

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4446387号

(P4446387)

(45) 発行日 平成22年4月7日 (2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月29日 (2010.1.29)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 235/60 (2006.01)

C O 7 C 235/60

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 16 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-507424 (P2004-507424)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月26日 (2003.5.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/006515
 (87) 国際公開番号 W02003/099766
 (87) 国際公開日 平成15年12月4日 (2003.12.4)
 審査請求日 平成18年5月11日 (2006.5.11)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-151700 (P2002-151700)
 (32) 優先日 平成14年5月27日 (2002.5.27)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
 (74) 代理人 100063484
 弁理士 箕浦 清
 (72) 発明者 浅野 純
 埼玉県北葛飾郡杉戸町下高野696-1
 (72) 発明者 磯貝 滋樹
 東京都板橋区四葉1-20-6
 (72) 発明者 堀 弥
 栃木県小山市美しが丘3-12-9

審査官 爾見 武志

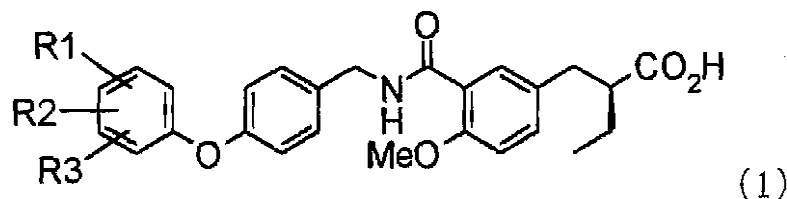
(56) 参考文献 特開2001-55367 (JP, A)
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (2S)-2-エチルフェニルプロピオン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

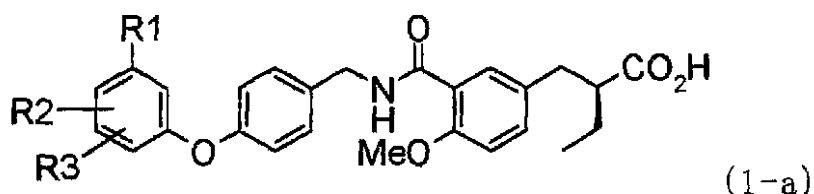
一般式(1)



[式中、R1はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R2は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R2が水素原子を表すとき、R3はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R2がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R3は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す]で表される(2S)-2-エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩。

【請求項2】

一般式(1-a)

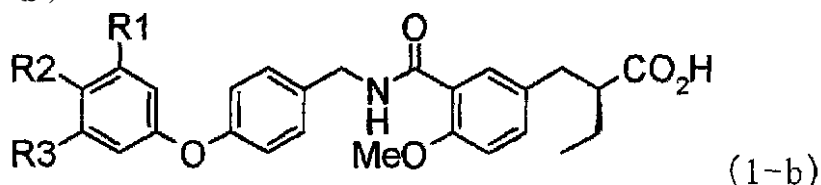


〔式中、R 1 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が水素原子を表すとき、R 3 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す〕で表される請求項 1 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩。

10

【請求項 3】

一般式 (1 - b)

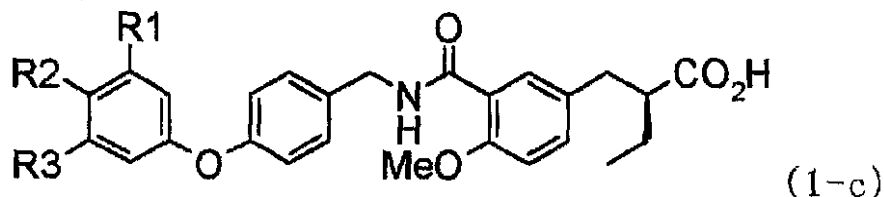


〔式中、R 1 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が水素原子を表すとき、R 3 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す〕で表される請求項 1 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩。

20

【請求項 4】

一般式 (1 - c)

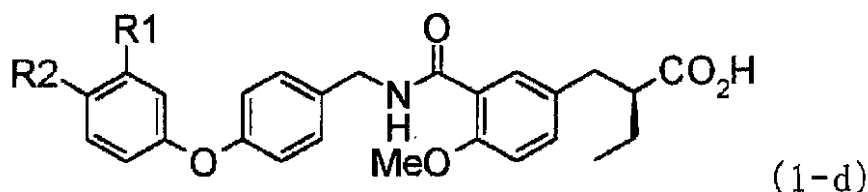


〔式中、R 1、R 2 および R 3 は、同一または相異なって、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す〕で表される請求項 1 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩。

30

【請求項 5】

一般式 (1 - d)

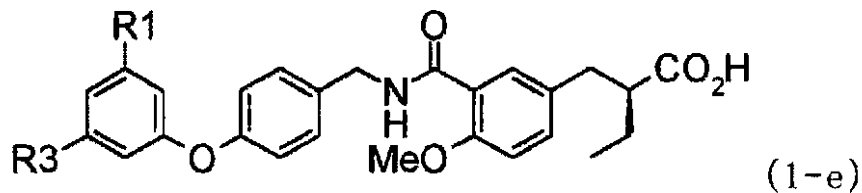


〔式中、R 4 および R 5 は、同一または相異なって、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す〕で表される請求項 1 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩。

40

【請求項 6】

一般式 (1 - e)



〔式中、R 1 および R 3 は、同一または相異なって、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す〕で表される請求項 1 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする P P A R α アゴニスト。 10

【請求項 8】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする P P A R α 及び P P A R γ のデュアルアゴニスト。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効成分とする P P A R α 及び P P A R δ のデュアルアゴニスト。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする P P A R α 、P P A R γ 及び P P A R δ のトリプルアゴニスト。 20

【請求項 11】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする医薬。

【請求項 12】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする脂質低下薬。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする動脈硬化症の予防及び治療薬。 30

【請求項 14】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする糖尿病の予防及び治療薬。

【請求項 15】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とする肥満症の予防及び治療薬。

【請求項 16】

請求項 1 ないし 6 記載の (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体及びその付加塩の少なくとも 1 種以上を有効性分とするシンドローム X 症候群の予防及び治療薬。 40

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (P P A R) アゴニスト、特にヒト P P A R α アイソフォームに対するアゴニストとして、脂質代謝異常、糖尿病等の治療に有効な (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (P P A R) はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様に核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性 50

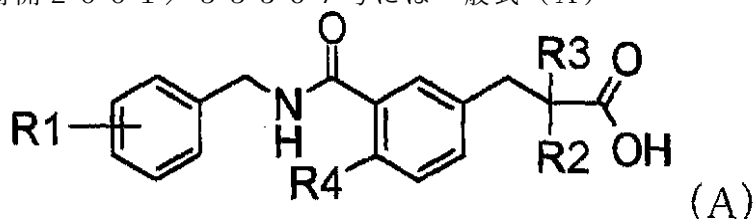
の転写因子である。また、この受容体には三つのアイソフォーム（ α 型、 γ 型および δ （または β ）型）が存在し、種々の動物種で同定されている（Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, 4653）。この内PPAR α は脂肪酸異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており（Endocrinology, 1995, 137, 354）、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子（例えばアシルCoA合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ）およびコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白（A I、A I I、C I I I）遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR γ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。PPAR γ は脂肪細胞に高発現しており脂肪細胞の分化に関与している（J. Lipid. Res., 1996, 37, 907）。現時点ではPPAR δ の生理的意義については不明である。この様にPPARの各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。また、PPAR α ノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になることが報告されている（J. Biol. Chem., 1998, 273, 29577）。これはPPAR α の活性化と血中脂質（コレステロールおよび中性脂質）低下作用との関連を強く示唆している。

一方、現在主に使用されている高脂血症治療薬としてはフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤が知られている。しかし、フィブラート系薬剤はコレステロール低下作用が弱く、スタチン系薬剤は遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用が弱い。また、フィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の副作用が報告されており、その様な副作用を示さない特異的なメカニズムによる高脂血症治療薬の開発が望まれている。

このような従来の高脂血症治療薬の現状およびこれまでに判明したPPAR α という転写因子の脂質代謝調節機能に関する役割および高脂血症の病態との関わりを考えると、PPAR α 特にヒトPPAR α にリガンドとして直接結合し、ヒトPPAR α を強力に活性化しうる化合物を創製することができれば、特異的なメカニズムによる血中脂質（コレステロールおよび中性脂質の双方）低下作用を示す治療薬となりうることを期待される。

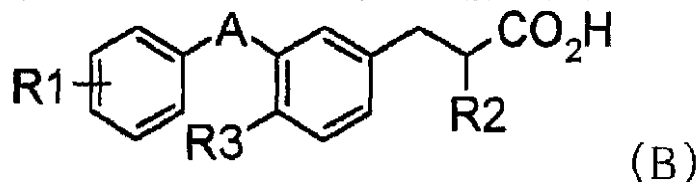
PPAR α の内因性リガンドとしては、アラキドン酸の代謝物であるLTB₄の他にシトクロームP-450による酸化を介して生じるヒドロキシエイコサテトラエン酸（HETE）群のエイコサノイド、特に8-HETE、8-HEPE等が報告されている（Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, 94, 312）。しかし、これら内在性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供することはできない。

