

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5198768号
(P5198768)

(45) 発行日 平成25年5月15日(2013.5.15)

(24) 登録日 平成25年2月15日(2013.2.15)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409

請求項の数 24 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-520835 (P2006-520835)
 (86) (22) 出願日 平成16年7月20日 (2004.7.20)
 (65) 公表番号 特表2006-528156 (P2006-528156A)
 (43) 公表日 平成18年12月14日 (2006.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/051557
 (87) 国際公開番号 W02005/012280
 (87) 国際公開日 平成17年2月10日 (2005.2.10)
 審査請求日 平成19年5月9日 (2007.5.9)
 (31) 優先権主張番号 03102235.3
 (32) 優先日 平成15年7月21日 (2003.7.21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 60/517,993
 (32) 優先日 平成15年11月6日 (2003.11.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 309025524
 メルク セローノ ソシエテ アノニム
 スイス国, ボー, 1267 クワンサン,
 サントル アンデュストリエル
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100111903
 弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

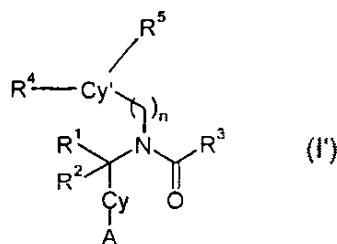
(54) 【発明の名称】 アルキニルアリーールカルボキサミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

糖尿病、不十分なグルコース寛容、高脂血症、高グリセリド血症、高コレステロール血症、肥満、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) を含むインスリン抵抗性または高血糖症による炎症性疾患または代謝障害の治療および/または予防のための医薬を調製するための一般式 (I') のアルキニルアリーールカルボキサミド:

【化1】



、その幾何異性体、その光学活性な形態であるエナンチオマー、ジアステレオマー、そのラセミ化合物、又はこれらの薬理的に許容可能な塩の使用 (ただし一般式 (I') において、

Aは、 $C_2 \sim C_{15}$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーールのいずれかであり；

Cyは、アリーール、ヘテロアリーールのいずれかであり；

Cy'はアリーールで、任意的に3~8員のシクロアルキルと縮合していてもよく；

nは0または1であり；

R^1 と R^2 は、互いに独立に、水素と $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなるグループの中から選択されており；

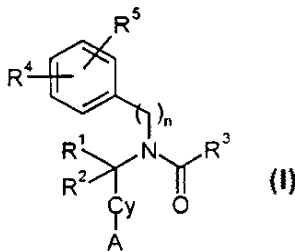
R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボキシ、アリーール、ヘテロアリーール、飽和または不飽和の3~8員のシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロシクロアルキルからなるグループの中から選択されており；

R^4 と R^5 は、互いに独立に、H、ヒドロキシ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、カルボキシ、カルボキシにより置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニルカルボキシからなるグループの中から選択されており、ただし R^4 と R^5 の少なくとも一方は、カルボキシ、カルボキシにより置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニルカルボキシ又は $C_2 \sim C_3$ -アルキニルカルボキシを表わす)。

【請求項2】

糖尿病、不十分なグルコース寛容、高脂血症、高グリセリド血症、高コレステロール血症、肥満、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)を含むインスリン抵抗性または高血糖症による炎症性疾患または代謝障害の治療および/または予防のための医薬を調製するための一般式(1)のアルキニルアリーールカルボキサミド：

【化2】



、その幾何異性体、その光学活性な形態であるエナンチオマー、ジアステレオマー、そのラセミ化合物、又はこれらの薬理的に許容可能な塩の使用(ただし一般式(1)において、

Aは、 $C_2 \sim C_{15}$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーールのいずれかであり；

Cyは、アリーール、ヘテロアリーールのいずれかであり；

nは0または1であり；

R^1 と R^2 は、互いに独立に、水素と $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなるグループの中から選択されており；

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボキシ、アリーール、ヘテロアリーール、飽和または不飽和の3~8員のシクロアルキル、3~8員のヘテロ

シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロシクロアルキルからなるグループの中から選択されており；

R^4 と R^5 は、互いに独立に、H、ヒドロキシ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、カルボキシ、カルボキシにより置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニルカルボキシからなるグループの中から選択されており、ただし R^4 と R^5 の少なくとも一方は、カルボキシ、カルボキシにより置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニルカルボキシ又は $C_2 \sim C_3$ -アルキニルカルボキシを表わす)。

