(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　21 mg。MS (ESI+, m/e) 432(M+1)。
実施例３２５　3-(4-((4-((エチル(2-ナフチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　7 mg。MS (ESI+, m/e) 440(M+1)。
実施例３２６　3-(4-((4-((イソプロピル(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　6 mg。MS (ESI+, m/e) 404(M+1)。
実施例３２７　3-(4-((4-((ベンジル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　51 mg。MS (ESI+, m/e) 390(M+1)。
【０３４７】
実施例３２８　3-(4-((4-(((4-クロロフェニル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　20 mg。MS (ESI+, m/e) 410(M+1)。
実施例３２９　3-(4-((4-(((3-メチルフェニル)(プロピル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　29 mg。MS (ESI+, m/e) 418(M+1)。
実施例３３０　3-(4-((4-((ジベンジルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　58 mg。MS (ESI+, m/e) 466(M+1)。
実施例３３１　3-(4-((4-((ベンジル(エチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　46 mg。MS (ESI+, m/e) 404(M+1)。
実施例３３２　3-(4-((4-((ベンジル(ブチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　63 mg。MS (ESI+, m/e) 432(M+1)。
【０３４８】
実施例３３３　3-(4-((4-(((4-シクロヘキシルフェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　7 mg。MS (ESI+, m/e) 444(M+1)。
実施例３３４　3-(4-((4-(((2-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イルエチル)(フェニル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　9 mg。MS (ESI+, m/e) 506(M+1)。
実施例３３５　3-(4-((4-(((4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　18 mg。MS (ESI+, m/e) 493(M+1)。
実施例３３６　3-(4-((4-(((4-(4-シクロヘキシルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　2 mg。MS (ESI+, m/e) 541(M+1)。
実施例３３７　3-{2-[(4-{[4-(2-カルボキシエチル)フェノキシ]メチル}ベンジル)(メチ

ル)アミノ]-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル}プロパン酸
収量　10 mg。MS (ESI+, m/e) 531(M+1)。
実施例３３８　3-(4-((4-((メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸
収量　6 mg。MS (ESI+, m/e) 513(M+1)。
【０３４９】
実施例３３９　3-(4-((6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル
参考例31と同様にして、(6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メタノールと4-ヒドロキシフェニルプロパン酸メチルエステルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率　55%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.03(6H,s), 2.59(2H,t,J=7.6Hz), 2.89(2H,t,J=7.6Hz), 3.66(3H,s), 4.95-5.08(4H,m), 6.88(2H,d,J=8.8Hz), 6.94-7.42(13H,m).
実施例３４０　3-(4-((6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸
参考例4と同様にして、3-(4-((6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸エチルエステルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率　69%。
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ　2.03(6H,s), 2.64(2H,t,J=7.8Hz), 2.90(2H,t,J=7.8Hz), 4.97-5.10(4H,m), 6.88(2H,d,J=8.4Hz), 6.95-7.46(13H,m).
実施例３４１　3-{4-[(4-{[(3-メチルブチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル
N-(3-メチルブチル)-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン（370mg）、水素化ナトリウム（60%　油性、50mg）、N,N-ジメチルホルムアミド（5mL）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(318mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresep Dehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して残留物を分取HPLC(グラジエントサイクルA)で精製することにより、表題化合物（250mg、収率47%）を黄色油状物として得た。
MS　(ESI+)　529（M+H）。
【０３５０】
実施例３４２　3-{4-[(4-{[(3-メチルブチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸
3-{4-[(4-{[(3-メチルブチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル（240mg）をメタノール（2mL）、テトラヒドロフラン(2mL)の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresep Dehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物（220mg、収率90%）を淡黄色油状物として得た。
MS　(ESI+)　515（M+H）。
実施例３４３　3-{4-[(4-{[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)（3-メチルブチル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル
4-イソプロピル-N-(3-メチルブチル)-1,3-チアゾール-2-アミン（313mg）、水素化ナトリウム（60%　油性、50mg）、N,N-ジメチルホルムアミド（5mL）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(318mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresep Dehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して残留物を分取HPLC(グラジエントサイクルA)で精製することにより、表題化合物(150mg、収率28%)を黄色油状物として得た。
MS　(ESI+)　495（M+H）。

実施例３４４　3-{4-[(4-{[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸

3-{4-[(4-{[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル（140mg）をメタノール（2mL）、テトラヒドロフラン(2mL)の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresep Dehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物（120mg、収率88%）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI+) 481（M+H）。

【０３５１】

実施例３４５　3-[4-({4-[1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ブトキシ]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

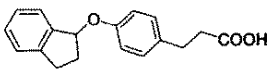
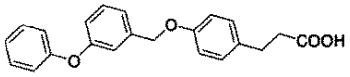
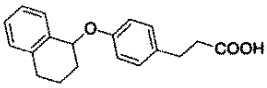
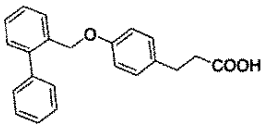
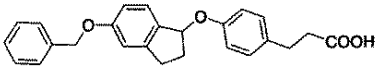
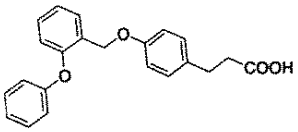
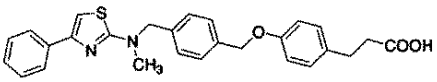
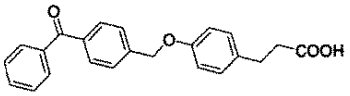
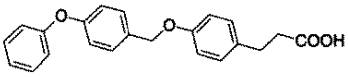
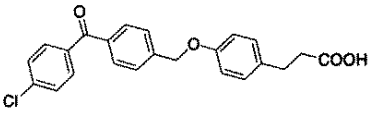
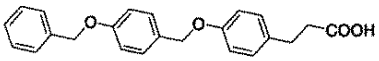
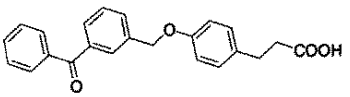
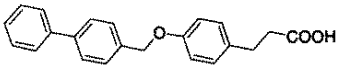
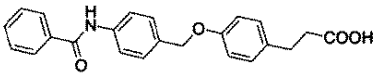
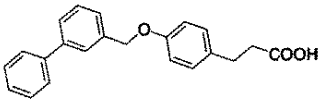
（4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル）メタノール（3.82ｇ）、活性二酸化マンガン（１５ｇ）、テトラヒドロフラン（30mL）の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、得られた油状物をテトラヒドロフラン（30mL）に溶解した。この溶液に臭化プロピルマグネシウム（2規定テトラヒドロフラン溶液、10mL）を０℃で加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：１９から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物（1.1ｇ）を得た。この黄色油状物（233ｍｇ）、4-ヒドロキシ安息香酸メチル (152 mg)、トリフェニルホスフィン (399 mg) のトルエン（２mL）溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液 650mg) を室温で滴下し、室温で１ 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：１９から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物を得た。この油状物をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解した。この溶液に水素化リチウムアルミニウム（40ｍｇ）を０℃で加え、室温に戻して1時間かき混ぜた。硫酸ナトリウム10水和物（1.0ｇ）を加え、不溶物をろ過で除いた。ろ液を濃縮して、残留物に3-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン酸メチル (180 mg)、トリフェニルホスフィン (399 mg) 、トルエン（２mL)を加え、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液 650 mg) を室温で滴下し、室温で１ 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル－ヘキサン（容積比で1：１９から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール（2mL）、テトラヒドロフラン(2mL)の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresep Dehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物（93ｍｇ）を無色結晶として得た。

MS (ESI+) 488（M+H）。

【０３５２】

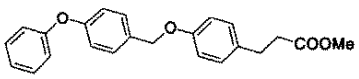
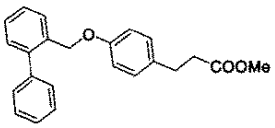
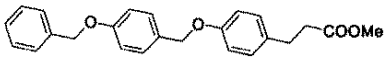
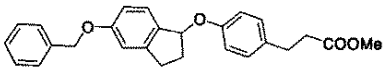
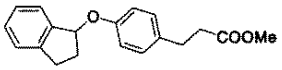
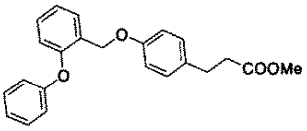
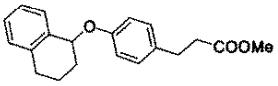
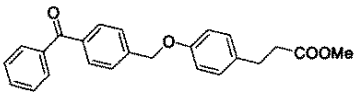
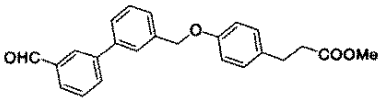
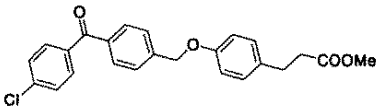
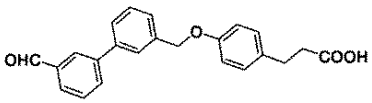
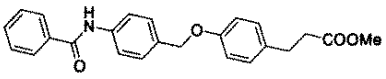
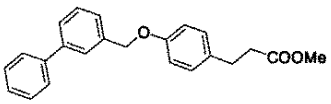
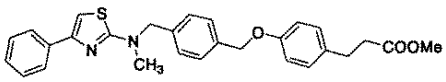
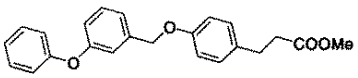
以下に、実施例１～２０１、２０２Ａおよび２０３～３４５で得られた化合物の構造式を示す。

【表１】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

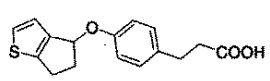
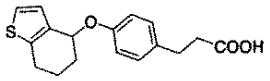
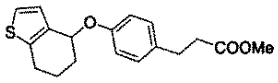
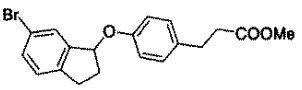
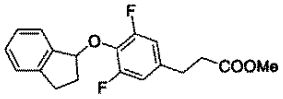
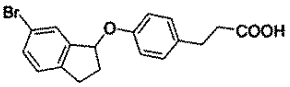
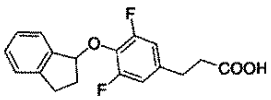
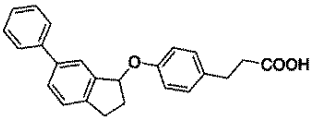
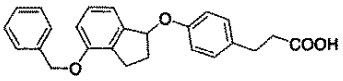
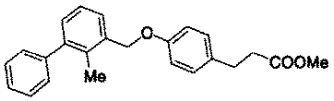
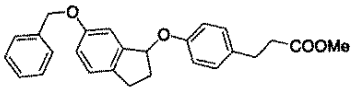
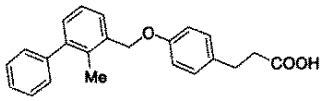
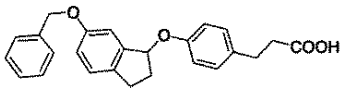
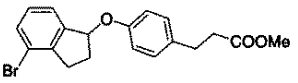
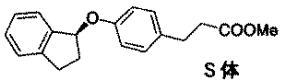
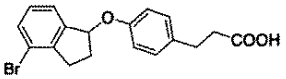
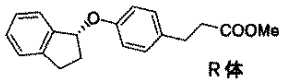
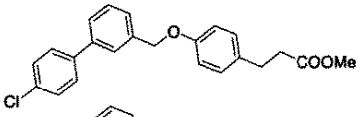
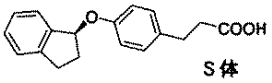
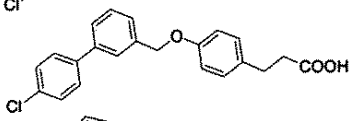
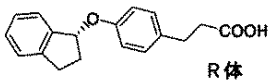
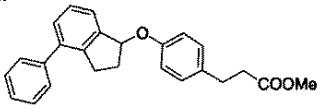
【０３５３】

