

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-39714
(P2017-39714A)

(43) 公開日 平成29年2月23日(2017.2.23)

(51) Int.Cl.

C07D 251/22 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

F 1

C07D 251/22
C07D 401/04
A61K 31/53
A61K 45/00
A61P 25/04

C S P A

テーマコード(参考)

4 C063
4 C084
4 C086

審査請求 未請求 請求項の数 18 O L (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2016-159454 (P2016-159454)

(22) 出願日

平成28年8月16日 (2016.8.16)

(31) 優先権主張番号

特願2015-160284 (P2015-160284)

(32) 優先日

平成27年8月17日 (2015.8.17)

(33) 優先権主張国

日本国 (JP)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74) 代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74) 代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宣

(74) 代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74) 代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74) 代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

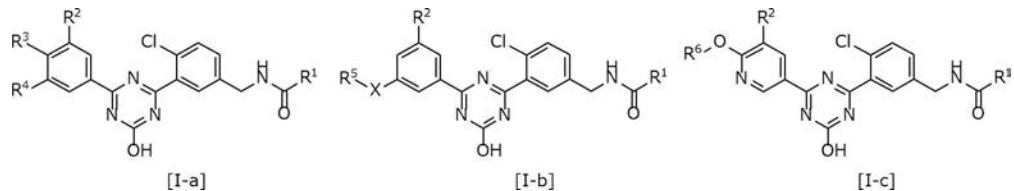
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒドロキシトリアジン化合物及びその医薬用途

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】mPGES-1阻害活性を有し、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、線内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び/又は大腸癌をはじめとする悪性腫瘍の予防又は治療のために有用な化合物を提供する。

【解決手段】式 [I-a]、[I-b] 若しくは [I-c] で表わされるトリアジン化合物、又はその薬学上許容される塩。



10

[R¹ は C₁ - 4 アルキルで又は C₃ - 7 のシクロアルカン置換されたメチル； R² 及び R³ は各々独立に H 等； R⁴ は、イソプロピル等； R⁵ は、 C₁ - 6 アルキル； R⁶ は、 C₁ - 6 アルキル等； X は、 C H₂ 又は O である]

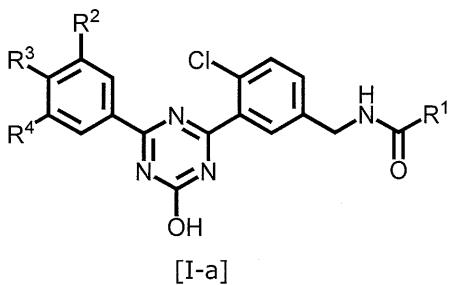
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

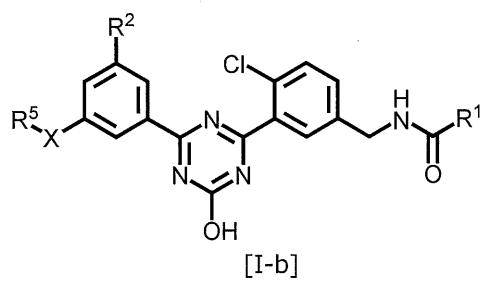
【請求項 1】

式 [I-a]、[I-b] もしくは [I-c] の化合物、又はその薬学上許容される塩：

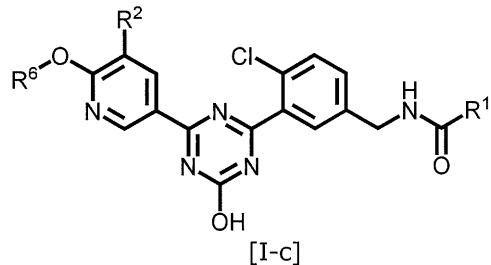
【化 1】



10



20



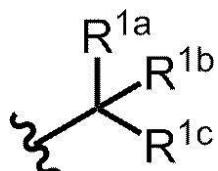
30

〔式中、

 R^1 は、

(1) 式：

【化 2】



〔式中、

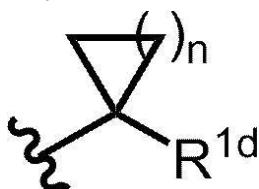
 R^{1a} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、 R^{1b} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル又はトリフルオロメチルであり、 R^{1c} は、

- (a) $C_{1\sim 4}$ アルキル、
- (b) $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、
- (c) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、又は、
- (d) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ $C_{1\sim 4}$ アルキルである。)、又は、

40

(2) 式：

【化3】



(式中、

n は、1、2、3、4又は5であり、
 R^{1d} は、

- (a) フルオロ、
- (b) C_{1-4} アルキル、
- (c) C_{1-4} フルオロアルキル、
- (d) C_{1-4} アルコキシ、又は
- (e) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルである。) であり、

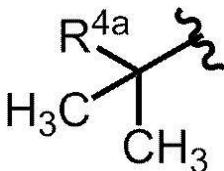
 R^2 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-4} アルキル、又は、
- (4) C_{1-4} アルコキシであり、

 R^4 は、

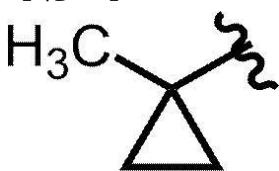
- (1) 式：

【化4】

(式中、 R^{4a} は水素、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシである。) 又は、

- (2) 式：

【化5】



であり、

 R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^6 は、

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{3-5} シクロアルキル、又は
- (3) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルであり、

Xは CH_2 又はOである。]ただし、式 [I-a]において R^2 が C_{1-4} アルキルのとき、 R^3 は水素である。

【請求項2】

式 [I-a]において、

 R^2 及び R^3 が共に水素であり、かつ R^4 が、

- (1) イソプロピルもしくはtert-ブチル、又は、
- (2) 式：

10

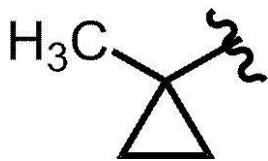
20

30

40

50

【化6】



である、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項3】

式[I-a]において、

R²が水素であり、

R³がクロロであり、かつ

R⁴がイソプロピルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。 10

【請求項4】

式[I-b]において、

Xが0である、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項5】

式[I-c]において、

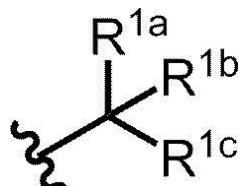
R²が水素であり、かつ

R⁶が1-メチルブチル又はn-ヘキシルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。 20

【請求項6】

R¹が、式：

【化7】



(式中、

R^{1a}が、C₁₋₄アルキルであり、

R^{1b}が、C₁₋₄アルキル又はトリフルオロメチルであり、かつ 30

R^{1c}が、

(b) ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル、又は、

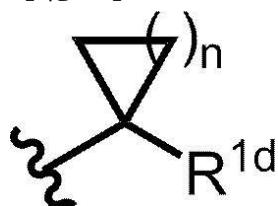
(c) メトキシである。)

である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項7】

R¹が、式：

【化8】



(式中、

nが、3、4又は5であり、かつ

R^{1d}が、

(a) フルオロ、

(c) C₁₋₄フルオロアルキル、

(d) メトキシ、又は

(e) メトキシメチルである。) 40

50

である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

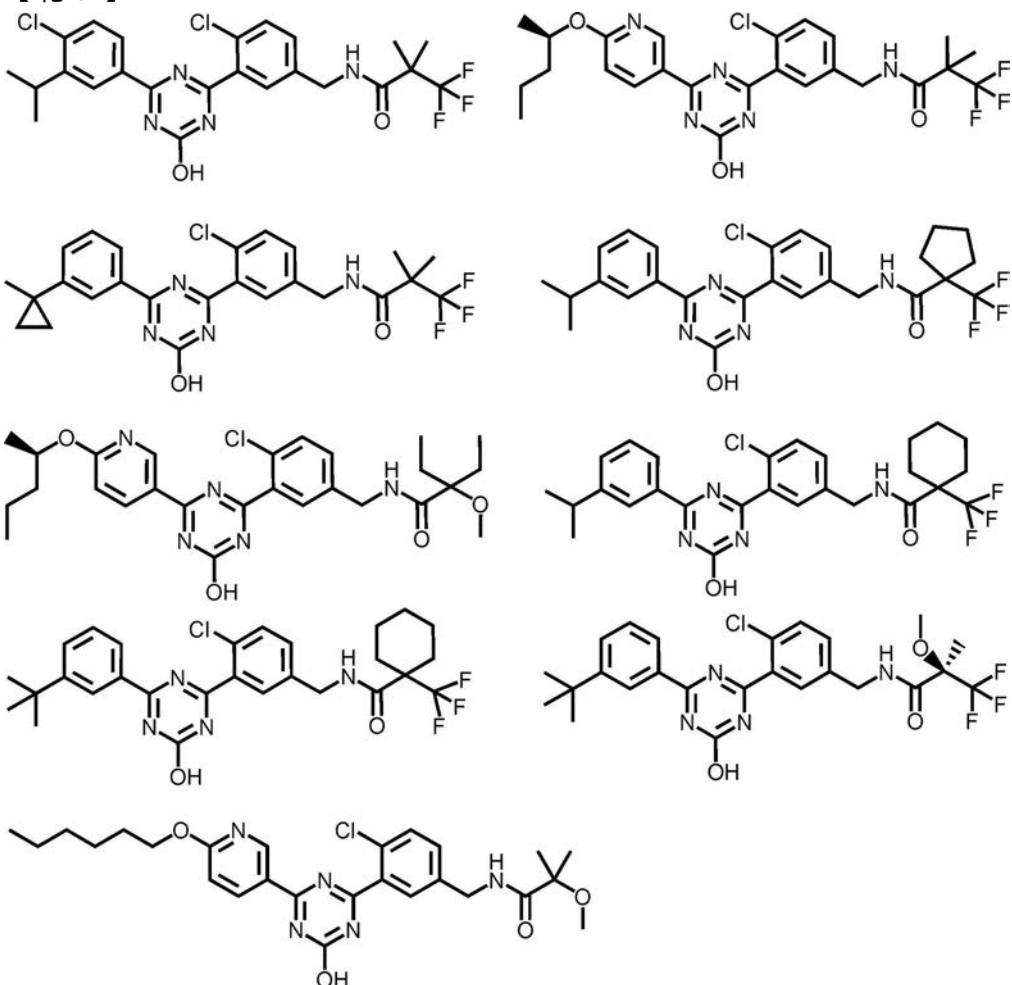
nが、3又は4であり、かつ

R^{1d}が、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである、請求項 7 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

下記式：

【化 9】



から選ばれる化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、及び薬学上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、mP GES-1阻害剤。

【請求項 12】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、緑内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び／又は悪性腫瘍の治療剤又は予防剤。

【請求項 13】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、及び一種類以上の他の緑内障治療剤を組み合わせてなる、緑内障及び／又は高眼圧症の治療剤又は予防剤。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

薬学上有効量の、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩をヒトに投与することを含む、mPGES-1の阻害方法。

【請求項15】

薬学上有効量の、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩をヒトに投与することを含む、疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、縁内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び/又は悪性腫瘍の治療方法又は予防方法。

【請求項16】

薬学上有効量の、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩および一種類以上の他の縁内障治療剤をヒトに投与することを含む、縁内障及び/又は高眼圧症の治療方法又は予防方法。

10

【請求項17】

mPGES-1阻害剤を製造するための請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩の使用。

【請求項18】

疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、縁内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び/又は悪性腫瘍の治療剤又は予防剤を製造するための請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) 阻害活性を有するヒドロキシトリアジン化合物又はその薬学上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等に関する。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) は、炎症、発熱及び疼痛を伴う疾患、例えば、リウマチ、変形性関節炎、頭痛等の治療に汎用されている。NSAIDsは、cyclooxygenase (COX) を阻害してプロスタノイド産生を阻害することにより、抗炎症作用、解熱作用及び鎮痛作用を発揮する。

30

【0003】

COXには、ユビキタスに分布し、恒常的に発現するCOX-1と、さまざまな炎症促進性刺激、例えばinterleukin-1 (IL-1) 等のサイトカインにより発現誘導されるCOX-2の2つのアイソフォームが存在する。COX-1及びCOX-2は、生体膜由来のアラキドン酸をプロスタノイドの前駆体であるprostaglandin H2 (PGH2) へ変換する酵素である。PGH2から各プロスタノイド (prostaglandin E2 (PGE2)、prostaglandin F2 (PGF2)、prostaglandin I2 (PGI2)、prostaglandin D2 (PGD2) 及びthromboxane A2 (TXA2) 等) への変換は、それぞれに特異的なプロスタノイド合成酵素が担っている。これらのプロスタノイドは様々な生理活性、例えば炎症誘発/抑制、血管拡張/収縮、気管支の拡張/収縮、催眠/覚醒及び発熱等を有している。PGE2は生体内に最も多く存在するプロスタグランジンであり、炎症、疼痛、発熱に強く関与することが知られている。このことから、PGE2産生を抑制することがNSAIDsの主な作用機序と考えられている。

40

【0004】

COX-1又はCOX-2の阻害は、その下流のすべてのプロスタノイド産生を抑制する。このことがNSAIDsの副作用の原因であると考えられている。COXを非選択的に阻害するNSAIDsはCOX-1によるPGE2産生も抑制し、PGE2は胃粘膜障害に保護的に働くため、NSAIDsは胃粘液の分泌や胃粘膜血流を抑制し、胃穿孔や出血等のリスクを増大させると考えられている。また、COX-2選択的阻害薬は、血管内皮細胞において血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を有するPGI2の産生を抑制するが、血小板のCOX-1によって産生される血液凝固因子であ

50

るTXA2の産生は抑制しない。そのため、血液凝固系のバランスを崩して心血管障害リスクを増大させると考えられる。

【0005】

microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) は、PGE2生合成の最終段階を触媒する酵素であり、membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolismファミリー (MAPEG family) に属する酵素である。ヒトmPGES-1遺伝子は、1999年にクローニングされ、胎盤、前立腺、精巣及び乳腺において恒常に発現していることが示された（非特許文献1）。その他の臓器においては、さまざまな炎症性刺激により、COX-2と共に役して、ヒトmPGES-1発現が誘導される。例えば、炎症性サイトカインであるIL-1

やTumor Necrosis Factor-α (TNF-α) は、滑膜細胞、骨芽細胞、内皮細胞、眼窩線維芽細胞、歯肉細胞、軟骨細胞、内皮細胞、心筋細胞等のmPGES-1発現を誘導する。例えば、バクテリア内毒素であるLipopolysaccharide (LPS) はマクロファージ、平滑筋等のmPGES-1発現を誘導する。

【0006】

mPGES-1阻害剤は、炎症の局所もしくはmPGES-1が発現している組織においてのみPGE2産生を選択的に抑制し、PGE2以外のプロスタノイド (PGI2、PGD2、PGF2 α 、TXA2等) 産生は抑制しないと考えられる（非特許文献2、3）。そこで、mPGES-1阻害剤はNSAIDsと同等の有効性を有するが、PGE2以外のプロスタノイド産生低下に起因するNSAIDsの副作用を有さない薬剤になると考えられる。

【0007】

また、アラキドン酸カスケードにおいてPGH2より下流の代謝経路の一部を遮断すると、PGH2が遮断された経路以外のプロスタノイドへと変換されること、すなわち、シャント (shunt) が起こることが知られている。LPSで刺激したmPGES-1ノックアウトマウス由来のマクロファージにおけるPGE2産生量は、LPSで刺激した野生型 (WT) マウス由来のマクロファージにおけるPGE2産生量よりも低下するが、LPSで刺激したmPGES-1ノックアウトマウス由来のマクロファージにおけるTXB2、PGI2、PGD2及びPGF2 α 産生量はLPSで刺激したWTマウス由来のマクロファージにおけるそれぞれの産生量よりも増加することが知られている（非特許文献4）。mPGES-1阻害剤は、PGE2産生抑制に伴って他のプロスタノイド産生を増加させることから、NSAIDsとは異なる疾患でも有効性を示すと考えられる。

【0008】

以下、mPGES-1阻害剤の用途について述べる。

(1) 疼痛

mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、急性炎症性疼痛モデルであるLPS刺激による痛覚反応評価における腹腔内PGE2産生量及び単位時間当たりの痛覚反応回数が有意に低下する。したがって、mPGES-1阻害剤は急性炎症性疼痛に対する鎮痛薬になると考えられる（非特許文献3、6）。

(2) リウマチ

スウェーデン人女性のmPGES-1遺伝子において、リウマチ発症リスクと重症度を上昇させるいくつかの一塩基多型が存在する。重症度を増加させる一塩基多型 (Reference SNP ID number : rs23202821) を有するリウマチ患者の滑膜では、変異を有さない患者と比較してmPGES-1発現の増加が免疫組織学的に確認される（非特許文献5）。mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、リウマチの動物モデルであるコラーゲン誘発関節炎モデルにおける関節内への炎症性細胞浸潤、関節の破壊及び四肢の腫脹が顕著に抑制される（非特許文献6）。したがって、mPGES-1阻害剤はリウマチの治療薬になると考えられる。

(3) 変形性関節症

変形性関節炎患者の半月板軟骨細胞ではmPGES-1のmRNA発現が増加している（非特許文献7）。mPGES-1阻害剤は、WTマウスと比較して、モノヨード酢酸を用いた変形性関節症モデルの痛覚反応を軽減させる（特許文献1）。したがって、mPGES-1阻害剤は変形性関節症の治療薬になると考えられる。

10

20

30

40

50

(4) 発熱

mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、LPS刺激による体温上昇が抑制される（非特許文献8）。したがって、mPGES-1阻害剤は解熱薬になると考えられる。

(5) アルツハイマー病

NSAIDsを長期間使用するとアルツハイマー病の発症及び進行を緩和する。mPGES-1ノックアウトマウスの初代培養脳神経細胞では、WTマウスの脳神経細胞と比較して、アミロイドペプチド処置時のPGE2産生が抑制され、神経細胞死が起こらない（非特許文献9）。したがって、mPGES-1阻害剤はアルツハイマー病の治療薬になると考えられる。

(6) 多発性硬化症

多発性硬化症患者のEP4遺伝子において、発症リスクを上昇させるいくつかの一塩基多型が存在する（Reference SNP ID number : rs9292777、rs4613763、rs1044063、rs6896969）。多発性硬化症患者脳室周囲の脱髓領域に存在するマクロファージでは、mPGES-1タンパクの発現が確認される。mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルマウスの脊髄中PGE2産生が抑制され、麻痺の進行が抑制される（非特許文献10）。したがって、mPGES-1阻害剤は多発性硬化症の治療薬になると考えられる。

(7) 動脈硬化

mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、アテローム性動脈硬化症モデルである高脂肪餌負荷低密度リポタンパク質受容体欠損マウスの血管内皮細胞からのPGE2産生が低下し、アテローム形成が遅延する。血管内皮細胞からは、血小板機能抑制作用が知られるPGI2の産生が増加する（非特許文献11）。したがって、mPGES-1阻害剤は動脈硬化の予防又は治療薬になると考えらえる。

(8) 緑内障、高眼圧症

緑内障とは視神経と視野に特徴的变化を生じる疾患であり、この視神経障害は通常、眼圧を十分に下降させることにより改善もしくは抑制しうる。緑内障は開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障に分類することができる。

mPGES-1遺伝子は、ヒト結膜において恒常的に高発現している（GEO accession No : GSE2513（Gene Expression Omnibus : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>））。緑内障患者の網膜では、健常人と比較してmPGES-1の発現が増加している。緑内障モデルである高眼圧イヌ及び高眼圧マウスの網膜では、正常動物と比較してmPGES-1の発現が増加している（GEO accession No : ヒトGSE2378、イヌGSE21879、マウスGSE3554）。

健常人にPGE2を点眼すると、点眼後2時間にわたって血管拡張とともに眼圧の上昇が認められる（非特許文献12）。PGE2をウサギ結膜下に投与すると、毛様体の腫脹及び房水産生の増加により眼圧が上昇する（非特許文献13）。mPGES-1阻害時に増加しうるプロスタグランジンであるPGF2やPGD2はウサギの眼圧を低下させる（非特許文献14）。PGF2製剤は眼房水排出を促進し、眼圧を低下させる緑内障治療薬として使用されている。PGI2はウサギ眼圧に対して明確な作用を示さない。すなわち、mPGES-1阻害によるPGE2低下が房水産生を抑制するため、及び／又はシャントによるPGD2やPGF2の増加は房水流出を促進するために、眼圧は低下すると考えられる。さらに、mPGES-1阻害剤を正常眼圧のカニクリザルに点眼投与すると、眼圧が有意に低下する（特許文献2）。

また、PGE2は網膜からの血管内皮細胞成長因子（VEGF）の発現を亢進させる（非特許文献15）。網膜において産生されたVEGFが前眼部へ移行することで虹彩における血管新生が生じ、隅角を閉塞することで眼圧が上昇する血管新生緑内障を生じるため、mPGES-1阻害剤は血管新生緑内障に対しても改善・予防的效果を示すと考えられる。さらに、PGE2産生が阻害されることによる抗炎症作用が考えられるため、既存のプロスタグランジン製剤（ラタノプロスト等）では慎重投与とされる、眼内炎症を有する患者にも適応可能と考えられる。したがって、mPGES-1阻害剤は様々な背景疾患を有する緑内障にも有効な治療薬になると考えられる。

(9) 虚血性網膜疾患

糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症等の虚血性網膜疾患にはVEGFの過剰な

10

20

30

40

50

分泌が中心的な役割を果たしている。PGE2はVEGFの発現を亢進させることから（非特許文献15）、mPGES-1阻害剤がこれらの病態を改善すると考えられる。

(10) 全身性強皮症

全身性強皮症患者の皮膚では、健常人と比較してmPGES-1の発現が増加している。同様に、全身性強皮症モデルであるブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの皮膚では、正常マウスの皮膚と比較してmPGES-1の発現が増加している。mPGES-1ノックアウトマウスは、WTマウスと比較して、ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの病変部の皮膚におけるマクロファージの集積が低下し、表皮の肥厚、細胞外基質の沈着及び膠原纖維量の増加が軽減した（非特許文献16）。したがって、mPGES-1阻害剤は全身性強皮症の治療薬になると考えられる。

10

(11) 悪性腫瘍

mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、大腸癌の動物モデルであるazoxymethane誘発大腸癌モデルマウスにおけるポリープ数及びサイズが著しく抑制された。mPGES-1ノックアウトマウスでは、WTマウスと比較して、大腸腫瘍組織におけるPGE2の産生が低下し、癌細胞の接着を阻害するPGI2やperoxisome proliferator-activated receptor

(PPAR γ)を介して細胞死を誘導するPGD2の産生量が増加した。mPGES-1ノックアウトマウスの脾臓に大腸癌又は肺癌細胞を移植したところ、WTマウスと比較して、移植後の脾臓腫瘍重量と肝臓への転移率の低下が認められた。mPGES-1ノックアウトマウスの骨髄由来マクロファージとのin vitro共培養系において肺癌細胞の増殖がWTマウスの骨髄由来マクロファージとの共培養系と比較して低下しており、宿主マクロファージ由来のPGE2が癌細胞の増殖に関与することが示された（非特許文献17）。したがって、mPGES-1阻害剤は大腸癌をはじめとする癌の増殖及び転移を抑制する抗癌薬となると考えられる。

20

(12) PGE2産生抑制が有効性を示す疾患

NSAIDsが有効性を示す炎症性症状及び/又はその状態と関連する痛みとして、例えば、関節炎、痛風、腎結石、尿路結石、頭痛、月経痛、歯痛、腰痛症、筋肉痛、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、顎関節症、及び手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛みが挙げられる。その他に、眼の急性及び慢性の非細菌性炎症が挙げられ、例えば、ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎及び内眼部手術における術後の炎症・眼痛が挙げられる。

NSAIDsが有効性を発揮する主な機序は、炎症促進性物質であるPGE2の産生抑制によると考えられている。mPGES-1阻害剤もPGE2の産生抑制作用を有することから、これらの疾患の治療薬になると考えられる。

30

【0009】

mPGES-1阻害剤は、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、緑内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸癌をはじめとする悪性腫瘍及び/又はPGE2産生抑制が有効性を示す疾患の予防又は治療に有益であると考えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2012/161965号

40

【特許文献2】国際公開第2015/125842号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 22 1999, Vol.96, No.13, pages 7220-7225.

【非特許文献2】SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. Pharmacol Rev. Sep 2007, Vol.59, No.3, pages 207-224.

【非特許文献3】KAMEI, D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation i

50

n mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1. *J Biol Chem.* Aug 6 2004, Vol.279, No.32, pages 33684-33695.

【非特許文献4】TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. *J Biol Chem.* Apr 29 2005, Vol.280, No.17, pages 16579-16585.

【非特許文献5】KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet.* Aug 2011, Vol.19, No.8, pages 908-914.

【非特許文献6】TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jul 22 2003, Vol.100, No.15, pages 9044-9049.

【非特許文献7】SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010, Vol.11, pages 19.

【非特許文献8】ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci.* Nov 2003, Vol.6, No.11, pages 1137-1138.

【非特許文献9】KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. *Biochem Biophys Res Commun.* Aug 3 2012, Vol.424, No.3, pages 409-413.

【非特許文献10】KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 22 2009, Vol.106, No.51, pages 21807-21812.

【非特許文献11】WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 26 2006, Vol.103, No.39, pages 14507-14512.

【非特許文献12】FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol.* Spring 1988, Vol.4, No.1, pages 13-18.