一方、本発明化合物と類似の構造を有し、PPAR α アゴニスト活性が報告されている化合物としては特開2001/55367号には一般式（A）

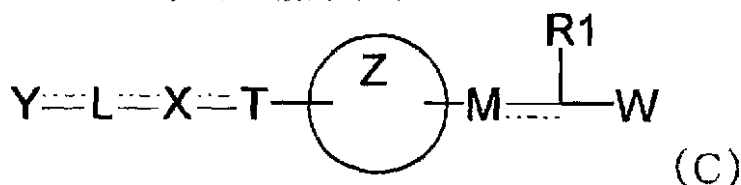


〔式中、R1は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有してもよいフェニル基、無置換、または置換基を有してもよいフェノキシ基、無置換または置換基を有してもよいベンジルオキシ基を表し、R2は炭素数1から4の低級アルキル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、R3はR2が炭素数1から4の低級アルキル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、R2が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、R4は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す〕で

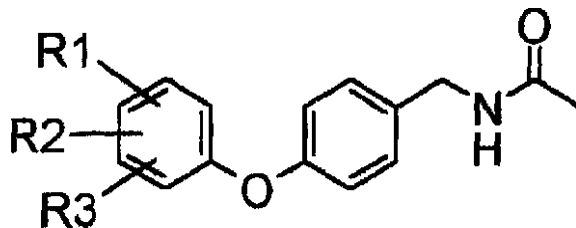
表される化合物が、WO 01 / 9 2 2 0 1 号には一般式 (B)



[式中、R 1 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、置換基を有してもよいベンジルオキシ基を表し、R 2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表し、R 3 は低級アルコキシ基を表し、A は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ を表す] で表される化合物が、WO 01 / 2 5 1 2 8 1 号には一般式 (C)



[式中、R 1 は水素原子、水酸基、アルキル基等を表し、L は単結合、二重結合、アルキレン基等を表し、M は単結合、アルキレン基等を表し、T は単結合、アルキレン基等を表し、W はカルボキシル基、 $-\text{CON}(\text{R}11)\text{R}12$ で表される基等を表し、 $-----$ は単結合または二重結合を表し、X は酸素原子、アルケニレン基等を表し、Y はヘテロ原子を有してもよい芳香族炭化水素基等を表し、環 Z はヘテロ原子を有してもよい炭化水素基を表す] で表される化合物が知られている。しかしながら、これら特許出願明細書中には本発明化合物の特徴である式



[式中、R 1 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が水素原子を表すとき、R 3 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す] で表される基を有する (2S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸は開示されていない。

本発明の課題は上記した公知の化合物とは化学構造が異なり、強い PPAR α アゴニスト活性を有し、かつ生体内において強力な効果を示し、さらには安全性、持続性等の点で優れた性質を有する化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、高脂血症治療薬として有効性、持続性および安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的として、かかるヒト PPAR α の脂質代謝に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果、本発明の新規な (2S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体とその付加塩が優れたヒト PPAR α 転写活性化作用を有し、持続性に優れ、かつ生体内において優れた脂質低下作用を示すことを見出した。

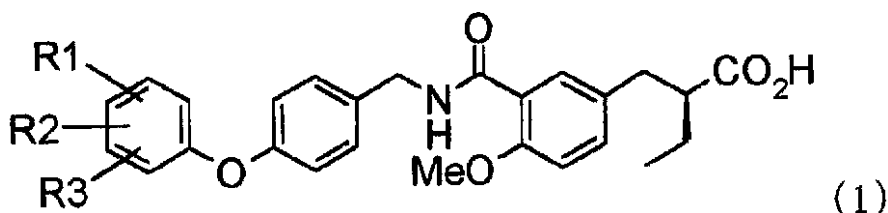
すなわち、一般式 (1)

10

20

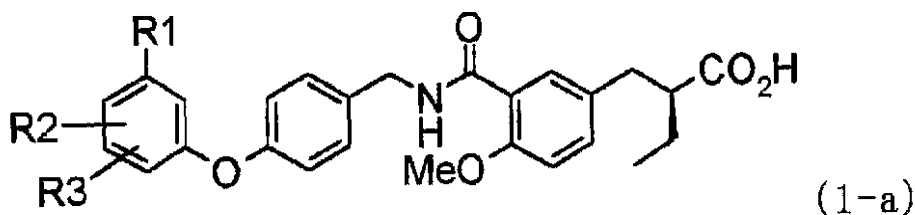
30

40



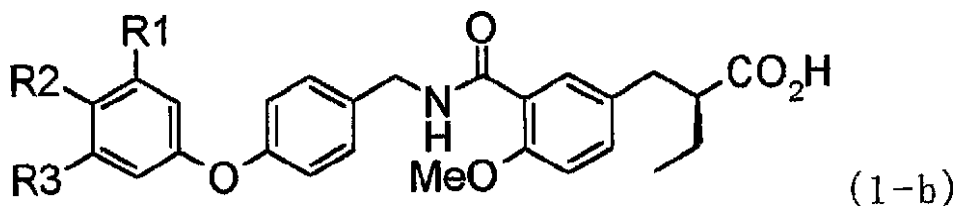
[式中、R 1 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が水素原子を表すとき、R 3 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す] で表される (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩が優れたヒト P P A R α 転写活性化作用を有し、持続性に優れ、かつ生体内において優れた脂質低下作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

更に、一般式 (1 - a)



[式中、R 1 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が水素原子を表すとき、R 3 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す] で表される (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩が優れたヒト P P A R α 転写活性化作用を有し、持続性に優れ、かつ生体内において優れた脂質低下作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

また更に、一般式 (1 - b)



[式中、R 1 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が水素原子を表すとき、R 3 はハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表すとき、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表す] で表される (2 S) - 2 - エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその付加塩が優れたヒト P P A R α 転写活性化作用を有し、持続性に優れ、かつ生体内において優れた脂質低下作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明化合物の一般式 (1) において、好ましくは一般式 (1 - a) である化合物が挙げられる。更に好ましくは一般式 (1) において、一般式 (1 - b) である化合物が挙げられる。より更に好ましくは一般式 (1 - b) において R 1 および R 3 がハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基を表し、R 2 が、水素原子、ハロゲン原子、またはトリフルオロメチル基である化合物が挙げられる。

これらより更に好ましい化合物として以下に示す化合物、即ち、

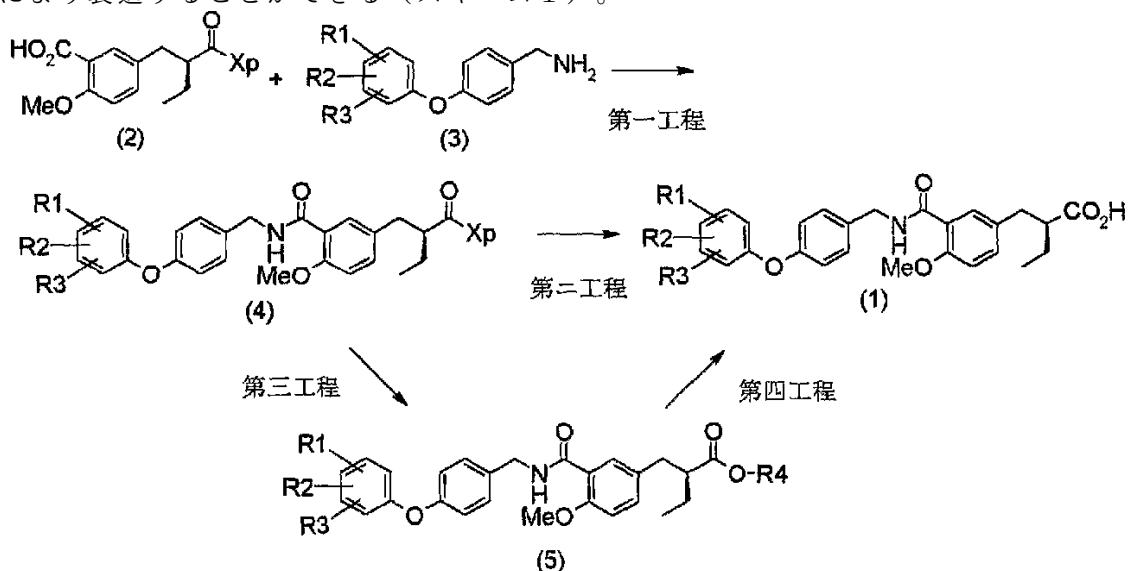
(2 S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4 - メトキシフェニル] メチル} 酪酸、

(2 S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3 - ブロモ - 5 - クロロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4 - メトキシフェニル] メチル} 酪酸、

] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3-ブロモ-5-フルオロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3-ブロモ-5-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3-クロロ-5-フルオロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3, 5-ジブロモフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3, 5-ジクロロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3, 4, 5-トリクロロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 (2S) - 2 - { [3 - (N - { [4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸、
 等が挙げられる。

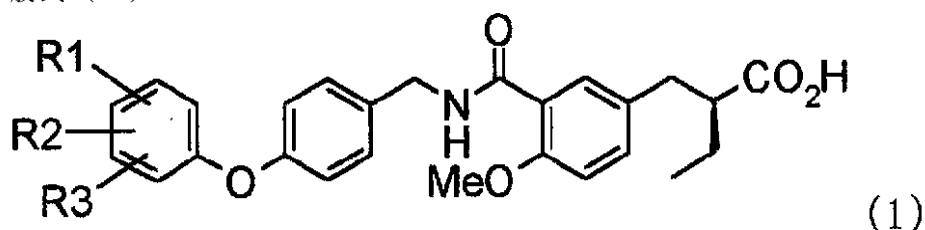
本発明の一般式(1)の文中において『ハロゲン原子』とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本発明の化合物は特開2001/55367号記載の方法に準じた方法、例えば以下の方法により製造することができる(スキーム1)。