10

【請求項 3】

2型糖尿病、肥満の治療および/または予防、あるいは食欲の調節のための医薬を調製するための、請求項1または2に記載のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

【請求項 4】

炎症性疾患の治療および/または予防のための医薬を調製するための、請求項1~3のいずれか1項に記載のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

【請求項 5】

PTPの活性を変化させるための医薬組成物を調製するための、請求項1~4のいずれか1項に記載のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

20

【請求項 6】

上記PTPがPTP1Bである、請求項5のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

【請求項 7】

上記変化が、PTP1Bの阻害である、請求項6のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

【請求項 8】

PTP1Bによる疾患の治療または予防のための、請求項7のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

【請求項 9】

R^1 と R^2 がそれぞれHである、請求項1~8のいずれか1項に記載のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

30

【請求項 10】

Cyがフェニル基である、請求項1~9のいずれか1項に記載のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

【請求項 11】

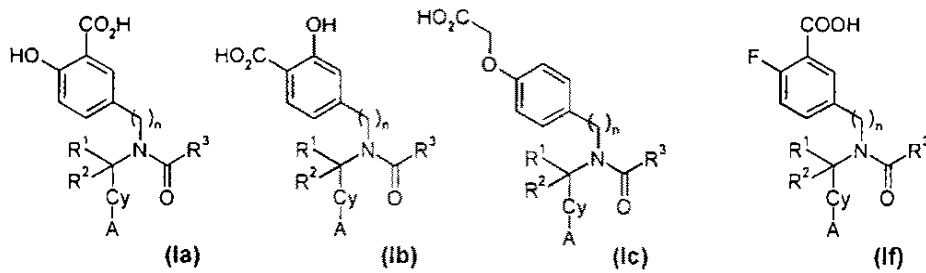
Aが一般式-C₆-R⁶(ただしR⁶は、 $C_6 \sim C_{12}$ -アルキル、3~8員のシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-(3~8員の)シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、フェニル、 $C_1 \sim C_{12}$ -アルキルフェニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルフェニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルフェニルのいずれかである)で表わされる部分である、請求項1~8のいずれか1項に記載のアルキニルアリーールカルボキサミドの使用。

40

【請求項 12】

一般式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(If) のアルキニルアリーールカルボキサミド：

【化3】



10

(ただし、Aは、 $C_2 \sim C_{15}$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーールのいずれかであり；

Cyは、アリーール、ヘテロアリーールのいずれかであり；

nは0または1であり；

R^1 と R^2 は、互いに独立に、水素と $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなるグループの中から選択されており；

R^3 は、H、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボキシ、アリーール、ヘテロアリーール、飽和または不飽和の3~8員のシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルキル、アシル部分、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロシクロアルキルからなるグループの中から選択されている)。

20

【請求項13】

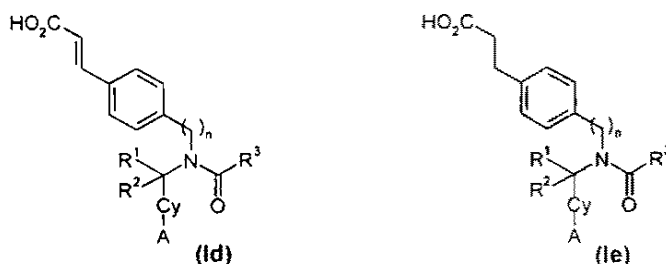
一般式 (lb) を持つ、請求項12に記載のアルキニルアリーールカルボキサミド。

【請求項14】

一般式 (ld) または (le) を持つアルキニルアリーールカルボキサミド；

30

【化4】



40

(ただし、Aは、 $C_2 \sim C_{15}$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーールのいずれかであり；

Cyは、アリーール、ヘテロアリーールのいずれかであり；

nは0または1であり；

R^1 と R^2 は、互いに独立に、水素と $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなるグループの中から選択されており；

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボキシ、ア

50

リール、ヘテロアリーール、飽和または不飽和の3~8員のシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルキル、アシル部分、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリーール、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロシクロアルキルからなるグループの中から選択されている)。