【非特許文献13】NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* Apr 1992, Vol.96, No.4, pages 455-461.

【非特許文献14】GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* Jun 1988, Vol.72, No.6, pages 461-464.

【非特許文献15】YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2009, Vol.50, No.11, pages 5479-5486.

【非特許文献16】MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2011, Vol.13, No.1, pages R6.

【非特許文献17】SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis. *Oncogene.* Jun 14 2012, Vol.31, No.24, pages 2943-2952.

【発明の概要】

【0012】

本発明は、mPGES-1阻害活性を有するヒドロキシトリアシン化合物又はその薬学上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等を提供することを目的とする。対象とする疾患として、例えば、疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、縫内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸癌をはじめとする悪性腫瘍及びPGE2産生抑制が有効性を示す疾患が挙げられる。

【0013】

10

20

30

40

50

本発明者らは、下記式 [I-a]、[I-b] 又は [I-c] で表されるmPGES-1阻害活性を有するヒドロキシトリアジン化合物を見出し、本発明を完成させた。

【0014】

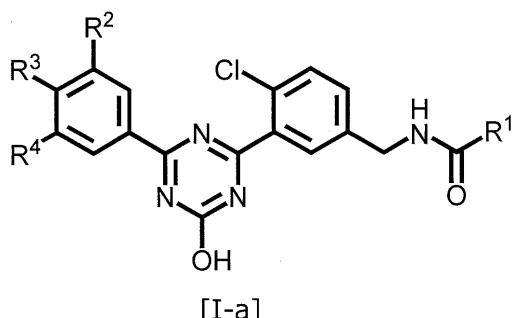
すなわち、本発明は、以下のとおりである。

[1]

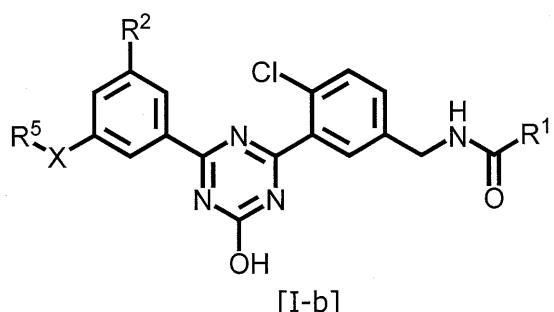
式 [I-a]、[I-b] もしくは [I-c] の化合物、又はその薬学上許容される塩：

【0015】

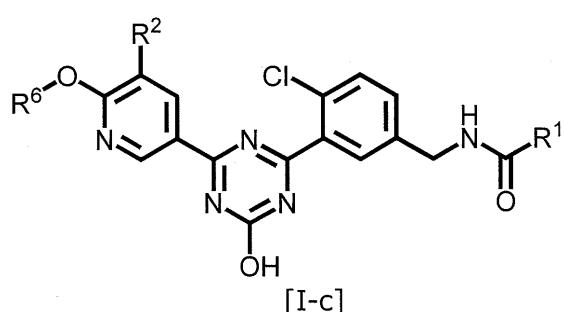
【化1】



10



20



30

【0016】

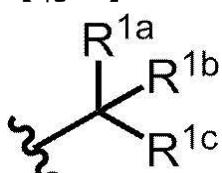
[式中、

R¹ は、

(1) 式：

【0017】

【化2】



40

【0018】

(式中、

R¹a は、C_{1~4}アルキルであり、

R¹b は、C_{1~4}アルキル又はトリフルオロメチルであり、

R¹c は、

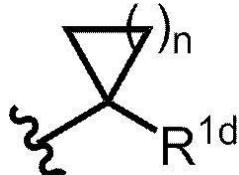
50

- (a) C_{1-4} アルキル、
 (b) C_{1-4} フルオロアルキル、
 (c) C_{1-4} アルコキシ、又は、
 (d) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルである。)、又は、

(2) 式 :

【0 0 1 9】

【化3】



【0 0 2 0】

(式中、

- n は、1、2、3、4又は5であり、
 R^{1d} は、
 (a) フルオロ、
 (b) C_{1-4} アルキル、
 (c) C_{1-4} フルオロアルキル、
 (d) C_{1-4} アルコキシ、又は
 (e) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルである。)であり、

R^2 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^3 は、

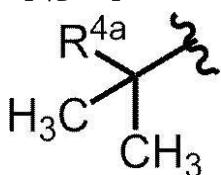
- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) C_{1-4} アルキル、又は、
 (4) C_{1-4} アルコキシであり、

R^4 は、

(1) 式 :

【0 0 2 1】

【化4】



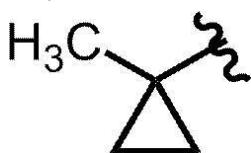
【0 0 2 2】

(式中、 R^{4a} は水素、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシである。)又は、

(2) 式 :

【0 0 2 3】

【化5】



【0 0 2 4】

であり、

R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり、
 R^6 は、

- (1) C_{1-6} アルキル、

10

20

30

40

50

(2) $C_{3\text{--}5}$ シクロアルキル、又は
 (3) $C_{1\text{--}4}$ アルコキシ $C_{1\text{--}4}$ アルキルであり、
 Xは CH_2 又は O(酸素)である。]

ただし、式 [I-a]において R^2 が $C_{1\text{--}4}$ アルキルのとき、 R^3 は水素である。

【0 0 2 5】

[2]

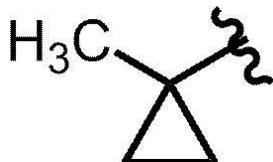
式 [I-a]において、
 R^2 及び R^3 が共に水素であり、かつ
 R^4 が、

(1) イソプロピルもしくは tert-ブチル、又は、

(2) 式：

【0 0 2 6】

【化 6】



【0 0 2 7】

である、[1]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【0 0 2 8】

[3]

式 [I-a]において、
 R^2 が水素であり、
 R^3 がクロロであり、かつ
 R^4 がイソプロピルである、[1]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【0 0 2 9】

[4]

式 [I-b]において、
XがO(酸素)である、[1]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【0 0 3 0】

[5]

式 [I-c]において、
 R^2 が水素であり、かつ
 R^6 が 1-メチルブチル又は n-ヘキシルである、[1]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

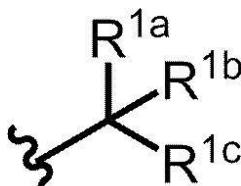
【0 0 3 1】

[6]

R^1 が、式：

【0 0 3 2】

【化 7】



【0 0 3 3】

(式中、

R^{1a} が、 $C_{1\text{--}4}$ アルキルであり、
 R^{1b} が、 $C_{1\text{--}4}$ アルキル又はトリフルオロメチルであり、かつ

10

20

30

40

50

R^{1c} が、

- (b) ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル、又は、
- (c) メトキシである。)

である、[1]から[5]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

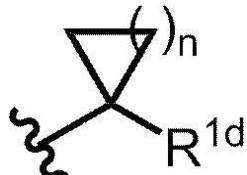
【0034】

[7]

R^1 が、式：

【0035】

【化8】



10

【0036】

(式中、

n が、3、4又は5であり、かつ

R^{1d} が、

- (a) フルオロ、
- (c) C_{1-4} フルオロアルキル、
- (d) メトキシ、又は
- (e) メトキシメチルである。)

20

である、[1]から[5]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【0037】

[8]

n が、3又は4であり、かつ

R^{1d} が、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである、[7]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【0038】

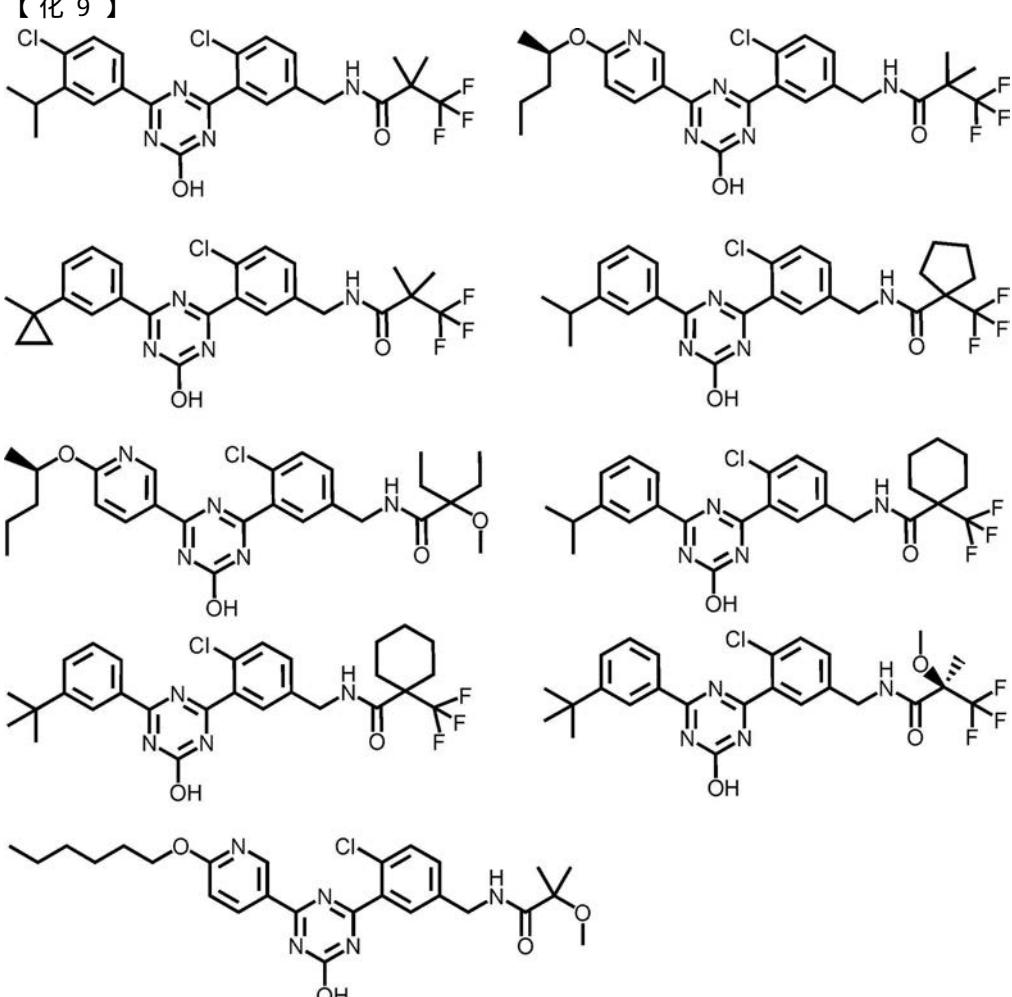
[9]

下記式：

【0039】

30

【化9】



10

20

【0040】

から選ばれる化合物またはその薬学上許容される塩。

【0041】

[10]

[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、及び薬学上許容される担体を含む、医薬組成物。

【0042】

[11]

[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、mPGE_{S-1}阻害剤。

【0043】

[12]

[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、緑内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び/又は悪性腫瘍の治療剤又は予防剤。

【0044】

[13]

[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、及び一種類以上の他の緑内障治療剤を組み合わせてなる、緑内障及び/又は高眼圧症の治療剤又は予防剤。

【0045】

[14]

薬学上有効量の、[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容され

40

50

る塩をヒトに投与することを含む、mPGES-1の阻害方法。

【0046】

[15]

薬学上有効量の、[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩をヒトに投与することを含む、疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、縁内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び／又は悪性腫瘍の治療方法又は予防方法。

【0047】

[16]

薬学上有効量の、[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩および一種類以上の他の縁内障治療剤をヒトに投与することを含む、縁内障及び／又は高眼圧症の治療方法又は予防方法。 10

【0048】

[17]

mPGES-1阻害剤を製造するための[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩の使用。

【0049】

[18]

疼痛、リウマチ、発熱、変形性関節症、動脈硬化、アルツハイマー病、多発性硬化症、縁内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症及び／又は悪性腫瘍の治療剤又は予防剤を製造するための[1]から[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩の使用。 20

【発明を実施するための形態】

【0050】

本発明において使用する用語の定義は以下のとおりである。

【0051】

「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードである。

【0052】

「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数1から4個を有する直鎖又は分枝鎖状のアルキルを意味する。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-ブチル等が挙げられる。 30

好みしい「C₁₋₄アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルである。

【0053】

「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1から6個を有する直鎖又は分枝鎖状のアルキルを意味する。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、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好みしくは、メチル、エチル、プロピル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1-メチルブチル、2,2-ジメチルブチルである。 40

【0054】

「C₁₋₄アルコキシ」とは、アルキル部分が上記定義の「C₁₋₄アルキル」であるアルコキシを意味する。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、tert-ブトキシ等が挙げられる。好みしくは、メトキシである。

【0055】

「C₁₋₄フルオロアルキル」とは、フッ素で1から3個置換された、炭素数1から4個を有する直鎖又は分枝鎖状のアルキルを意味する。例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル等が挙げられる。好みしくは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

である。

【0056】

「 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ $C_{1\sim 4}$ アルキル」とは、上記定義の「 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ」で置換された上記定義の「 $C_{1\sim 4}$ アルキル」を意味する。例えば、メトキシメチル、4-メトキシブチル、3-エトキシプロピル、2-プロポキシエチル等が挙げられる。好ましくは、4-メトキシブチル、3-エトキシプロピル、2-プロポキシエチルである。

【0057】

「 $C_{3\sim 5}$ シクロアルキル」とは、3から5員の、単環のシクロアルキルを意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルが挙げられる。好ましくは、シクロブチルである。

10

【0058】

式 [I-a]、[I-b] 及び [I-c] の化合物のうち、好ましい態様は式 [I-c] の化合物である。

【0059】

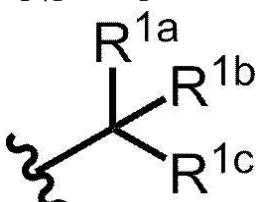
より好ましい態様のひとつは、式 [I-c] の化合物において、

R^1 は、

(1) 式 :

【0060】

【化10】



20

【0061】

(式中、

R^{1a} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、

R^{1b} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル又はトリフルオロメチルであり、

R^{1c} は、

(b) $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、

(c) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、又は、

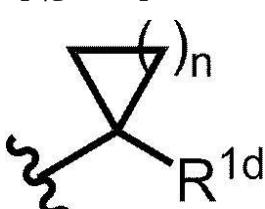
(d) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ $C_{1\sim 4}$ アルキルである。)、又は、

30

(2) 式 :

【0062】

【化11】



40

【0063】

(式中、

nは、1、2、3、4又は5であり、

R^{1d} は、

(a) フルオロ、

(b) $C_{1\sim 4}$ アルキル、

(c) $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、

(d) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、又は

50

(e) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルである。)であり、
 R^2 は、水素であり、
 R^6 は、

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{3-5} シクロアルキル、又は
- (3) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルである化合物である。

【0064】

式 [I-a]、[I-b] 又は [I-c] の化合物(以下、本発明化合物ともいう)の薬学上許容される塩とは、本発明化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。
10

様々な形態の薬学上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている。

- (a) Bergeら、J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977)、
- (b) Stahlら、「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、
- (c) Paulekuhnら、J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007)

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リソゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、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。
20

さらに、有機酸との塩として、例えば、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファ-10-スルホン酸、炭酸、エデト酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、グルコヘプトン酸、グルクロン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシリルレスルシン酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシ-ナフト工酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸、ラクトビオン酸、マンデル酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス(サリチル酸)、ガラクタル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフト工酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオニ酸、ポリガラクトロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、タンニン酸、テオクル酸、チオシアニ酸、またはウンデカン酸等との塩が挙げられる。
30

無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、無機塩基との塩として、例えばアルミニウム、バリウム、ビスマス、リチウム、または亜鉛との塩が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、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、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。
40

さらに、有機塩基との塩として、例えば、アレコリン、ベタイン、クレミゾール、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、または、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンとの塩も挙げられる。

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

上記の塩のうち、好ましくは塩酸、硫酸又はp-トルエンスルホン酸との塩である。

公知の方法に従って、本発明化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、又はアミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

【0065】

10

20

30

40

50

本発明化合物又はその薬学上許容される塩は溶媒和物として存在することもある。「溶媒和物」とは、本発明化合物又はその薬学上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、薬学上許容される溶媒和物が好ましい。例えば、本発明化合物又はその薬学上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。具体的には、本発明化合物の半水和物、1水和物、2水和物又は1エタノール和物、或いは本発明化合物のナトリウム塩の1水和物又は2塩酸塩の2/3エタノール和物等が挙げられる。

公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

【0066】

また、本発明化合物は、同位元素（例えば、²H, ³H, ¹⁴C, ³⁵S等）で標識されていてよい。

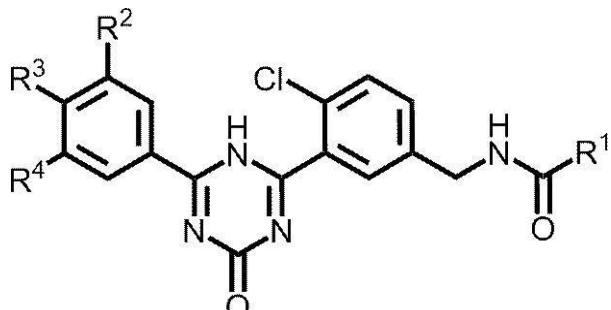
10

【0067】

本発明化合物は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。例えば、式【I-a】で表される化合物には、下記に示す互変異性体

【0068】

【化12】



20

【0069】

が存在し得るが、当該互変異性体も式【I-a】で表される化合物に包含される。

本発明化合物は、炭素二重結合を有する場合がある。その場合、本発明化合物は、E体、Z体、又はE体とZ体の混合物として存在し得る。

30

本発明化合物は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

本発明化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、本発明化合物は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物或いはジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

本発明化合物は、アトロブ異性体として存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、個々のアトロブ異性体又はアトロブ異性体の混合物として存在し得る。

本発明化合物は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、本発明化合物は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

40

【0070】

本願明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

【0071】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化等の慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることもできる。

【0072】

エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。

50

例えば、ジアステレオマー混合物は、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤(chiral auxiliary)として知られている化合物とを反応させることによって調製することができる。当該ジアステレオマー混合物は、前記の通りそれぞれのジアステレオマーに分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。

また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、化合物のエナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。

或いは、化合物のどちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル(prochiral)な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成(不斉誘導)を行うことによって得ることもできる。
10

【0073】

絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。

【0074】

本発明化合物又はその薬学上許容される塩としては、実質的に精製された、本発明化合物又はその薬学上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された、本発明化合物又はその薬学上許容される塩である。

【0075】

「医薬組成物」としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。
20

【0076】

本発明医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において自体公知の方法に従って、本発明化合物又はその薬学上許容される塩、或いはその溶媒和物を、少なくとも1種以上の薬学上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造される。該医薬組成物中の本発明化合物又はその薬学上許容される塩、或いはその溶媒和物の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.00001から100重量%である。

【0077】

該「薬学上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又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、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、或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、無痛化剤、界面活性剤、pH調整剤、粘稠剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。
30

【0078】

「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

【0079】

「崩壊剤」としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度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等が挙げられる。
40

【0080】

「結合剤」としては、例えば、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、ボビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

【0081】

10

20

30

40

50

「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

【0082】

「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、タルク等が挙げられる。

【0083】

「溶剤」としては、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴル、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

【0084】

「溶解補助剤」としては、例えば、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。 10

【0085】

「懸濁化剤」としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

【0086】

「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、D-マンニトール等が挙げられる。 20

【0087】

「緩衝剤」としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0088】

「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。

【0089】

「界面活性剤」としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリソルベート80等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルキルジアミノエチルグリシン、アルキルベンゼンスルホン酸塩、塩化ベンゼトニウム等が挙げられる。 30

【0090】

「pH調整剤」としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酢酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられる。

【0091】

「粘稠剤」としては、例えば、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、デキストラン等が挙げられる。

【0092】

「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。 40

【0093】

「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

【0094】

「着色剤」としては、例えば、食用色素（例：食用赤色2号若しくは3号、食用黄色4号若しくは5号等）、-カロテン等が挙げられる。

【0095】

「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

【0096】

本発明医薬組成物は、ヒトはもちろんのこと、ヒト以外の哺乳動物（例：ハムスター、

モルモット、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等)に対しても、経口的又は非経口的(例:局所、直腸、静脈投与等)に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人の患者(体重:約60kg)に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本発明化合物として、1日あたり、通常約0.1μgから10gの範囲である。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

【0097】

本発明化合物又はその薬学上許容される塩、或いはその溶媒和物を、医薬分野で行われている一般的な方法で、1剤又は複数の他の薬剤(以下、併用薬剤ともいう)と組み合わせて使用(以下、併用ともいう)することができる。10

【0098】

本発明化合物又はその薬学上許容される塩、或いはその溶媒和物、及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、配合剤として投与してもよいし、両製剤を同時に又は一定の間隔をおいて投与してもよい。また、本発明の医薬組成物及び併用薬剤とからなるキットであることを特徴とする医薬として用いてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート、投与時間、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、本発明化合物又はその塩、或いはその溶媒和物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。

【0099】

併用薬剤としては、プロスタグランジン製剤、遮断薬、受容体作動薬、交感神経刺激剤、遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、抗コリンエステラーゼ剤、Rhoキナーゼ阻害剤等の緑内障治療剤が挙げられる。20

【0100】

プロスタグランジン製剤として、例えば、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、ビマトプロスト等が挙げられる。

遮断薬として、例えば、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオール、塩酸ベタキソロール、ニプラジロール、塩酸レボブノロール等が挙げられる。

【0101】

受容体作動薬として、例えば、ブリモニジン酒石酸塩等が挙げられる。30

【0102】

交感神経刺激剤として、例えば、塩酸ジピベフリン、塩酸ピロカルピン等が挙げられる。。

【0103】

遮断薬として、例えば、塩酸ブナゾシン等が挙げられる。

【0104】

炭酸脱水酵素阻害剤として、例えば、塩酸ドルゾラミド、プリンゾラミド等が挙げられる。

【0105】

抗コリンエステラーゼ剤として、例えば、臭化ジスチグミン等が挙げられる。40

【0106】

Rhoキナーゼ阻害剤として、例えば、リパスジル塩酸塩水和物等が挙げられる。

【0107】

具体的な薬剤の組み合わせとしては、例えば、ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、マレイン酸チモロール、塩酸ドルゾラミド、及びプリンゾラミドから選択される1の薬剤と、本発明化合物又はその薬学上許容される塩、或いはその溶媒和物との組み合わせが挙げられる。

【0108】

本発明化合物またはその製薬上許容される塩は、mPGES-1阻害作用を有することから、mPGES-1阻害活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態、例えば疼痛、リウ50

マチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、緑内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸癌をはじめとする悪性腫瘍の治療及び／又は予防に有用である。

本明細書においてmPGES-1阻害活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態は、好ましくは緑内障及び高眼圧症である。

【0109】

本発明化合物は溶液又は懸濁液で投与されることが好ましく、溶液で投与されることがより好ましい。

本発明化合物は、点眼により投与されることが好ましい。

溶液を点眼で投与するために、化合物は高い溶解度を有することが好ましい。点眼剤として用いられる溶媒に対して、溶解度が0.03%以上である化合物が好ましく、溶解度が0.07%以上である化合物がより好ましい。溶解度が0.13%以上である化合物がさらに好ましい。

点眼剤として用いられる溶媒としては、水が好ましい。点眼剤として用いられる溶媒は、ポリソルベート80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の添加剤を含有してもよい。

点眼で投与するために、化合物の溶液はpH7.0から8.5であることが好ましい。

【0110】

化合物の溶解度は、公知の方法に従って測定することができる。例えば、以下の方法が挙げられる。

(1) 化合物をpH7.0から8.0である緩衝液（例えばBritton-Robinson buffer等）に懸濁させる。必要に応じてポリソルベート80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の添加剤を用いてもよい。

(2) 室温で一定時間振とうした後、懸濁液をメンプランフィルターでろ過する。ろ液を適宜希釈して試料溶液とする。

(3) 化合物の標準溶液を調製し、液体クロマトグラフィーで測定する。

(4) 試料溶液を液体クロマトグラフィーで測定し、外部標準法にて化合物の溶解度を算出する。

【0111】

本明細書において、「mPGES-1を阻害する」とは、mPGES-1の機能を消失もしくは減弱させることを意味し、好ましくは、後述する試験例1の条件に基づいて、またはヒトの臨床的適応において、ヒトmPGES-1の機能を消失もしくは減弱させる。

【0112】

本明細書において、「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において、「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

【0113】

本発明の別の態様の一つは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩を含む、眼圧を低下させる剤を提供することである。本発明のまた別の態様の一つは本発明化合物またはその製薬上許容される塩および一種類以上の他の緑内障治療剤を含む、眼圧を低下させる剤を提供することである。

【0114】

本発明の別の態様の一つは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩をヒトに投与することを含む、眼圧を低下させる方法を提供することである。本発明のまた別の態様の一つは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩および一種類以上の他の緑内障治療剤をヒトに投与することを含む、眼圧を低下させる方法を提供することである。

本明細書において、「眼圧を低下させる」とは、眼内圧(intraocular pressure)を低下させることを意味する。

【0115】

本明細書において、本発明の化合物、方法、使用及び組成物の好ましい態様及び選択肢

10

20

30

40

50

の提示は、これらが組合せ可能であって矛盾のない限り、好ましい態様及び選択肢の組合せの提示も含む。

【0116】

本発明化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法を以下に説明する。しかしながら、本発明化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離・精製することができるが、場合によっては、単離・精製せず次の工程に進むことができる。