【表２】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
１６		２４	
１７		２５	
１８		２６	
１９		２７	
２０		２８	
２１		２９	
２２		３０	
２３			

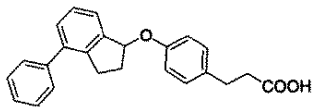
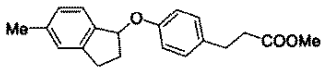
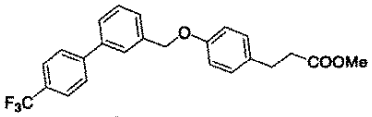
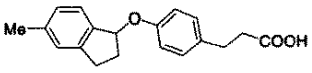
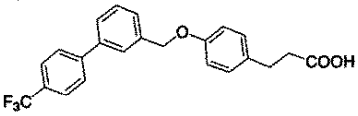
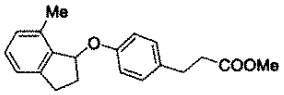
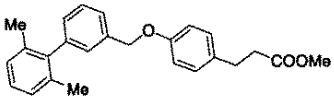
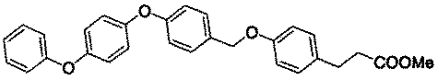
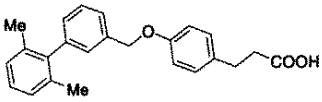
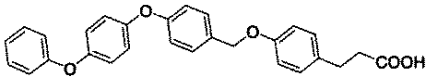
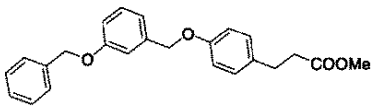
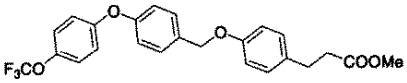
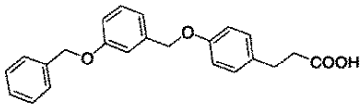
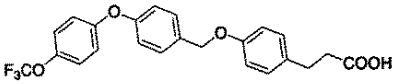
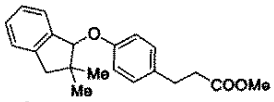
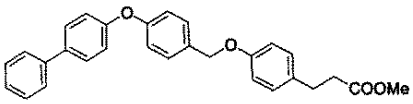
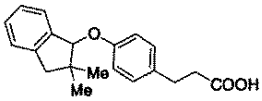
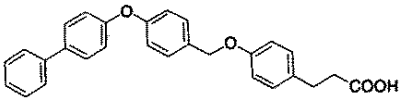
【０３５４】

【表３】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
３１		４２	
３２		４３	
３３		４４	
３４		４５	
３５		４６	
３６		４７	
３７		４８	
３８	 S体	４９	
３９	 R体	５０	
４０	 S体	５１	
４１	 R体	５２	

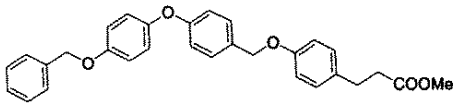
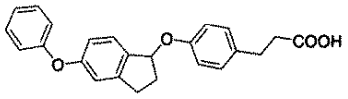
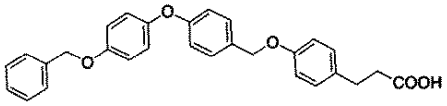
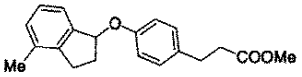
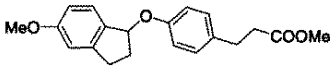
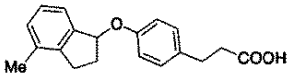
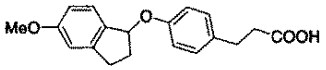
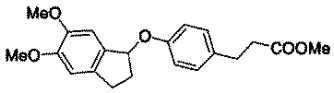
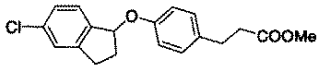
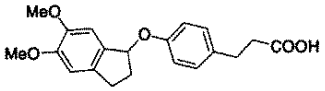
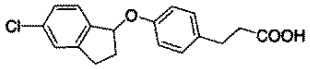
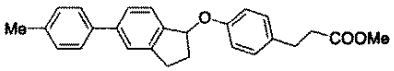
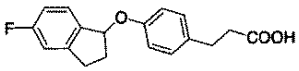
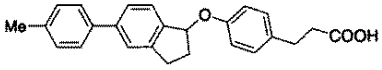
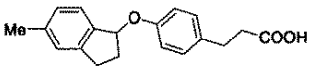
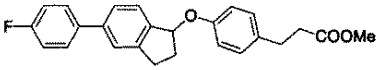
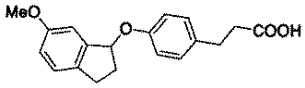
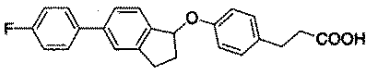
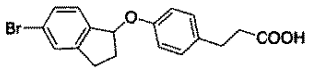
【０３５５】

【表４】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
53		62	
54		63	
55		64	
56		65	
57		66	
58		67	
59		68	
60		69	
61		70	

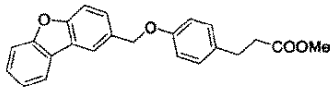
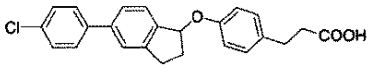
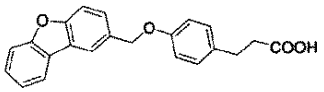
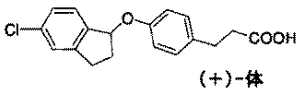
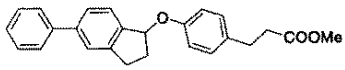
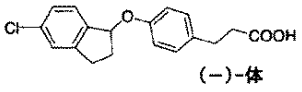
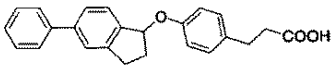
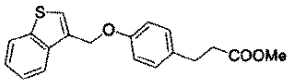
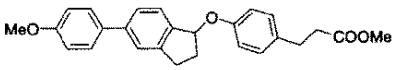
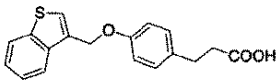
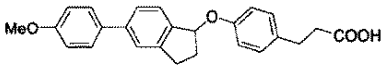
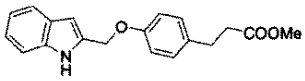
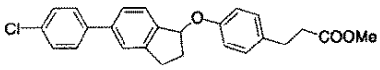
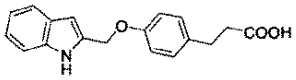
【０３５６】

【表５】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
７１		８１	
７２		８２	
７３		８３	
７４		８４	
７５		８５	
７６		８６	
７７		８７	
７８		８８	
７９		８９	
８０			

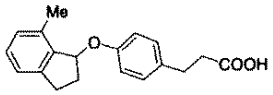
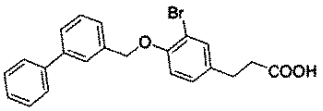
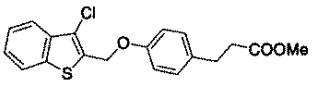
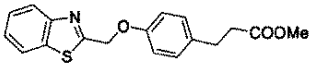
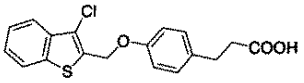
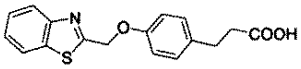
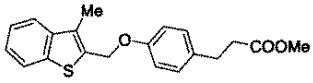
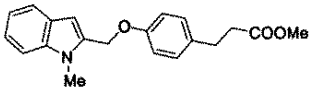
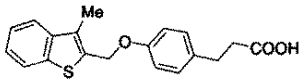
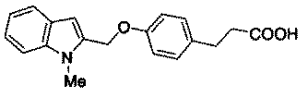
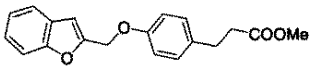
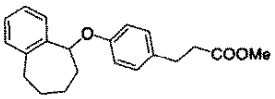
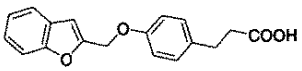
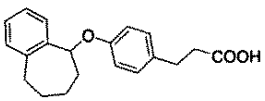
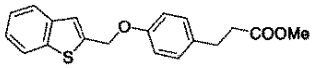
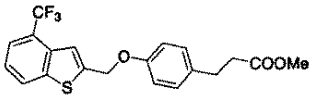
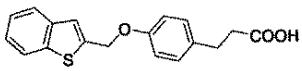
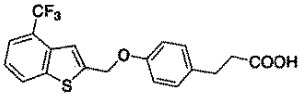
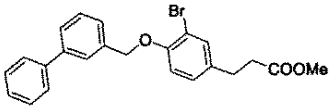
【０３５７】

【表６】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
９０		９７	
９１		９８	 (+)-体
９２		９９	 (−)-体
９３		１００	
９４		１０１	
９５		１０２	
９６		１０３	