【請求項15】

R^1 と R^2 がそれぞれHであり；Cyがフェニル基であり；Aが一般式-C $C-R^6$ (ただし R^6 は、 $C_6 \sim C_{12}$ -アルキル、3~8員のシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-(3~8員の)シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、フェニル、 $C_1 \sim C_{12}$ -アルキルフェニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニルフェニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルフェニルのいずれかである)で表わされる部分である、請求項12~14のいずれか1項に記載のアルキニルアリーールカルボキサミド。

【請求項16】

5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、N-メチル-D-グルカミン

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、N-メチル-D-グルカミン

5-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(イソニコチノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(チエン-2-イルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル){(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル}アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(フェノキシアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

[4-({(4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸

(4-{{(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸

(4-{{(4-デス-1-イニルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸

(4-{{アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸

2-(カルボキシメトキシ)-5-({(4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ}メチル)安息香酸

2-(カルボキシメトキシ)-5-{{(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}安息香酸

5-{{アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}-2-(カルボキシメトキシ)安息香酸

(2E)-3-(4-{{(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ}メチル}フェニル)アクリル酸

(2E)-3-{{4-[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル}アクリル酸

(2E)-3-{{4-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸

3-(4-{{(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}フ

10

20

30

40

50

エニル)プロパン酸

- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-
-ヒドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ
安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5-((4-t-ブチルベンゾイル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒ
ドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5-((ピフェニル-4-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ
)-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2- 10
-ヒドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル
カルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (7-カルボキシヘプタノイル)アミノ]-2
-ヒドロキシ安息香酸
- 5-((1,3-ベンゾジオキソル-5-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジ
ル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2
-ヒドロキシ安息香酸
- 5-((ベンジルオキシ)アセチル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2 20
-ヒドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (4-ヘキシルベンゾイル)アミノ]-2-ヒ
ドロキシ安息香酸
- 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-ナフトイル)アミノ]-2-ヒドロキシ
安息香酸
- 5-((1-ベンゾチエン-2-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } ア
ミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミ
ノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)ア
ミノ]メチル } -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン 30
- 5- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } -2-
ヒドロキシ安息香酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } フ
ェノキシ)酢酸, N-メチル-D-グルカミン
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シアノアセチル)アミノ]メチル }
フェノキシ)酢酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (1H-インダゾル-3-イルカルボニル
)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ペント-4-イノイル)アミノ]メチ
ル } フェノキシ)酢酸 40
- [4-({ { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カ
ルボニル]アミノ } メチル)フェノキシ)酢酸
- [4-({ { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(2-メトキシエトキシ)アセチル]ア
ミノ } メチル)フェノキシ)酢酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (1H-ピラゾル-4-イルカルボニル)
アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- 3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸,
N-メチル-D-グルカミン
- 3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸 50

- 4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル } 安息香酸
- 4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } 安息香酸
- 4- [((4-t-ブチルベンゾイル) { 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)メチル] 安息香酸
- 4- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ] 安息香酸
- 4- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ] 安息香酸
- 8- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン 10
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (4-ヘプチルベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (イソオキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-フェニルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン 20
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- (アセチル { 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン 30
- 8- ((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4- [(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [({ 6- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ピリジン-3-イル } メチル) (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 5- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン 40
- 4- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 3- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-4-フルオロ安息香酸
- 4- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 4- (アセチル { 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン
- 4- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2 50

-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4-[{ 4-[(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

10

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

4- { (3-シクロペンチルプロパノイル) [4-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)ベンジル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミンからなるグループの中から選択された、請求項12~15のいずれか1項に記載のアルキニルアリールカルボキサミド。

【請求項17】

医薬として使用される、請求項12~15のいずれか1項に記載のアルキニルアリールカルボキサミド。

20

【請求項18】

請求項12~15のいずれか1項に記載の少なくとも1種類のアルキニルアリールカルボキサミドと、その薬理的に許容可能な基剤、希釈剤、賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項19】

少なくとも1種類の補助薬をさらに含んでおり、その補助薬の選択が、インスリン、アルドースレダクターゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、スルホニル尿素剤、ピグアニド、チアゾリジンジオン、PPARアゴニスト、c-Junキナーゼ、GSK-3阻害剤からなるグループの中からはなされる、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