【0117】

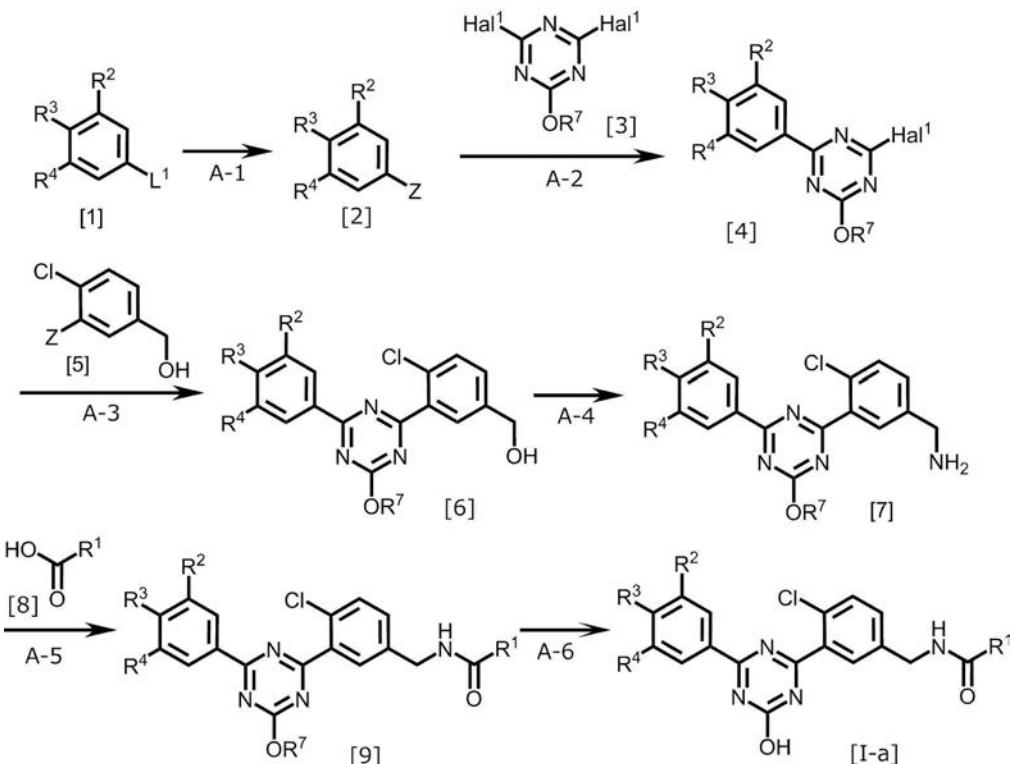
[製造方法A]

化合物 [I-a] は製造方法Aにより得ることができる。

【0118】

【化13】

[製造方法A]



【0119】

(式中、

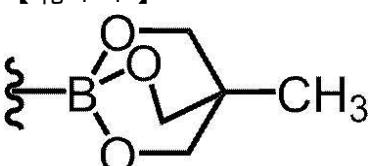
L¹はプロモ、ヨード、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基；

Hal¹はクロロ又はプロモ；

Zは-B(OH)₂、-B(OR⁸)₂（ここでR⁸はC_{1~4}アルキル又は一方のR⁸が他方のR⁸と結合して環を形成してもよい）、-BF₃、式

【0120】

【化14】



【0121】

等の鈴木カップリング反応に用いられるホウ素置換基；

R⁷はメチル、エチル等のC_{1~6}アルキル又はベンジルであり、

10

20

30

40

50

R¹、R²、R³及びR⁴は前記式[I-a]における定義と同義である。)

【 0 1 2 2 】

(工程A - 1)

化合物[1]をホウ素化することにより化合物[2]を得ることができる。例えば、溶媒中、加熱下で塩基及びパラジウム触媒の存在下、化合物[1]をホウ素試薬と反応させることにより化合物[2]を得ることができる。必要に応じて配位子を添加しても良い。

反応に用いるホウ素試薬としては、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボリナン、テトラヒドロキシジボロン、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン等が挙げられる。

反応に用いるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム、ビス(トリフェニルホスфин)パラジウムジクロリド、(ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウムジクロリド-塩化メチレン錯体等が挙げられる。

反応に用いる塩基としては、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、フッ化セシウム等のアルカリ金属塩等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応に用いる配位子としては、トリフェニルホスфин、トリシクロヘキシルホスфин、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル等の有機リン系配位子等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；それらの混合溶媒、及びそれらと水との混合溶媒が挙げられる。

また、化合物[1]においてL¹がブロモ又はヨードである場合、化合物[1]を溶媒中、-78℃から室温下で有機金属試薬を加えた後、生成物を-78℃から室温下でホウ素化合物と反応させることによっても、化合物[2]を得ることができる。

反応に用いる有機金属試薬としては、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド等が挙げられる。

反応に用いるホウ素試薬としては、ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリイソプロピル、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。

化合物[1]は、5-ブロモ-2-クロロイソプロピルベンゼンのような市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

【 0 1 2 3 】

(工程A - 2)

化合物[2]と化合物[3]との鈴木カップリング反応により、化合物[4]を得ることができる。例えば、溶媒中、加熱下で塩基及びパラジウム触媒の存在下、化合物[2]を化合物[3]と反応させることにより、化合物[4]を得ることができる。必要に応じて配位子を添加しても良い。得られた化合物(化合物[4])の化合物[2]との鈴木カップリング反応を防ぐため、化合物[2]に対して1.5当量以上の化合物[3]を用いることが好ましい。

反応に用いるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム、ビス(トリフェニルホスфин)パラジウムジクロリド、(ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウムジクロリド-塩化メチレン錯体等が挙げられる。

反応に用いる塩基としては、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、

10

20

30

40

50

炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、フッ化セシウム等のアルカリ金属塩等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応に用いる配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル等の有機リン系配位子等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；それらの混合溶媒、及びそれらと水との混合溶媒が挙げられる。10

化合物[2]は3-イソプロピルフェニルボロン酸や3-tert-ブチルフェニルボロン酸などの市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

化合物[3]は2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジンのような市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

鈴木カップリング反応については、例えば次のような総説が知られている(SUZUKI, A et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol. 95, pages 2457-2483.)。

【0124】

(工程A-3)

化合物[4]とホウ素化合物[5]との鈴木カップリング反応により、化合物[6]を得ることができる。例えば、溶媒中、加熱下で塩基及びパラジウム触媒の存在下、化合物[4]をホウ素化合物[5]と反応させることにより化合物[6]を得ることができる。必要に応じて配位子を添加しても良い。

反応に用いるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、(ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウムジクロリド-塩化メチレン錯体等が挙げられる。

反応に用いる塩基としては、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、フッ化セシウム等のアルカリ金属塩等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。30

反応に用いる配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル等の有機リン系配位子等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；それらの混合溶媒、及びそれらと水との混合溶媒が挙げられる。40

化合物[5]は2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸などの市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

【0125】

(工程A-4)

化合物[6]のヒドロキシ基をアジド化した後、還元によりアミノ基に変換することにより、化合物[7]を得ることができる。例えば、化合物[6]を溶媒中、塩基の存在下、アジド化剤と反応させることにより、対応するアジドを得ることができる。得られたアジドをホスフィンと反応させた後、系中に水を加え加熱して加水分解することにより化合物[7]を得ることができる。50

化合物[7]は常法により、無機酸又は有機酸との塩として得ることが好ましい。

反応に用いるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド、ビス(p-ニトロフェニル)アジドホスホナート等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

アジド化に用いる塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンが挙げられる。

ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

化合物[7]の塩形成に用いる酸としては、塩酸が挙げられる。

【0126】

(工程A-5)

化合物[7]と化合物[8]とのアミド結合形成反応により、化合物[9]を得ることができる。例えば、化合物[7]を溶媒中、縮合剤及び添加剤の存在下、化合物[8]と反応させることにより、化合物[9]を得ることができる。必要に応じて塩基を添加しても良い。

反応に用いる縮合剤としては、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、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(WSC・HCl)、ジイソプロピルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロfosfate(HATU)、ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニアム(PyBOP)又はジフェニルホスホリルアジド等が挙げられる。

反応に用いる添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

反応に用いる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ピリジン等の極性溶媒が挙げられ、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。

化合物[8]は3,3,3-トリフルオロメチル-2,2-ジメチルプロピオン酸や1-トリフルオロメチルシクロペンタンカルボン酸のような市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

【0127】

(工程A-6)

化合物[9]のアルコキシ基を加水分解でヒドロキシ基に変換することにより、化合物[I-a]を得ることができる。例えば、R⁷がC₁₋₆アルキルの場合、化合物[9]を溶媒中、塩基の存在下、室温から加熱下で反応させた後、得られた溶液を中性にすることにより化合物[I-a]を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒と水との混合溶媒；又はそれらと1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒との混合溶媒が挙げられる。

【0128】

[製造方法B]

化合物[I-b]は製造方法Bにより得ることができる。

10

20

30

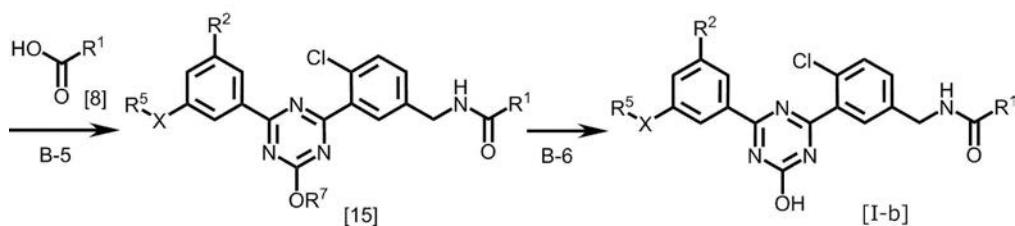
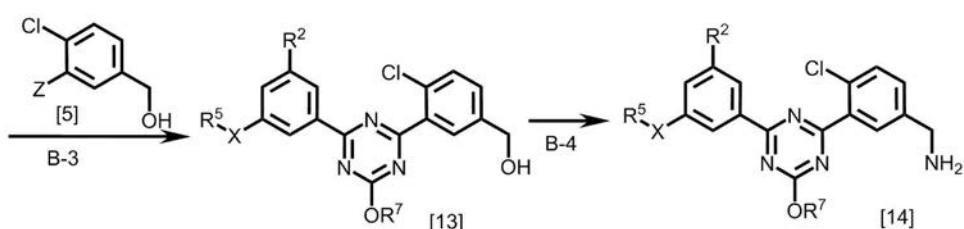
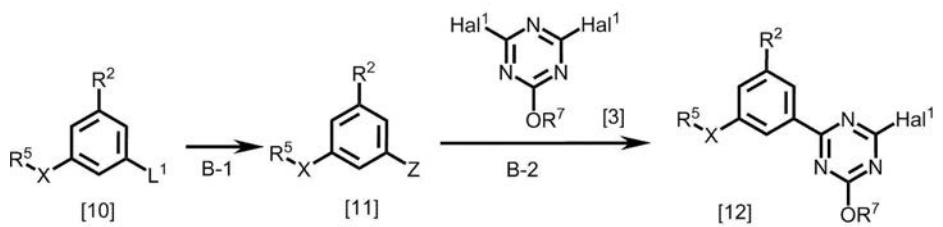
40

50

【0129】

【化15】

[製造方法B]



【0130】

(式中、R¹、R²、R⁵及びXは前記式[I-b]における定義と同義であり、L¹、Hal¹、Z及びR⁷は前記製造方法Aにおける定義と同義である。)

【0131】

(工程B-1)

製造方法Aの工程A-1と同様の方法で、化合物[10]をホウ素化することにより化合物[11]を得ることができる。

化合物[10]は3-プロモフェニルエチルエーテルのような市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

【0132】

(工程B-2)

製造方法Aの工程A-2と同様の方法で、化合物[11]と化合物[3]との鈴木カップリング反応により、化合物[12]を得ることができる。

【0133】

(工程B-3)

製造方法Aの工程A-3と同様の方法で、化合物[12]とホウ素化合物[5]との鈴木カップリング反応により、化合物[13]を得ることができる。

【0134】

(工程B-4)

製造方法Aの工程A-4と同様の方法で、化合物[13]のヒドロキシ基をアジド化した後、還元によりアミノ基に変換することにより、化合物[14]を得ることができる。

【0135】

(工程B-5)

製造方法Aの工程A-5と同様の方法で、化合物[14]と化合物[8]とのアミド化反応により、化合物[15]を得ることができる。

【0136】

(工程B-6)

10

20

30

40

50

製造方法Aの工程A-6と同様の方法で、化合物[15]のアルコキシ基を加水分解でヒドロキシ基に変換することにより、化合物[I-b]を得ることができる。

【0137】

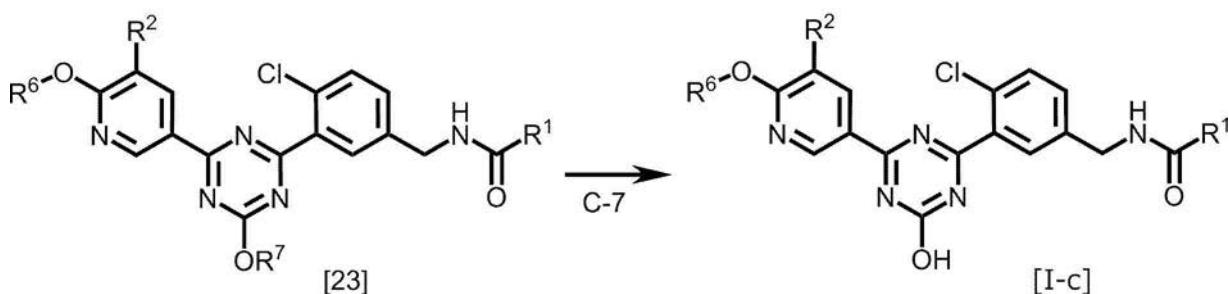
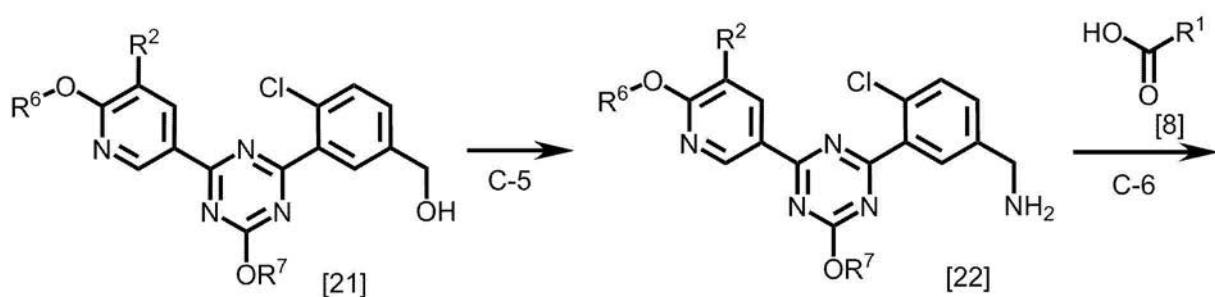
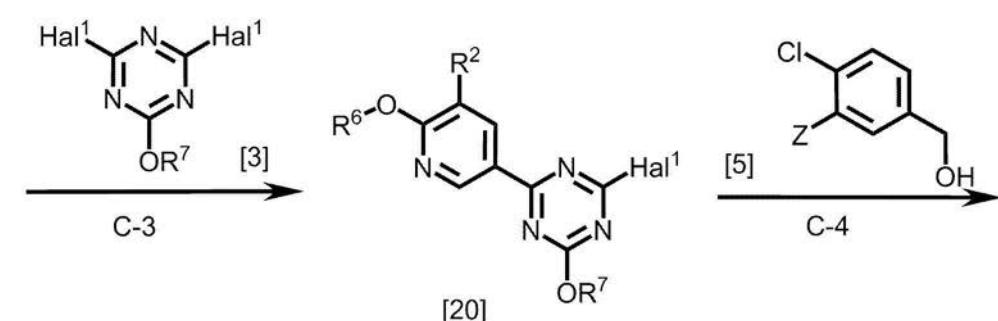
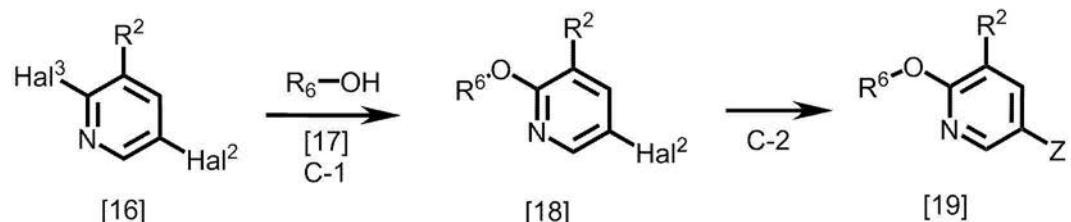
[製造方法C]

化合物[I-c]は製造方法Cにより得ることができる。

【0138】

【化16】

[製造方法C]



【0139】

(式中、

Hal^2 はプロモ又はヨード；

Hal^3 はフルオロ、クロロ又はプロモ；

R^1 、 R^2 及び R^6 は前記式[I-c]における定義と同義であり、 R^7 、 Z 、 Hal^1 は前記製造方法Aにおける定義と同義である。)

【0140】

(工程C-1)

化合物[16]と化合物[17]との芳香族求核置換反応により、化合物[18]を得ることができる。例えば、化合物[16]を溶媒中、塩基及び添加剤の存在下、化合物[17]と反応させることにより、化合物[18]を得ることができる。

化合物[16]は5-ブロモ-2-クロロピリジンのような市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

化合物[17]はn-ヘキサノールのような市販品であってもよく、又は市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

反応に用いる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒；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-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ピリジン等の極性溶媒が挙げられる。
10

反応に用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムtert-ブтокシド、カリウムtert-ブтокシド、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウム等が挙げられる。

反応に用いる添加剤としては、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム、18-クラウン-6、ヨウ化銅等が挙げられる。

【0141】

(工程C-2)

製造方法Aの工程A-1と同様の方法で、化合物[18]をホウ素化することにより化合物[19]を得ることができる。
20

【0142】

(工程C-3)

製造方法Aの工程A-2と同様の方法で、化合物[19]と化合物[3]との鈴木カップリング反応により、化合物[20]を得ることができる。

【0143】

(工程C-4)

製造方法Aの工程A-3と同様の方法で、化合物[20]とホウ素化合物[5]との鈴木カップリング反応により、化合物[21]を得ることができる。

【0144】

(工程C-5)

製造方法Aの工程A-4と同様の方法で、化合物[21]のヒドロキシ基をアジド化した後、還元によりアミノ基に変換することにより、化合物[22]を得ることができる。
30

【0145】

(工程C-6)

製造方法Aの工程A-5と同様の方法で、化合物[22]と化合物[8]とのアミド化反応により、化合物[23]を得ることができる。

【0146】

(工程C-7)

製造方法Aの工程A-6と同様の方法で、化合物[23]のアルコキシ基を加水分解でヒドロキシ基に変換することにより、化合物[I-c]を得ることができる。
40

【実施例】

【0147】

以下に実施例及び試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

また、実施例中、略号は以下のとおりである。

WSC・HCl : 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

HOBt・H₂O : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物

DMSO : デジメチルスルホキシド

M : mol/L

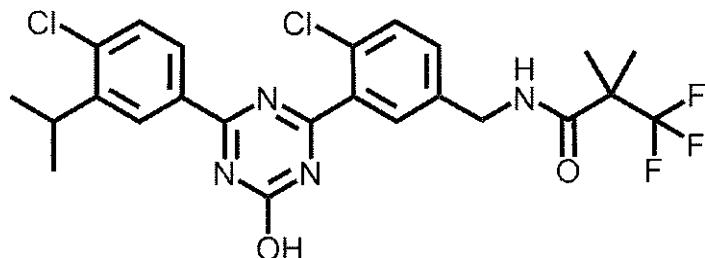
N : normality

【0148】

[製造例1] : N-{4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミドの合成(実施例番号48)

【0149】

【化17】



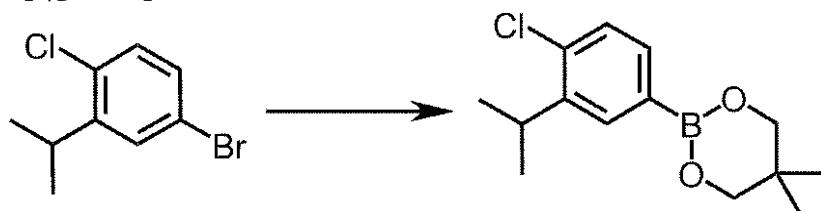
10

【0150】

(1) 2-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン

【0151】

【化18】



20

【0152】

アルゴン雰囲気下、4-ブロモ-1-クロロ-2-イソプロピルベンゼン(0.50 g)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボリナン(0.77 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.087 g)及び酢酸カリウム(0.63 g)の1,2-ジメトキシエタン(5.0 ml)懸濁液を85 °Cにて、16時間攪拌した。室温にて、この反応液に酢酸エチル(10 ml)を加えた。この反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで溶出した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.53 g, 収率93%)を得た。

30

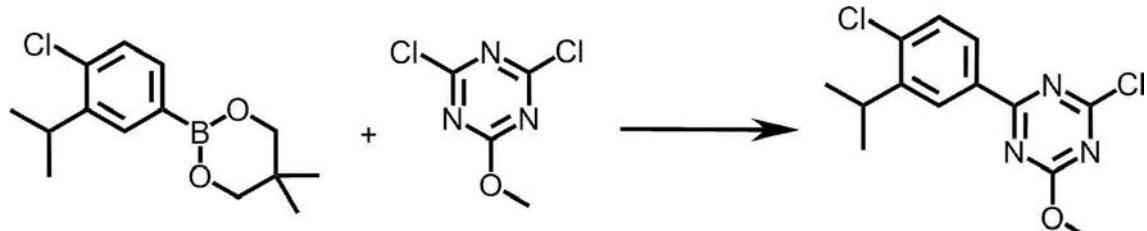
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (6H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.76 (4H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【0153】

(2) 2-クロロ-4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン

【0154】

【化19】



40

【0155】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた2-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン(0.53 g)、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリア

50

ジン (1.1 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.23 g) 及びリン酸三カリウム (2.1 g) の1,2-ジメトキシエタン (8.6 ml) 及び蒸留水 (3.2 ml) 懸濁液を85 °Cにて、2.5時間攪拌した。室温にて、この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル)にかけることにより表題化合物を含む粗生成物 (0.36 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.41-3.51 (1H, m), 4.17 (3H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.3 Hz)

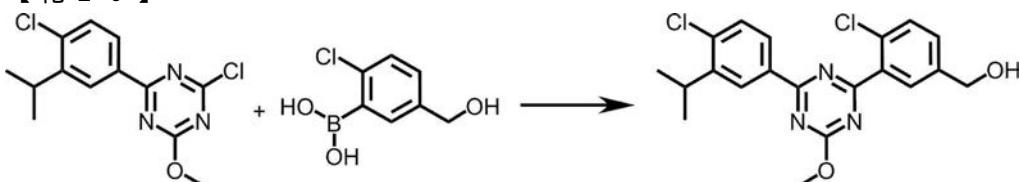
10

【0156】

(3) {4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェニル}メタノール

【0157】

【化20】



20

【0158】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた2-クロロ-4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジンの粗生成物 (0.36 g)、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸 (0.27 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (0.050 g) 及びリン酸三カリウム (0.78 g) のアセトニトリル (3.6 ml) 及び蒸留水 (1.8 ml) の懸濁液を85 °Cにて、1.5時間攪拌した。室温にて、この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。その後、有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物 (0.29 g, 収率35% (2 steps))を得た。

30

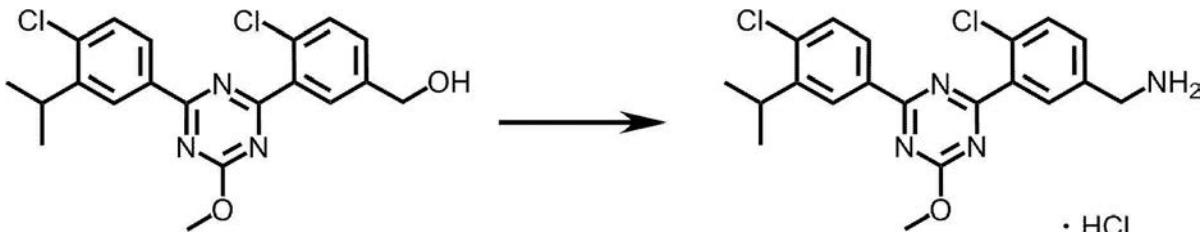
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.76 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.42-3.53 (1H, m), 4.22 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.3 Hz).