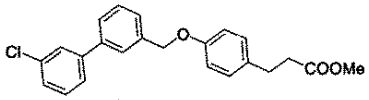
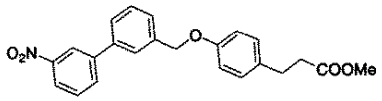
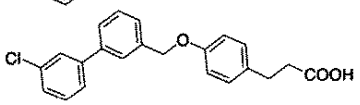
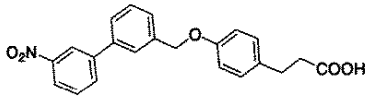
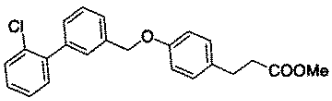
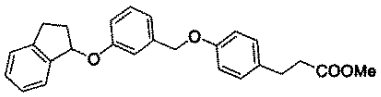
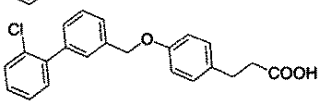
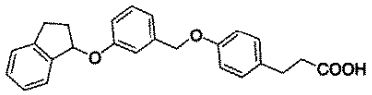
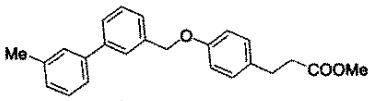
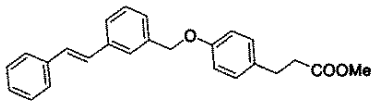
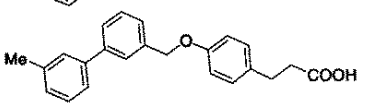
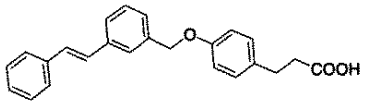
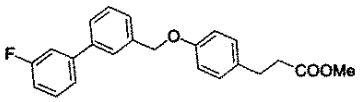
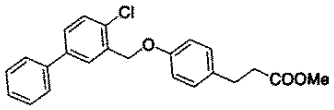
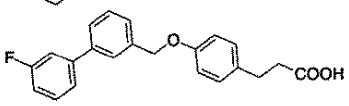
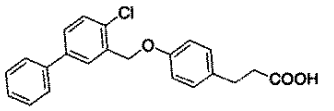
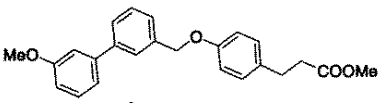
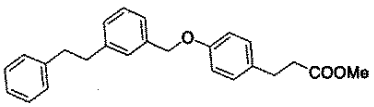
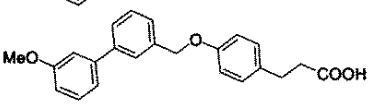
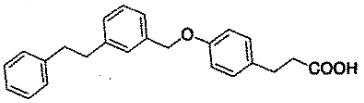
【０３５８】

【表７】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
１０４		１１４	
１０５		１１５	
１０６		１１６	
１０７		１１７	
１０８		１１８	
１０９		１１９	
１１０		１２０	
１１１		１２１	
１１２		１２２	
１１３			

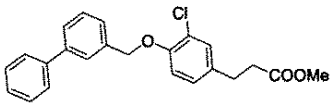
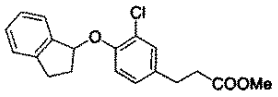
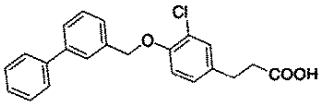
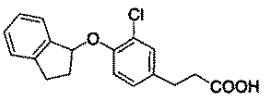
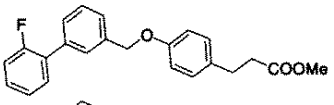
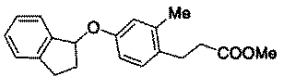
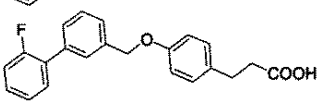
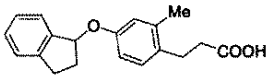
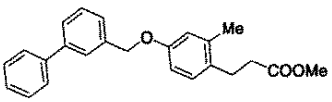
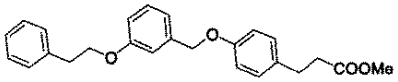
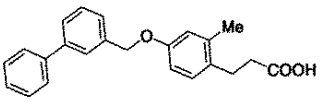
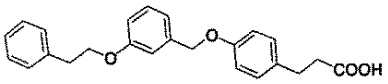
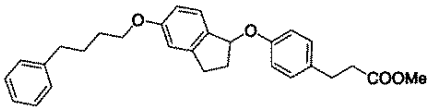
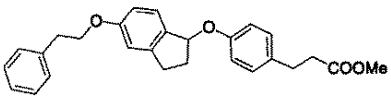
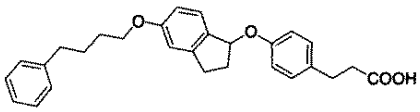
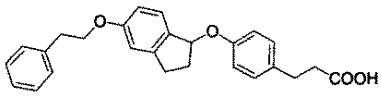
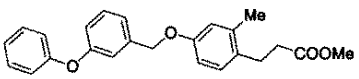
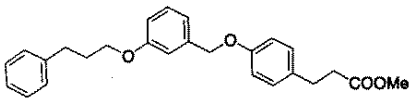
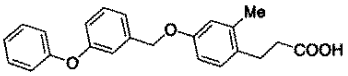
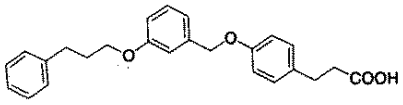
【０３５９】

【表８】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
１２３		１３３	
１２４		１３４	
１２５		１３５	
１２６		１３６	
１２７		１３７	
１２８		１３８	
１２９		１３９	
１３０		１４０	
１３１		１４１	
１３２		１４２	

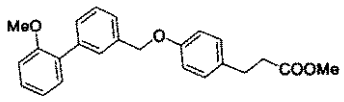
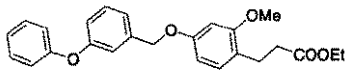
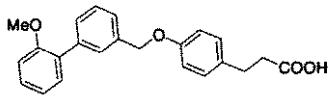
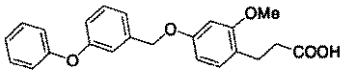
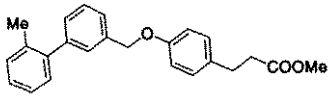
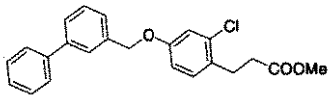
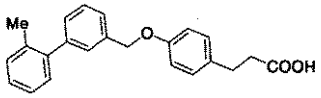
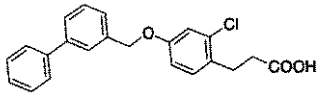
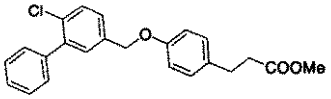
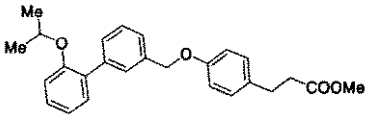
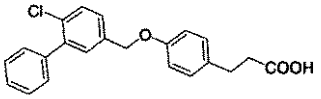
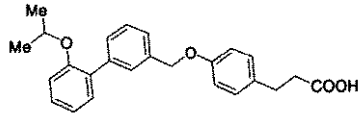
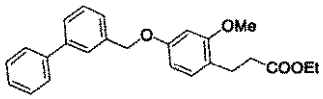
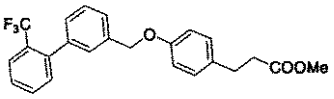
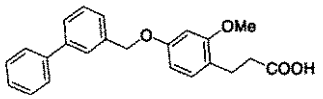
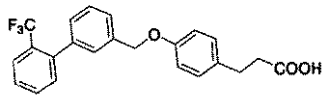
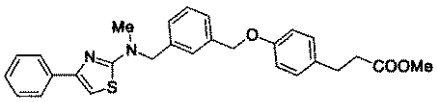
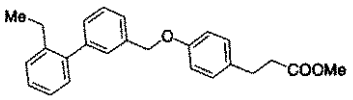
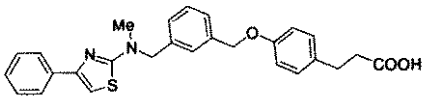
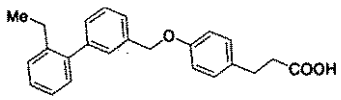
【０３６０】

【表９】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
１４３		１５３	
１４４		１５４	
１４５		１５５	
１４６		１５６	
１４７		１５７	
１４８		１５８	
１４９		１５９	
１５０		１６０	
１５１		１６１	
１５２		１６２	

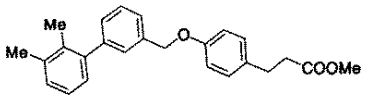
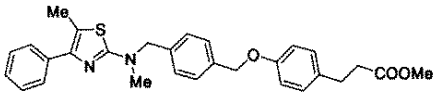
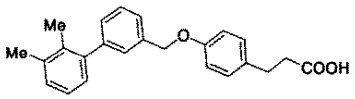
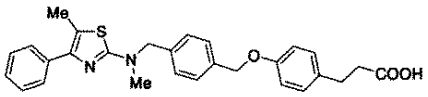
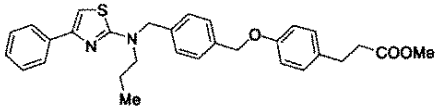
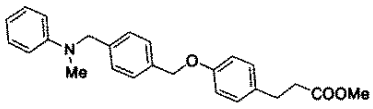
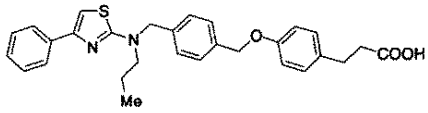
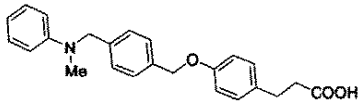
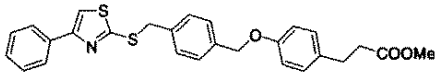
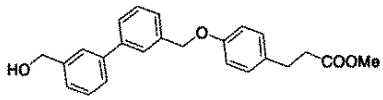
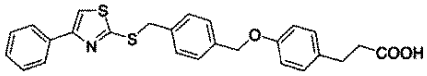
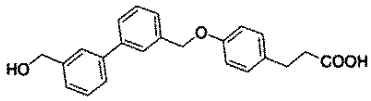
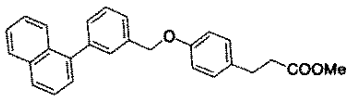
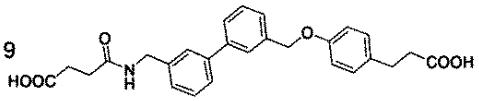
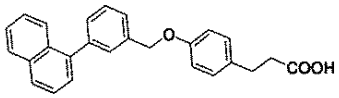
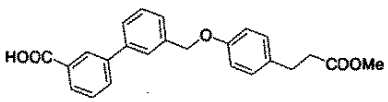
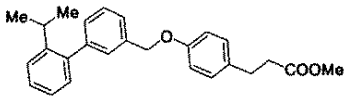
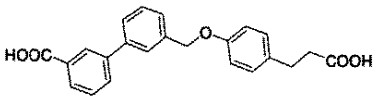
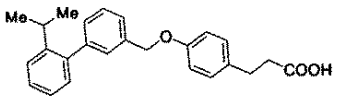
【０３６１】

【表１０】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
１６３		１７３	
１６４		１７４	
１６５		１７５	
１６６		１７６	
１６７		１７７	
１６８		１７８	
１６９		１７９	
１７０		１８０	
１７１		１８１	
１７２		１８２	