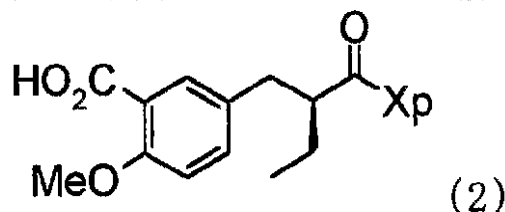


スキーム1

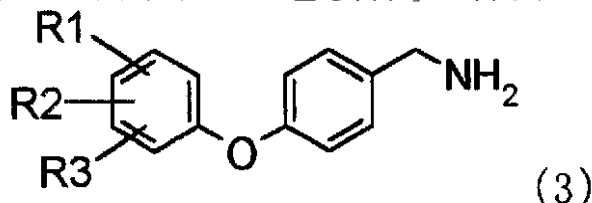
即ち、一般式(1)



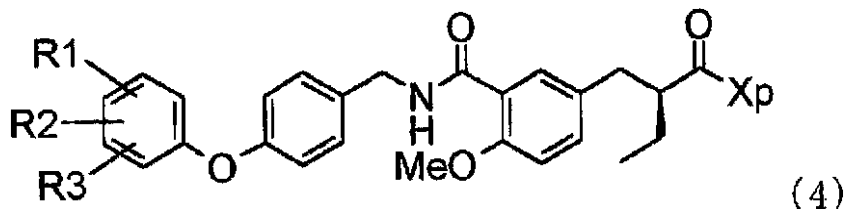
〔式中、R₁、R₂およびR₃は、前述の通りを表す〕で表される化合物は特開2001／55367号記載の方法により合成することができる一般式(2)



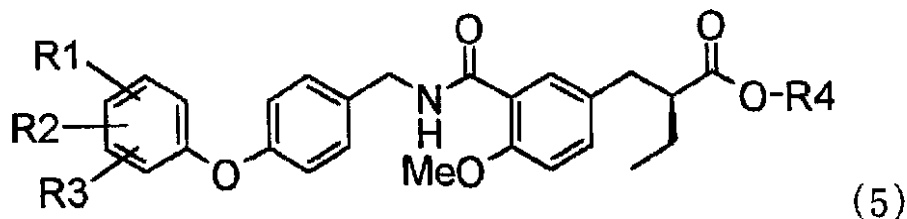
〔式中、X_pは、光学活性な4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等のキラルオキサゾリジノン基を表す〕で表される化合物と一般式(3)



〔式中、R₁、R₂およびR₃は、前述の通りを表す〕で表される化合物を適当な溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等中、適当な縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩等を用い10～80℃で4～24時間反応させるか或いは一般式(2)で表される化合物を適当な溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等中、適当な塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下、適当な酸ハライド或いは酸無水物、例えばクロロ炭酸エチル、無水トリフルオロ酢酸等を用いて-10～20℃で0.5～2時間反応させた後、一般式(3)で表される化合物と反応させることにより合成すること(第一工程)ができる一般式(4)

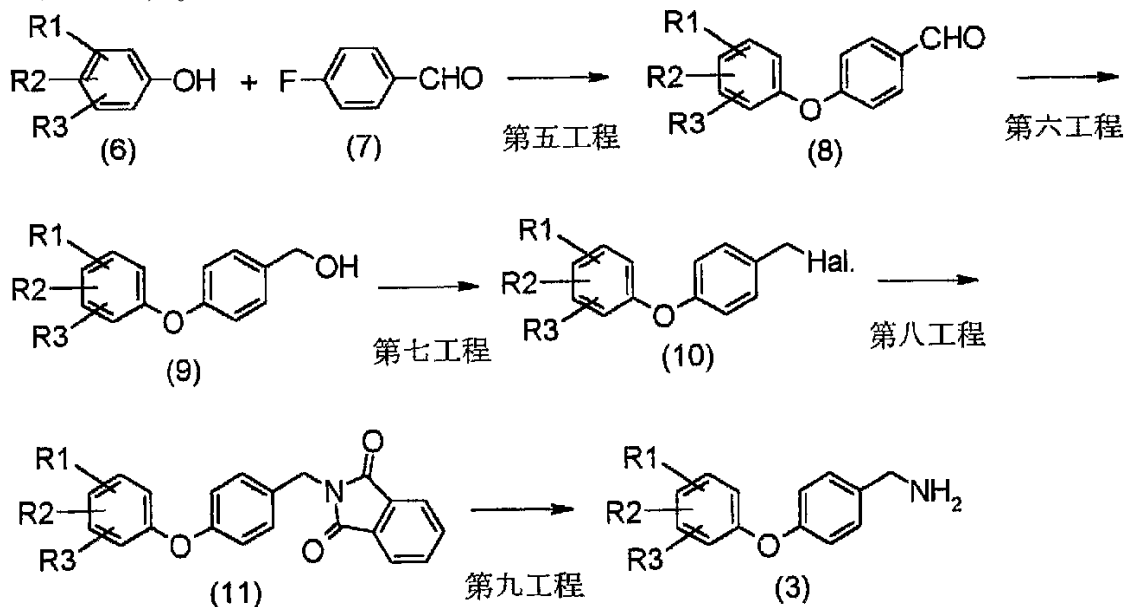


〔式中、R₁、R₂、R₃およびX_pは、前述の通りを表す〕で表される化合物を適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等中、過酸化水素および水酸化リチウムを用い-20～20℃で0.5～8時間反応させて合成すること(第二工程)ができる。また、一般式(1)で表される化合物は一般式(4)で示される化合物を適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等中、過酸化水素および水酸化リチウムを用い-20～20℃で0.5～8時間反応させた後、公知のエステル化法、例えばメタノール中、トリメチルシリルジアゾメタンを用い、0～20℃で0.5～4時間反応させる方法等により、エステル化し合成すること(第三工程)ができる一般式(5)

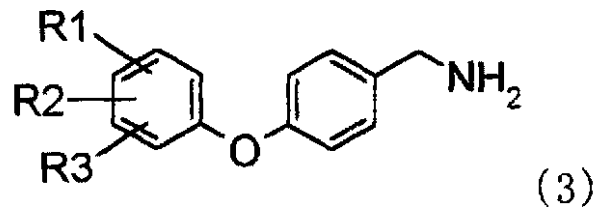


〔式中、R₁、R₂およびR₃は、前述の通りを表し、R₄はC₁～4の低級アルキル基を表す〕で表される化合物を適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール或いはこれらの混液等中、適当な塩基、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等を用い、20～80℃で4～48時間反応させて合成すること(第四工程)ができる。また、一般式(3)で表される化合物は公知の方法、例えばBioorg. Med. Ch

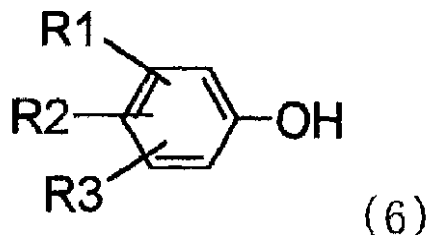
em., 1998, 6, 15、特開平3/223256号および特開平3/81266号等に記載の方法或いはそれに準じた方法、例えば以下の方法により合成することができる(スキーム2)。



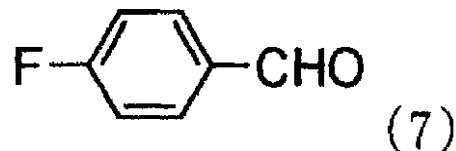
即ち、一般式(3)



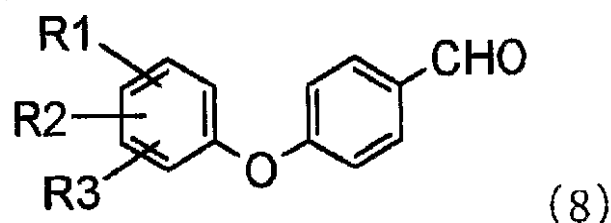
[式中、R1、R2およびR3は、前述の通りを表す]で表される化合物は一般式(6)



[式中、R1、R2およびR3は、前述の通りを表す]で表される化合物と式(7)

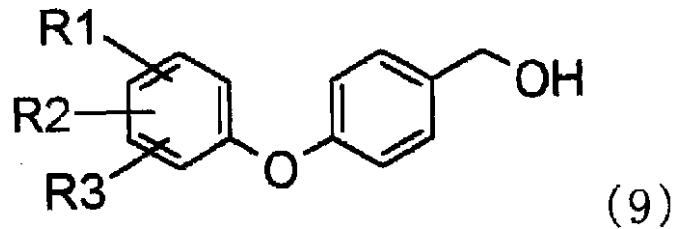


で表される化合物を、無溶媒或いは適当な溶媒、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の存在下20~120℃で0.5~24時間反応させて合成すること(第五工程)ができる一般式(8)