【0159】

(4) 4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミン 塩酸塩

【0160】

【化21】



40

【0161】

アルゴン雰囲気下、上記(3)で得られた {4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェニル}メタノール (0.29 g) のトルエン (1.2 ml) 溶液に、氷冷下、ジフェニルホスホリルアジド (0.18 ml) 及び1,8-ジア

50

ザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.13 ml)を加えた。この反応液を室温にて、15時間攪拌した。この反応液に室温にて、飽和重曹水(0.35 ml)及び蒸留水(0.35 ml)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(0.70 ml)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(0.70 ml)を加えた。この反応液を、1分間攪拌した後、水層を除去した。この反応液に、室温にて、トリフェニルホスフィン(0.24 g)及び蒸留水(0.029 ml)を加えた。この反応液を、64 °Cにて、1時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、アセトニトリル(1.2 ml)及び濃塩酸(0.075 ml)を加え、30分間攪拌した。この懸濁液より固体をろ取り、減圧乾燥することにより表題化合物(0.27 g, 収率87%)を得た。

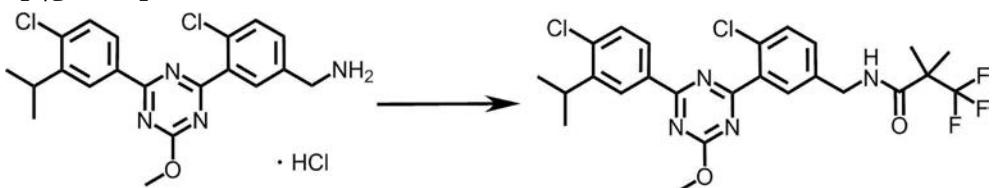
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.36-3.44 (1H, m), 4.16 (2H, s), 4.17 (3H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.29 (3H, br s), 8.34 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0162】

(5) N-{4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【0163】

【化22】



【0164】

アルゴン雰囲気下、上記(4)で得られた4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミン塩酸塩(0.080 g)、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸(0.042 g)、HOEt·H₂O(0.042 g)及びWSC·HCl(0.052 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に、室温にて、トリエチルアミン(0.076 ml)を加え、16時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.089 g, 収率90%)を得た。

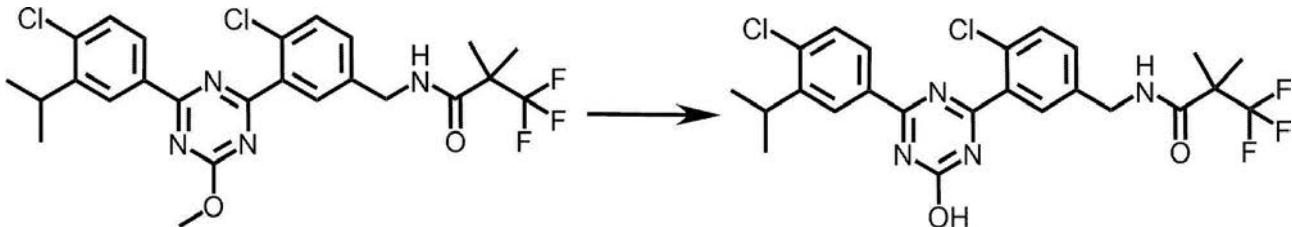
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.44 (6H, s), 3.43-3.52 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.23 (1H, br s), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0165】

(6) N-{4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピルフェニル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【0166】

【化23】



【0167】

アルゴン雰囲気下、上記(5)で得られたN-{4-クロロ-3-[4-(4-クロロ-3-イソプロピル

10

20

30

40

50

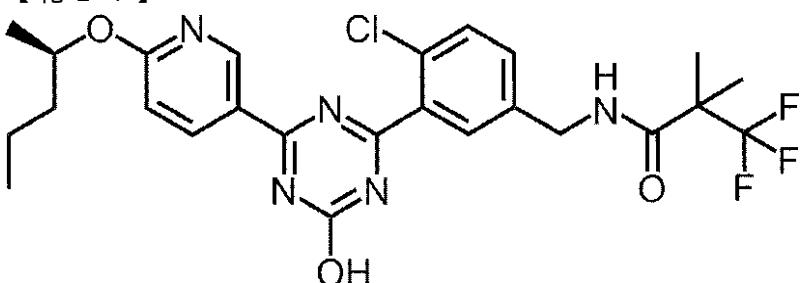
フェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド(0.089 g)のメタノール(1.4 ml)溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(0.25 ml)を加え、65 °Cにて、2.5時間攪拌した。この反応液に、室温にて、2N塩酸(0.49 ml)及び水を加え、攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(0.075 g、収率86%)を得た。

【0168】

[製造例2] : N-(4-クロロ-3-{4-ヒドロキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミドの合成(実施例番号25)

【0169】

【化24】

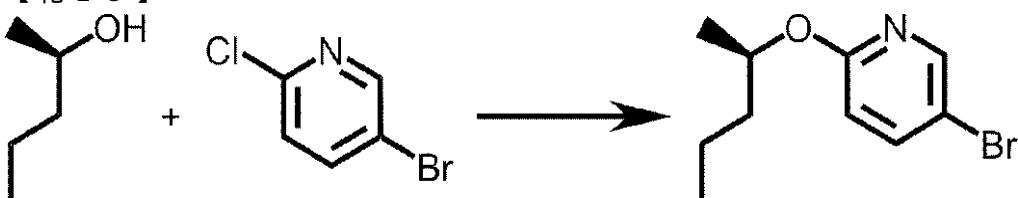


【0170】

(1) 5-ブロモ-2-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン

【0171】

【化25】



【0172】

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-クロロピリジン(1.0 g)および(R)-ペンタン-2-オール(0.69 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、室温にて、水素化ナトリウム(0.31 g、60重量%オイルディスパージョン)を加え、10分間攪拌した。80 °Cにて、1時間攪拌後、室温にて、この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル)にかけることにより表題化合物(1.3 g, quant.)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.48 (2H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0173】

(2) 2-クロロ-4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン

【0174】

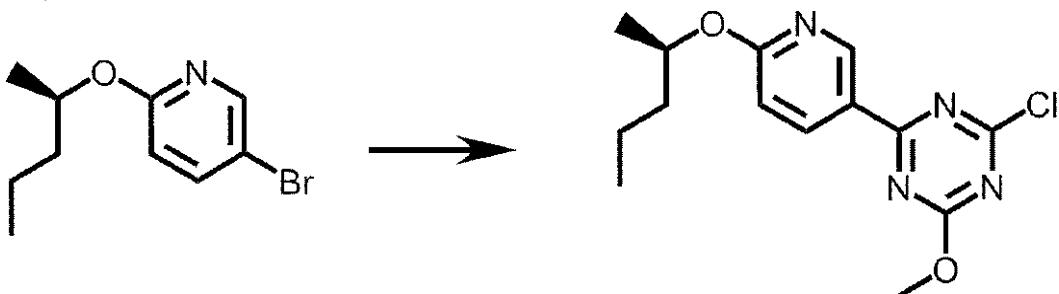
10

20

30

40

【化26】



【0175】

10

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた5-ブロモ-2-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン(1.3 g)のトルエン(8.5 ml)及びテトラヒドロフラン(2.0 ml)の混合溶液に、-78にて、n-ブチルリチウム(1.6 M n-ヘキサン溶液, 4.4 ml)を滴下した。15分攪拌後、ホウ酸トリイソプロピル(1.6 ml)を2回に分けて加えた。室温に昇温し、30分間攪拌した。この反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、10分間攪拌した。この反応混合物に酢酸エチルを加え、分層した。その後、有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。この得られた残渣の1,2-ジメトキシエタン(28 ml)及び蒸留水(14 ml)混合溶液に、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン(2.8 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.21 g)及びリン酸三カリウム(3.9 g)を加え、90にて、1.5時間攪拌した。室温にて、この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル)にかけることにより表題化合物を含む粗生成物として(1.1 g, 収率約60%)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.38-1.50 (2H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 4.15 (3H, s), 5.31-5.40 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 9.27 (1H, d, J = 2.1 Hz).

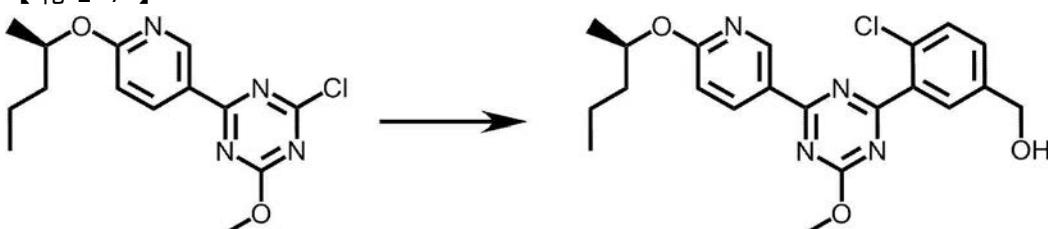
【0176】

30

(3)(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}フェニル)メタノール

【0177】

【化27】



【0178】

40

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた2-クロロ-4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジンの粗生成物(1.1 g)、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸(0.76 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.14 g)及びリン酸三カリウム(2.2 g)のアセトニトリル(11 ml)及び蒸留水(6.0 ml)の懸濁液を80にて、1.5時間攪拌した。室温にて、この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.89 g, 収率64%)を得た。

50

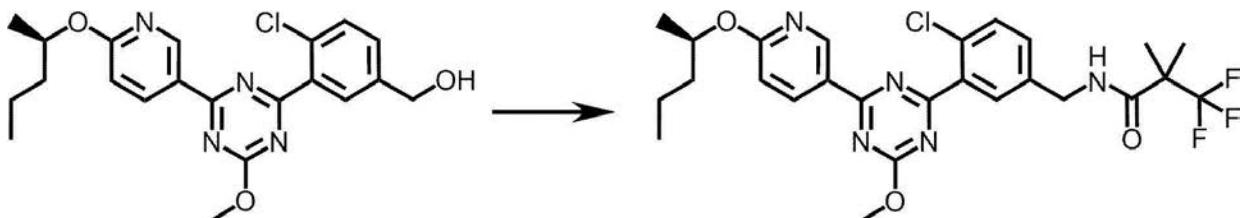
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.39-1.50 (2H, m), 1.55-1.64 (1H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 4.19 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.31-5.40 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 9.39 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0179】

(4) N-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【0180】

【化28】



【0181】

アルゴン雰囲気下、上記(3)で得られた(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}フェニル)メタノール(0.16 g)のテトラヒドロフラン(1.6 mL)溶液に、室温にて、ジフェニルホスホリルアジド(0.12 mL)を加えた。この反応液に、氷冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.080 mL)を加え、15分間攪拌した。この反応液を、60 °Cにて、20分間攪拌した。この反応液に、室温にて、トリフェニルホスフィン(0.22 g)及び蒸留水(0.080 mL)を加え、60 °Cにて、1時間攪拌した。この反応液に、室温にて、N,N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1.9M、0.30 mL)、HOBT・H₂O(0.12 g)及びWSC・HCl(0.15 g)を加え、15分間攪拌した。この反応液を、室温にて、15時間静置した。この反応液に、水及び酢酸エチルを加え、分層した。その後、有機層を水、繰り返して飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。この残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.19 g、収率91%)を得た。

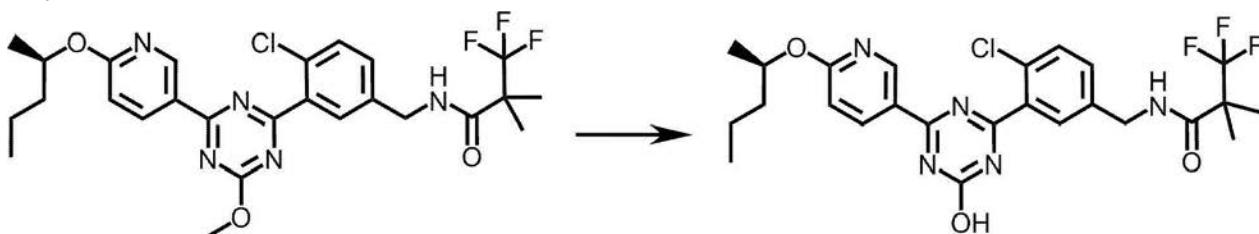
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.55-1.64 (1H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 4.19 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.32-5.40 (1H, m), 6.22 (1H, br), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.38 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0182】

(5) N-(4-クロロ-3-{4-ヒドロキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【0183】

【化29】



【0184】

アルゴン雰囲気下、上記(4)で得られたN-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオ

10

20

30

40

50

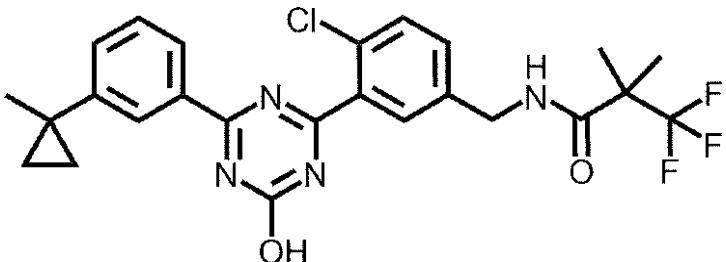
□-2,2-ジメチルプロピオニアミド(0.19 g)のメタノール(2.0 ml)溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(0.35 ml)を加え、65 °Cにて、1.5時間攪拌した。この反応液に、室温にて、2N塩酸(0.70 ml)及び水を加え、攪拌した。析出した固体をろ取りし、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(0.14 g、収率77%)を得た。

【0185】

[製造例3] : N-(4-クロロ-3-[4-ヒドロキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオニアミドの合成(実施例番号49)

【0186】

【化30】



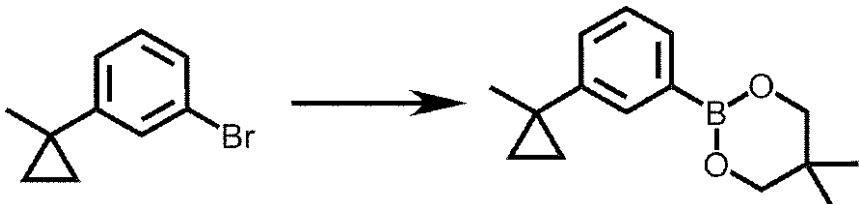
10

【0187】

(1) 5,5-ジメチル-2-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,2-ジオキサボリナン

【0188】

【化31】



20

【0189】

アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼン(0.50 g)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボリナン(0.85 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(0.096 g)及び酢酸カリウム(0.70 g)の1,2-ジメトキシエタン(5.0 ml)懸濁液を85 °Cにて、15時間攪拌した。この反応液に、室温にて、酢酸エチル(10 ml)を加えた。この反応液をセライトイ過し、酢酸エチルで溶出した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.56 g、収率95%)を得た。

30

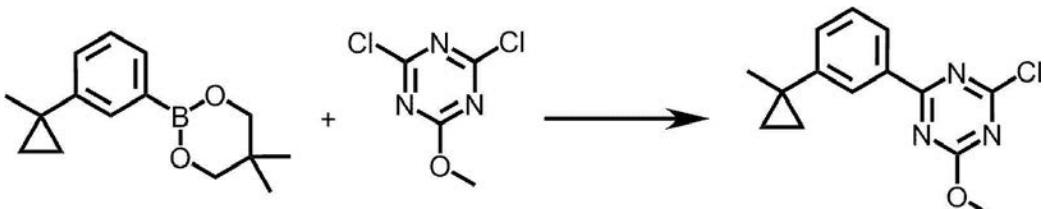
¹H-NMR(CDCl₃) : 0.68-0.71 (2H, m), 0.86-0.89 (2H, m), 1.02 (6H, s), 1.41 (3H, s), 3.77 (4H, s), 7.27 (1H, td, J = 7.5, 0.5 Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.60 (1H, dt, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.70-7.72 (1H, m).

【0190】

(2) 2-クロロ-4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン

【0191】

【化32】



40

【0192】

50

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた5,5-ジメチル-2-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,2-ジオキサボリナン(0.56 g)、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン(1.1 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.26 g)及びリン酸三カリウム(2.4 g)の1,2-ジメトキシエタン(9.8 ml)及び蒸留水(3.7 ml)懸濁液を、85にて、2.5時間攪拌した。室温にて、この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にかけることにより表題化合物を含む粗生成物(0.47 g)を得た。

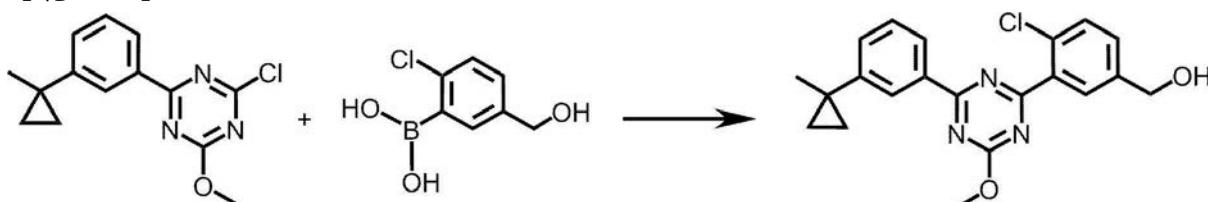
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.77-0.81 (2H, m), 0.91-0.95 (2H, m), 1.46 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.29 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.38 (1H, t, J = 1.6 Hz).

【0193】

(3) (4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}フェニル)メタノール

【0194】

【化33】



【0195】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた2-クロロ-4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジンの粗生成物(0.47 g)、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸(0.38 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(0.069 g)及びリン酸三カリウム(1.1 g)のアセトニトリル(4.7 ml)及び蒸留水(2.3 ml)の懸濁液を、85にて、1.5時間攪拌した。室温にて、この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.42 g, 収率48% (2 steps))を得た。

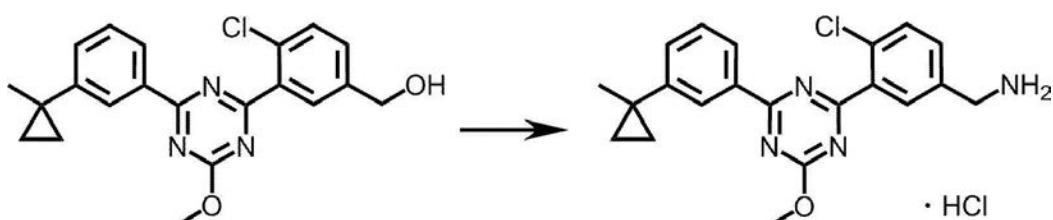
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.77-0.81 (2H, m), 0.93-0.97 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.80 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.22 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, td, J = 7.7, 0.5 Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.40 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, t, J = 1.6 Hz).

【0196】

(4) 4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジルアミン 塩酸塩

【0197】

【化34】



【0198】

10

20

30

40

50

アルゴン雰囲気下、上記(3)で得られた(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}フェニル)メタノール(0.42 g)のトルエン(1.9 mL)溶液に、氷冷下、ジフェニルホスホリルアジド(0.29 mL)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.20 mL)を加えた。この反応液を、室温にて、15時間攪拌した。この反応液に室温にて、飽和重曹水(0.50 mL)及び蒸留水(0.50 mL)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(1.0 mL)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(1.0 mL)を加えた。この反応液を、1分間攪拌した後、水層を除去した。この反応液に、室温にて、トリフェニルホスフィン(0.38 g)及び蒸留水(0.042 mL)を加えた。この反応液を、64 °Cにて、1時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、アセトニトリル(1.7 mL)及び濃塩酸(0.12 mL)を加え、30分間攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、減圧乾燥することにより表題化合物(0.41 g、収率88%)を得た。

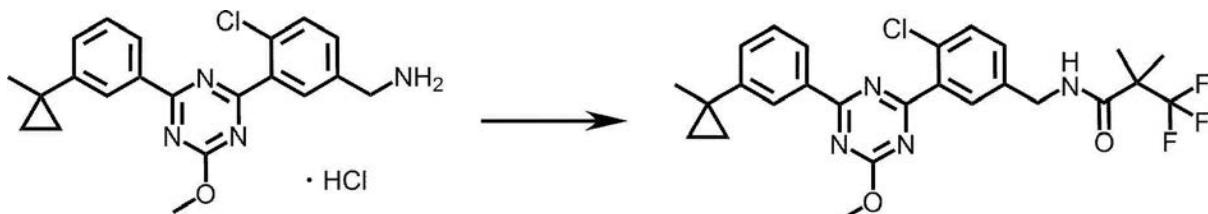
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.83-0.88 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 1.45 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.16 (3H, s), 7.49-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.27-8.34 (4H, m), 8.38-8.40 (1H, m)

【0199】

(5) N-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【0200】

【化35】



【0201】

アルゴン雰囲気下、上記(4)で得られた4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジルアミン 塩酸塩(0.080 g)、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸(0.045 g)、HOBT·H₂O(0.044 g)及びWSC·HCl(0.055 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液に、室温にて、トリエチルアミン(0.080 mL)を加え、16時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.093 g、収率93%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.77-0.81 (2H, m), 0.93-0.96 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.47 (3H, s), 4.21 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.18-6.26 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.49 (1H, t, J = 1.6 Hz).

【0202】

(6) N-(4-クロロ-3-{4-ヒドロキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【0203】

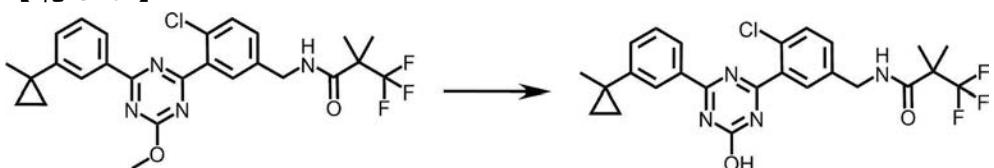
10

20

30

40

【化36】



【0204】

アルゴン雰囲気下、上記(5)で得られたN-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオンアミド(0.093 g)のメタノール(1.5 ml)溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(0.27 ml)を加え、65 °Cにて、2.5時間攪拌した。この反応液に、室温にて、2N塩酸(0.54 ml)及び水を加え、攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(0.086 g、収率94%)を得た。

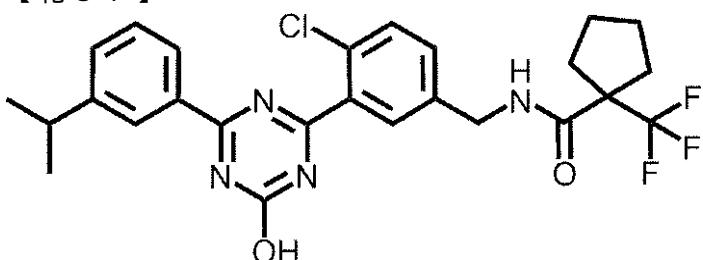
10

【0205】

[製造例4]：1-トリフルオロメチルシクロペニタンカルボン酸 4-クロロ-3-[4-ヒドロキシ-6-(3-イソプロピルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミドの合成(実施例番号52)

【0206】

【化37】



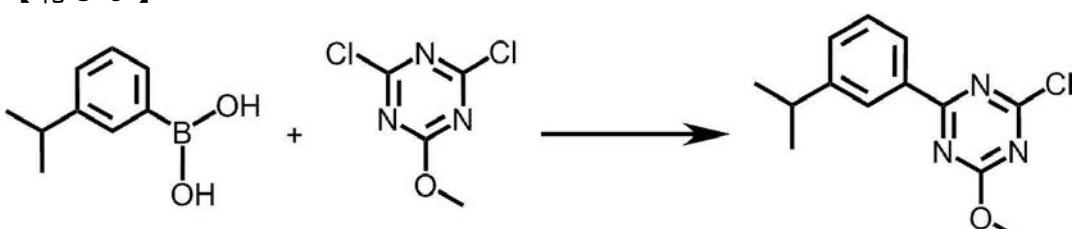
20

【0207】

(1) 2-クロロ-4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン

【0208】

【化38】



30

【0209】

アルゴン雰囲気下、3-イソプロピルフェニルボロン酸(6.1 g)、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン(10 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.7 g)及び炭酸ナトリウム(12 g)のトルエン(60 ml)及び蒸留水(60 ml)懸濁液を、80 °Cにて、3時間攪拌した。室温にて、この反応液をろ過し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒及び水にて洗浄した。このろ液に、n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を減圧濃縮することにより表題化合物を含む混合物(11 g)を得た。

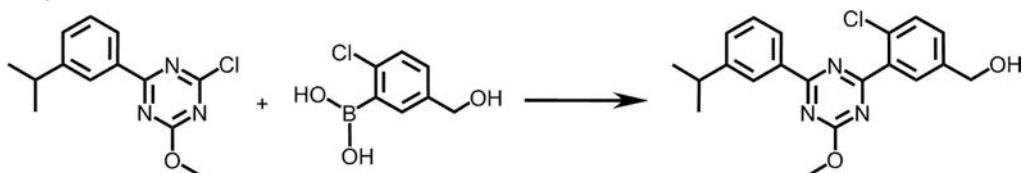
40

【0210】

(2) {4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェニル}メタノール

【0211】

【化39】



【0212】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた2-クロロ-4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジンの混合物(14 g)、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸(12 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(1.3 g)及びリン酸三カリウム(23 g)のアセトニトリル(98 ml)及び蒸留水(42 ml)の懸濁液を、80 °Cにて、3時間攪拌した。室温にて、この反応液に飽和食塩水及びn-ヘキサン:酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル、及びクロロホルム/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(9.2 g、収率約47% (2 steps))を得た。

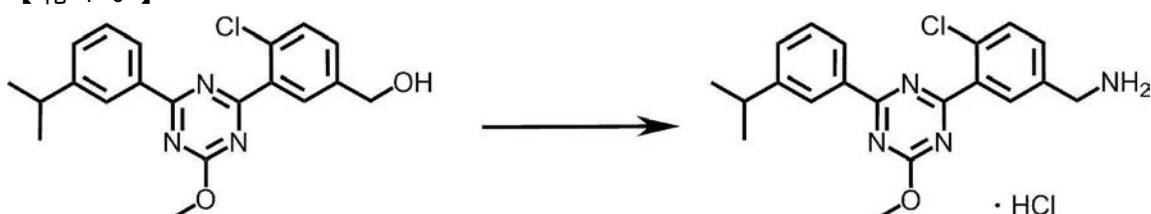
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.04 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.98-3.08 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.41-7.48 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40-8.44 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m).