30

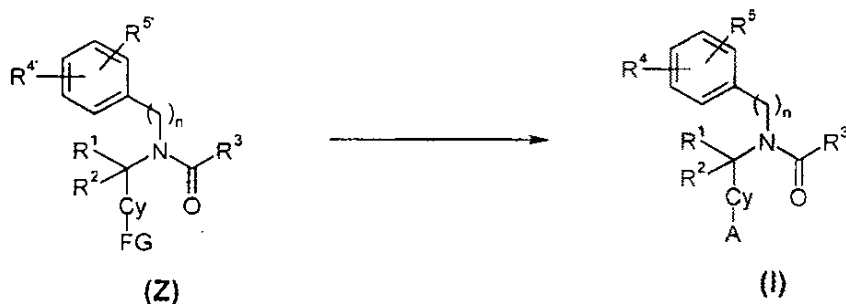
上記補助薬の選択が、速効性インスリン、中程度作用性インスリン、持続作用性インスリン、中程度作用性インスリンと速効性インスリンの組み合わせ、ミナルレスタット、トルレスタット、ソルビニル、メトソルビニル、ゾボルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、イミレスタット、ポナルレスタット、ONO-2235、GP-1447、CT-112、BAL-AR18、AD-5467、ZD5522、M-16209、NZ-314、M-79175、SPR-210、ADN 138、SNK-860、ミグリトール、アカルボース、グリピジド、グリブリド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリメプリリドからなるグループの中からはなされる、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

請求項12~15のいずれか1項に記載のアルキニルアリールカルボキサミドを調製する方法であって、以下に示す脱保護および/または変換を行なうステップ：

40

【化5】



10

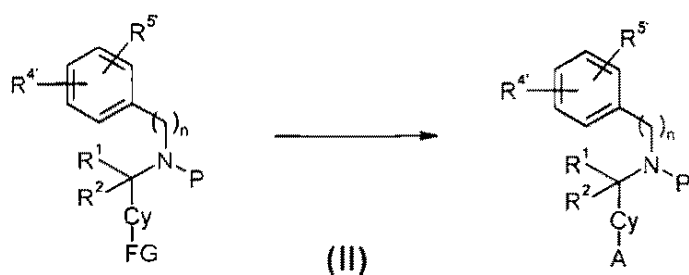
(ただしR¹、R²、R³、n、Cyは請求項12～15のいずれか1項に定義した通りであり、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}は、互いに独立に、H、ヒドロキシ、フルオロ、C₁～C₆-アルキル、カルボキシ、カルボキシにより置換されたC₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₃-アルキルカルボキシ、C₂～C₃-アルケニルカルボキシ、C₂～C₃-アルキニルカルボキシからなるグループの中から選択されており、ただしR⁴とR⁵或いはR^{4'}とR^{5'}の少なくとも一方は、カルボキシ、カルボキシにより置換されたC₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₃-アルキルカルボキシ、C₂～C₃-アルケニルカルボキシ又はC₂～C₃-アルキニルカルボキシを表わし、FGはAまたは離脱基である)を含む方法。

20

【請求項22】

請求項12～15のいずれか1項に記載のアルキニルアリアルカルボキサミドを調製する方法であって、以下に示す変換ステップ：

【化6】



30

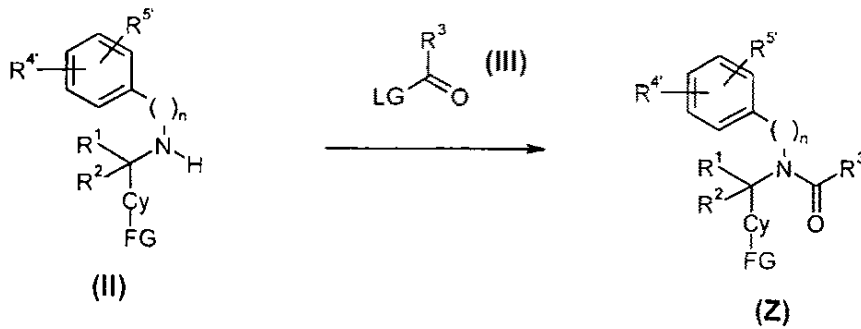
(ただしR¹、R²、A、n、Cyは請求項12～15のいずれか1項に定義した通りであり、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}は、互いに独立に、H、ヒドロキシ、フルオロ、C₁～C₆-アルキル、カルボキシ、カルボキシにより置換されたC₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₃-アルキルカルボキシ、C₂～C₃-アルケニルカルボキシ、C₂～C₃-アルキニルカルボキシからなるグループの中から選択されており、ただしR^{4'}とR^{5'}の少なくとも一方は、カルボキシ、カルボキシにより置換されたC₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₃-アルキルカルボキシ、C₂～C₃-アルケニルカルボキシ又はC₂～C₃-アルキニルカルボキシを表わし、FGは離脱基であり、Pは水素または適切な保護基である)を含む方法。