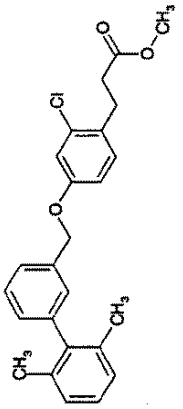
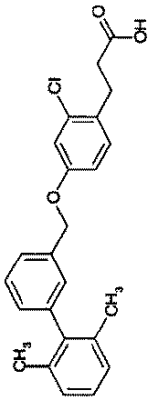
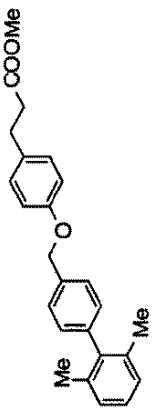
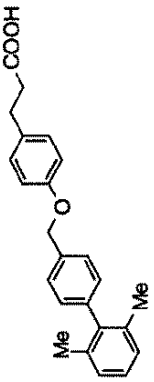
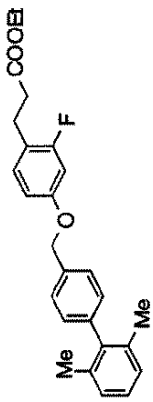
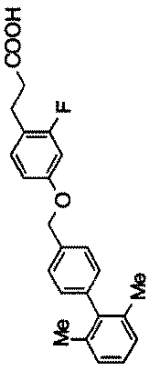
【０３６２】

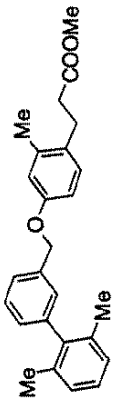
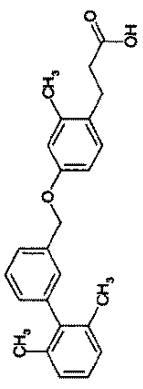
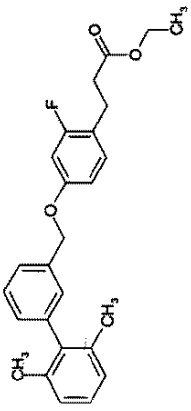
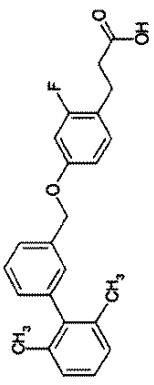
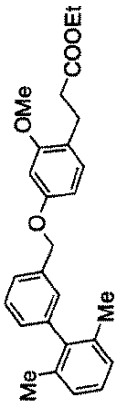
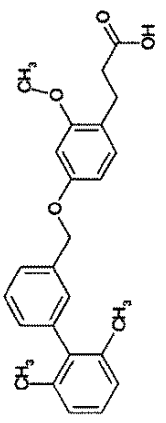
【表１１】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
１８３		１９３	
１８４		１９４	
１８５		１９５	
１８６		１９６	
１８７		１９７	
１８８		１９８	
１８９		１９９	
１９０		２００	
１９１		２０１	
１９２			

【０３６３】

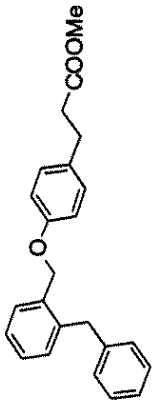
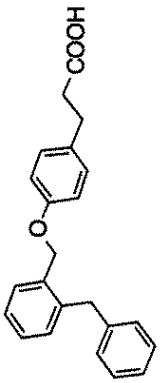
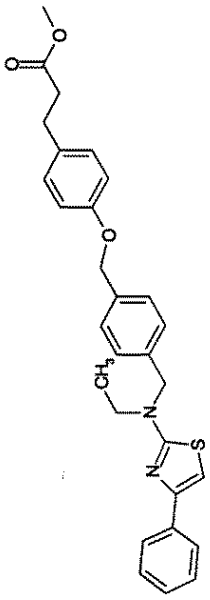
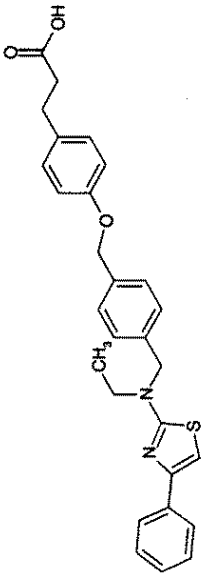
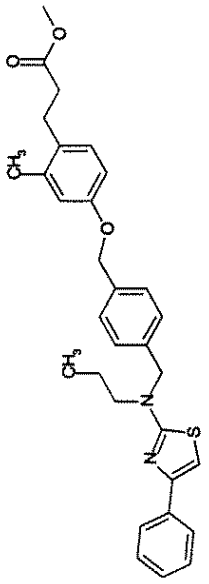
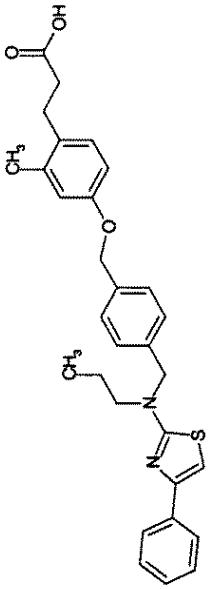
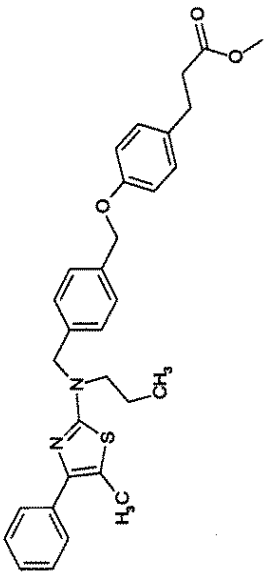
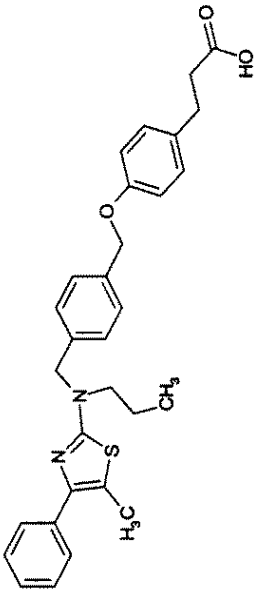
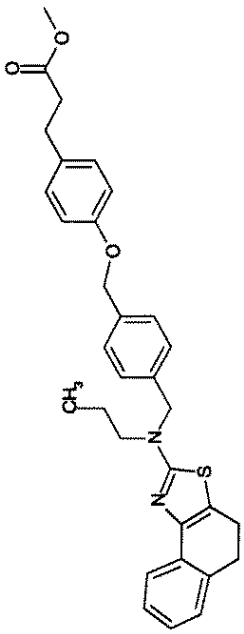
【表１２】

実施例番号	構造式
208	
209	
210	
211	
212	
213	

実施例番号	構造式
202A	
203	
204	
205	
206	
207	

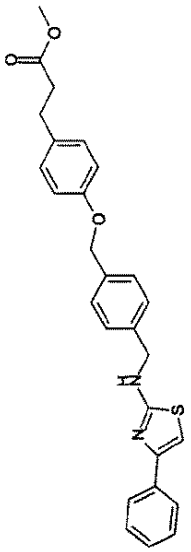
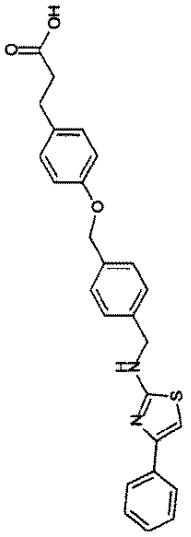
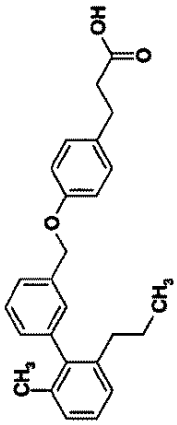
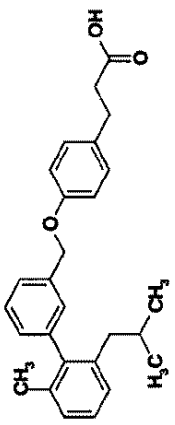
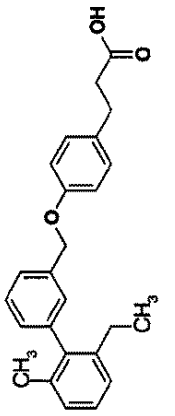
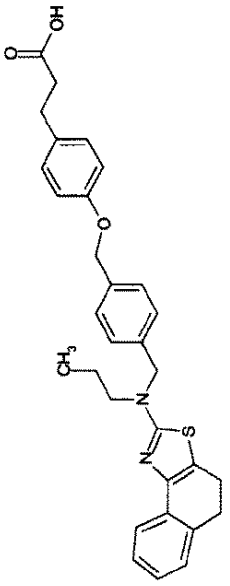
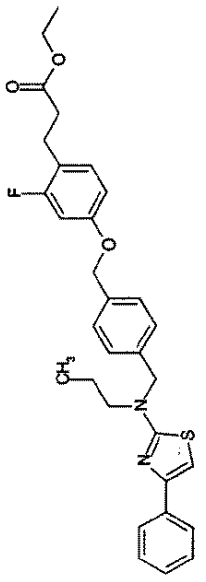
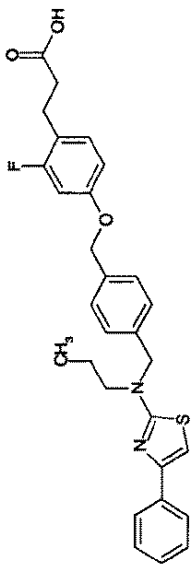
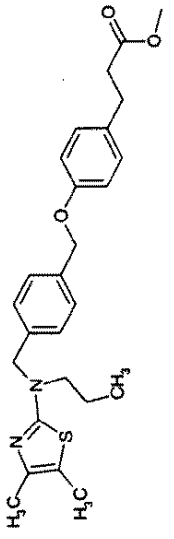
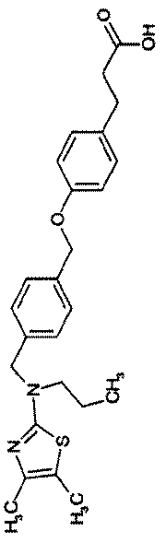
【０３６４】

【表１３】

実施例番号	構造式
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

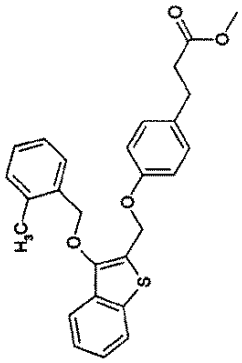
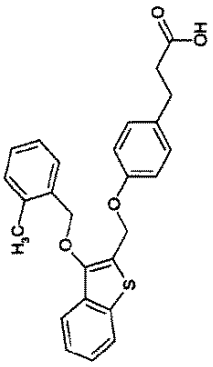
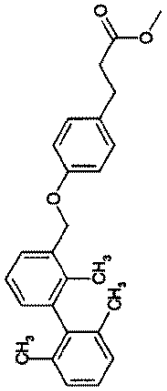
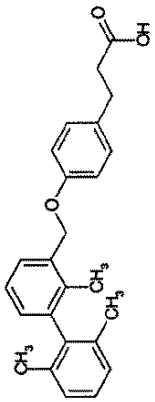
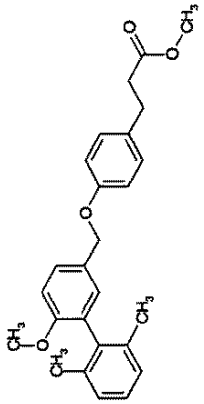
【０３６５】