【0213】

(3) 4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミン 塩酸塩

【0214】

【化40】



【0215】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた{4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェニル}メタノール(9.2 g)のトルエン(37 ml)溶液に、氷冷下、ジフェニルホスホリルアジド(6.4 ml)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4.5 ml)を加えた。この反応液を、室温にて、15時間攪拌した。この反応液に室温にて、飽和重曹水(18 ml)及び蒸留水(18 ml)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(36 ml)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(36 ml)を加えた。この反応液を、1分間攪拌した後、水層を除去した。この反応液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(8.5 g)を加え、15分間攪拌した。この反応液を、室温にて、15分間攪拌後、蒸留水(0.92 ml)を加えた。この反応液を、60 °Cにて、1時間攪拌した。この反応液に、室温にて、アセトニトリル(37 ml)及び濃塩酸(2.6 ml)を加え、1時間攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、減圧乾燥することにより表題化合物(8.4 g、収率83%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.00-3.09 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 4.16 (3H, s), 7.54 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 8.16 (1H, br s), 8.35 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.39 (1H, br s), 8.48 (3H, br s).

【0216】

(4) 1-トリフルオロメチルシクロペンタンカルボン酸 4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピル

10

20

30

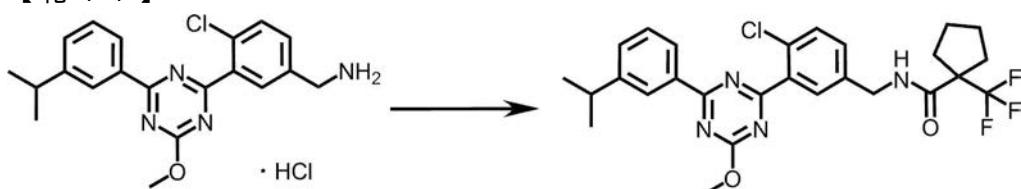
40

50

フェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミド

【0217】

【化41】



【0218】

アルゴン雰囲気下、上記(3)で得られた4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミン 塩酸塩(0.080 g)、1-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸(0.047 g)、HOBT・H₂O(0.045 g)及びWSC・HCl(0.057 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.70 ml)溶液に、室温にて、トリエチルアミン(0.082 ml)を加え、18時間攪拌した。この反応液に水及びn-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.094 g、収率90%)を得た。

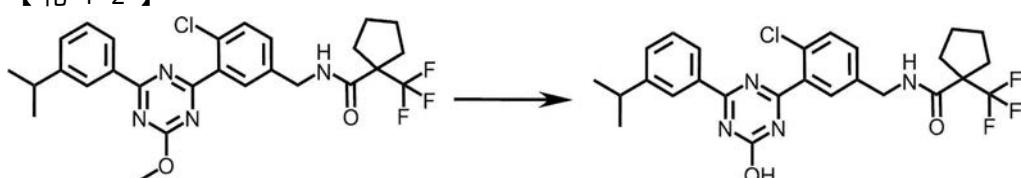
¹H-NMR(CDCl₃) : 1.32(6H, d, J = 6.9 Hz), 1.71-1.75(4H, m), 1.96-2.06(2H, m), 2.28-2.35(2H, m), 2.99-3.08(1H, m), 4.21(3H, s), 4.56(2H, d, J = 5.6 Hz), 6.23(1H, br s), 7.35(1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.42-7.49(2H, m), 7.52(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40-8.43(1H, m), 8.46(1H, br s).

【0219】

(5) 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸 4-クロロ-3-[4-ヒドロキシ-6-(3-イソプロピルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミド

【0220】

【化42】



【0221】

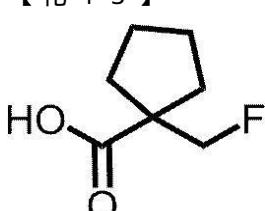
アルゴン雰囲気下、上記(4)で得られた1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸 4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミド(0.093 g)のメタノール(0.80 ml)溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(0.13 ml)を加え、60 °Cにて、3時間攪拌した。この反応液に、室温にて、2N 塩酸(0.26 ml)及び水を加え、攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(0.083 g、収率92%)を得た。

【0222】

【製造例5】: 1-フルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸の合成

【0223】

【化43】



【0224】

10

20

30

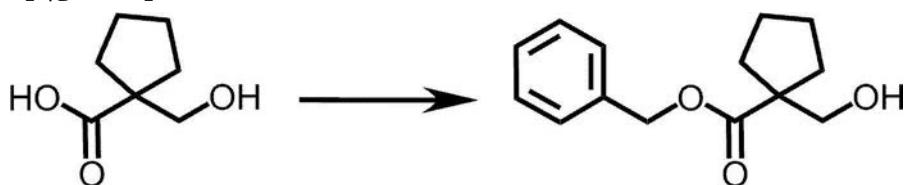
40

50

(1) 1-ヒドロキシメチルシクロヘキサンカルボン酸 ベンジルエステル

【0225】

【化44】



【0226】

アルゴン雰囲気下、1-ヒドロキシメチルシクロヘキサンカルボン酸(1.1 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 ml)溶液に、室温にて、ベンジルブロミド(0.94 ml)を加えた。この反応液に、氷冷下、炭酸カリウム(1.3 g)を加え、室温にて、3時間攪拌した。この反応液を、20時間、静置した。この反応液に、水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を、減圧濃縮することにより表題化合物を含む混合物(2.0 g)を得た。

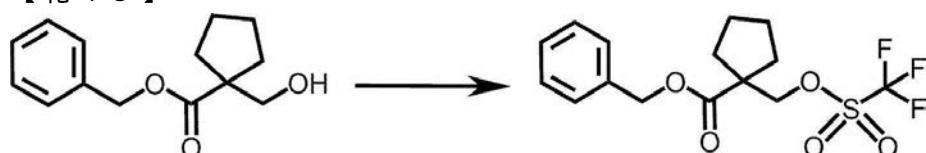
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.60-1.80 (6H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 3.59 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.16 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

【0227】

(2) 1-トリフルオロメタンスルホニルオキシメチルシクロヘキサンカルボン酸 ベンジルエステル

【0228】

【化45】



【0229】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた1-ヒドロキシメチルシクロヘキサンカルボン酸 ベンジルエステルを含む混合物(0.70 g)のクロロホルム(3.5 ml)溶液に、氷冷下、2,6-ルチジン(0.47 ml)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.50 ml)を加えた。この反応液を、室温にて、10分間攪拌した。この反応液に、水、10%クエン酸水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。この有機層を2%クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を、減圧濃縮することにより表題化合物を含む混合物(1.0 g)を得た。

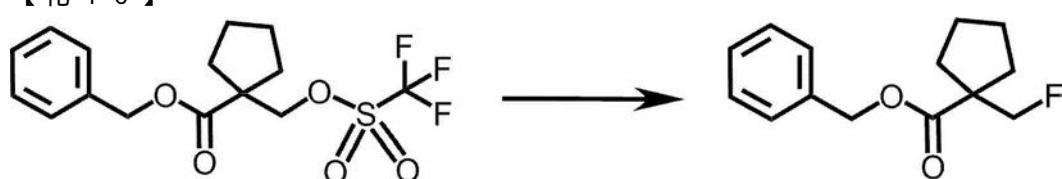
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-1.88 (6H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m).

【0230】

(3) 1-フルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸 ベンジルエステル

【0231】

【化46】



【0232】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた1-トリフルオロメタンスルホニルオキシメチルシクロヘキサンカルボン酸 ベンジルエステルを含む混合物(1.1 g)のテトラヒドロフラン(5.0 ml)溶液に、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド(約1mol/Lのテ

10

20

30

40

50

トラヒドロフラン溶液、3.0 ml)を加えた。この反応液を、63時間、静置後、水及び酢酸エチルを加え、分層した。この有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(0.39 g, 収率62% (3 steps))を得た。

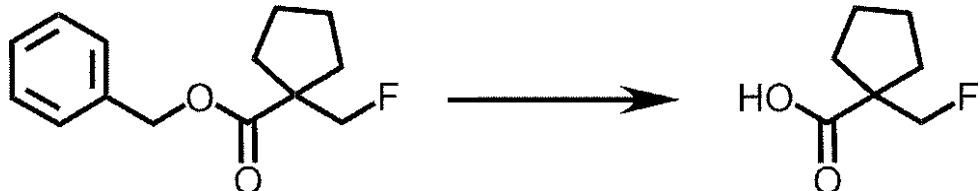
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.60-1.82 (6H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 4.47 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.17 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

【0233】

(4) 1-フルオロメチルシクロ pentanカルボン酸

【0234】

【化47】



【0235】

窒素雰囲気下、上記(3)で得られた1-フルオロメチルシクロ pentanカルボン酸ベンジルエステル(0.39 g)のテトラヒドロフラン(4.0 ml)溶液に、室温にて、ASCA-2(活性炭担持の4.5%パラジウム-0.5%白金触媒(エヌ・イーケムキャット(株)製、ファインケミカル2002年10月1日号、5-14ページ参照)、0.12 g)を加えた。1気圧水素下、5時間攪拌した。窒素雰囲気下、ASCA-2(0.20 g)を加えた。1気圧水素下、15時間攪拌した。窒素雰囲気下、この反応液をセライトろ過し、テトラヒドロフランで溶出した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を含む混合物(0.35 g)を得た。

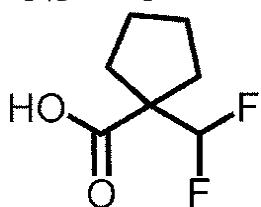
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.62-1.81 (6H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 4.46 (2H, d, J = 47.2 Hz).

【0236】

[製造例6] : 1-ジフルオロメチルシクロ pentanカルボン酸の合成

【0237】

【化48】

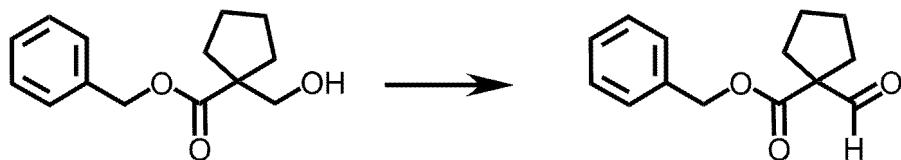


【0238】

(1) 1-ホルミル-シクロ pentanカルボン酸 ベンジルエステル

【0239】

【化49】



【0240】

アルゴン雰囲気下、上記製造例5の(1)で得られた1-ヒドロキシメチルシクロ pentanカルボン酸ベンジルエステルを含む混合物(0.70 g)のクロロホルム(3.5 ml)及びジメチルスルホキシド(7.0 ml)混合溶液に、トリエチルアミン(1.5 ml)を加えた。この反応液に、氷冷下、三酸化イオウ-ピリジン錯体(1.3 g)を加えた。この反応液を、室温にて、1時間攪拌後、水及び酢酸エチルを加え、分層した。この有機層を2%クエン酸水溶

10

20

30

40

50

液、次にca.2%次亜塩素酸ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することにより表題化合物（0.58 g、収率約93%）を得た。

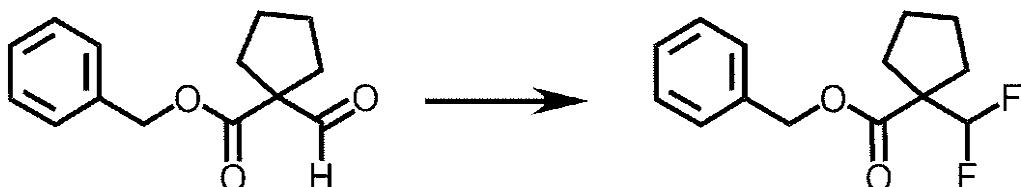
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.57-1.79 (4H, m), 2.05-2.20 (4H, m), 5.19 (2H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 9.68 (1H, s).

【0241】

(2) 1-ジフルオロメチルシクロ pentanカルボン酸 ベンジルエステル

【0242】

【化50】



【0243】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた1-ホルミル-シクロ pentanカルボン酸 ベンジルエステル（0.10 g）のテトラヒドロフラン（1.0 mL）溶液に、室温にて、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド（0.32 mL）を加えた。この反応液を、14時間攪拌後、水に加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することにより表題化合物（0.094 g、収率86%）を得た。

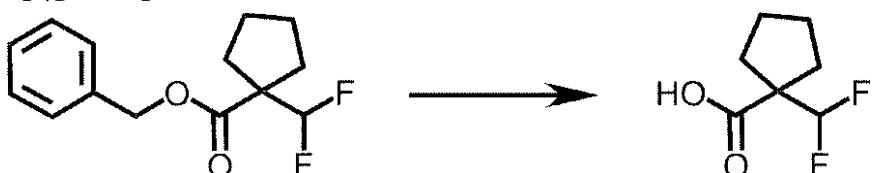
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-1.79 (4H, m), 1.87-2.13 (4H, m), 5.17 (2H, s), 6.14 (1H, t, J = 56.8 Hz), 7.29-7.41 (5H, m).

【0244】

(3) 1-ジフルオロメチルシクロ pentanカルボン酸

【0245】

【化51】



【0246】

窒素雰囲気下、上記(2)で得られた1-ジフルオロメチルシクロ pentanカルボン酸 ベンジルエステル（0.094 g）のテトラヒドロフラン（1.0 mL）溶液に、室温にて、ASCA-2（0.094 g）を加えた。1気圧水素下、4時間攪拌した。窒素雰囲気下、この反応液をセライトイろ過し、テトラヒドロフランで溶出した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を含む混合物（0.046 g、収率約75%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65-1.79 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 6.13 (1H, t, J = 56.5 Hz).

【0247】

[製造例7] : 2-エチル-2-メトキシ酪酸の合成

【0248】

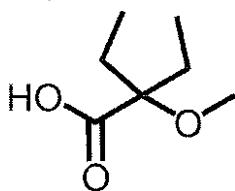
10

20

30

40

【化52】

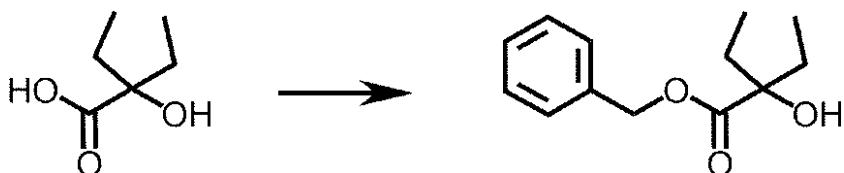


【0249】

(1) 2-エチル-2-ヒドロキシ酪酸 ベンジルエステル

【0250】

【化53】



【0251】

アルゴン雰囲気下、2-エチル-2-ヒドロキシ酪酸(1.0 g)のテトラヒドロフラン(5.0 ml)及びトルエン(5.0 ml)混合溶液に、トリフェニルホスフィン(3.4 g)を加えた。この反応液に、氷冷下、ベンジルアルコール(0.78 ml)及びアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)エステル(2.1 g)を加えた。この反応液を、室温にて、1時間攪拌した。この反応液に氷水及びn-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加え、分液した後、有機層を水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(1.6 g, 収率93%)を得た。

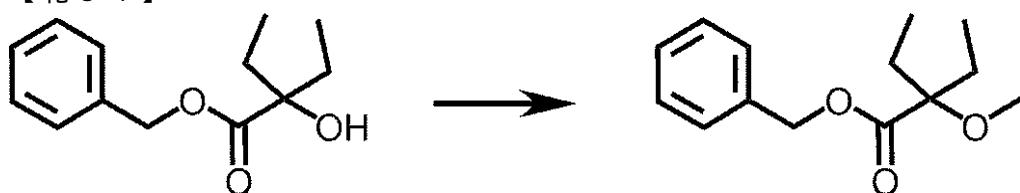
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.82 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.62-1.84 (4H, m), 3.16 (1H, s), 5.21 (2H, s), 7.32-7.40 (5H, m).

【0252】

(2) 2-エチル-2-メトキシ酪酸 ベンジルエステル

【0253】

【化54】



【0254】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた2-エチル-2-ヒドロキシ酪酸 ベンジルエステル(1.6 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(11 ml)溶液に、氷冷下、ヨードメタン(0.48 ml)及び水素化ナトリウム(0.31 g, 60重量%オイルディスパージョン)を加えた。この反応液を、室温にて、1時間攪拌した。この反応液に、氷水及びn-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加え、分液した後、有機層を水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(1.4 g, 収率81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.81 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.80 (4H, q, J = 7.5 Hz), 3.22 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

【0255】

(3) 2-エチル-2-メトキシ酪酸

【0256】

10

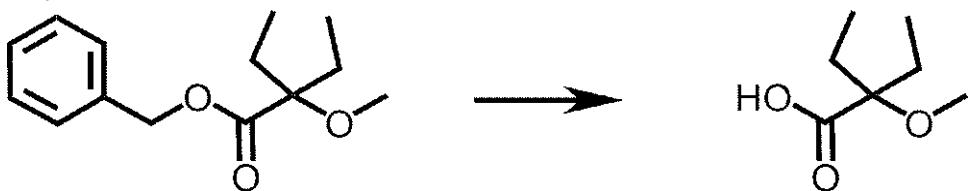
20

30

40

50

【化55】



【0257】

窒素雰囲気下、上記(2)で得られた2-エチル-2-メトキシ酪酸ベンジルエステル(1.4 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、室温にて、ASCA-2(0.14 g)を加えた。10 気圧水素下、4時間攪拌した。窒素雰囲気下、この反応液をセライトろ過し、テトラヒドロフランで溶出した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を含む混合物(0.83 g)を得た。

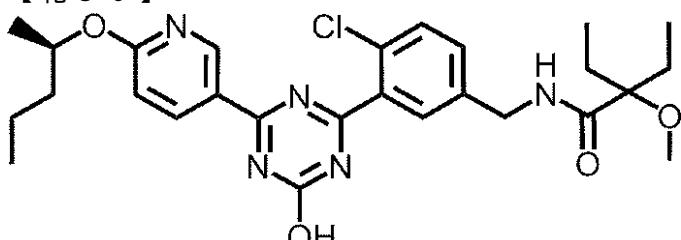
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.85 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.72-1.89 (4H, m), 3.29 (3H, s).

【0258】

[製造例8] : 2-エチル-N-(4-クロロ-3-{4-ヒドロキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-2-メトキシブタノアミドの合成(実施例番号79)

【0259】

【化56】



10

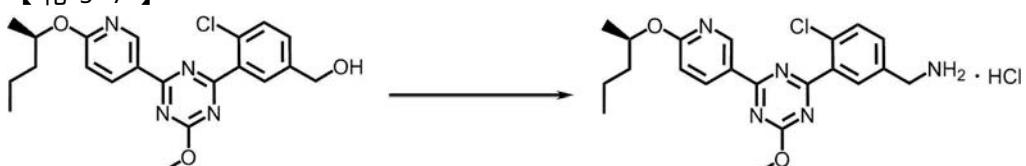
20

【0260】

(1) N-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)アミン 塩酸塩

【0261】

【化57】



30

【0262】

アルゴン雰囲気下、製造例2の(3)で得られた(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}フェニル)メタノール(84.0 g)の1,2-ジメトキシエタン(420 ml)溶液に、氷冷下、ジフェニルホスホリルアジド(52.4 ml)を滴下した。この反応液に、氷冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(36.3 ml)を滴下した。室温に昇温後、15時間攪拌した。この反応液に、室温にて、トルエン(210 ml)及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液(84 ml)を加え、10分間攪拌した。この反応液の水層を除き、有機層に蒸留水(168 ml)を加え、10分間攪拌した。この反応液の水層を除き、氷冷下、トリフェニルホスフィン(69.0 g)の1,2-ジメトキシエタン(220 ml)溶液を30分かけて滴下した。2時間攪拌後、内温61(バス温70)に昇温し、1時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、濃塩酸(18.6 ml)を滴下した。室温にて、この反応液を1時間程度攪拌した。析出した固体をろ取り、1,2-ジメトキシエタンで洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(77.6 g, 収率85%)を得た。表題化合物は精製せずに次の工程に用いた。

40

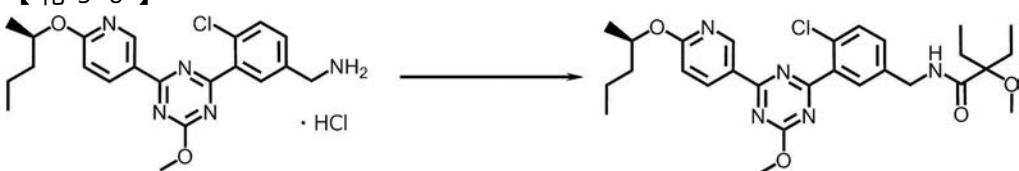
50

【0263】

(2) N-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-2-エチル-2-メトキシブタノアミド

【0264】

【化58】



10

【0265】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られたN-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)アミン 塩酸塩(3.5 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(21 ml)懸濁液に、室温にて、2-エチル-2-メトキシ酪酸(1.32 g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.62 ml)、HOBr·H₂O(0.60 g)及びWSC·HCl(1.78 g)を加え、16時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、蒸留水(7.0 ml)及び酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1混合溶媒(35 ml)を加え、分層した。得られた水層を酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1混合溶媒(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて、蒸留水洗浄を2回、続いて飽和重曹水洗浄を1回、飽和食塩水洗浄を行った。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(4.1 g、収率97%)を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.77(6H, t, J = 7.4 Hz), 0.94(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.39-1.50(2H, m), 1.57-1.90(6H, m), 3.19(3H, s), 4.18(3H, s), 4.52(2H, d, J = 6.0 Hz), 5.32-5.40(1H, m), 6.77(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28(1H, m), 7.40(1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.50(1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96(1H, d, J = 2.2 Hz), 8.65(1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 9.38(1H, m).

【0266】

(3) 2-エチル-N-(4-クロロ-3-{4-ヒドロキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-2-メトキシブタノアミド

30

【0267】

【化59】



【0268】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られたN-(4-クロロ-3-{4-メトキシ-6-[6-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}ベンジル)-2-エチル-2-メトキシブタノアミド(4.1 g)のメタノール(16 ml)及びTHF(8 ml)混合溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(7.77 ml)を加え、19時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、2N塩酸(15.5 ml)及び酢酸エチル(20 ml)を加え、攪拌した。分層後、水層を酢酸エチル(16 ml)で抽出した。有機層を合わせて、蒸留水洗浄を2回、続いて飽和食塩水洗浄を行った。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより表題化合物(4.06 g、99%)を得た。表題化合物(3.4 g)の酢酸エチル(6.8 ml)溶液を、80 °Cにて攪拌後、n-ヘプタン(32 ml)を加えた。この懸濁液を、80 °Cにて、3時間攪拌後、室温にて、4時間攪拌した。得られた固体をろ取し、乾燥することで、表題化合物の結晶(3.2 g)を得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.66(6H, t, J = 7.4 Hz), 0.89(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.54-1.75(6H, m), 3.14(3H, s), 4.34(2H,

50

d, $J = 6.4$ Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 13.28 (1H, br s).