40

【請求項23】

請求項12～15のいずれか1項に記載のアルキニルアリアルカルボキサミドを調製する方法であって、以下に示す変換ステップ：

【化7】



10

(ただし R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 n 、 Cy は請求項12~15のいずれか1項に定義した通りであり、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は、互いに独立に、 H 、ヒドロキシ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、カルボキシ、カルボキシにより置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニルカルボキシからなるグループの中から選択されており、ただし $R^{4'}$ と $R^{5'}$ の少なくとも一方は、カルボキシ、カルボキシにより置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボキシ、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニルカルボキシ又は $C_2 \sim C_3$ -アルキニルカルボキシを表わし、 LG は離脱基であり、 FG は A または離脱基である)を含む方法。

20

【請求項24】

- 6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
- 6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
- (4-{{(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸メチル
- 5-{{(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル、塩酸塩
- (2E)-3-(4-{{(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}フェニル)アクリル酸メチル
- (2E)-3-{{4-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸エチル
- 3-(4-{{(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}フェニル)プロパン酸メチル
- 7-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
- 6-[({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
- 3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸メチルヒドロクロリド
- 4-[({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]安息香酸メチル
- 4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)安息香酸エチル
- 8-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル
- 6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
- 8-({4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチル
- 5-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル
- 3-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-4-フルオロ安息香酸エチル
- 7-[(E)-{{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]フェニル}メチリデン)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
- 4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル

30

40

50

7-({ 4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンからなるグループの中から選択された中間体化合物 (II)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特にインスリン抵抗性または高血糖症による肥満または代謝障害（例えば1型および/または2型の糖尿病、不十分なグルコース寛容、インスリン抵抗性、高脂血症、高グリセリド血症、高コレステロール血症、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））を治療および/または予防するための一般式 (I') と (I) のアルキニルアリアルカルボキサミドに関する。本発明の化合物は、2型糖尿病や肥満の治療、または食欲の調節に特に有効である。より詳細には、本発明は、PTP（中でもPTP1B）の活性を変化させる（特に阻害する）ためのアルキニルアリアルカルボキサミドに関する。

10

【背景技術】

【0002】

グルコース不耐症の人にインスリン抵抗性が広く見られることは、よく知られている。Reavenら（*American Journal of Medicine*、第60巻、80ページ、1976年）は、グルコースとインスリンの連続的輸液（インスリン/グルコース・クランプ法）と経口グルコース寛容試験を利用し、非肥満非ケトン性である被験者からなるさまざまなグループにインスリン抵抗性が存在していることを明らかにした。これらの被験者では、グルコース寛容が境界線上にあるケースから、明らかな絶食性高血糖症であるケースまでが見られた。この研究では、糖尿病のグループに、インスリン依存性糖尿病（IDDM）の被験者と非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）の被験者が含まれていた。

20

【0003】

持続的なインスリン抵抗性が同時に存在していると、高インスリン血症であることをより簡単に判断できる。高インスリン血症であることは、被験者の血漿中の循環血漿インスリン濃度を正確に測定することによって判定できる。高インスリン血症は、膵臓という内分泌腺から生理学的に正常に放出されるインスリンと比べて過剰なインスリンを注入することにより、例えば肥満および/または糖尿病（NIDDM）である被験者、および/またはグルコース不寛容である被験者、またはIDDMである被験者におけるようにインスリン抵抗性になる結果として生じる可能性がある。

30

【0004】

高インスリン血症およびインスリン抵抗性と、肥満および大血管の虚血疾患（例えばアテローム性動脈硬化症）とが関係していることは、多数の実験、臨床研究、疫学研究によって確立している（*Stout, Metabolism*、第34巻、7ページ、1985年）。経口グルコース負荷の1時間後と2時間後の血漿インスリンの上昇が統計的に有意であることは、冠状動脈心疾患のリスク増大と相関している。