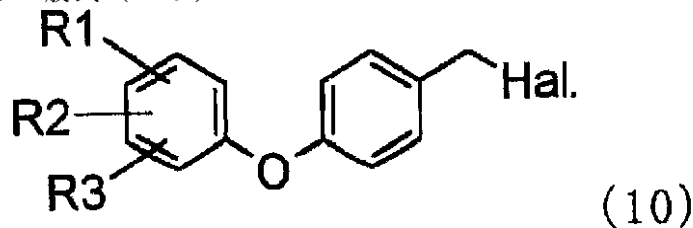


[式中、R1、R2およびR3は、前述の通りを表す]で表される化合物を適当な溶媒、

例えばエタノール、イソプロパノール等中、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムナトリウム等を用いて0～80℃で1～8時間反応させて合成すること（第六工程）ができる一般式（9）

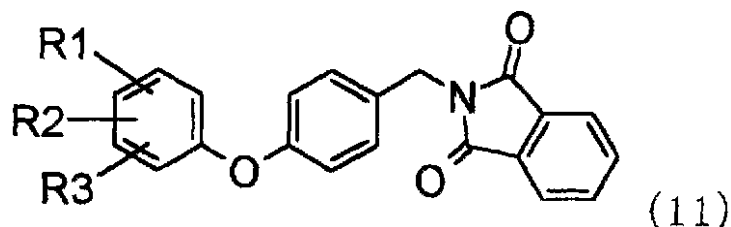


〔式中、R1、R2およびR3は、前述の通りを表す〕で表される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、三臭化リン等を用いて0～80℃で2～8時間反応させて合成すること（第七工程）ができる一般式（10）



〔式中、R1、R2およびR3は、前述の通りを表し、Hal. は塩素原子、臭素原子を表す〕

で表される化合物とフタルイミドカリウム塩を適当な溶媒、例えばアセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等中、20～120℃で2～48時間反応させて合成すること（第八工程）ができる一般式（11）



〔式中、R1、R2およびR3は、前述の通りを表す〕で表される化合物を適当な溶媒、例えばエタノール、イソプロパノール等中、ヒドラジン-水和物を用い40～100℃で1.5～8時間反応させて合成すること（第九工程）ができる。

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤またはシロップ剤等による経口投与或いは注射若しくは座剤等による経口投与が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物の実施例、参考例を以下に記載し、本発明をさらに詳しく説明する。ただし、これによって本発明を限定するものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

<実施例1>

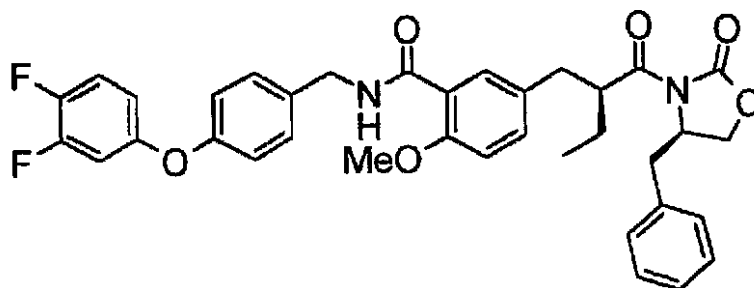
[3(2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

10

20

30

40



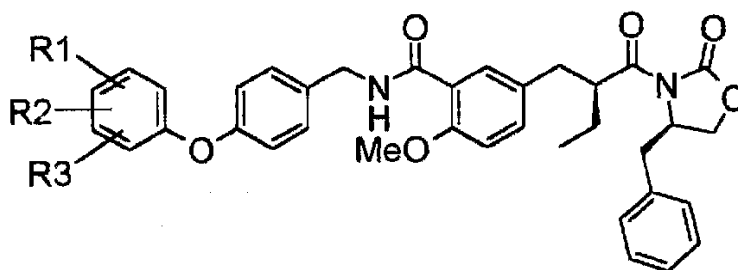
参考例 1 の化合物 (500 mg、1.37 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液にヒ
ドラジン—水和物 (137 mg、2.74 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応
液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、2 mol/L 水酸化ナト
リウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、濃縮した。残渣にジクロロメタン (15 mL)、[3 (2S), 4R] - 3 - [2-
エチル-3-(4-メトキシ-3-{N-[(4-フルオロフェノキシフェニル) メチル
] カルバモイル} フェニル) プロピオニル] - 4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (542 mg、1.37 mmol)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカル
ボジイミド塩酸塩 (395 mg、2.06 mmol) を順次加え、室温にて 14 時間攪拌
した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ
チル = 20 : 1 → 5 : 1) にて精製し、白色アモルファスの表題化合物、545 mg を得
た。収率 63%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.92 (3H, t, J 7.8),
1.74–1.81 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J 9.2, 13.2), 2.
82–2.77 (1H, dd, J 6.8, 13.7), 3.05–3.15 (2H,
m), 4.02–4.18 (3H, m), 4.62–4.71 (3H, m), 6.69 (1H, m), 6.78–6.84 (1H, m), 6.90–6.93 (3H, m), 7.
06–7.32 (5H, m), 7.43 (1H, dd, J 2.0, 8.3), 8.17
(1H, brt), a CH proton dissolved into H_2O .

<実施例 2～8>

実施例 1 と同様の方法により、下記表 1 記載の化合物を得た。

(表 1)



実施例	R1	R2	R3	実施例	R1	R2	R3
2	3-F	5-F	H	6	2-F	6-F	H
3	2-F	3-F	H	7	3-F	4-F	5-F
4	2-F	4-F	H	8	3-CF ₃	5-CF ₃	H
5	2-F	5-F	H				

《実施例 2 の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.93 (3H, t, J 7.3), 1.74-1.81 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J 9.3, 13.2), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.7), 3.06-3.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01-4.18 (3H, m), 4.65 (2H, d, J 5.9), 4.66-4.70 (1H, m), 6.45-6.54 (3H, m), 6.92 (1H, d, J 8.3), 6.98 (2H, d, J 8.8), 7.07 (2H, d, J 6.3), 7.22-7.28 (3H, m), 7.34 (2H, d, J 8.8), 7.43 (1H, dd, J 2.4, 8.3), 8.11 (1H, d, J 2.4), 8.18 (1H, brt).

《実施例3の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, t, J 7.3), 1.52-1.62 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J 9.3, 13.2), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.7), 3.05-3.14 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.03-4.18 (3H, m), 4.62-4.70 (3H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 6.90-7.03 (5H, m), 7.07 (2H, d, J 6.3), 7.20-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, dd, J 2.4, 8.8), 8.10 (1H, d, J 2.4), 8.15 (1H, brt).

《実施例4の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, t, J 7.3), 1.54-1.58 (1H, m), 1.75-1.79 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J 9.8, 13.7), 2.79 (1H, dd, J 6.8, 13.2), 3.05-3.15 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.02-4.18 (3H, m), 4.61 (2H, d, J 5.9), 4.65-4.70 (1H, m), 6.83-7.08 (8H, m), 7.22-7.28 (5H, m), 7.42 (1H, dd, J 2.4, 8.3), 8.10 (1H, d, J 2.4), 8.13 (1H, brt).

《実施例5の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, t), 1.74-1.81 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J 9.3, 13.7), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.2), 3.05-3.15 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.01-4.18 (3H, m), 4.62-4.70 (3H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 6.91 (1H, d, J 8.8), 6.94 (2H, d, J 8.8), 7.07 (2H, d, J 6.3), 7.09-7.15 (1H, m), 7.22-7.31 (5H, m), 7.43 (1H, dd, J 2.4, 8.8), 8.10 (1H, d, J 2.4), 8.15 (1H, brt), a CH proton dissolved into H_2O .

《実施例6の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]

メチル}) プタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, t), 1.73-1.81 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J 9.8, 13.7), 2.79 (1H, dd, J 6.3, 13.2), 3.05-3.14 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.00-4.18 (3H, m), 4.60 (2H, d, J 5.9), 4.64-4.70 (1H, m), 6.86-6.91 (3H, m), 6.98-7.07 (4H, m), 7.12-7.24 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J 2.4, 8.8), 8.09-8.11 (2H, m), a CH proton dissolved into H_2O .

《実施例7の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3- (2- { [4-メトキシ-3- (N- { [4- (3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) フェニル] メチル}) プタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, t, J 7.3), 1.72-1.83 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J 9.8, 13.7), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.7), 3.06-3.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01-4.18 (3H, m), 4.60-4.71 (3H, m), 6.56-6.61 (2H, m), 6.91-6.95 (3H, m), 7.07 (2H, d, J 6.8), 7.22-7.28 (3H, m), 7.33 (2H, d, J 8.8), 7.43 (1H, dd, J 2.4, 8.8), 8.11 (1H, d, J 2.4), 8.19 (1H, brt), a CH proton dissolved into H_2O .

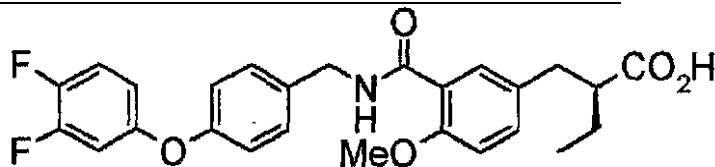
《実施例8の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3- [2- ({3- [N- ({4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} メチル) カルバモイル] - 4-メトキシフェニル} メチル)] プタノイルオキサゾリジノン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.93 (3H, t, J 7.3), 1.52-1.63 (1H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J 9.3, 13.2), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.7), 3.06-3.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01-4.18 (3H, m), 4.66-4.70 (3H, m), 6.92 (1H, d, J 8.3), 6.98 (2H, d, J 8.3), 7.07 (2H, d, J 6.3), 7.20-7.28 (3H, m), 7.36-7.38 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J 2.4, 8.3), 7.56 (1H, s), 8.11 (1H, d, J 2.4), 8.21 (1H, brt).