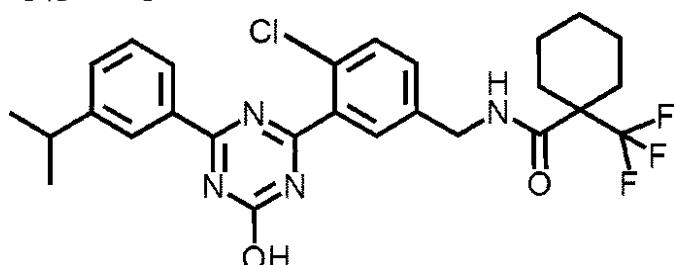
表題化合物 (1.0 g) の蒸留水 (20 mL) 及びアセトニトリル (2.0 mL) の懸濁液を、室温にて18時間攪拌した。この懸濁液に、蒸留水/アセトニトリル (10/1) 混合溶媒 (10 mL) を加え、室温にて5日間攪拌した。得られた固体をろ取し、室温にて乾燥し、表題化合物の1水和物の結晶 (1.0 g)を得た。以下の分析から、得られた結晶が1水和物であると推定した。粉末X線回析スペクトルから上記で得られた結晶と同じ結晶形とみられる結晶が、熱重量・示差熱同時測定 (TG/DTA) で室温から50¹⁰への温度上昇により約3.2%の急激な重量減少を示し、また25¹⁰での水分吸脱着測定で20%から5%への相対湿度の低下により約3.3%の急激な重量減少を示した。これらの結果は測定した結晶が1水和物であることを支持した。

【0269】

[製造例9] : 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸4-クロロ-3-[4-(ヒドロキシ-6-(3-イソプロピルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミドの合成 (実施例番号71)

【0270】

【化60】

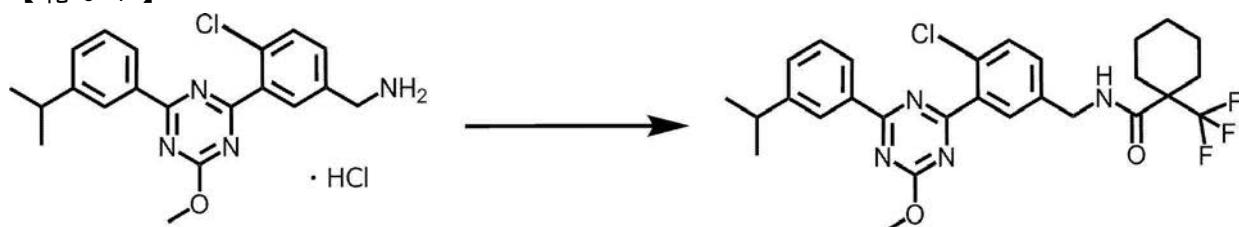


【0271】

(1) 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミド

【0272】

【化61】



【0273】

アルゴン雰囲気下、製造例4の(3)で得られた4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミン 塩酸塩 (6.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 懸濁液に、室温にて、1-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (4.35 g)、トリエチルアミン (6.19 mL)、HOEt₂ (3.40 g) 及びWSC·HCl (4.25 g) を加え、15時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、飽和重曹水 (60 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を加え、分層した。得られた有機層を飽和食塩水にて3回洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することにより表題化合物 (7.65 g, 収率94%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.14-1.27 (1H, m), 1.32 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.34-1.47 (2H, m), 1.57-1.77 (5H, m), 2.19-2.27 (2H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.19-6.27 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.42-7.49

10

20

30

40

50

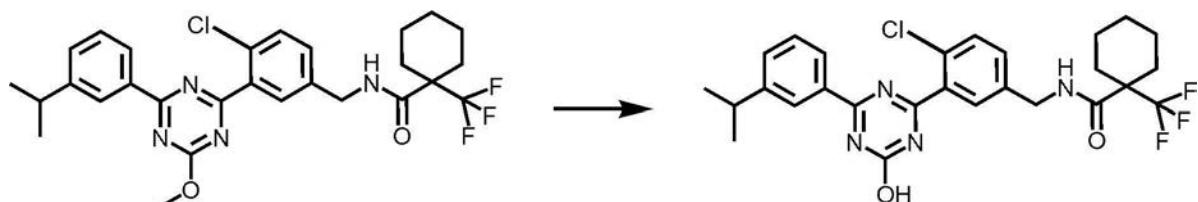
(2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.40-8.43 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m).

【0274】

(2) 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸4-クロロ-3-[4-ヒドロキシ-6-(3-イソプロピルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミド

【0275】

【化62】



10

【0276】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸4-クロロ-3-[4-(3-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジルアミド(7.55 g)のメタノール(69 ml)溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(13.8 ml)を加え、64にて、2時間攪拌した。この反応液に、室温にて、2N塩酸(27.6 ml)及び水(100 ml)を加え、3時間攪拌した。析出した固体をろ取り、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(7.05 g、収率95%)を得た。表題化合物(1.0 g)のアセトン(2.0 ml)懸濁液に、室温にて、n-ヘキサン(8.0 ml)を加え、60にて、20時間攪拌した。得られた固体をろ取り、乾燥することで、表題化合物の結晶(0.813 g)を得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.08-1.26 (3H, m), 1.25 (6H, d, J = 8.0 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 2.35 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz).

20

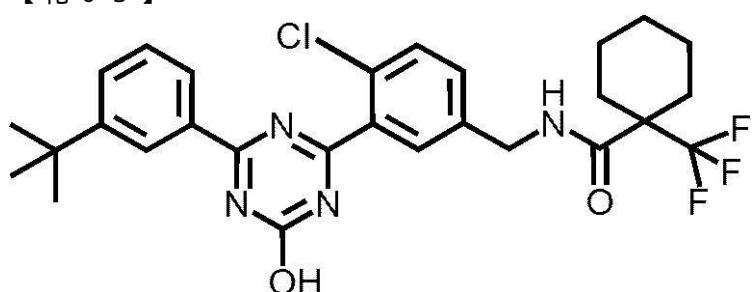
【0277】

[製造例10] : 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸3-[4-(3-tert-ブチルフェニル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミドの合成(実施例番号107)

30

【0278】

【化63】



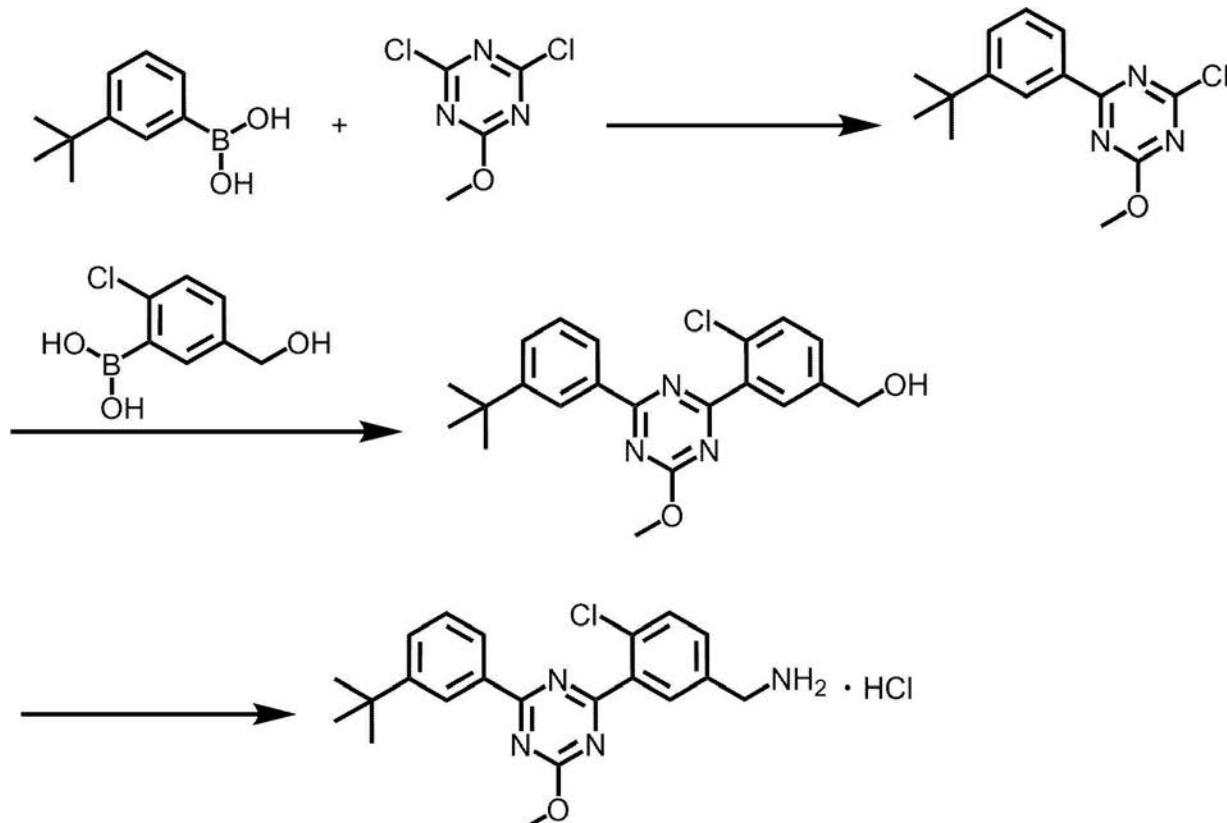
40

【0279】

(1) 3-[4-(3-tert-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミン 塩酸塩

【0280】

【化64】



【0281】

アルゴン雰囲気下、3-*tert*-ブチルフェニルボロン酸(6.6 g)、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン(10.0 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.86 g)及び炭酸ナトリウム(11.8 g)のトルエン(66 ml)及び蒸留水(66 ml)懸濁液を、80 °Cにて、4時間攪拌した。室温にて、この反応液に、n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒及び水を加え、分層した。この有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除いた。このろ液を減圧濃縮し、アセトニトリル(70 ml)及び蒸留水(30 ml)を加えた。この懸濁液に、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸(8.3 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロリドジクロロメタン付加物(0.91 g)及びリン酸三カリウム(15.7 g)を加え、80 °Cにて、3時間攪拌した。室温にて、この反応液に飽和食塩水及びn-ヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加え、分液した。この有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、減圧濃縮した。この得られた残渣に、アルゴン雰囲気下、トルエン(57 ml)を加えた。この溶液に、氷冷下、ジフェニルホスホリルアジド(8.0 ml)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(5.5 ml)を加えた。この反応液を、室温にて、18時間攪拌した。この反応液に、室温にて、飽和重曹水(15 ml)及び蒸留水(15 ml)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(30 ml)を加え、1分間攪拌した。この反応液の水層を除去し、蒸留水(30 ml)を加えた。この反応液を、1分間攪拌した後、水層を除去した。この反応液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(10.7 g)を加え、5分間攪拌した。この反応液を、室温にて、30分間攪拌後、蒸留水(2.8 ml)を加えた。この反応液を30分攪拌後、60 °Cにて1時間攪拌した。この反応液に、室温にて、アセトニトリル(57 ml)及び濃塩酸(3.3 ml)を加え、1時間攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、減圧乾燥することにより表題化合物(11.3 g, 収率73% (3steps))を得た。表題化合物は精製せずに次の工程に用いた。

30

40

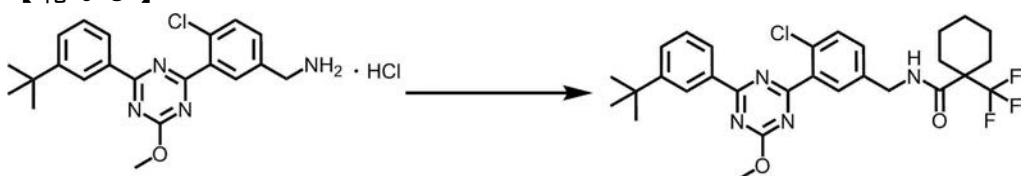
50

【0282】

(2) 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸3-[4-(3-*tert*-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミド

【0283】

【化65】



10

【0284】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた3-[4-(3-*tert*-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミン 塩酸塩(5.0 g)、1-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸(3.50 g)、HOBr·H₂O(2.74 g)及びWSC·HCl(3.43 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に、室温にて、トリエチルアミン(4.99 ml)を加え、18時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水(50 ml)及び酢酸エチル(80 ml)を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(6.31 g, 収率94%)を得た。

20

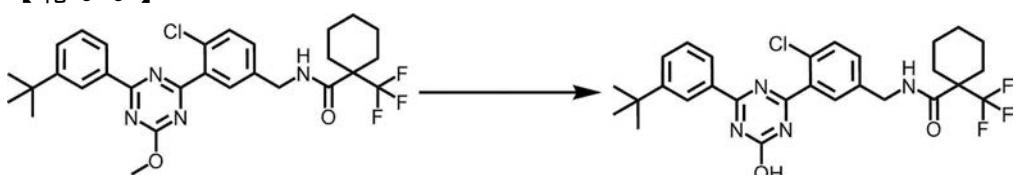
¹H-NMR(CDCl₃) : 1.14-1.26(1H, m), 1.34-1.47(2H, m), 1.40(9H, s), 1.55-1.76(5H, m), 2.19-2.26(2H, m), 4.21(3H, s), 4.60(2H, d, J = 5.8 Hz), 6.17-6.27(1H, m), 7.37(1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.45(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39-8.43(1H, m), 8.66(1H, t, J = 1.8 Hz).

【0285】

(3) 1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸3-[4-(3-*tert*-ブチルフェニル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミド

【0286】

【化66】



30

【0287】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた1-トリフルオロメチルシクロヘキサンカルボン酸3-[4-(3-*tert*-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミド(6.21 g)のメタノール(55 ml)溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液(11.1 ml)を加え、64にて、2時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、2N塩酸(22.1 ml)及び水(80 ml)を滴下し、室温にて、3時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(5.84 g, 収率96%)を得た。表題化合物(1.0 g)のエタノール(4.0 ml)溶液に、室温にて、n-ヘキサン(40 ml)をゆっくり加えた。得られた固体をろ取し、乾燥することで、表題化合物の結晶(0.78 g)を得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.11-1.63(8H, m), 1.34(9H, s), 2.35(2H, d, J = 13.7 Hz), 4.42(2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.50(2H, m), 7.60(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.72(2H, m), 8.15(1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38(1H, br s), 8.78(1H, t, J = 5.8 Hz), 13.36(1H, br s).

【0288】

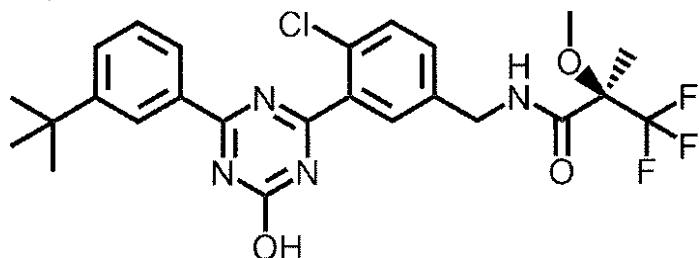
[製造例11] : (R)-N-{3-[4-(3-*tert*-ブチルフェニル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-

50

2-[イル]-4-クロロベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオンアミドの合成（実施例番号66）

【0289】

【化67】



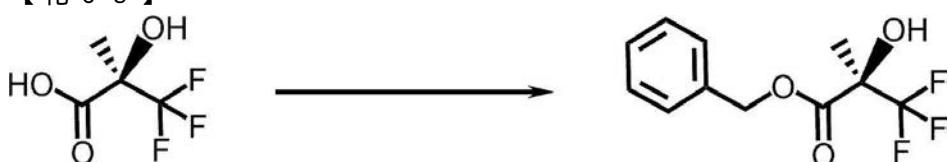
10

【0290】

(1) (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸ベンジル

【0291】

【化68】



20

アルゴン雰囲気下、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸 (2.2 g, 14 mmol) 及び炭酸カリウム (2.3 g, 16 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 懸濁液に、室温にて、ベンジルブロミド (1.8 mL, 15 mmol) を加え、4時間攪拌した。この反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル = 6/1）にて精製することにより表題化合物 (3.0 g, 収率90%)を得た。

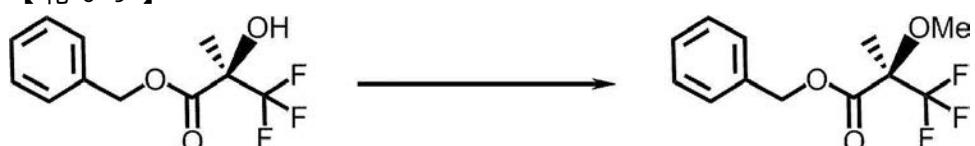
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.60 (3H, s), 3.78 (1H, s), 5.31 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m).

【0293】

(2) (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオン酸ベンジル

【0294】

【化69】



30

【0295】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸ベンジル (3.4 g, 14 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (0.60 g, 60重量%オイルディスパージョン) を加え、1時間攪拌した。この反応液に、ヨウ化メチル (1.3 mL, 20 mmol) を加え、室温にて、2時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル = 15/1）にて精製することにより表題化合物 (2.8 g, 収率78%)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.59 (3H, s), 3.40 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.31-7.37 (5H, m).

【0296】

(3) (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオン酸

【0297】

50

【化70】



【0298】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオン酸ベンジル(2.8 g, 11 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に、室温にて、10重量%パラジウム炭素(0.23 g)を加え、1気圧水素雰囲気下、5時間攪拌した。窒素雰囲気下、この反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで溶出した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物(1.4 g, 収率78%)を得た。

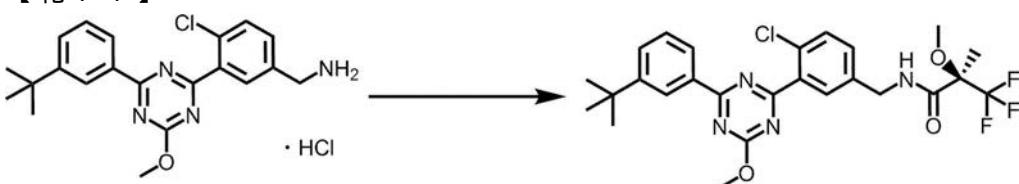
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.68 (3H, s), 3.54 (3H, s).

【0299】

(4) (R)-N-{3-[4-(3-tert-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオンアミド

【0300】

【化71】



【0301】

アルゴン雰囲気下、上記製造例10の(1)で得られた3-[4-(3-tert-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジルアミン塩酸塩(5.2 g)、上記(3)で得られた(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオン酸(3.2 g)、HOEt · H₂O(2.85 g)及びWSC · HCl(3.56 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(52 ml)溶液に、室温にて、トリエチルアミン(5.18 ml)を加え、16時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水(50 ml)及び酢酸エチル(80 ml)を加え、分層した。この有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(6.55 g, 収率98%)を得た。

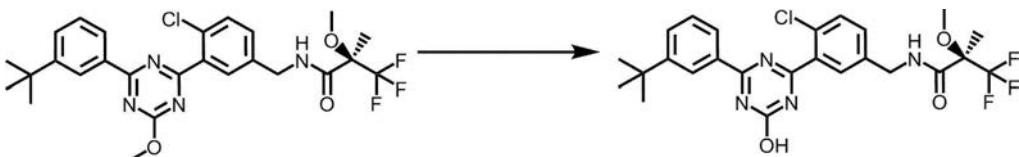
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.40 (9H, s), 1.65-1.67 (3H, m), 3.44-3.45 (3H, m), 4.21 (3H, s), 4.47-4.63 (2H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39-8.43 (1H, m), 8.66 (1H, t, J = 1.8 Hz).

【0302】

(5) (R)-N-{3-[4-(3-tert-ブチルフェニル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオンアミド

【0303】

【化72】



【0304】

アルゴン雰囲気下、上記(4)で得られた(R)-N-{3-[4-(3-tert-ブチルフェニル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-クロロベンジル}-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-メチルプロピオンアミド(6.29 g)のメタノール(58 ml)溶液に、室温にて、4M水酸

10

20

30

40

50

化ナトリウム水溶液 (11.7 ml) を加え、64 にて、3時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、2N塩酸 (23.4 ml) 及び水 (80 ml) を滴下し、攪拌した。この反応液に、酢酸エチル (200 ml) 及び飽和食塩水を加え、分層した。この有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することにより表題化合物 (約6.4 g) を得た。この表題化合物 (6.15 g) の酢酸エチル (50ml) 及びn-ヘキサン (50 ml) の混合溶液に、室温にて、n-ヘキサン (100 ml) を20分間かけて滴下した。この懸濁液を、室温にて、1.5時間攪拌後、n-ヘキサン (100 ml) を20分間かけて滴下した。この懸濁液を、室温にて、16時間攪拌した。得られた固体をろ取し、乾燥することで、表題化合物の結晶 (5.51 g, 収率90%) を得た。

10

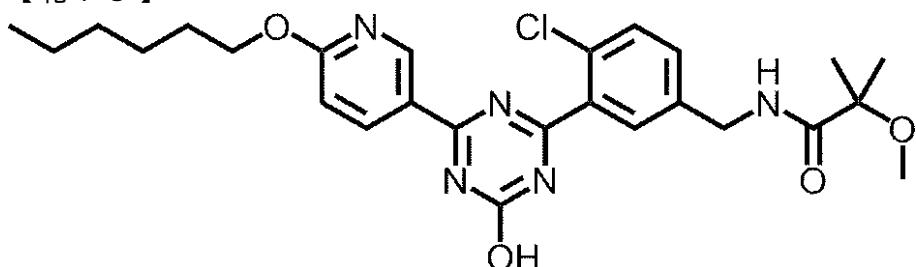
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.34 (9H, s), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).

【0305】

[製造例12] : N-{4-クロロ-3-[4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-2-メトキシ-2-メチルプロピオニアミドの合成 (実施例番号81)

【0306】

【化73】

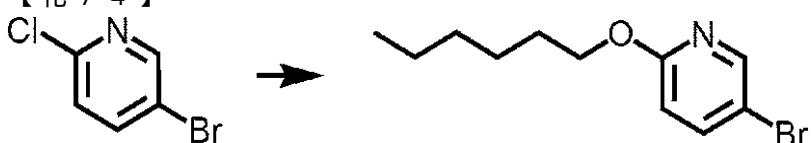


【0307】

(1) 5-ブロモ-2-ヘキシロキシピリジン

【0308】

【化74】



【0309】

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-クロロピリジン (15 g) およびn-ヘキサノール (11.7 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に、氷冷下、カリウム tert-ブトキシド (13.1 g) を加え、30分間攪拌した。この反応液を、室温にて、1.5時間攪拌した。この反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分層した。この水層をn - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1の混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することにより表題化合物 (18.8 g, 94%) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.88-0.92 (3H, m), 1.29-1.37 (4H, m), 1.39-1.47 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 4.24 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 2.6, 0.6 Hz).

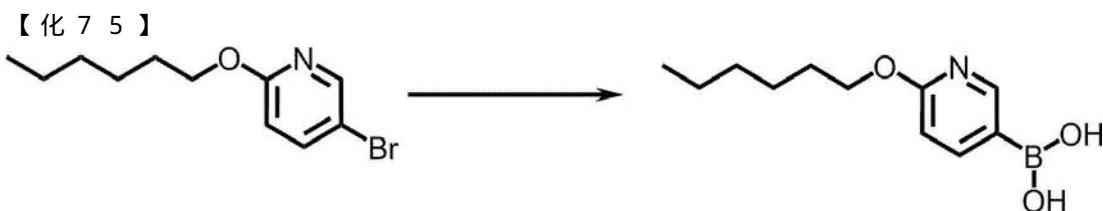
40

【0310】

(2) [6-(ヘキシロキシ)ピリジン-3-イル]ボロン酸

【0311】

50



【0312】

アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた5-ブロモ-2-ヘキシロキシピリジン(18.8 g)のトルエン(124 ml)、テトラヒドロフラン(30 ml)及びほう酸トリイソプロピル(21.7 ml)の混合溶液に、-73¹⁰にて、n-ブチルリチウム(1.55 M n-ヘキサン溶液, 61.2 ml)を滴下した。この反応液を、10分攪拌後、室温に昇温し、1.5時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、17%クエン酸水溶液(168 g)を滴下した。この反応液を、室温にて、30分間攪拌した。この反応液に、n-ヘキサン(124 ml)を加え、分層した。この有機層を水(30 ml)で2回抽出した。水層を合わせ、4N水酸化ナトリウム水溶液(73 ml)を加え、攪拌した(pH 7)。得られた固体をろ取り、水にて洗浄し、減圧乾燥することにより表題化合物を含む混合物(18.1 g)を得た。

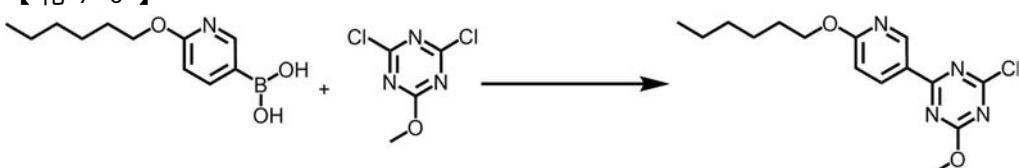
¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.87(3H, t, J = 6.7 Hz), 1.25-1.33(4H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.65-1.73(2H, m), 4.25(2H, t, J = 6.7 Hz), 6.73(1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98(1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.08(2H, s), 8.49(1H, br).

【0313】

(3) 2-クロロ-4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン²⁰

【0314】

【化76】



【0315】

アルゴン雰囲気下、上記(2)で得られた[6-(ヘキシロキシ)ピリジン-3-イル]ボロン酸の混合物(9.07 g)、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン(13.1 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.745 g)及びリン酸カリウム(23.2 g)の1,2-ジメトキシエタン(131 ml)懸濁液に、蒸留水(65.6 ml)を、室温にて加えた。90³⁰にて、2時間攪拌した。この反応液を、室温にて、分層し、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物(8.37 g, 71%)を得た。

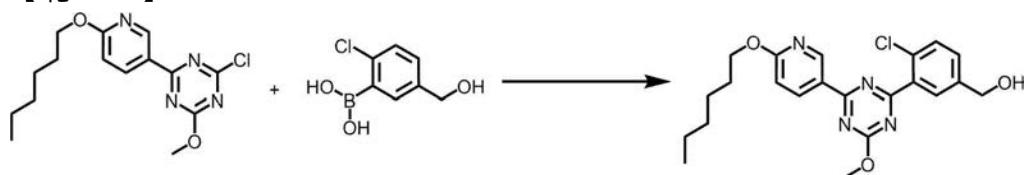
¹H-NMR(CDCl₃) : 0.91(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30-1.39(4H, m), 1.43-1.51(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 4.15(3H, s), 4.40(2H, t, J = 6.7 Hz), 6.81(1H, dd, J = 8.8, 0.7 Hz), 8.56(1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.28(1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz).