【0005】

これらの研究のほとんどでは糖尿病患者が除外されているため、アテローム性動脈硬化症のリスクを糖尿病と関係づけるデータは糖尿病でない被験者の場合ほど多くはないが、どちらも同じ方向を示している。しかし糖尿病人口での罹患率と死亡率の統計におけるアテローム性動脈硬化症の発症率は、糖尿病でない人口での発症率を上回っている（*Pyoral* 他、*Jarett, Diabetes/Metabolism Reviews*、第5巻、547ページ、1989年）。

40

【0006】

高インスリン血症およびインスリン抵抗性と、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）とが関係していることも、よく知られている（*Diamanti-Kandarakis* 他、「多嚢胞性卵巣症候群においてメトフォルミンがインスリン抵抗性とアンドロゲン過剰症に及ぼす治療効果」、*European Journal of Endocrinology*、第138巻、269～274ページ、1998年；*Andrea Dunaif*、「インスリン抵抗性と多嚢胞性卵巣症候群：病因のメカニズムと関係」、*Endocrine Reviews*、第18巻(6)、774～800ページ、1997年）。

【0007】

50

アテローム性動脈硬化症に関する独立なリスク因子である肥満と高血圧もインスリン抵抗性と関係している。インスリン/グルコース・クランプ法と、トレーサ・グルコース輸液と、間接熱量測定とを組み合わせることにより、本態性高血圧のインスリン抵抗性が末梢組織（主に筋肉）に存在していることが特定され、それが高血圧の程度と直接関係していることが明らかになった（DeFronzoとFerrannini、Diabetes Care、第14巻、173ページ、1991年）。高血圧の肥満者では、インスリン抵抗性によって高インスリン血症が生じる。この現象は、熱を発生させることで体重がそれ以上増えないようにするメカニズムとして利用されている。しかしインスリンは腎臓でのナトリウムの再吸収も増大させ、腎臓、心臓、血管系において交感神経系を刺激して高血圧を発生させる。

【0008】

10

インスリン抵抗性は、通常は、ある部位でインスリンがインスリン受容体に結合した後、そのインスリン受容体のシグナル伝達系に欠陥がある結果として生じると考えられている。インスリンに反応する主要な組織（筋肉、肝臓、脂肪細胞）がインスリン抵抗性を持つことを示す科学的な証拠が集まった結果、インスリン・シグナル伝達の欠陥が、このカスケードの初期段階（特にインスリン受容体キナーゼの活性）にあることが強く示唆されている（Mounib Elchebly、Alan Cheng、Michel L. Tremblay、「プロテインチロシンホスファターゼによるインスリン・シグナル伝達の変化」、J. Mol. Med.、第78巻、473~482ページ、2000年）。

【0009】

プロテインチロシンホスファターゼ（PTP）は、タンパク質のリン酸化調節において重要な役割を果たしており、キナーゼの相手となる。従来から知られているPTPには2つのタイプがある。すなわち（i）非受容体PTPまたは細胞内PTPと（ii）受容体様PTPである。たいていの細胞内PTPは、触媒ドメインを1つだけ備えているのに対し、たいていの受容体様PTPは触媒ドメインを2つ備えている。触媒ドメインは、約250個のアミノ酸からなる（Nielsen Peter Hundahl Moller他、「薬剤標的としてのプロテインチロシンホスファターゼ（PTP）：糖尿病を治療するためのPTP-1B阻害剤」、Current Opinion in Drug Discovery & Development、第3巻(5)、527~540ページ、2000年）。

20

【0010】

インスリンとインスリン受容体が相互作用すると、その受容体タンパク質内のいくつかのチロシン分子がリン酸化され、その結果として受容体キナーゼが活性化される。PTPは、活性化されたインスリン受容体を脱リン酸化し、チロシンキナーゼの活性を弱める。PTPは、インスリン受容体キナーゼの細胞基質を脱リン酸化する触媒となることにより、受容体よりも後のシグナル伝達を変化させることもできる。インスリン受容体と最も密接な関係にあると考えられており、したがってインスリン受容体キナーゼの活性を調節している可能性が最も高いと考えられている酵素としては、PTP1B、LAR、PTP-、SH-PTP2がある（Lori Klamann他、「プロテインチロシンホスファターゼ1Bが欠損したマウスにおけるエネルギー消費の増大、脂肪の減少、組織特異的インスリン感受性」、Molecular and Cellular Biology、5479~5489ページ、2000年）。