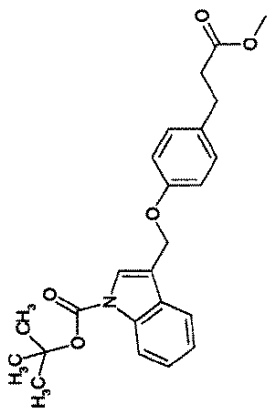
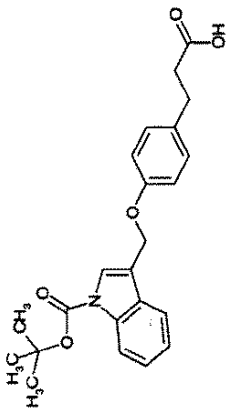
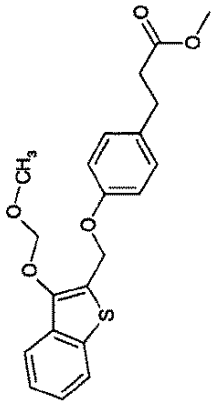
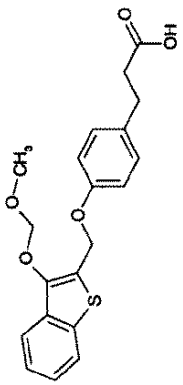
【表１４】

実施例番号	構造式
228	
229	
230	
231	
232	
223	
224	
225	
226	
227	

【０３６６】

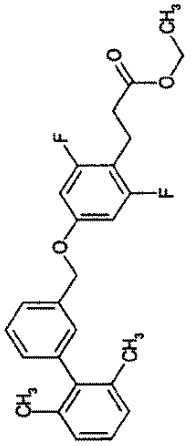
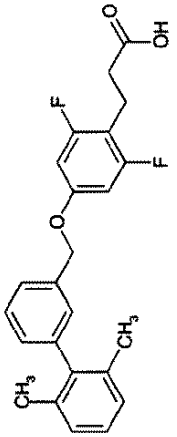
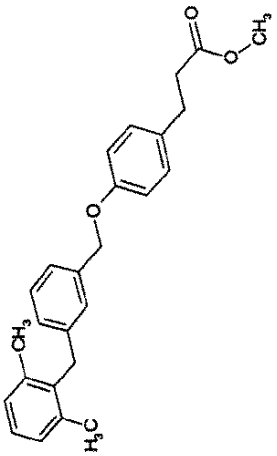
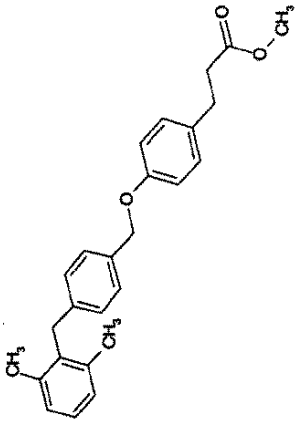
【表１５】

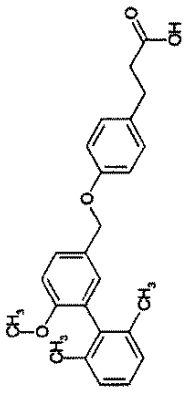
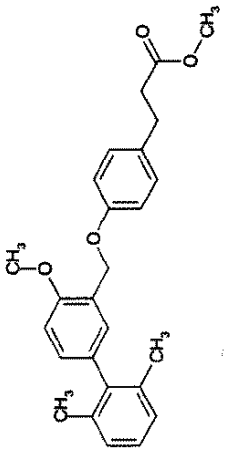
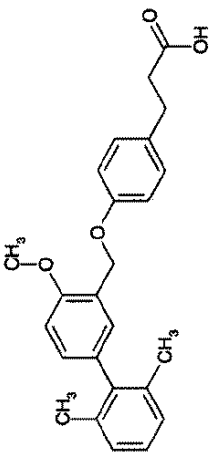
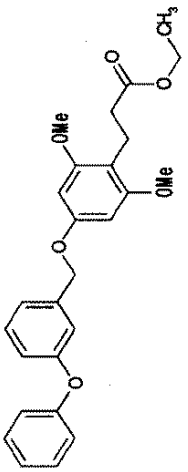
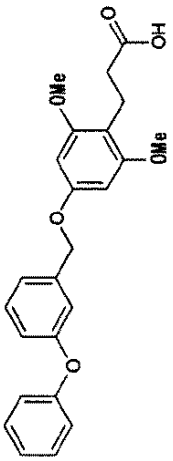
実施例番号	構造式
237	
238	
239	
240	
241	

実施例番号	構造式
233	
234	
235	
236	

【０３６７】

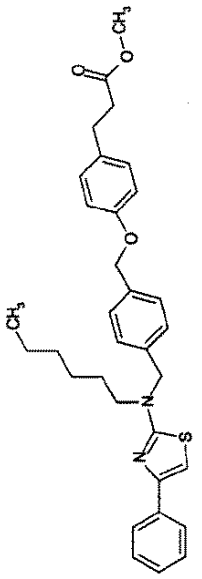
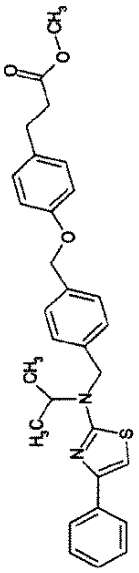
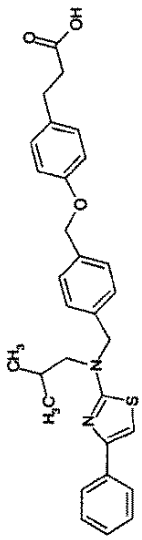
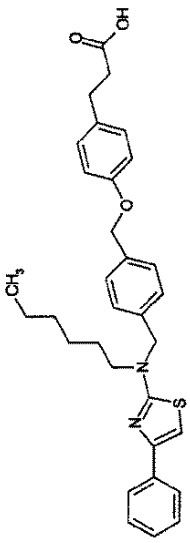
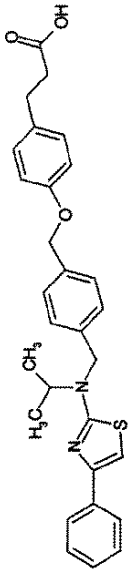
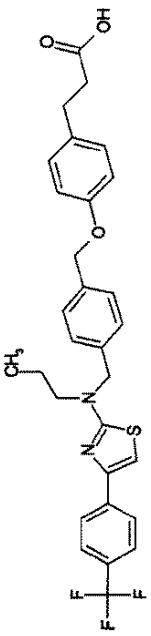
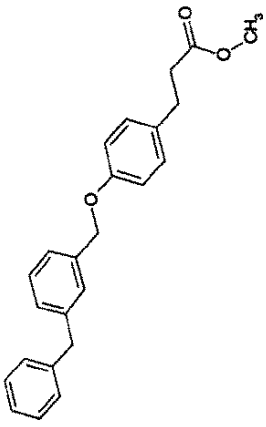
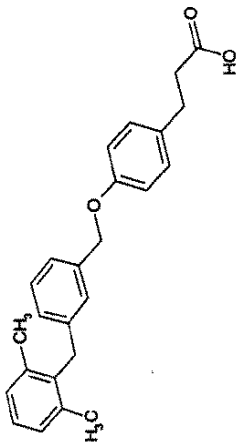
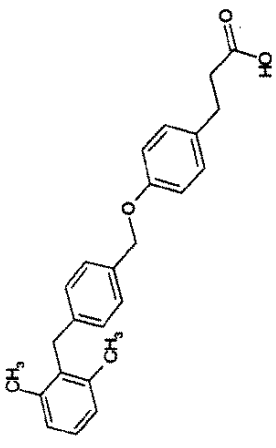
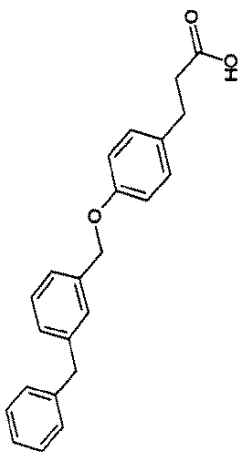
【表１６】

実施例番号	構造式
247	
248	
249	
250	

実施例番号	構造式
242	
243	
244	
245	
246	

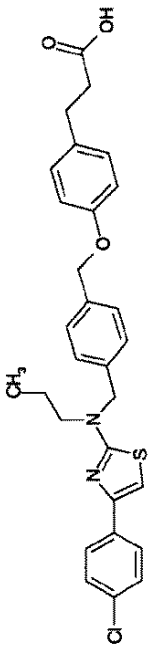
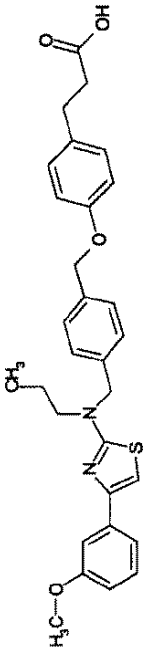
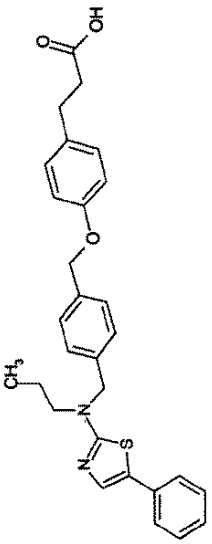
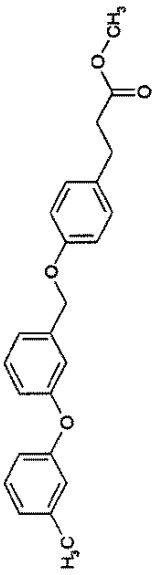
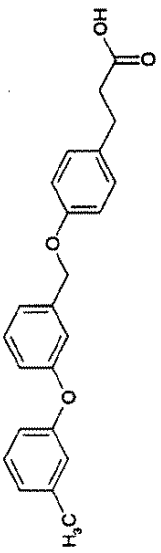
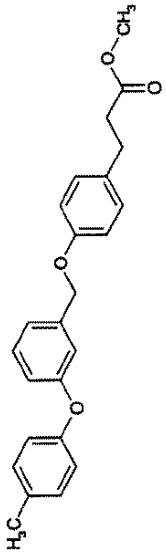
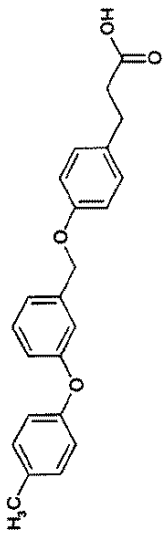
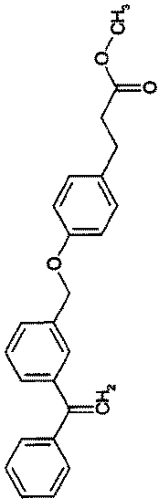
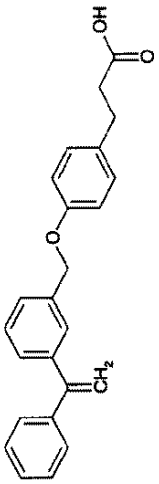
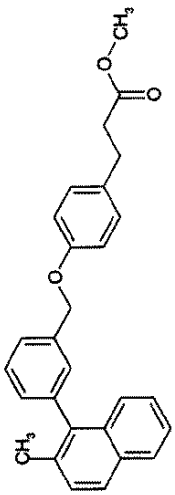
【０３６８】