【0316】

(4) {4-クロロ-3-[4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェニル}メタノール

【0317】

【化77】



【0318】

アルゴン雰囲気下、上記(3)で得られた2-クロロ-4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン(8.37 g)、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸(5.79 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(0.529 g)及びリン酸三カリウム(8.25 g)のアセトニトリル(59 ml)及び蒸留水(25 ml)の懸濁液を、90 °Cにて、1.5時間攪拌した。この反応液を、室温にて、分層した。得られた水層を、酢酸エチルにて、抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製後、減圧濃縮した。この残渣に、室温にて、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1の混合溶媒(20 ml)を加え、1時間攪拌した。この懸濁液に、室温にて、n-ヘキサン(80 ml)を加え、30分間攪拌した。得られた固体をろ取り、乾燥することで、表題化合物(7.26 g, 収率65%)を得た。

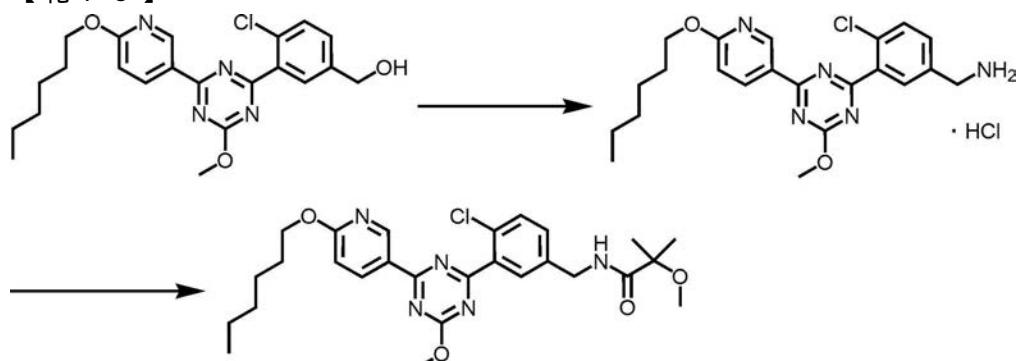
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89-0.93 (3H, m), 1.31-1.40 (4H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 4.19 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.77 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 9.40 (1H, d, J = 2.3, 0.6 Hz).

【0319】

(5) N-{4-クロロ-3-[4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-2-メトキシ-2-メチルプロピオンアミド

【0320】

【化78】



【0321】

アルゴン雰囲気下、上記(4)で得られた{4-クロロ-3-[4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェニル}メタノール(7.16 g)のトルエン(36 ml)及びTHF(7 ml)溶液に、氷冷下、ジフェニルホスホリルアジド(4.32 ml)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3.0 ml)を加えた。この反応液を、30分間攪拌後、室温にて、14時間攪拌した。この反応液を、60 °Cにて、1時間攪拌した。この反応液に、室温にて、トリフェニルホスフィン(5.69 g)及び水(1.43 ml)を加え、5分間攪拌した。この反応液を、60 °Cにて、3時間攪拌し、室温にて、減圧濃縮した。この残渣に、トルエンを加え、再び減圧濃縮した。この残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(21 ml)溶液に、室温にて、2-メトキシ-2-メチルプロピオン酸(2.17 g)、HOBT · H₂O(3.07 g)及びWSC · HCl(4.80 g)を加え、18時間攪拌した。この反応液に、水及び酢酸

10

20

30

40

50

エチルを加え、分液した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル）にて精製することにより表題化合物（8.28 g, 収率94%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.32-1.38 (4H, m), 1.41 (6H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 3.27 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08-7.11 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.39 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0322】

10

(6) N-{4-クロロ-3-[4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-2-メトキシ-2-メチルプロピオニアミド

【0323】

【化79】



【0324】

20

アルゴン雰囲気下、上記（5）で得られたN-{4-クロロ-3-[4-(6-ヘキシロキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ベンジル}-2-メトキシ-2-メチルプロピオニアミド（0.11 g）のメタノール（1.0 ml）溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液（0.21 ml）を加え、65 ℃にて、2時間攪拌した。この反応液に、室温にて、1N塩酸（0.84 ml）及び水を加え、攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物（0.091 g, 収率84%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27 (6H, s), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.30 (4H, t, J = 6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m), 8.99 (1H, s).

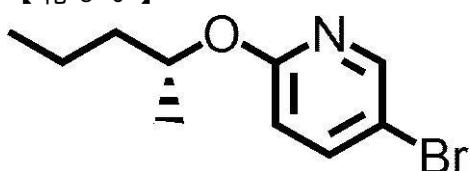
【0325】

30

【製造例13】：5-ブロモ-2-((R)-1-メチルブチル)ピリジンの合成

【0326】

【化80】



【0327】

40

(1) n-オクタン酸 (R)-1-メチルブチルエステル

【0328】

【化81】



【0329】

50

2-ペンタノール（927 g）、n-オクタン酸（910 g）、モレキュラーシープ4（464 g）、ノボザイム435（9.27 g）を混合し、内温41 ℃（バス温45 ℃）にて7.5時間攪拌した。この反応液に、室温にて、セライト（232 g）を加え、1時間攪拌した。この反応液をセライトろ過し、

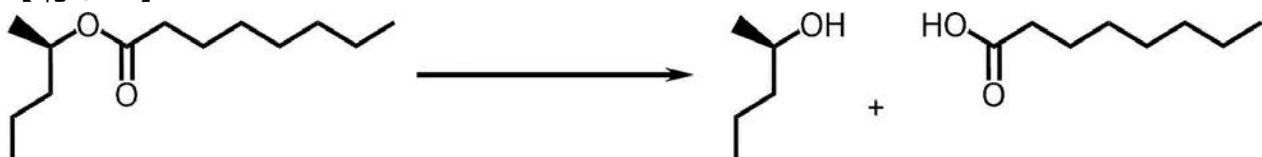
トルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエン(1000 mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン(1000 mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン(1000 mL)を加え、減圧濃縮することにより標題化合物(795 g, 収率35%)およびn-オクタン酸(309 g)を含む残渣(1.15 kg)を得た。これをそのまま次の反応に使用した。

【0330】

(2) (R)-ペンタン-2-オール

【0331】

【化82】



【0332】

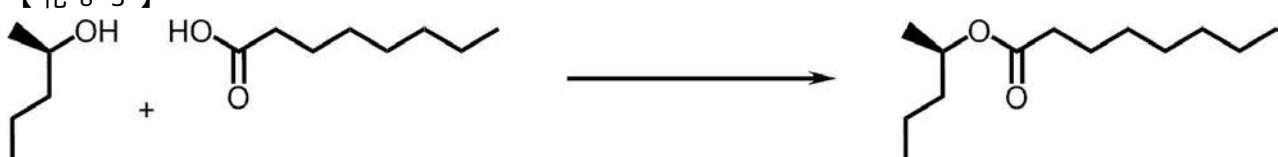
上記(1)で得られたオクタン酸 (R)-1-メチルブチルエステル(795 g)を含む残渣(1.15 kg)に、4 M水酸化ナトリウム水溶液(2.39 L)を室温にて加えた(内温39まで上昇した)。この反応溶液を、内温41(バス温70)にて1時間攪拌した後、内温75(バス温95)にて16.5時間攪拌した。氷冷下、濃塩酸(797 mL)を滴下した。トルエン(200 mL)を加えて分液した後、水層をトルエン(200 mL)で1回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物(297 g, 収率91%)およびn-オクタン酸(876 g)を含む残渣(1.76 kg)を得た。これをそのまま次の反応に使用した。

【0333】

(3) n-オクタン酸 (R)-1-メチルブチルエステル

【0334】

【化83】



【0335】

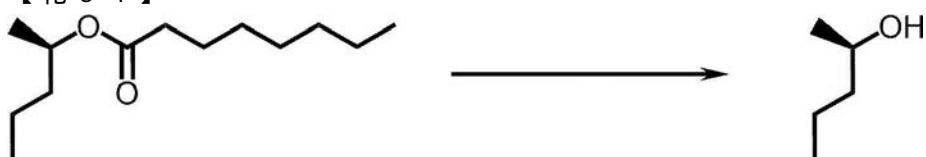
上記(2)で得られた(R)-ペンタン-2-オール(297 g)およびn-オクタン酸(876 g)を含む残渣(1.76 kg)に、モレキュラーシープ4(149 g)、ノボザイム435(2.97 g)を加え、内温40(バス温45)にて7時間攪拌した。ノボザイム435(2.97 g)を加え、さらに2時間攪拌した。セライト(50 g)を加え、室温まで放冷した後、セライトろ過を行い、トルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエン(700 mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン(500 mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン(500 mL)を加え、減圧濃縮することで、標題化合物(612 g, 収率85%)およびn-オクタン酸(449 g)を含む残渣(1.09 kg)を得た。これをそのまま次の反応に使用した。

【0336】

(4) (R)-ペンタン-2-オール

【0337】

【化84】



【0338】

上記(3)で得られたオクタン酸 (R)-1-メチルブチルエステル(612 g)を含む残渣(1.09 kg)に、4 M水酸化ナトリウム水溶液(2.20 L)を室温にて加えた(内温41まで上昇した)。この反応溶液を、内温70(バス温95)にて16時間攪拌した。室温にて放冷後、氷冷下

10

20

30

40

50

、濃塩酸(530 mL)を滴下した。反応溶液を内温98 (バス温158)にて常圧蒸留し、標題化合物と水を含む混合物(約600 mL)を得た。この混合物は、静置により分層した。分液し、水層をジイソプロピルエーテル(20 mL)で1回抽出した。有機層を合わせ、1%炭酸水素ナトリウム水溶液(44 mL)で洗浄し、続いて飽和食塩水(約40 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム(20 g)で乾燥し、セライトろ過を行い、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。ろ液を注意深く減圧濃縮し、標題化合物(186 g, 収率74%)を含むトルエン溶液(272 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.90-0.96 (3H, m), 1.19 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.28-1.52 (4H, m), 3.77-3.86 (1H, m).

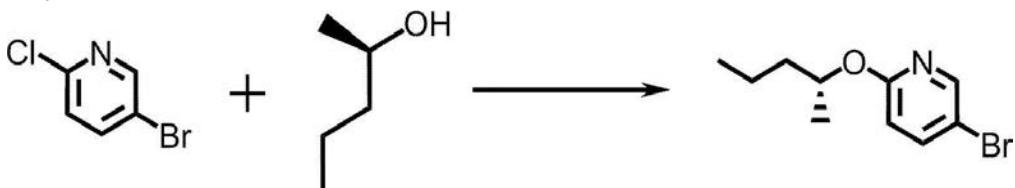
【0339】

10

(5) 5-ブロモ-2-((R)-1-メチルブトキシ)ピリジン

【0340】

【化85】



【0341】

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-クロロピリジン(22 g)および上記(4)で得られた(R)-ペンタン-2-オール(12.1 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(88 mL)溶液に、氷冷下、カリウムtert-ブトキシド(16.7 g)を加え、30分間攪拌した。この反応液を、室温にて、3時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、カリウムtert-ブトキシド(1.67 g)を加え、室温にて、30分間攪拌した。この反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分層した。この水層をn-ヘキサン:酢酸エチル=1:1の混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。この残渣の一部をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.48 (2H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz).

20

キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は約10分であり、このときの光学純度は、99.0%ee以上であった。キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器; HPLCシステム 島津製作所 高速液体クロマトグラム Prominence

カラム; ダイセル CHIRALCEL AS 0.46 cm × 15 cm (10 μm)

カラム温度; 25

移動相;n-ヘキサン

40

流速; 1 mL / 5206

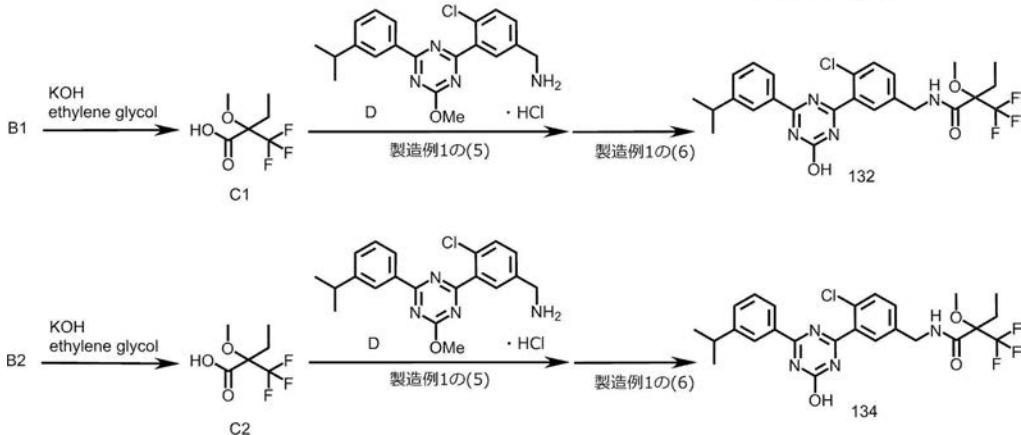
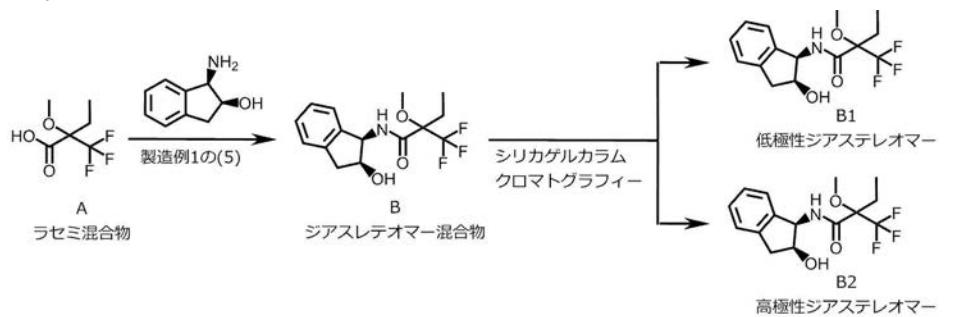
検出; UV (220 nm)

【0342】

上記製法に準じて実施例番号1から145の化合物を得た。表1-1～表1-19に実施例化合物の構造式及びMSデータ及びNMRデータを示す。表中、注釈1及び2は以下の内容を表す。

【0343】

【化86】



【0344】

2-エチル-2-ヒドロキシ酪酸に替えて2-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル酪酸を用いて、製造例7の(1)、(2)及び(3)と同法の方法で、ラセミ混合物Aを得た。

ラセミ混合物Aと(1R,2S)-(+)-アミノ-2-インダノールを用いて、製造例1の(5)と同様の方法でアミド化を行い、ジアステレオマー混合物Bを得た。

ジアステレオマー混合物Bをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck TLC Silica gel 60G F254 25 Glassplates、展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1/2)で精製することにより、低極性ジアステレオマーの化合物B1と高極性ジアステレオマーの化合物B2を得た。

単一のジアステレオマーの化合物B1をエチレングリコール中で加熱下、KOHで加水分解することにより、化合物C1を得た。

化合物C1と化合物Dを用いて、製造例1の(5)と同様の方法でアミド化を行った後、製造例1の(6)と同様の方法で加水分解を行い、実施例化合物132を得た。

化合物B1の加水分解と同様の方法で、単一のジアステレオマーの化合物B2を加水分解し、化合物C2を得た。化合物C2と化合物Dを用いて、製造例1の(5)と同様の方法でアミド化を行った後、製造例1の(6)と同様の方法で加水分解を行い、実施例化合物134を得た。

実施例化合物132及び134はそれぞれ単一のジアステレオマーであるが、アミドの炭素の絶対立体配置は未決定である。表中、実施例化合物132、133、138、139、143及び145における注釈1はその化合物が低極性ジアステレオマーB1を用いて得られたことを表し、実施例化合物134、135、136、137、142及び144における注釈2はその化合物が高極性ジアステレオマーB2を用いて得られたことを表す。

【0345】

10

20

30

40

【表1-1】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
1		509	507	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.51 (2H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, brs).
2		510	508	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.49 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, brs).
3		523	521	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 (6H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.55-7.71 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, brs).
4		551	549	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.48 (1H, m), 7.54-7.70 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, brs).
5		507	505	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 8.13-8.18 (2H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.31 (1H, brs).
6		453	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.08 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, brs).
7		467	465	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08-1.16 (2H, m), 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.40-1.47 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.67 (5H, m), 8.11-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, brs).
8		451	499	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.51-0.55 (2H, m), 0.87-0.95 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-1.62 (2H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, brs).

【0 3 4 6】

【表1 - 2】

実施例番号	構造式		MS (M+H)	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	注釈
9			495	493		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, brs).	
10			523	521		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (6H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.39-7.49 (1H, m), 7.55-7.70 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.31 (1H, brs).	
11			521	519		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.33 (9H, s), 1.38 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.36-7.74 (4H, m), 7.94-8.01 (1H, m), 8.15-8.21 (1H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, brs).	
12			469	467		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.54-7.66 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.21 (1H, s), 13.35 (1H, brs).	
13			467	465		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.68 (2H, q, J = 3.5 Hz), 1.00 (2H, q, J = 3.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.54-7.70 (3H, m), 8.09-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, brs).	
14			524	522		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 4.32-4.40 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.57-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 13.31 (1H, brs).	
15			467	465		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.02 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35 (2H, d, J = 14.3, 7.3 Hz), 1.61 (2H, d, J = 14.3, 7.3 Hz), 2.97-3.03 (1H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.10-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, brs).	
16			479	477		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07 (3H, s), 1.15-1.50 (8H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.92-2.00 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.68 (5H, m), 8.14-8.21 (3H, m), 13.32 (1H, brs).	

【0 3 4 7】

【表1 - 3】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
17		469	467	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.28 (6H, s), 2.96-3.03 (1H, m), 3.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.40-7.72 (5H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).
18		535	533	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 2.92-3.03 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.36-7.50 (2H, m), 7.54-7.74 (2H, m), 8.04 (2H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, s).
19		538	536	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 1.38 (6H, s), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s).
20		563	561	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (18H, s), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.50 (1H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.21 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.34 (1H, s).
21		538	536	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.43 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.71-1.78 (2H, m), 4.33-4.38 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).
22		495	493	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.57-1.67 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.33 (1H, br s).
23		552	550	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.34 (4H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.68-1.76 (2H, m), 4.28-4.36 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.53 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).
24		509	507	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12-1.29 (1H, m), 1.34 (9H, s), 1.37-1.56 (5H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).

【0 3 4 8】

【表1 - 4】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
25		538	536	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).
26		482	480	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).
27		496	494	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).
28		484	482	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15-1.25 (1H, m), 1.37-1.57 (3H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3, Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.51 (2H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.54 (2H, t, J = 6.3 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).
29		508	506	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51-1.70 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, d, dd, J = 8.7 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s).
30		522	520	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.33 (1H, br s).
31		498	496	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14-1.25 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.57 (5H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.54 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.28 (1H, br s).
32		522	520	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.37-4.45 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s).

【0 3 4 9】

【表1 - 5】

実施例番号	構造式		MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
33		536	534	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09-1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 4.39-4.45 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s).	
34		470	468	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.60-1.67 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57-7.74 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.56 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.30 (1H, br s).	
35		523	521	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.08-7.18 (1H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.53-7.76 (2H, m), 8.21-8.25 (2H, m), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.12 (1H, br s).	
36		537	535	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36-1.39 (15H, m), 3.92 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.27-8.31 (1H, m), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.14 (1H, br s).	
37		484	482	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.58-1.66 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.57-7.73 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.56 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	
38		441	439	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.35 (4H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.47-7.77 (5H, m), 8.13-8.19 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.06 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).	
39		483	481	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19-1.30 (1H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.53 (2H, m), 1.58-1.65 (3H, m), 1.70-1.89 (4H, m), 2.05-3.05 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.74-8.78 (1H, m), 13.31 (1H, br s).	
40		510	508	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.32-5.42 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	

【0 3 5 0】

【表1-6】

実施例番号	構造式		MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
41		469	467	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.69-1.80 (4H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.54-7.71 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m), 13.31 (1H, br s).	
42		524	522	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.38 (6H, s), 1.59-1.77 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.18-5.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).	
43		521	519	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (6H, s), 1.38 (6H, s), 1.67 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	
44		523	521	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.50 (6H, s), 3.01 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).	
45		536	534	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).	
46		550	548	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08-1.27 (4H, m), 1.39-1.50 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	
47		498	496	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.74 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.20 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.42-1.47 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 4.30-4.34 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.31 (1H, br s).	
48		527	525	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.35 (1H, br s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).	

【0 3 5 1】

【表1 - 7】

実施例番号	構造式		MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
49		505	503	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.43 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
50		508	506	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71-0.76 (2H, m), 0.78-0.85 (2H, m), 1.08 (6H, s), 4.32-4.36 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.33 (1H, br s).	
51		484	482	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.02-1.18 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.56-7.67 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 9.10 (1H, d, J = 5.7 Hz), 13.31 (1H, br s).	
52		519	517	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.39-7.70 (5H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s).	
53		507	505	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.24 (1H, br s).	
54		521	519	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.59 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.26 (1H, br s).	
55		553	551	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s).	
56		543	541	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.54 (3H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.42-4.44 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).	

【0 3 5 2】

【表1 - 8】

実施例番号	構造式	MS (M+H)		注記
		MS (M+H)	MS (M+H)	
57		529	527	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13-1.25 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.36-1.67 (7H m), 1.69-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.23-3.41 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.52 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).
58		524	522	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 3.10-3.21 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).
59		522	520	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.73 (1H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.40-2.47 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.20-5.28 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).
60		562	560	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07-1.28 (3H, m), 1.40-1.55 (3H, m), 1.59-1.73 (3H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.20-5.27 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s).
61		554	552	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.36-4.40 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.59-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).
62		564	562	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12-1.27 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s).
63		531	529	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).
64		545	543	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.10-1.28 (3H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.56 (1H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).

【0 3 5 3】

【表1 - 9】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
65		521	519	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.94 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).
66		523	521	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).
67		525	523	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.39 (9H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 12.4, 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, s), 8.22-8.27 (1H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).
68		594	592	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07-1.26 (3H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.35 (2H, d, J = 3.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.40-4.43 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).
69		594	592	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08-1.28 (3H, m), 1.41-1.54 (5H, m), 1.63 (2H, d, J = 11.8 Hz), 2.35 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.49 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.61-7.75 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).
70		457	455	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15 (6H, d, J = 1.6 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 4.30-4.47 (4H, m), 7.37-7.72 (5H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).
71		533	531	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08-1.26 (3H, m), 1.25 (6H, d, J = 8.0 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 2.35 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz).
72		578	576	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12-1.26 (3H, m), 1.32-1.38 (3H, m), 1.39-1.67 (7H, m), 2.32-2.38 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.41-4.48 (4H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.31-8.34 (1H, m), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).

【表 1 - 10】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
73		538	536	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 1.54-1.67 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s).
74		509	507	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.22 (1H, s), 9.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).
75		483	481	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.56-1.71 (4H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.14 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.31 (1H, br s).
76		507	505	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, q, J = 12.0 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).
77		475	473	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.14 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.12-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).
78		500	498	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.51-1.76 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.27 (1H, br s).
79		528	526	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).
80		554	552	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.55-1.74 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.59-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).

【0 3 5 5】

【表 1 - 11】

実施例番号	構造式		MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	注記
81		514	512	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27 (6H, s), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.30 (4H, t, J = 6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m), 8.99 (1H, s).		
82		542	540	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27-1.45 (6H, m), 1.58-1.67 (3H, m), 1.69-1.76 (3H, m), 3.14 (3H, s), 4.28-4.36 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.29-8.36 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.0 Hz).		
83		568	566	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29-1.35 (4H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.41 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s).		
84		516	514	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.6 Hz), 1.28-1.44 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.32-4.45 (6H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30-8.34 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).		
85		534	532	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (6H, s), 1.26-1.46 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.33-4.37 (4H, m), 6.14 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45-8.51 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s).		
86		538	536	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).		
87		541	539	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.42 (1H, br s).		
88		581	579	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s).		

【0 3 5 6】

【表 1 - 1 2】

実施例番号	構造式	MS (M+H)		MS (M+H)		NMR
		MS (M+H)	MS (M+H)	MS (M+H)	MS (M+H)	
89		559	557	1,25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1,43 (4H, m), 1,74 (3H, s), 1,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7,68 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8,19 (1H, s), 9,10 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13,34 (1H, br s).		
90		547	545	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1,74 (3H, s), 2,96-3,04 (1H, m), 4,44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8,22 (1H, s), 9,11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13,33 (1H, br s).		
91		561	559	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (9H, s), 1,74 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7,68 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8,38 (1H, s), 9,10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13,36 (1H, br s).		
92		483	481	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1,51-1,60 (6H, m), 1,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4,47 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,36 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13,32 (1H, br s).		
93		497	495	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (9H, s), 1,49-1,59 (6H, m), 1,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,58-7,72 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8,34-8,38 (2H, m), 13,33 (1H, br s).		
94		495	493	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,80-0,83 (2H, m), 0,87-0,97 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,52-1,59 (6H, m), 1,98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4,47 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7,45-7,67 (5H, m), 8,08-8,21 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13,33 (1H, br s).		
95		517	515	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1,51-1,59 (6H, m), 1,96-2,00 (2H, m), 3,33-3,41 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7,55-7,62 (3H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8,34-8,37 (2H, m), 13,42 (1H, br s).		
96		501	499	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1,54-1,62 (4H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,26 (1H, t, J = 56,8 Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8,22 (1H, s), 8,48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13,32 (1H, br s).		