<実施例9>

(2S) - 2- { [3- (N- { [4- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチル} カルバモイル) - 4-メトキシフェニル] メチル} 酪酸



実施例1の化合物 (545 mg、0.867 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水 (1 mL) を加え、0℃に冷却した。30%過酸化水素水 (411 mg、3.63 mmol)、1 mol/L-水酸化リチウム水溶液 (1.45 mL) を順次加え、0℃にて2時間攪拌した。反応液に64%亜硫酸水素ナトリウム (590 mg) の水 (2 mL) 溶液を加え、0℃にて30分間攪拌した。反応液を3 mol/L-塩酸にてpH 3とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ

10

20

30

40

50

チル＝4：1→3：2）にて精製し、白色粉末の表題化合物、299mgを得た。収率73%。Mp：118－120℃。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 0.97 (3H, t, J 7.3), 1.56－1.72 (2H, m), 2.59－2.66 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J 6.3, 13.8), 2.94 (1H, dd, J 8.3, 13.7), 3.91 (3H, s), 4.65 (2H, d, J 5.9), 4.65 (2H, d, J 5.9), 6.69－6.74 (1H, m), 6.79－6.85 (1H, m), 6.90 (1H, d, J 8.3), 6.97 (2H, d, J 8.8), 7.10 (1H, q, J 9.3), 7.29－7.31 (1H, m), 7.35 (2H, d, J 8.8), 8.07 (1H, d, J 2.4), 8.26 (1H, brt).

HRMS: found 469.1666 (−3.5mmu).

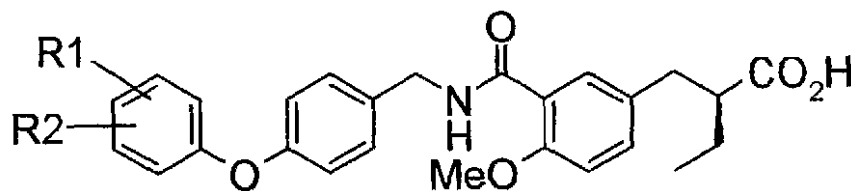
Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_5$ C 66.52, H 5.37, N 2.98; found C 66.36, H 5.47, N 3.22.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.0}$: +29.2°

<実施例10～15>

実施例2～6、8の化合物を用い、実施例9と同様の方法により、下記表2記載の化合物を得た。

(表2)



実施例	R1	R2	実施例	R1	R2
10	3-F	5-F	13	2-F	5-F
11	2-F	3-F	14	2-F	6-F
12	2-F	4-F	15	3-CF ₃	5-CF ₃

《実施例10の化合物》

(2S)－2－{[3－(N－{[4－(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)－4-メトキシフェニル]メチル}酪酸

Mp：140－142℃。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 0.97 (3H, t, J 7.3), 1.56－1.71 (2H, m), 2.59－2.67 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.95 (1H, dd, J 8.3, 13.7), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, d, J 5.9), 6.46－6.54 (3H, m), 6.90 (1H, d, J 8.3), 7.03 (2H, d, J 8.3), 7.26－7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, J 8.3), 8.08 (1H, d, J 2.4), 8.28 (1H, brt).

HRMS: found 469.1681 (−2.0mmu).

Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_5$ C 66.52, H 5.37, N 2.98; found C 66.25, H 5.45, N 3.12.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.3}$: +25.8°.

《実施例 11 の化合物》

(2S)-2-{[3-(N-{[4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル}酪酸

Mp: 93-95°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.97 (3H, t, J, 7.3), 1.55-1.70 (2H, m), 2.58-2.66 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.94 (1H, dd, J 8.3, 13.7), 3.91 (3H, s), 4.65 (2H, d, J 5.9), 6.76-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, d, J 8.8), 6.91-7.03 (4H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.33 (2H, d, J 8.8), 8.06 (1H, d, J 2.0), 8.24 (1H, brt).

HRMS: found 469.1657 (-4.4 mmu).

$[\alpha]_{\text{D}}^{28.7}$: +28.6°.

《実施例 12 の化合物》

(2S)-2-{[3-(N-{[4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル}酪酸・0.3水和物

Mp: 120-122°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.97 (3H, t, J 7.3), 1.55-1.67 (2H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 5.9, 13.7), 2.94 (1H, dd, J 8.8, 13.7), 3.90 (3H, s), 4.63 (2H, d, J 5.9), 6.82-6.98 (5H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.28-7.32 (3H, m), 8.06 (1H, d, J 2.4), 8.22 (1H, brt).

HRMS: found 469.1657 (-4.4 mmu).

Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ C 65.76, H 5.43, N 2.94; found C 65.73, H 5.50, N 3.18.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28.9}$: +26.3°.

《実施例 13 の化合物》

(2S)-2-{[3-(N-{[4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル}酪酸

Mp: 116-118°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.97 (3H, t, J 7.3), 1.56-1.72 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.79 (1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.7), 3.91 (3H, s), 4.66 (2H, d, J 5.9), 6.70-6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, J 8.3), 6.99 (2H, d, J 8.8), 7.09-7.15 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.35 (2H, d, J 8.8), 8.08 (1H, d, J 2.4), 8.24 (1H, brt).

HRMS: found 469.1709 (+0.8 mmu).

Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_5$ C 66.52, H 5.37, N 2.98; found C 66.31, H 5.44, N 3.25.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29.0}$: +24.1°.

《実施例 14 の化合物》

(2S)-2-{[3-(N-{[4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル}酪酸

Mp: 106-108°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96 (3H, t, J 7.8), 1.55-1.71 (2H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.78 (1H,

dd, J 8.3, 13.7), 2.94 (1H, dd, J 8.3, 13.7), 3.89 (3H, s), 4.62 (2H, d, J 5.4), 6.87–6.93 (3H, m), 7.01 (2H, t, J 8.3), 7.11–7.19 (1H, m), 7.27–7.30 (1H, m), 8.06 (1H, d, J 2.0), 8.18 (1H, brt).

HRMS: found 469.1669 (–3.2 mmu).

Anal: Calcd for $C_{26}H_{25}F_2NO_5$ C 66.52, H 5.37, N 2.98; found C 66.40, H 5.39, N 3.01.

$[\alpha]_D^{29.0}$: +27.6°.

《実施例15の化合物》

(2S)–2–({3–[N–({4–[3, 5–ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}メチル)カルバモイル}–4–メトキシフェニル}メチル)酪酸

Mp: 125–127°C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.97 (3H, t, J 7.8), 1.56–1.71 (2H, m), 2.59–2.67 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.7), 3.93 (3H, s), 4.70 (2H, d, J 5.9), 6.91 (1H, d, J 8.3), 7.04 (2H, d, J 8.3), 7.29 (1H, dd, J 2.0, 8.3), 7.38 (2H, s), 7.42 (2H, d, J 8.3), 7.56 (1H, s), 8.08 (1H, d, J 2.0), 8.30 (1H, brt).

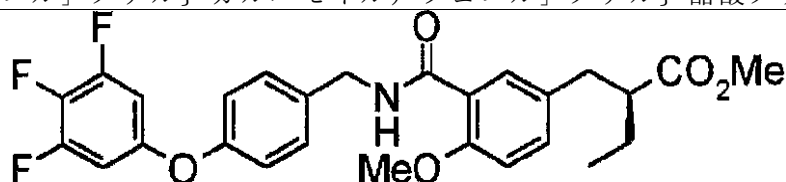
HRMS: found 569.1655 (+1.8 mmu).

Anal: Calcd for $C_{28}H_{25}F_6NO_5$ C 59.05, H 4.42, N 2.46; found C 59.12, H 4.43, N 2.59.

$[\alpha]_D^{29.1}$: +20.7°.

<実施例16>

(2S)–2–{[4–メトキシ–3–(N–{[4–(3, 4, 5–トリフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル



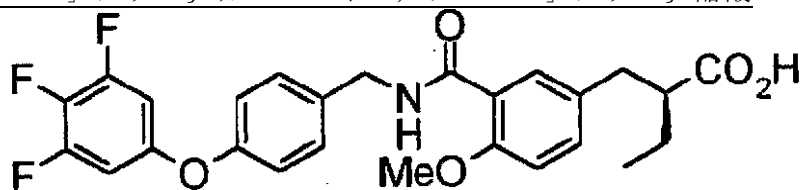
実施例7の化合物(700 mg、1.08 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に水(1 mL)を加え、0°Cに冷却した。30%過酸化水素水(490 mg、4.32 mmol)、1 mol/L–水酸化リチウム水溶液(1.73 mL)を順次加え、0°Cにて2時間攪拌した。反応液に64%亜硫酸水素ナトリウム(702 mg)の水(2 mL)溶液を加え、0°Cにて30分間攪拌した。反応液を3 mol/L–塩酸にてpH3とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に酢酸エチル(5 mL)、メタノール(5 mL)を加え0°Cに冷却し、攪拌下、2 mol/L–トリメチルシリルジアゾメタン–ヘキサン溶液(0.865 mL)を滴下した。滴下終了後0°Cにて2時間攪拌した。反応液に酢酸を反応液の黄色が消えるまで加えた後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1→2：1)にて精製し、無色液体の表題化合物、465 mgを得た。収率86%。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.91 (3H, t, J 7.3), 1.56–1.69 (2H, m), 2.57–2.64 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.93 (1H, dd, J 8.8, 13.7), 3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, d, J 5.9), 6.57–6.61 (2H, m), 6.89 (1H, d, J 8.8), 6.99 (2H, d, J 8.3), 7.25 (1H, dd, J 2.4, 8.8), 7.38 (2H, d, J

8.3), 8.06 (1H, d, J 2.4), 8.26 (1H, brt).