【表１７】

実施例番号	構造式
255	
256	
257	
258	
259	
260	
251	
252	
253	
254	

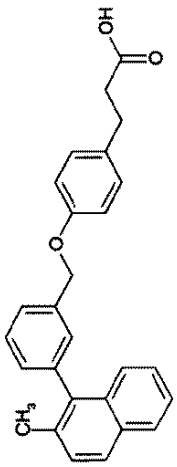
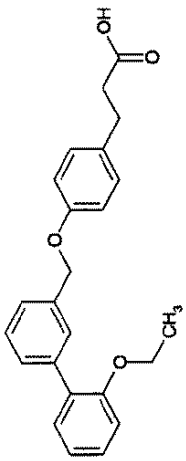
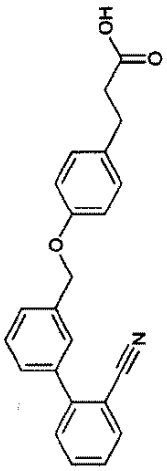
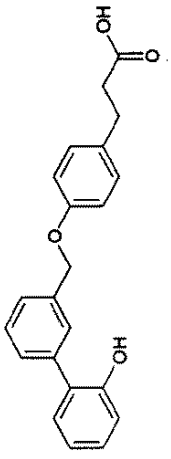
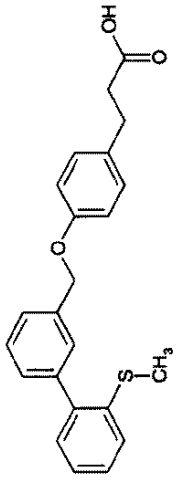
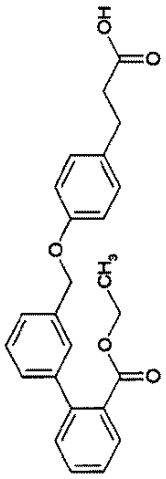
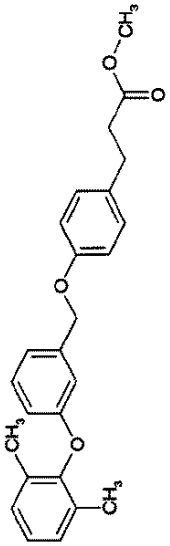
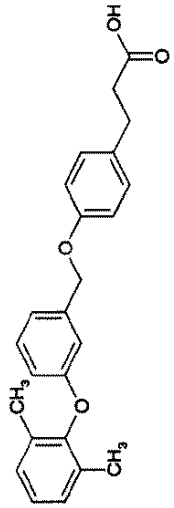
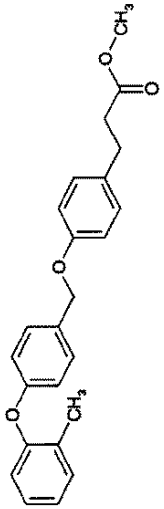
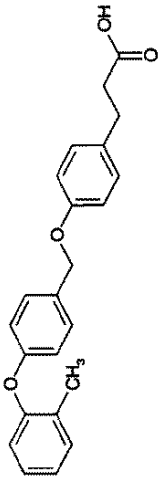
【０３６９】

【表１８】

実施例番号	構造式
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	

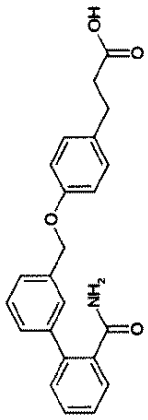
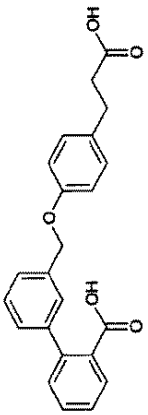
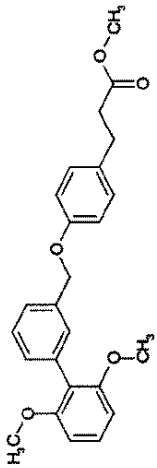
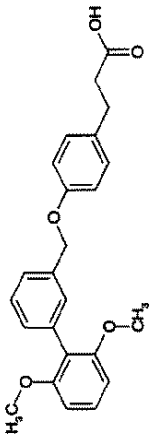
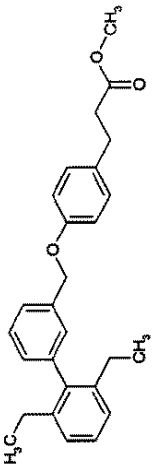
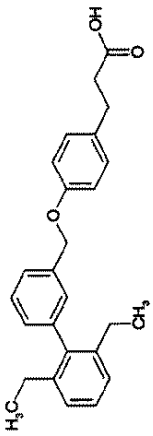
【０３７０】

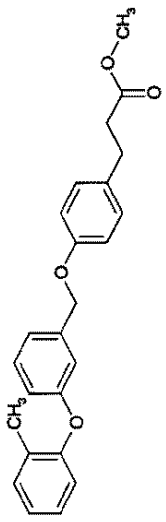
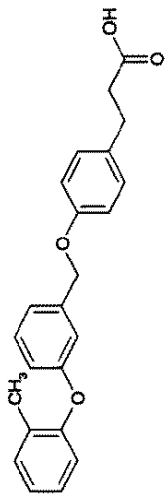
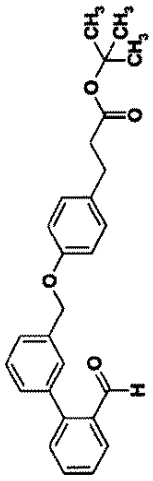
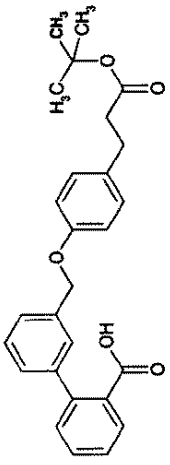
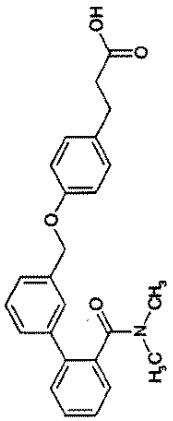
【表１９】

実施例番号	構造式
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

【０３７１】

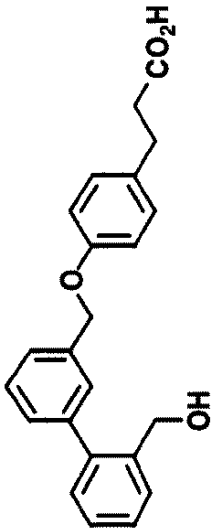
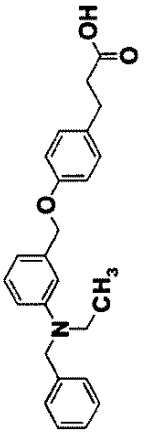
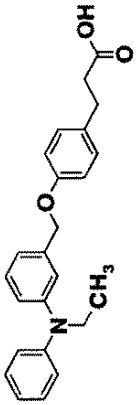
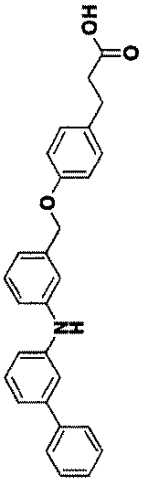
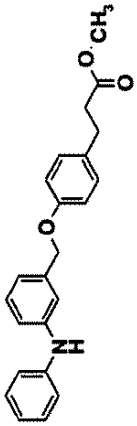
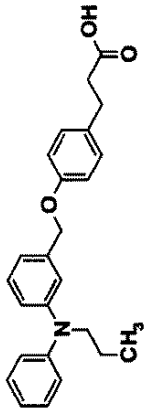
【表２０】

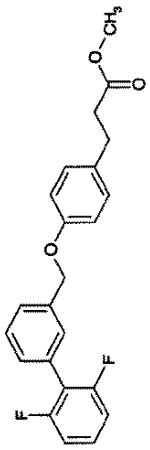
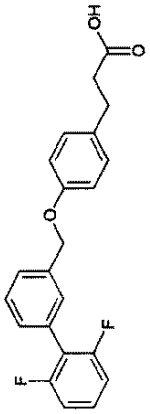
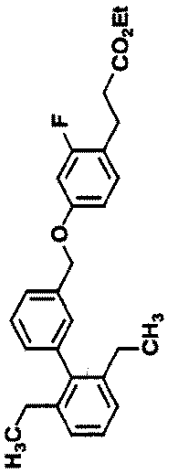
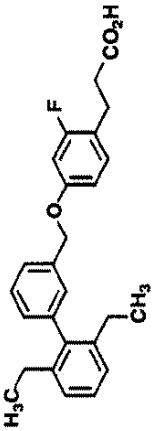
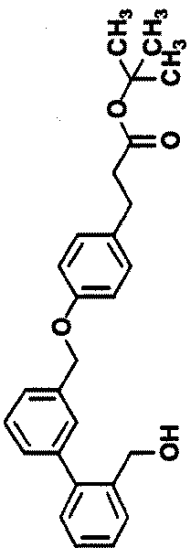
実施例番号	構造式
286	
287	
288	
289	
290	
291	