【0 3 5 7】

【表1 - 13】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
97		535	533	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.52-1.62 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.65 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.41 (1H, br s).
98		497	495	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18-1.38 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.55 (3H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44-7.73 (5H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).
99		511	509	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.38 (5H, m), 1.34 (9H, s), 1.43-1.53 (3H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43-7.76 (5H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s).
100		509	507	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.82 (2H, m), 0.89-0.91 (2H, m), 1.16-1.38 (5H, m), 1.41-1.52 (6H, m), 1.42 (3H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).
101		531	529	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.39 (5H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.54 (3H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.15-8.18 (1H, m), 8.35-8.38 (2H, m), 13.40 (1H, br s).
102		500	498	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.53-1.74 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s).
103		528	526	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).
104		554	552	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.51-1.63 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.59 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).

【0 3 5 8】

【表1-14】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
105		502	500	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.2 Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.40 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).
106		542	540	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (1H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).
107		547	545	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11-1.63 (8H, m), 1.34 (9H, s), 2.35 (2H, d, J = 13.7 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.36 (1H, br s).
108		549	547	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.10-1.36 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.48-1.59 (4H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.39 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.87 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.39 (1H, br s).
109		560	558	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 4.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s).
110		546	544	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.64 (5H, m), 1.64-1.85 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, d, J = 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.27 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).
111		511	509	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38-1.51 (10H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.49 (2H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.30 (1H, br s).
112		525	523	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.40-1.52 (10H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, s), 13.34 (1H, br s).

【0 3 5 9】

【表 1 - 15】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
113		523	521		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39-1.52 (10H, m), 1.43 (3H, s), 1.94-2.02 (2H, m), 0.80-0.86 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).
114		545	543		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39-1.51 (10H, m), 1.42-1.45 (1H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.45 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.41 (1H, br s).
115		519	517		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49-1.64 (4H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.41 (1H, br s).
116		503	501		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).
117		517	515		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (9H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38-8.43 (2H, m), 13.34 (1H, br s).
118		515	513		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82-0.85 (8H, m), 0.91 (2H, brs), 1.43 (3H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.60-7.73 (2H, m), 8.12-8.21 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).
119		537	535		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.41 (1H, s).
120		529	527		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35-1.47 (6H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.66-1.72 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.6, 8.8 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.3 Hz), 7.41-7.44 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).

【0 3 6 0】

【表 1 - 16】

実施例番号	構造式		MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
121		543	541	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.37-1.47 (8H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.7, 8.9 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.38-8.42 (2H, m), 13.34 (1H, br s).	
122		541	539	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.91 (2H, br s), 1.36-1.46 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.53-1.59 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.8, 8.8 Hz), 4.39 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.59-7.74 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.10-8.22 (2H, m), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
123		548	546	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.53-1.59 (2H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 55.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
124		530	528	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.47-1.75 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.45-7.73 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
125		564	562	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.39-7.49 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
126		546	544	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.64 (5H, m), 1.64-1.84 (3H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.26 (1H, t, J = 56.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
127		560	558	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s).	
128		542	540	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	

【0 3 6 1】

【表 1 - 17】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR
129		556	554	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).
130		548	546	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.87-6.98 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).
131		530	528	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.47-1.74 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.26-5.37 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.53-7.75 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).
132		523	521	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).
133		537	535	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.34 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.42-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s).
134		523	521	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).
135		537	535	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).
136		535	533	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).

【0 3 6 2】

【表1-18】

実施例番号	構造式	MS (M+H)	MS (M+H)	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR 注釈
137		557	555			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (2H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s).
138		535	533			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.95 (1H, br s).
139		557	555			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s).
140		564	562			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.47 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.93 (6H, m), 2.30-2.75 (6H, m), 2.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).
141		556	554			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).
142		568	566			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).
143		568	566			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).
144		568	566			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).

【0 3 6 3】

【表1-19】

実施例番号	構造式	MS (M+H)		NMR 注釈
		MS (M+H)	MS (M+H)	
145		568	566	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).

10

20

30

40

50

【0364】

試験例1：ヒトmPGES-1酵素阻害活性の評価

被験物質のヒトmPGES-1酵素阻害活性は、Xuらの報告に準じて評価した (XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep 2008, Vol. 326, No. 3, pages 754-763.)。すなわち、被験物質存在下でヒトmPGES-1により産生されるPG E2量を、HTRF (homogeneous time resolved fluorescence) 法で測定することにより、被験物質のヒトmPGES-1酵素阻害活性を求めた。

【0365】

1) ヒトmPGES-1発現細胞のミクロソーム画分の調製

PCR (Polymerase Chain Reaction) 法により、自社で調製したヒトmPGES-1発現プラスミドDNA (pME-18S/iPGES-1) を鋳型として、翻訳開始コドンの直前にBamHI認識切断配列を、翻訳終止コドンの直下にEcoRI認識切断配列を付加したヒトmPGES-1を含むDNA断片を

増幅した。精製したDNA断片をBamHI及びEcoRIで消化し、同様にBamHI及びEcoRIで消化したpcDNA3.1(+) (Invitrogen、型番V790-20) にDNA Ligation kit ver.2.1 (タカラバイオ、型番6022) を用いて連結した。得られたLigation産物で形質転換した大腸菌DH5 (TOY OBO、型番DNA-903) から、ヒトmPGES-1発現プラスミドDNAを単離した。ベクターにクローニングしたヒトmPGES-1の塩基配列を、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems、品番4337455) を用いたDye Terminator法によって決定した。決定した配列はNCBI Reference Databaseに登録されているヒトmPGES-1 (Accession number NM_004878) の蛋白質翻訳領域の配列と同一であった。

ヒトmPGES-1発現プラスミドDNAを、遺伝子導入試薬 (FreeStyle MAX Reagent (Invitrogen、品番16447-100)) を用いてチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (FreeStyle CHO-S Cell、Invitrogen、品番R800-07) にトランスフェクションし、8 mmol/L L-グルタミンを含む培地 (GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium、Invitrogen、品番12651-022) で48時間振盪培養した (8% CO₂、37) 。

CHO-S細胞をHomogenate Buffer (100 mmol/L リン酸カリウム (pH7.4) 、250 mmol/L Sucrose、100 mmol/L EDTA、コンプリート EDTA free (Roche、品番1873580)) に懸濁した。Ultrasonic disruptor UD-201 (トミー精工) を用いて、output : 3、duty cycle : 50で30秒間、懸濁した細胞を破碎した。遠心分離 (1,000 × g、5分、4) で沈殿を除去した後、上清を遠心分離 (5,000 × g、10分、4) した。その上清に対してさらに遠心分離 (105,000 × g、60分、4) を行った。得られた沈殿をResuspension Buffer (100 mmol/L リン酸カリウム (pH 7.4) 、250 mmol/L スクロース、100 mmol/L EDTA、10% グリセロール) で懸濁し、ミクロソーム画分とした。

ミクロソーム画分のタンパク質濃度は、Bradford法 (Protein Assay Kit、Bio-Rad) で測定した。ミクロソーム画分は、液体窒素を用いて急速凍結した後、-80 で保存した。ラビット抗mPGES-1ポリクローナル抗体 (ThermoFisher Scientific、品番PA1-10264) を用いたWestern Blotにより、ミクロソーム画分のヒトmPGES-1を検出した。

【 0 3 6 6 】

2) ヒトmPGES-1酵素阻害活性の評価

96穴V底プレート (Corning、品番3363) に、0.1 mol/L リン酸カリウム、pH 7.4 (以下KPBと記載する) で希釈した被験物質溶液もしくはDMSO (ナカライテスク、品番13407-45) を5 μL/wellずつ添加した。反応時における最終DMSO濃度は2% (v/v) とした。更に、還元型GSH (12.5 mmol/L KPB溶液、SIGMA、品番G6529-25G) で、タンパク濃度が5 μg/mLとなるように希釈した、ヒトmPGES-1を発現させたCHO-S細胞のミクロソーム画分を20 μL/we llずつ添加した。用いたミクロソーム画分量は、以下に示す反応条件下で產生されるPGE2量と用いるミクロソーム画分量が直線性を示す範囲内のミクロソーム画分量である。プランクには、還元型GSH (12.5 mmol/L KPB溶液) を20 μL/we llずつ添加した。室温で10分間静置した後、PGH2 (冷却したアセトンで100 μg/mLに溶解したPGH2を、10 μg/mLになるようD-PBS(-) (日研生物医学研究所、品番CM6201) で希釈したもの、Cayman Chemical、品番17020) を25 μL/we llずつ添加し、室温で45秒間静置した。塩化スズ (II) 二水和物 (2 mg/mL 10 mmol/L クエン酸溶液、和光純薬工業、品番204-01562) を50 μL/we llずつ添加し、プレートを軽く振盪し、酵素反応を停止させた。

上記酵素反応液中のPGE2濃度を、Prostaglandin E2 assay (CISbio Bioassays、品番62 P2APEC) を用いて、取扱い説明書に従い、測定した。検量線用標品は、PGE2 (Cayman Chemical、品番14010) を用いた。EnVision2104 (PerkinElmer) を用いて、337 nmの励起光に対する620 nmと665 nmの時間分解蛍光を測定した。PGE2濃度はPGE2検量線から外挿した。各処置をしたウェルのPGE2濃度の平均値をデータとした。

被験物質のmPGES-1酵素阻害活性 (%) は、下記式1に従い、算出した。

[式 1]

$$\text{mPGES-1酵素阻害活性 (\%)} = \frac{(\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_X)}{(\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_B)} \times 100$$

PGE2_A : 媒体溶液処置ウェルのPGE2濃度

PGE2_B : プランクウェルのPGE2濃度

10

20

30

40

50

PGE_{2X}：被験物質処置ウェルのPGE2濃度

被験物質のIC₅₀値（50%阻害濃度）は、下記式2に従い、算出した。

[式2]

$$\text{IC}_{50} \text{ 値} = 10^{\{ \log_{10}(D / E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E) \}}$$

D：50%阻害を挟む2点のうち、50%以上の阻害活性を示した被験物質濃度

E：50%阻害を挟む2点のうち、50%以下の阻害活性を示した被験物質濃度

F：被験物質濃度がDの時のmPGES-1酵素阻害活性（%）

G：被験物質濃度がEの時のmPGES-1酵素阻害活性（%）

結果を表2-1～表2-5に示す。

【0367】

【表2-1】

実施例番号	ヒト mPGES-1 酵素阻害活性 (nM)
1	0.9
2	1.1
3	2.1
4	12
5	1.1
6	0.4
7	1.0
8	0.7
9	0.7
10	1.7
11	0.2
12	3.2
13	21
14	1.2
15	0.5
16	0.4
17	67
18	5.3
19	3.3
20	30
21	3.9
22	0.9
23	7.2
24	1.6
25	3.1
26	0.7
27	0.7
28	1.8
29	0.8
30	0.8

10

20

30

40

【0 3 6 8】

【表2-2】

実施例番号	ヒト mPGES-1 酵素阻害活性(nM)
31	1.0
32	0.7
33	0.8
34	1.6
35	2.0
36	5.8
37	3.0
38	2.9
39	3.9
40	0.8
41	1.3
42	1.3
43	3.5
44	3.6
45	1.3
46	3.2
47	2.1
48	0.5
49	0.5
50	0.5
51	0.6
52	1.1
53	0.4
54	0.5
55	1.9
56	0.7
57	2.9
58	1.0
59	0.3
60	0.4

10

20

30

40

【0369】

【表2-3】

実施例番号	ヒトmPGES-1 酵素阻害活性(nM)
61	0.5
62	1.0
63	1.7
64	1.6
65	1.1
66	0.7
67	2.8
68	0.6
69	2.3
70	1.5
71	0.7
72	5.3
73	4.2
74	1.3
75	1.8
76	1.3
77	0.8
78	1.2
79	4.6
80	2.7
81	2.1
82	7.2
83	5.0
84	2.0
85	4.9
86	1.8
87	5.2
88	19
89	3.7
90	2.1

10

20

30

40

【0370】

【表2-4】

実施例番号	ヒト mPGES-1 酵素阻害活性 (nM)
91	4.6
92	0.5
93	1.3
94	1.0
95	1.9
96	0.8
97	3.8
98	1.2
99	1.7
100	0.9
101	2.1
102	1.1
103	2.4
104	5.4
105	1.5
106	3.6
107	2.6
108	2.4
109	3.2
110	3.7
111	1.5
112	3.3
113	1.8
114	3.1
115	1.3
116	1.2
117	1.6
118	0.4
119	1.8
120	1.8

10

20

30

40

【0371】

【表2-5】

実施例番号	ヒト mPGES-1 酵素阻害活性(nM)
121	3.3
122	1.8
123	4.0
124	2.6
125	6.0
126	3.1
127	2.4
128	2.2
129	5.7
130	3.8
131	2.9
132	0.8
133	1.4
134	1.7
135	2.0
136	1.2
137	4.7
138	1.5
139	5.4
140	10
141	14
142	7.7
143	3.9
144	3.9
145	4.5

10

20

30

【0372】

試験例2：A549細胞を用いたPGE2産生阻害作用の評価

ヒト肺癌由来細胞株であるA549細胞（財団法人ヒューマンサイエンス振興財団・研究資源バンク）をアッセイ用培地（2% FBS (Hyclone Laboratories, 品番SH30910.03)、100 units/mL penicillin及び100 µg/mL streptomycin (Invitrogen, 品番15140-122) を含むHam's F-12K (和光純薬工業, 品番080-08565)）に懸濁し、96 well 平底プレート (Corning, 品番353072) に 2.5×10^4 cells/100 µL/wellで播種して37 ℃設定CO₂インキュベーター内で20時間静置した。被験物質はDMSO (ナカライトスク, 品番13407-45) で段階希釈した後にアッセイ用培地で20倍希釈し、最終濃度の10倍濃度の被験物質適用液を調製した。反応時における最終DMSO濃度は0.5% (v/v)とした。細胞を播種したプレートから培地を除去した後に新しいアッセイ用培地を160 µL/well添加し、CO₂インキュベーター内に10分間静置した。続いて被験物質適用液を20 µL/well添加し、CO₂インキュベーター内に30分間静置した。更に、mPGES-1のmRNA発現の増加によりPGE2産生を亢進させる刺激剤とし

40

50

てリコンビナントヒトIL-1 (R&D Systems, 品番201-LB) を20 μL/well (最終濃度として1 ng/mL) 添加してCO₂インキュベーター内に18時間静置した。上清を180 μL/wellずつ回収し、PGE2濃度を、Prostaglandin E2 assay (CISbio Bioassays, 品番62P2APEC) を用いて、取扱い説明書に従い、測定した。検量線用標品は、PGE2 (Cayman Chemical, 品番14010) を用いた。EnVision2104 (PerkinElmer) を用いて、337 nmの励起光に対する620 nmと665 nmの時間分解蛍光を測定した。PGE2濃度はPGE2検量線から外挿した。各処置をしたウェルのPGE2濃度の平均値をデータとした。

被験物質のPGE2産生阻害活性(%)は、下記式3に従い、算出した。

[式3]

$$\text{PGE2産生阻害活性(%)} = (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_X) / (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_B) \times 100$$

PGE2_A : 媒体溶液処置ウェルのPGE2濃度

PGE2_B : ブランクウェル (リコンビナントヒトIL-1 未添加) のPGE2濃度

PGE2_X : 被験物質処置ウェルのPGE2濃度

被験物質のIC₅₀値 (50%阻害濃度)は、下記式4に従い、算出した。

[式4]

$$\text{IC}_{50} \text{ 値} = 10^{\{ \log_{10}(D/E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E) \}}$$

D : 50%阻害を挟む2点のうち、50%以上の阻害活性を示した被験物質濃度

E : 50%阻害を挟む2点のうち、50%以下の阻害活性を示した被験物質濃度

F : 被験物質濃度がDの時のPGE2産生阻害活性(%)

G : 被験物質濃度がEの時のPGE2産生阻害活性(%)

結果を表3-1～表3-5に示す。

【0373】

10

20

【表3-1】

実施例番号	細胞PGE2産生 阻害活性(μM)
1	0.027
2	0.0086
3	0.027
4	0.0029
5	0.030
6	0.023
7	0.068
8	0.014
9	0.037
10	0.049
11	0.017
12	0.35
13	1.0
14	0.0047
15	0.12
16	0.034
17	1.3
18	0.26
19	0.0017
20	0.15
21	0.0022
22	0.016
23	0.0024
24	0.0082
25	0.0029
26	0.26
27	0.079
28	0.1
29	0.069
30	0.033

10

20

30

40

【0374】

【表3-2】

実施例番号	細胞PGE2産生 阻害活性(μM)
31	0.086
32	0.040
33	0.011
34	1.0
35	0.014
36	0.010
37	0.17
38	0.13
39	0.057
40	0.045
41	0.023
42	0.0079
43	0.0065
44	0.026
45	0.0080
46	0.0041
47	0.10
48	0.0027
49	0.0073
50	0.17
51	0.41
52	0.0060
53	0.0037
54	0.0029
55	0.0026
56	0.0026
57	0.0045
58	0.15
59	0.053
60	0.0083

10

20

30

40

【0375】

【表3-3】

実施例番号	細胞PGE2産生 阻害活性(μM)
61	0.079
62	0.050
63	0.014
64	0.0053
65	0.0097
66	0.0038
67	0.0039
68	0.011
69	0.0081
70	0.056
71	0.0034
72	0.0059
73	>0.03 (47%)
74	0.029
75	0.032
76	0.088
77	0.044
78	0.0092
79	0.0026
80	0.0020
81	0.0050
82	0.0022
83	0.0027
84	0.0060
85	0.0035
86	0.0021
87	0.0029
88	0.0016
89	0.0025
90	0.0039

10

20

30

40

【0376】

【表3-4】

実施例番号	細胞PGE2産生 阻害活性(μM)
91	0.0040
92	0.090
93	0.030
94	0.059
95	0.017
96	0.061
97	0.0090
98	0.043
99	0.011
100	0.043
101	0.0079
102	0.025
103	0.0065
104	0.0049
105	0.015
106	0.0050
107	0.0021
108	0.0024
109	0.0018
110	0.0027
111	0.054
112	0.024
113	0.095
114	0.013
115	0.0066
116	0.0072
117	0.0042
118	0.017
119	0.0030
120	>0.03 (43%)

10

20

30

40

【0377】

【表3-5】

実施例番号	細胞PGE2産生 阻害活性(μM)
121	0.0079
122	0.019
123	0.0015
124	0.0025
125	0.0016
126	0.0025
127	0.0009
128	0.0013
129	0.0022
130	0.0012
131	0.0019
132	0.0048
133	0.0024
134	0.019
135	0.0054
136	0.010
137	0.0026
138	0.0084
139	0.0021
140	0.0008
141	0.0038
142	0.0021
143	0.0016
144	0.0016
145	0.0017

10

20

30

40

50

【0378】

試験例3：カニクイザル房水中プロスタグランジン組成に対する作用評価

被験物質を0.5%ポリソルベート80（フルカ）を含有した生理食塩水に溶解し、点眼溶液（pH 7.0～8.0）を調製する。点眼溶液点眼前に雄性カニクイザルをエスカイン（登録商標）吸入麻酔薬（ファイザー社、一般名：イソフルラン）で麻酔し、両眼の角膜をシリコングリセリンカテーテルチューブに接続した30Gの注射針で穿刺して房水を採取する。房水採取直後にマイクロピペットを用いて媒体または被験物質の点眼溶液を1回（一眼あたり30 μL）点眼し、約15秒間下眼瞼を軽く押さえて涙嚢部を軽く固定する。その後5分後に前房内にLipopolysaccharide (LPS) を投与した後、麻酔下で房水を採取する。反対眼も同様に処理する。房水中のプロスタグランジン類の濃度をLC/MS/MSシステム（超高速液体クロマトグラフ：株式会社島津製作所社製Nexera（登録商標）、質量分析計：AB SCIEX社製QTRAP（登録商標）5500）で測定し、全プロスタグランジンの濃度の和に対する各プロスタグランジンの濃度比を算出する。

【0379】

試験例4：mPGES-1阻害剤のカニクイザルの正常眼圧に対する作用評価

本試験は、雄性カニクイザルを用いて行う。

【0380】

残留した被験物質の影響を排除するため、各試験の間に1週間のウォッシュアウト期間を設ける。試験日の給餌は最終測定後に行う。

被験物質を、0.5%ポリソルベート80（フルカ）を含有した生理食塩水に溶解し、点眼溶液を調製する。対照物質群には、被験物質と同様の方法で媒体（0.5%ポリソルベート含有生理食塩水）を投与する。陽性対照物質としてキサラタン（登録商標）点眼液0.005%（ファイザー社、一般名：ラタノプロスト）を用いる。被験物質は、マイクロピペットを用いて一眼あたり $30\text{ }\mu\text{L}$ を1回投与する。媒体群及び陽性対照物質群は各々を1回投与する。点眼後、約15秒間下眼瞼を軽く押さえて涙嚢部を軽く固定する。反対眼も同様に処理する。眼圧測定は、投与直前、投与2、4、8、12及び24時間後に実施する。眼圧測定前は、動物をモンキー・チェアに固定し、眼科用表面麻酔剤（ベノキシール（登録商標）点眼液0.4%、参天製薬株式会社、一般名：オキシブロカイン塩酸塩）を点眼投与して局所麻酔する。開瞼器（株式会社はんだや）を装着後、空圧圧平式眼圧計（Model30 Classic、ライカート社）を用いて両眼の眼圧を測定する。10

測定眼ごとに、各測定時点における投与直前値からの眼圧差（mmHg；小数点第1位まで）を求めた後、左右眼の平均値を算出してその個体の評価データとする。群ごとに眼圧差の平均値及び標準偏差（小数点第2位まで）を算出する。20

【0381】

試験例5：溶解度の測定

(1) pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液の飽和溶液

被験物質をガラス製ミクロチューブに量り、1.5mLのpH8.5 Britton-Robinson 緩衝液を加えて分散させ、懸濁液を調製し、20℃で18時間振とうした。次に、懸濁液をメンブランフィルター（0.45 μm）でろ過し、ろ液をサンプルとして用いた。

(2) 0.5W/V%ポリソルベート80含有pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液

被験物質をガラス製ミクロチューブに量り、1.5mLの0.5W/V%ポリソルベート80含有pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液を加えて分散させ、懸濁液を調製し、20℃で18時間振とうした。次に、懸濁液をメンブランフィルター（0.45 μm）でろ過し、ろ液をサンプルとして用いた。30

(3) 標準溶液及び試料溶液の調製と溶解度測定

試料溶液はサンプルを適宜、水／アセトニトリル混液(1:1)で希釈して調製した。標準溶液は被験物質を精密に秤量し、水／アセトニトリル混液(1:1)で希釈して調製した。

標準溶液及び試料溶液を液体クロマトグラフィーにより測定し、外部標準法にてサンプル中の被験物質含量を算出し、溶解度を求めた。

結果を表4に示す。

【0382】

【表4】

実施例番号	0.5% ポリソルベート 80 pH8.5 溶解度 (%)
66	0.136
71	0.057
79	0.157
81	0.071
107	0.032
131	0.109

10

20

30

40

50

【0383】

本発明の製剤例としては、例えば下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

【0384】

製剤例1(カプセルの製造)

1) 実施例番号48の化合物	30 mg
2) 微結晶セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

1)、2)、3)及び4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

10

【0385】

製剤例2(錠剤の製造)

1) 実施例番号48の化合物	10 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルメロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1)、2)、3)の全量及び30 gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14 gの4)及び1 gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例番号48の化合物10 mgを含有する錠剤1000錠を得る。

20

【0386】

製剤例3(点眼剤の製造)

点眼剤100 mL中

1) 実施例番号48の化合物	100 mg
2) ポリソルベート80	500 mg
3) 塩化ナトリウム	900 mg
4) 水酸化ナトリウム	適量
5) 滅菌精製水	適量

以上の成分を無菌的に混和してpH 7.9~8.1とし、点眼剤とする。

30

【0387】

製剤例4(点眼剤の製造)

点眼剤100 mL中

1) 実施例番号48の化合物	100 mg
2) ポリソルベート80	100 mg
3) リン酸二水素ナトリウム二水和物	100 mg
4) 塩化ナトリウム	900 mg
5) 塩化ベンザルコニウム	5 mg
6) 水酸化ナトリウム	適量
7) 滅菌精製水	適量

以上の成分を無菌的に混和してpH 7.9~8.1とし、点眼剤とする。

40

【0388】

製剤例5(点眼剤の製造)

点眼剤100 mL中

1) 実施例番号48の化合物	100 mg
2) ホウ酸	700 mg
3) ホウ砂	適量
4) 塩化ナトリウム	500 mg
5) エデト酸ナトリウム	0.05 mg
6) 塩化ベンザルコニウム	0.0005 mg
7) 滅菌精製水	適量

50

以上の成分を無菌的に混和してpH 7.9～8.1とし、点眼剤とする。

【産業上の利用可能性】

【0389】

本発明化合物又はその薬学上許容される塩は、mPGES-1阻害活性を有するため、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、線内障、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸癌をはじめとする悪性腫瘍及び／又はPG E2産生抑制が有効性を示す疾患の予防又は治療のために有効な薬剤となり得る。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 17/00	
	A 6 1 P 35/00	

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 三谷 育生

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

(72)発明者 廣野 佑太郎

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

(72)発明者 山下 正樹

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC43 DD12 EE01

4C084 AA19 NA05 ZA332

4C086 AA01 AA02 AA03 BC64 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04 MA05

NA14 ZA02 ZA07 ZA08 ZA16 ZA33 ZA45 ZA89 ZA96 ZB15

ZB26 ZC20