<実施例17>

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸



実施例16の化合物(465mg、0.927mmol)のメタノール(9mL)溶液に 10
1mol/L-水酸化リチウム水溶液(2.04mL)および水(3mL)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を2日間静置後、50℃にて18時間攪拌した。反応液に水を加え、濾過し、濾液を0℃に冷却した後、3mol/L-塩酸にてpH4とした。析出した粉末を濾取し、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1→2：1)に供し、粗粉末、289mgを得た、これを再結晶(アセトニトリル)にて精製し、白色粉末の表題化合物、183mgを得た。収率40%。

Mp：133-135℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.97(3H, t, J 7.8), 1.56-1.71(2H, m), 2.60-2.67(1H, m), 2.80(1H, dd, J 6.3, 13.7), 2.95(1H, dd, J 8.3, 13.7), 3. 20
92(3H, s), 4.67(2H, d, J 5.9), 6.57-6.61(2H, m), 6.90(1H, d, J 8.3), 6.99(2H, d, J 8.8), 7.29(1H, dd, J 2.4, 8.3), 7.38(2H, d, J 8.8), 8.08(1H, d, J 2.4), 8.27(1H, brt).

HRMS: found 487.1574 (-3.3mmu).

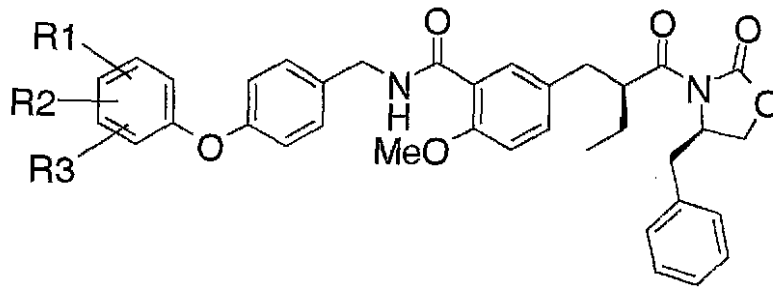
Anal: Calcd for C₂₆H₂₄F₃NO₅ C 64.06, H 4.96, N 2.87; found C 64.74, H 4.85, N 2.93.

[α]_D26.8: +28.5°.

<実施例18~23>

参考例9~14の化合物を用い、実施例1と同様の方法により、下記表3記載の化合物を 30
得た。

(表 3)



実施例	R1	R2	R3	実施例	R1	R2	R3
18	3-Cl	5-Cl	H	21	3-Cl	4-Br	H
19	3-Cl	4-Cl	H	22	3-CF ₃	4-Cl	H
20	3-F	4-Cl	H	23	3-CF ₃	5-F	H

《実施例 18 の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.93 (3H, t, J 7.2), 1.54-1.57 (1H, m), 1.76-1.78 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J 8.8, 13.6), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.6), 3.05-3.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.03-4.18 (3H, m), 4.64-4.68 (3H, m), 6.84-6.85 (2H, m), 6.91-6.96 (3H, m), 7.06-7.08 (3H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.32-7.34 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.18 (1H, brs).

《実施例 19 の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.92 (3H, t, J 7.4), 1.53-1.60 (1H, m), 1.74-1.79 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J 9.2, 13.6), 2.80 (1H, dd, J 6.8, 13.6), 3.05-3.15 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.03-4.18 (3H, m), 4.63-4.70 (3H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 6.91-6.96 (3H, m), 7.06-7.08 (3H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m), 8.17 (1H, brs).

《実施例 20 の化合物》

[3 (2S), 4R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): ¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (3H, t, J 7.2), 1.52-1.60 (1H, m), 1.74-1.79 (

1 H, m), 2. 58 (1 H, dd, J 9. 6, 13. 6), 2. 80 (1 H, dd, J 6. 8, 13. 6), 3. 05-3. 15 (2 H, m), 3. 90 (3 H, s), 4. 03-4. 18 (3 H, m), 4. 63-4. 70 (3 H, m), 6. 71-6. 78 (2 H, m), 6. 91-6. 96 (3 H, m), 7. 06-7. 08 (2 H, m), 7. 22-7. 33 (6 H, m), 7. 42-7. 44 (1 H, m), 8. 10-8. 11 (1 H, m), 8. 17 (1 H, brs).

《実施例 21 の化合物》

[3 (2 S), 4 R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(4-ブ
ロモ-3-クロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メトキシフェニ
ル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0. 92 (3 H, t, J 7. 2), 1. 53-1. 60 (1 H, m), 1. 74-1. 79 (1 H, m), 2. 57 (1 H, dd, J 8. 8, 13. 6), 2. 80 (1 H, dd, J 6. 8, 13. 6), 3. 05-3. 15 (2 H, m), 3. 90 (3 H, s), 4. 03-4. 18 (3 H, m), 4. 63-4. 70 (3 H, m), 6. 75-6. 78 (1 H, m), 6. 91-6. 95 (3 H, m), 7. 06-7. 08 (3 H, m), 7. 20-7. 33 (5 H, m), 7. 42-7. 44 (1 H, m), 7. 51-7. 53 (1 H, m), 8. 10-8. 11 (1 H, m), 8. 17 (1 H, brs).

《実施例 22 の化合物》

[3 (2 S), 4 R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(4-ク
ロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-メ
トキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0. 92 (3 H, t, J 7. 2), 1. 52-1. 60 (1 H, m), 1. 74-1. 81 (1 H, m), 2. 58 (1 H, dd, J 9. 2, 13. 6), 2. 80 (1 H, dd, J 6. 8, 13. 6), 3. 05-3. 15 (2 H, m), 3. 90 (3 H, s), 4. 03-4. 18 (3 H, m), 4. 64-4. 70 (3 H, m), 6. 91-6. 96 (3 H, m), 7. 04-7. 08 (3 H, m), 7. 20-7. 28 (3 H, m), 7. 30-7. 34 (3 H, m), 7. 41-7. 44 (2 H, m), 8. 10-8. 11 (1 H, m), 8. 18 (1 H, brs).

30

《実施例 23 の化合物》

[3 (2 S), 4 R] - 4-ベンジル-3-(2-{3-[3-(N-{[4-(3-フ
ルオロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-4-
メトキシフェニル]メチル})ブタノイルオキサゾリジノン-2-オン

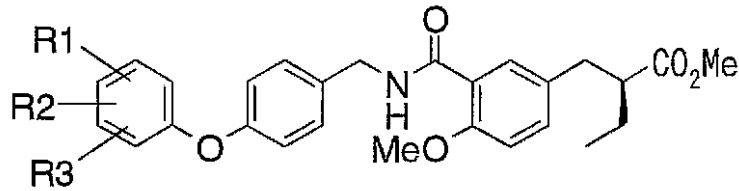
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0. 92 (3 H, t, J 7. 2), 1. 52-1. 56 (1 H, m), 1. 74-1. 81 (1 H, m), 2. 58 (1 H, dd, J 9. 6, 13. 6), 2. 80 (1 H, dd, J 6. 8, 13. 6), 3. 06-3. 15 (2 H, m), 3. 91 (3 H, s), 4. 03-4. 18 (3 H, m), 4. 65-4. 70 (3 H, m), 6. 80-6. 83 (1 H, m), 6. 91-7. 08 (7 H, m), 7. 20-7. 28 (3 H, m), 7. 34-7. 36 (2 H, m), 7. 42-7. 45 (1 H, m), 8. 11 (1 H, m), 8. 19 (1 H, brs).

40

<実施例 24 ~ 29>

実施例 18 ~ 23 の化合物を用い、実施例 16 と同様の方法により、下記表 4 記載の化合物を得た。

(表 4)



実施例	R1	R2	R3	実施例	R1	R2	R3
24	3-Cl	5-Cl	H	27	3-Cl	4-Br	H
25	3-Cl	4-Cl	H	28	3-CF ₃	4-Cl	H
26	3-F	4-Cl	H	29	3-CF ₃	5-F	H

《実施例 24 の化合物》

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, t, J 7.4), 1.52-1.69 (2H, m), 2.59-2.64 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J 6.4, 14.0), 2.93 (1H, dd, J 8.8, 14.0), 3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.68 (2H, d, J 6.0), 6.85-6.86 (2H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.06-7.07 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 8.06 (1H, m), 8.26 (1H, brs).

《実施例 25 の化合物》

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, t, J 7.2), 1.52-1.69 (2H, m), 2.58-2.63 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J 6.8, 13.6), 2.93 (1H, dd, J 8.8, 13.6), 3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, d, J 5.6), 6.83-6.90 (2H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.07 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.35-7.38 (3H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.25 (1H, brs).