実施例番号	構造式
281	
282	
283	
284	
285	

【０３７２】

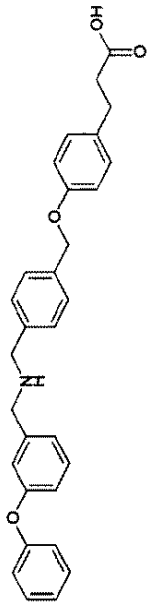
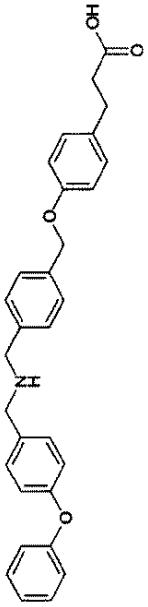
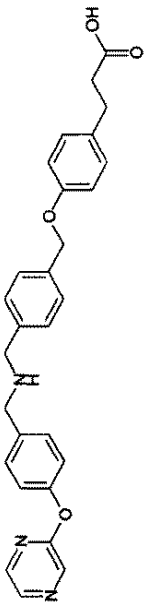
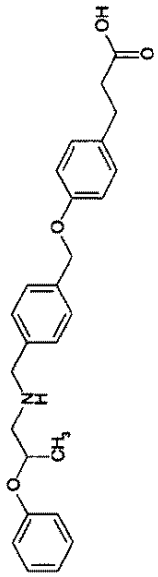
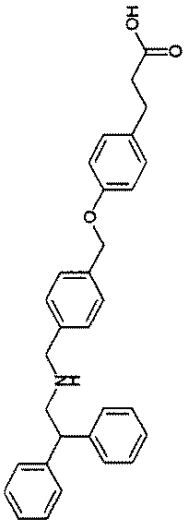
【表２１】

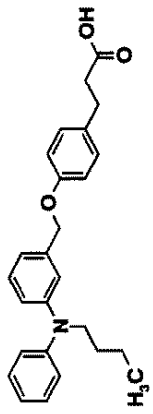
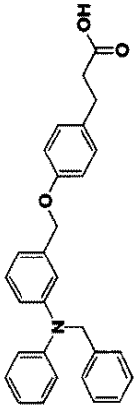
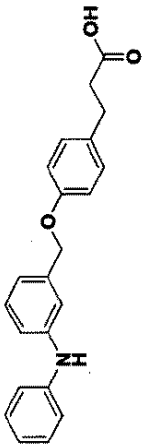
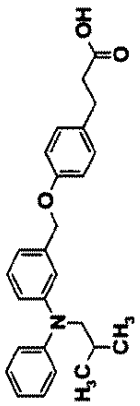
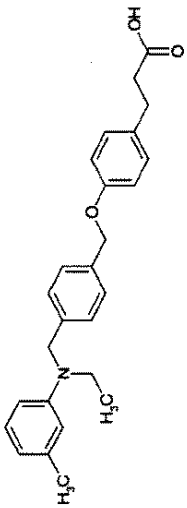
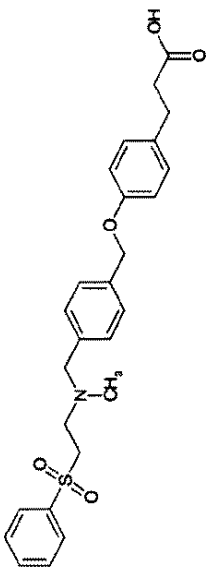
実施例番号	構造式
297	
298	
299	
300	
301	
302	

実施例番号	構造式
292	
293	
294	
295	
296	

【０３７３】

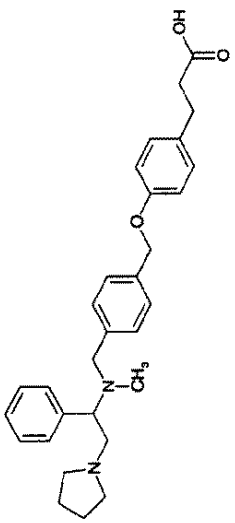
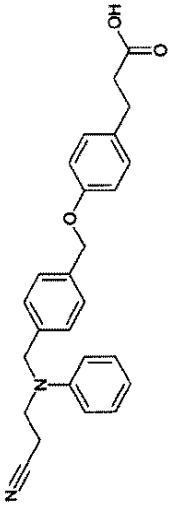
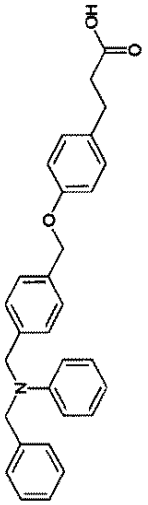
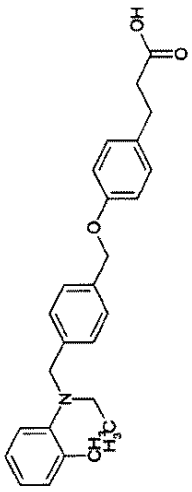
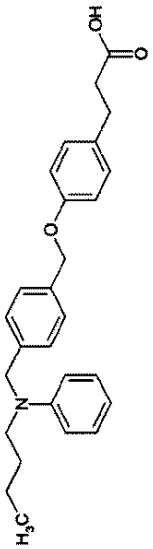
【表２２】

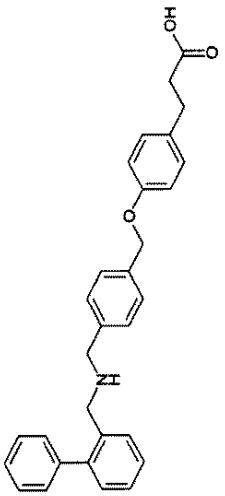
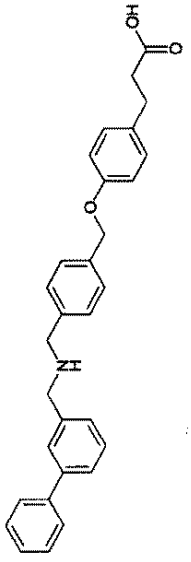
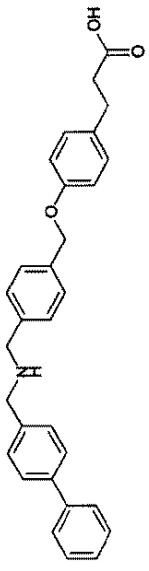
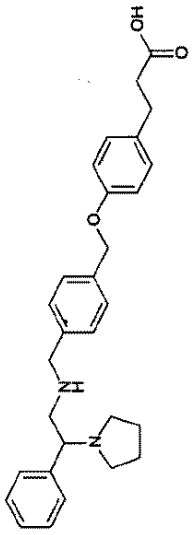
実施例番号	構造式
309	
310	
311	
312	
313	

実施例番号	構造式
303	
304	
305	
306	
307	
308	

【０３７４】

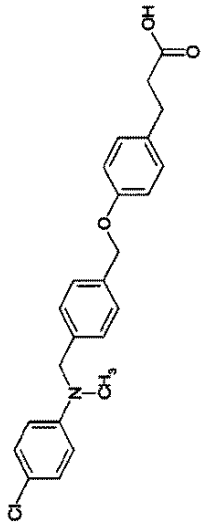
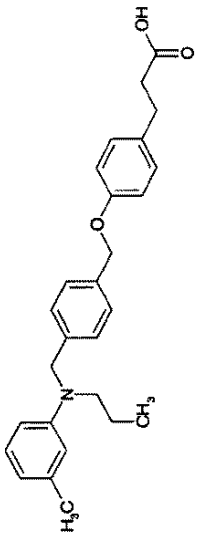
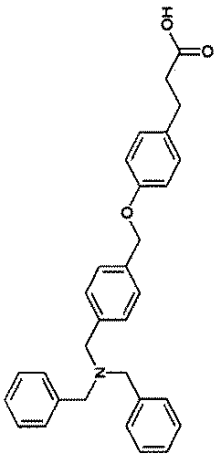
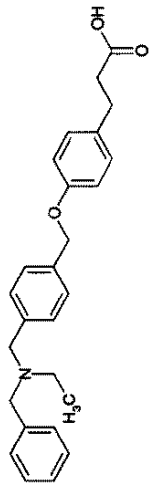
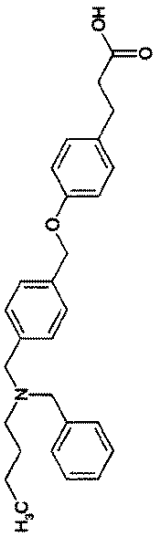
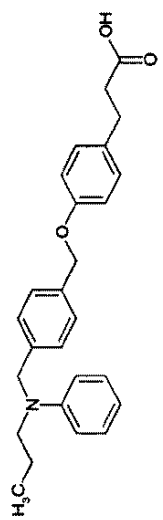
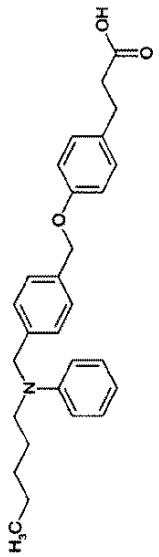
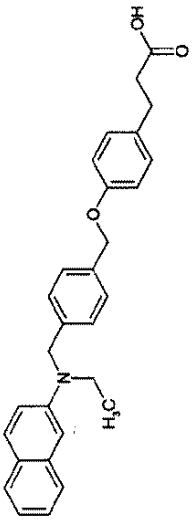
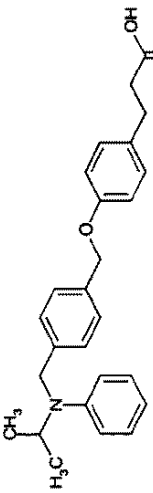
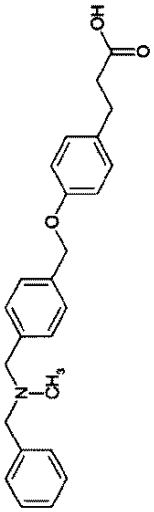
【表２３】

実施例番号	構造式
318	
319	
320	
321	
322	

実施例番号	構造式
314	
315	
316	
317	

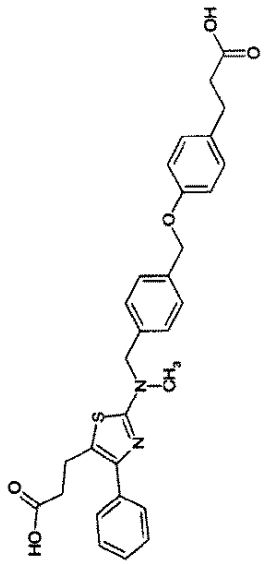
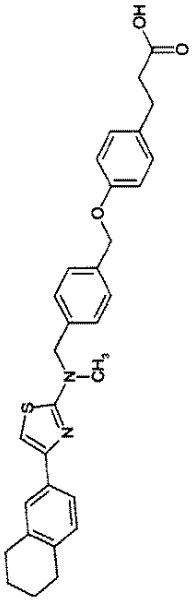
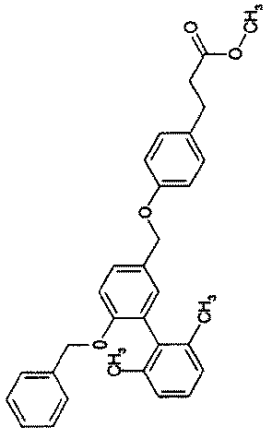
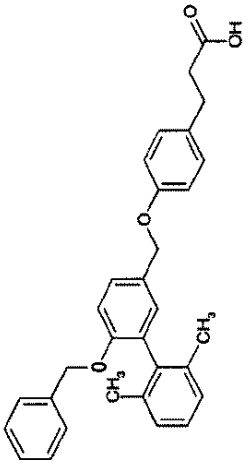
【０３７５】

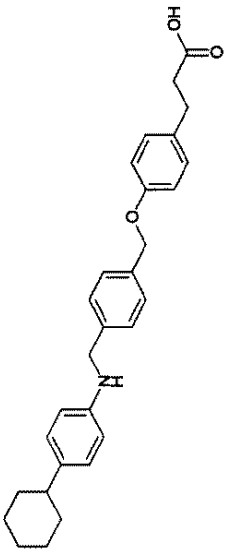
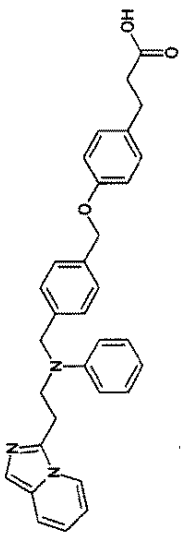
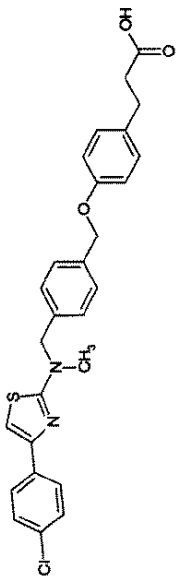
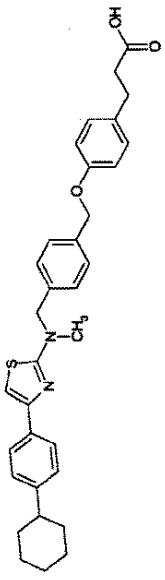
【表２４】

実施例番号	構造式
328	
329	
330	
331	
332	
323	
324	
325	
326	
327	

【０３７６】

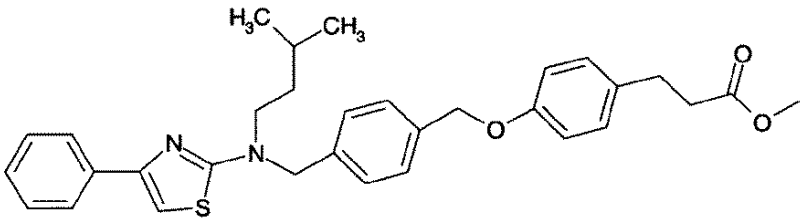
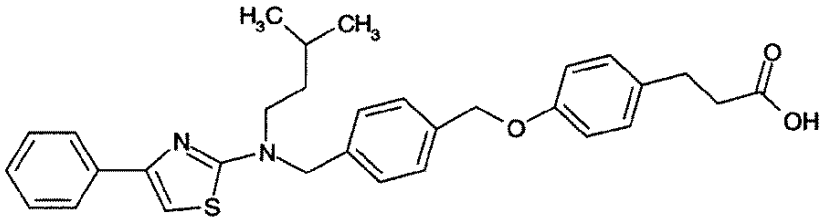
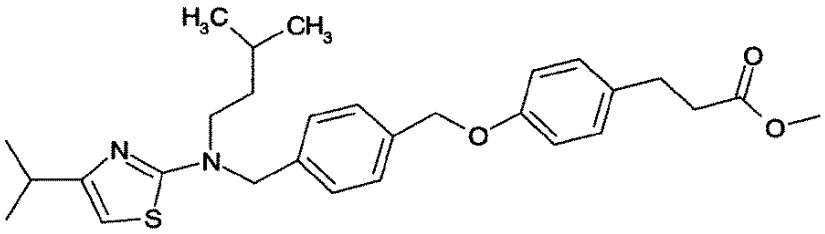
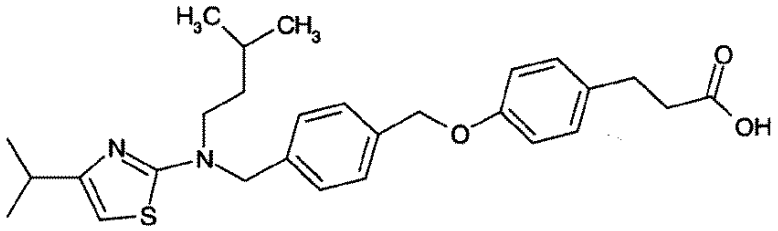
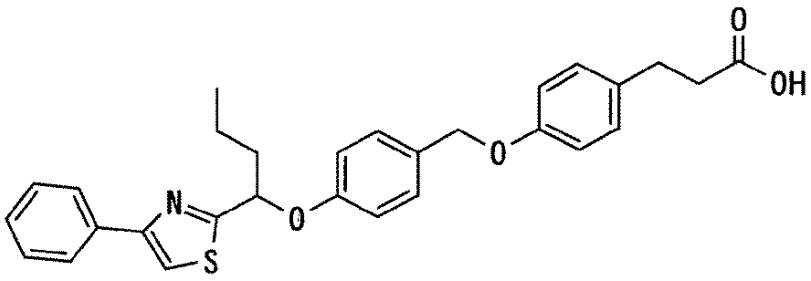
【表２５】

実施例番号	構造式
337	
338	
339	
340	

実施例番号	構造式
333	
334	
335	
336	

【０３７７】

【表２６】

実施例番号	構造式
341	
342	
343	
344	
345	

【産業上の利用可能性】

【０３７８】

本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れたＧＰＲ４０受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

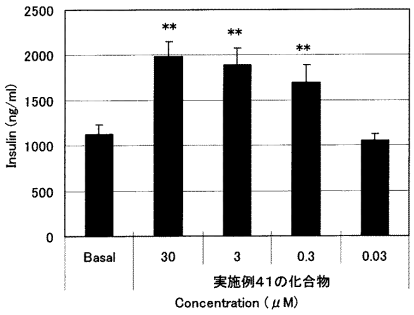
さらに、本発明の化合物またはそのプロドラッグをサロゲートリガンドとして用いることにより、ＧＰＲ４０アゴニストまたはＧＰＲ４０アンタゴニストを効率良くスクリーニングすることができる。

【図面の簡単な説明】

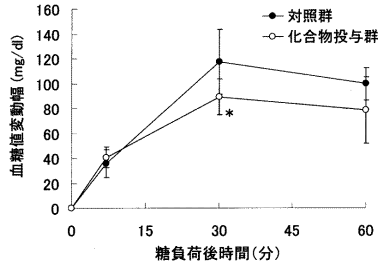
【０３７９】

【図１】実施例４１の化合物によるＭＩＮ６からのインスリン分泌促進作用を調べた結果を示す。横軸のＣｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎは添加した実施例４１化合物の濃度（μＭ）を示す。＊＊，ｐ＜０．０１（Ｓｔｕｄｅｎｔ’ｓ　ｔ　ｔｅｓｔ）。
【図２】本発明化合物のラットに対する血糖低下作用を調べた結果を示す。●は対照群（０．５％　メチルセルロース投与群）を、○は化合物投与群（実施例４１の化合物投与群）を示す。横軸は糖負荷後の時間（分）を示す。縦軸は血糖値変動幅（ｎｇ／ｄｌ）を示す。１群６匹で、値は平均値±標準偏差を示す。
【図３】本発明化合物のラットに対するインスリン分泌作用を調べた結果を示す。●は対照群（０．５％　メチルセルロース投与群）を、○は化合物投与群（実施例４１の化合物投与群）を示す。横軸は糖負荷後の時間（分）を示す。縦軸はインスリン免疫活性変動幅（μＵ／ｍｌ）を示す。１群６匹で、値は平均値±標準偏差を示す。
【配列表フリーテキスト】
【０３８０】
配列番号：１３
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding mGPR40
配列番号：１４
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding mGPR40
配列番号：１５
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding rGPR40
配列番号：１６
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding rGPR40
配列番号：１７
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40
配列番号：１８
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40
配列番号：１９
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40
配列番号：２０
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40
配列番号：２１
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding hamstarGPR40
配列番号：２２
Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding hamstarGPR40

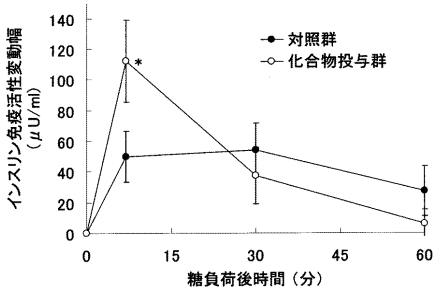
【図１】



【図２】



【図３】



【配列表】

0004594611000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07C 233/75	*(2006.01)*	C07C	233/75	
C07D 209/12	*(2006.01)*	C07D	209/12	
C07D 239/34	*(2006.01)*	C07D	239/34	
C07D 277/20	*(2006.01)*	C07D	277/42	
C07D 277/42	*(2006.01)*	C07D	277/64	
C07D 277/64	*(2006.01)*	C07D	295/12	Z
C07D 295/12	*(2006.01)*	C07D	307/80	
C07D 307/80	*(2006.01)*	C07D	333/54	
C07D 333/54	*(2006.01)*	C07D	333/56	
C07D 333/56	*(2006.01)*	C07D	333/62	
C07D 333/62	*(2006.01)*	C07D	333/78	
C07D 333/78	*(2006.01)*	C07D	471/04	108X
C07D 471/04	*(2006.01)*	A61K	31/192	
A61K 31/192	*(2006.01)*	A61K	31/216	
A61K 31/216	*(2006.01)*	A61K	31/277	
A61K 31/277	*(2006.01)*	A61K	31/343	
A61K 31/343	*(2006.01)*	A61K	31/381	
A61K 31/381	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/404	
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K	31/426	
A61K 31/426	*(2006.01)*	A61K	31/437	
A61K 31/437	*(2006.01)*	A61K	31/4965	
A61K 31/4965	*(2006.01)*	A61P	43/00	105
A61P 43/00	*(2006.01)*	C12Q	1/02	
C12Q 1/02	*(2006.01)*			

微生物の受託番号　FERM BP　7968
微生物の受託番号　FERM BP　8125
微生物の受託番号　FERM BP　8258

(72)発明者　日沼　州司
茨城県つくば市春日１丁目７－９－１４０２
(72)発明者　伊藤　康明
茨城県土浦市桜ヶ丘町３６－１６
(72)発明者　鈴木　伸宏
大阪府箕面市箕面４丁目１６－６１
(72)発明者　原田　征隆
茨城県つくば市東２丁目１４－５－２０１
(72)発明者　安間　常雄
大阪府茨木市高田町２０－５

審査官　佐々木　秀次

(56)参考文献　国際公開第０２／０５３５４７（WO，Ａ１）
国際公開第０３／０７０６８６（WO，Ａ１）
国際公開第０３／０１６２５４（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
ＣＡ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
Ａ６１Ｋ３１／００－３１／８０