《実施例 26 の化合物》

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, t, J 7.6), 1.52-1.67 (2H, m), 2.58-2.63 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J 6.8, 14.0), 2.93 (1H, dd, J 8.4, 14.0), 3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, d, J 5.6), 6.71-6.79 (2H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.25 (1H, brs).

《実施例 27 の化合物》

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(4-ブロモ-3-クロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, t, J 7.2),

10

20

30

40

50

1. 49-1. 70 (2H, m), 2. 57-2. 64 (1H, m), 2. 75 (1H, dd, J 6. 4, 13. 6), 2. 93 (1H, dd, J 8. 8, 13. 6), 3. 62 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 67 (2H, d, J 6. 4), 6. 76-6. 79 (1H, m), 6. 88-6. 90 (1H, m), 6. 97-7. 01 (2H, m), 7. 07-7. 08 (1H, m), 7. 23-7. 36 (1H, m), 7. 36-7. 38 (2H, m), 7. 51-7. 53 (1H, m), 8. 05-8. 06 (1H, m), 8. 25 (1H, brs).

《実施例 28 の化合物》

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0. 91 (3H, t, J 7. 6), 1. 52-1. 69 (2H, m), 2. 59-2. 64 (1H, m), 2. 75 (1H, dd, J 6. 4, 13. 6), 2. 93 (1H, dd, J 8. 8, 13. 6), 3. 62 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 67 (2H, d, J 5. 6), 6. 88-6. 90 (1H, m), 6. 98-7. 00 (2H, m), 7. 05-7. 08 (1H, m), 7. 23-7. 32 (2H, m), 7. 37-7. 43 (3H, m), 8. 05-8. 06 (1H, m), 8. 26 (1H, brs).

《実施例 29 の化合物》

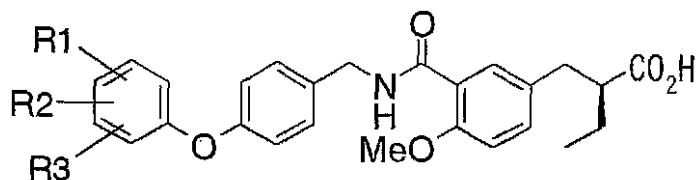
(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸メチル

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0. 91 (3H, t, J 7. 2), 1. 49-1. 69 (2H, m), 2. 59-2. 64 (1H, m), 2. 76 (1H, dd, J 6. 4, 14. 0), 2. 93 (1H, dd, J 8. 4, m 14. 0), 3. 63 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 69 (2H, d, J 5. 6), 6. 81-6. 85 (1H, m), 6. 88-6. 90 (1H, m), 7. 00-7. 05 (4H, m), 7. 22-7. 24 (1H, m), 7. 40-7. 42 (2H, m), 8. 06-8. 07 (1H, m), 8. 27 (1H, brs).

<実施例 30~35>

実施例 24~29 の化合物を用い、実施例 17 と同様の方法により、下記表 5 記載の化合物を得た。

(表 5)



実施例	R1	R2	R3	実施例	R1	R2	R3
30	3-Cl	5-Cl	H	33	3-Cl	4-Br	H
31	3-Cl	4-Cl	H	34	3-CF ₃	4-Cl	H
32	3-F	4-Cl	H	35	3-CF ₃	5-F	H

《実施例 30 の化合物》

(2S)-2-{[4-メトキシ-3-(N-{[4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸

Mp: 145-148 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.97 (3H, t, J 7.6), 1.56–1.71 (2H, m), 2.60–2.67 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.4, 13.8), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.8), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, d, J 6.0), 6.85–6.86 (2H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 7.00–7.02 (2H, m), 7.06–7.07 (1H, m), 7.26–7.30 (1H, m), 7.37–7.39 (2H, m), 8.08–8.09 (1H, m), 8.27 (1H, brs).

HRMS: found 501.1104 (−0.5 mmu).

Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ C 62.16, H 5.02, N 2.79; found C 62.30, H 5.08, N 2.75.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18.0^\circ$.

《実施例 31 の化合物》

(2S)−2−{[4−メトキシ−3−(N−{[4−(3,4−ジクロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸

Mp: 139–141°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96 (3H, t, J 7.6), 1.55–1.75 (2H, m), 2.59–2.67 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.0, 13.6), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.6), 3.92 (3H, s), 4.66 (2H, d, J 6.0), 6.83–6.86 (1H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 6.97–7.00 (2H, m), 7.06–7.07 (1H, m), 7.26–7.30 (1H, m), 7.35–7.37 (3H, m), 8.08 (1H, m), 8.26 (1H, brs).

HRMS: 501.1080 (−3.0 mmu).

Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ C, 62.16, H 5.02, N 2.79; found C 62.26, H 5.07, N 2.81.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 21.4^\circ$.

《実施例 32 の化合物》

(2S)−2−{[4−メトキシ−3−(N−{[4−(4−クロロ−3−フルオロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸

Mp 117–118°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96 (3H, t, J 7.6), 1.59–1.70 (2H, m), 2.61–2.64 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.8, 13.6), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.6), 3.92 (3H, s), 4.66 (2H, d, J 6.0), 6.72–6.79 (2H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 6.99–7.01 (2H, m), 7.26–7.37 (4H, m), 8.07–8.08 (1H, m), 8.26 (1H, brs).

HRMS: 485.1391 (−1.5 mmu).

Anal: Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClFNO}_5$ C 64.26, H 5.19, N 2.88; found C 64.13, H 5.24, N 2.93.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 24.1^\circ$.

《実施例 33 の化合物》

(2S)−2−{[4−メトキシ−3−(N−{[4−(4−ブロモ−3−クロロフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸

Mp: 140–142°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96 (3H, t, J 7.6), 1.56–1.72 (2H, m), 2.60–2.67 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.4, 13.6), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.6), 3.92 (3H, s), 4.66 (2H, d, J 5.6), 6.76–6.79 (1H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 6.98–7.01 (2H, m), 7.07–7.08 (1H, m), 7.27–7.30 (1H, m), 7.35–7.37 (2H, m)

), 7.51–7.53 (1H, m), 8.07–8.08 (1H, m), 8.26 (1H, brs).

HRMS: 545.0588 (–1.7 mmu).

Anal: Calcd for $C_{26}H_{25}BrClNO_5$ C 57.11, H 4.61, N 2.56; found C 57.20, H 4.65, N 2.57.

$[\alpha]_D^{25} + 21.4^\circ$.

《実施例34の化合物》

(2S)–2–{[4–メトキシ–3–(N–{[4–(4–クロロ–3–トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸

Mp: 141–142°C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.97 (3H, t, J 7.2), 1.56–1.72 (2H, m), 2.60–2.67 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.4, 13.6), 2.95 (1H, dd, J 8.8, 13.6), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, d, J 6.4), 6.89–6.91 (1H, m), 6.98–7.00 (2H, m), 7.05–7.08 (1H, m), 7.25–7.31 (2H, m), 7.37–7.43 (3H, m), 8.08 (1H, m), 8.27 (1H, brs).

HRMS: 535.1388 (–1.5 mmu).

Anal: Calcd for $C_{27}H_{25}ClF_3NO_5$ C 60.57, H 4.70, N 2.61; found C 60.44, H 4.71, N 2.67.

$[\alpha]_D^{25} + 25.9^\circ$.

《実施例35の化合物》

(2S)–2–{[4–メトキシ–3–(N–{[4–(3–フルオロ–5–トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル}酪酸

Mp 125–128°C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.97 (3H, t, J 7.6), 1.56–1.72 (2H, m), 2.60–2.67 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J 6.8, 14.0), 2.95 (1H, dd, J 8.4, 14.0), 3.92 (3H, s), 4.68 (2H, d, J 5.2), 6.81–6.85 (1H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 7.00–7.04 (4H, m), 7.27–7.30 (1H, m), 7.39–7.41 (2H, m), 8.08–8.09 (1H, m), 8.28 (1H, brs).

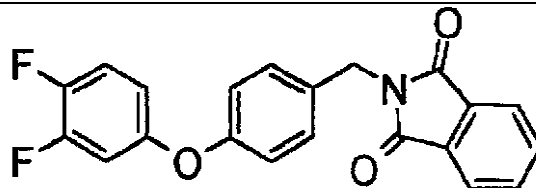
HRMS: 519.1694 (–2.5 mmu).

Anal: Calcd for $C_{27}H_{25}F_4NO_5$ C 62.43, H 4.85, N 2.70; found C 62.34, H 4.88, N 2.77.

$[\alpha]_D^{25} + 22.6^\circ$.

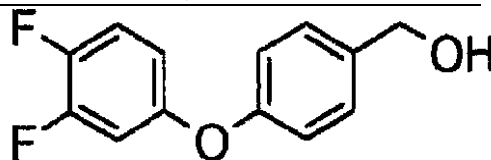
<参考例1>

N–[4–(3, 4–ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルフタリイミド



1) 工程1

4–(3, 4–ジフルオロフェノキシ)ベンジルアルコール



4–フルオロベンズアルデヒド (2.50 g、20.1 mmol) のN, N–ジメチルホ

10

20

30

40

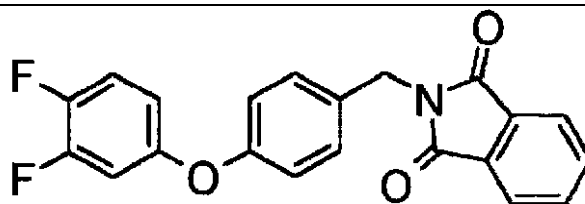
50

ホルムアミド（13 mL）溶液に炭酸カリウム（3.33 g、24.1 mmol）、3,4-ジフルオロフェノール（2.61 g、20.1 mmol）を順次加え、135℃にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にエタノール（50 mL）、水素化ホウ素ナトリウム（760 mg、20.1 mmol）を順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、3 mol/L-塩酸にてpH 4とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1→3：1）にて精製し、淡黄色液体の表題化合物、4.40 gを得た。収率93%。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 , δ ）：4.69（2H, d, J 5.9）, 6.72–6.74（1H, m）, 6.80–6.85（1H, m）, 7.00（2H, d, J 8.8）, 7.11（1H, q, J 9.3）, 7.37（2H, d, J 8.8）。

2) 工程2

N-〔4-（3,4-ジフルオロフェノキシ）フェニル〕メチルフタルイミド



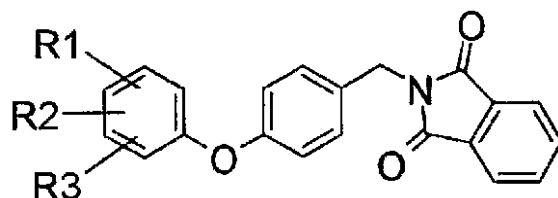
工程1で得られた化合物（4.40 g、18.6 mmol）のジクロロメタン（10 mL）溶液に塩化チオニル（2.65 g、22.3 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）、フタルイミドカリウム（3.61 g、19.5 mmol）を順次加え、80℃にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した粉末を濾取し、水洗後、乾燥し、白色粉末の表題化合物、6.52 gを得た。収率96%。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 , δ ）：4.83（2H, s）, 6.67–6.71（1H, m）, 6.77–6.82（1H, m）, 6.93（2H, d, J 8.3）, 7.09（1H, q, J 9.3）, 7.44（2H, d, J 8.3）, 7.70–7.74（2H, m）, 7.84–7.88（2H, m）。

<参考例2～8>

参考例1と同様の方法により、下記表6記載の化合物を得た。

(表 6)



参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
2	3-F	5-F	H	6	2-F	6-F	H
3	2-F	3-F	H	7	3-F	4-F	5-F
4	2-F	4-F	H	8	3-CF ₃	5-CF ₃	H
5	2-F	5-F	H				

《参考例 2 の化合物》

N- [4- (3, 5-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチルフタルイミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.85 (2H, s), 6.43-6.53 (3H, m), 7.00 (2H, d, J 8.8), 7.47 (2H, d, J 8.8), 7.73 (2H, m), 7.87 (2H, m).

《参考例 3 の化合物》

N- [4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチルフタルイミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.82 (2H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 6.91-7.02 (4H, m), 7.43 (2H, d, J 8.8), 7.69-7.74 (2H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

《参考例 4 の化合物》

N- [4- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチルフタルイミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.81 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J 8.8), 7.70-7.73 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

《参考例 5 の化合物》

N- [4- (2, 5-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチルフタルイミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.83 (2H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 6.74-6.80 (1H, m), 6.95 (2H, d, J 8.8), 7.08-7.14 (1H, m), 7.44 (2H, d, J 8.8), 7.71-7.73 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m).

《参考例 6 の化合物》

N- [4- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) フェニル] メチルフタルイミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.80 (2H, s), 6.87 (2H, d, J 8.8), 6.95-7.02 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.40 (2H, d, J 8.8), 7.68-7.72 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

《参考例 7 の化合物》

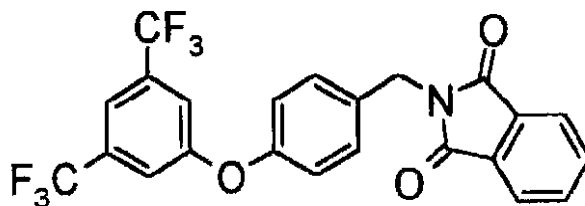
N- [4- (3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ) フェニル] メチルフタルイミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.84 (2H, s), 6.55-6.59 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J 8.8), 7.70-7.73 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

. 59 (2H, m), 6.96 (2H, d, J 8.8), 7.47 (2H, d, J 8.8), 7.72-7.74 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m).

《参考例8の化合物》

N-[4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]メチルフタルイミド



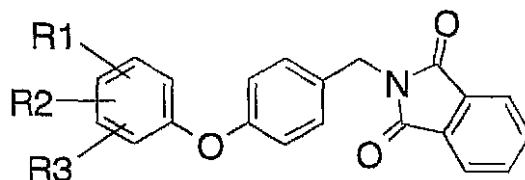
10

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 4.86 (2H, s), 7.00 (2H, d, J 8.8), 7.37 (2H, s), 7.51 (2H, d, J 8.8), 7.56 (1H, s), 7.72-7.74 (2H, m), 7.86-7.88 (2H, m).

<参考例9~14>

参考例1と同様の方法により、下記表7記載の化合物を得た。

(表7)



20

参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
9	3-Cl	5-Cl	H	12	3-Cl	4-Br	H
10	3-Cl	4-Cl	H	13	3-CF ₃	4-Cl	H
11	3-F	4-Cl	H	14	3-CF ₃	5-F	H

30

《参考例9の化合物》

N-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチルフタルイミド

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 4.84 (2H, s), 6.83-6.84 (2H, m), 6.96-6.98 (2H, m), 7.05-7.06 (1H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m).

《参考例10の化合物》

N-[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル]メチルフタルイミド

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 4.83 (2H, s), 6.81-6.84 (1H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.05-7.06 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.71-7.85 (2H, m), 7.86-7.87 (2H, m).

《参考例11の化合物》

N-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルフタルイミド

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 4.84 (2H, s), 6.69-6.77 (2H, m), 6.95-6.97 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.71-7.85 (2H, m), 7.86-7

40

50

. 87 (2H, m).

《参考例12の化合物》

N-[4-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)フェニル]メチルフタルイミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ): 4.84 (2H, s), 6.74-6.77 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.85-7.87 (2H, m).

《参考例13の化合物》

N-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチルフタルイミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ): 4.84 (2H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 7.30-7.31 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.85-7.87 (2H, m).

《参考例14の化合物》

N-[4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]メチルフタルイミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ): 4.85 (2H, s), 6.78-6.82 (1H, m), 6.98-7.03 (4H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.72-7.75 (2H, m), 7.86-7.88 (2H, m).

<試験例1>

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) α に対する転写活性化試験

CHO細胞は10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (FCS/DMEM) にて培養した。この細胞に、酵母の転写因子のDNA結合領域とヒトPPAR α のリガンド結合領域 (Biochemistry, 1993, 32, 5598) との融合蛋白質を発現する受容体プラスミドおよびそのレポータープラスミド (STRATAGENE社)、および内部標準用のウミシイタケルシフェラーゼプラスミド (Promega社) をリポフェクトアミンを用いてコトランスフェクションした。その後10%SFCS/DMEM中で被験化合物および対照化合物である(8S)-HETEを添加して24時間後に両ルシフェラーゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

[結果]

活性表1には被験化合物 (上記実施例で得られた化合物のうち代表的化合物および対象化合物) の EC_{50} 値を示す。

<活性表1>

被検化合物	PPAR α 転写活性化作用
	EC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
実施例 9	0.0016
実施例 10	0.0029
実施例 16	0.0023
(8S)-HETE	1.30

上記結果から、本発明の(2S)-2-エチルフェニルプロピオン酸誘導体はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な転写活性化作用を有することがわかる。

<試験例2>

脂質低下作用試験

27月齢の雄性ビーグル犬(HRA Beagle; Convance Research Products Inc.)に被験化合物の弱アルカリ水溶液(0.3mg/mL)をゼラチンカプセルに封入して1日1回14日間連続経口投与した(0.03mg/kg/day)。投与期間中の飼料は標準食(Caninediet, PMI Nutrition International Inc.)を使用した。投与開始前および14日間投与後に採血して血清総コレステロール値およびトリグリセライド値を酵素法[コレステロールE-テストワコー(和光純薬)、リキテックTGII試薬1、2(ロシュ)および脂質測定用標準血清(ロシュ)を用いた]で測定した。総コレステロール値およびトリグリセライド値の低下率はそれぞれ以下の計算式により算出した。

低下率(%) = (投与前測定値 - 投与後測定値) / 投与前測定値 × 100

<結果>

活性表2には被験化合物(上記実施例で得られた化合物のうち代表的化合物)の総コレステロール値および血中トリグリセライド値の低下率を示した。

<活性表2>

被験化合物	低下率(%)	
	総コレステロール	トリグリセライド
実施例 10	28	50

上記結果から、本発明の(2S)-2-エチルフェニルプロピオン酸誘導体は生体内において優れた脂質低下作用を有することがわかる。

産業上利用可能性

本発明化合物は、新規な(2S)-2-エチルフェニルプロピオン酸誘導体およびその塩であり、優れたPPAR α 転写活性化作用を示し、かつ生体内において優れた脂質低下作用を示す。

従って、本発明化合物は脂質低下薬、動脈硬化の進展に対する抑制薬、糖尿病の予防および/または治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C 235/60

CA/REGISTRY(STN)