30

【0011】

PTP1Bは、PTPファミリーのメンバーである。この50kDaのタンパク質は、残基30~278に保存されたホスファターゼ・ドメインを含んでおり、C末端の35残基が小胞体の細胞質面に局在している。PTP1Bと他のタンパク質は、プロリンが豊富な領域と、SH2に対して親和性のある配列とを通じて相互作用する。PTP1Bは、インスリン・シグナル伝達において負の調節因子として作用すると考えられている。

40

【0012】

McGuireら（Diabetes、第40巻、939ページ、1991年）は、糖尿病ではないグルコース不寛容の被験者では、正常な被験者と比べて筋肉組織でPTP活性のレベルが有意に高いことと、インスリンに対する感受性のある被験者とは違ってインスリンを輸液してもPTPの活性を抑制できなかったことを明らかにした。

【0013】

50

Meyerovitchら (J. Clinical Invest., 第84巻、976ページ、1989年) は、2匹のIDDMモデル嚙歯類の肝臓でPTPの活性が有意に増大していることを観察した。その2匹とは、遺伝的に糖尿病であるBBラットと、STZで糖尿病を誘発したラットである。Sredyら (Metabolism, 第44巻、1074ページ、1995年) は、肥満で糖尿病のob/obマウス (典型的なNIDDMモデル嚙歯類) の肝臓でPTPの活性が同様に増大していることを観察した。

【 0 0 1 4 】

Zhangら (Curr. Opin. Chem. Biol., 第5巻(4)、416~423ページ、2001年) は、PTPが他のさまざまな疾患 (がんも含まれる) にも関与していることを見いだした。Bjorge, J. D.ら (J. Biol. Chem., 第275巻(52)、41439~41446ページ、2000年) は、いくつかのヒト乳がん細胞系において、PTP1Bが、c-Srcを脱リン酸化することのできる主要なプロテインチロシンホスファターゼであることを示した。彼らはさらに、c-Srcのキナーゼ活性を制御する際にPTP1Bが調節の役割を果たしていることも示唆している。

10

【 0 0 1 5 】

Pathreら (J. Neurosci. Res., 第63巻(2)、143~150ページ、2001年) は、PTP1Bが、細胞-細胞接着分子と細胞-マトリックス接着分子を媒介として軸索の伸長を調節していることを報告している。さらに、Shock L.P.ら (Mol. Brain Res., 第28巻(1)、110~116ページ、1995年) は、増殖している脳や網膜ミユラー・グリアにおいて、異なるPTPが重複して発現していることを明らかにした。そのPTPの中には、神経細胞のコミュニケーションに関与している可能性のある2つの新規なPTPが含まれる。

【 0 0 1 6 】

20

インスリン受容体 (IR) は典型的なチロシンキナーゼ受容体であり、その受容体にリガンドが結合して二量体になることによって多数のチロシンが自己リン酸化する。その後IR S1-4 (組織による) とPI3Kの動員とリン酸化が起こる。19世紀以来バナジウム含有化合物が糖尿病を緩和することが知られているが、この阻害剤がPTPの作用を阻害することによってインスリンのシグナル伝達経路を刺激することがわかったのは、ごく最近のことである。この表現型にIR (インスリン受容体) とIRS-1が関与していることの証拠は、PTP1B突然変異マウスにおいて両方のタンパク質がチロシンリン酸化を増大させるという事実であった。利用できるデータは、特にPTP1Bが、糖尿病と肥満の治療薬を開発する際の有望な標的であることを強く示唆している (Brian P. KennedyとChidambaram Ramachandran, 「糖尿病におけるプロテインチロシンホスファターゼ1B」、Biochemical Pharmacology, 第60巻、877~883ページ、2000年)。

30

【 0 0 1 7 】

肥満に関与するさらに別のタンパク質はレプチンである。レプチンは、栄養の取り込みと肥満において中心的な役割を果たすペプチド・ホルモンである (レプチン, Ahima R.S. 他, Annu. Rev. Physiol., 第62巻、413~437ページ、2000年)。最近、PTP1Bがレプチンのシグナル伝達を負の方向に調節していて、肥満を制御できるようになる可能性のある1つのメカニズムを提供することが示唆されている。さらに、レプチン抵抗性に起因する肥満を治療する上で、PTP1Bの阻害剤が、レプチンの代替薬または補助薬として有望であることが知られている (Developmental Cell, 第2巻、497~503ページ、2002年)。

【 0 0 1 8 】

40

最近の発見は、Glepp-1 (PTP-) が炎症性疾患の治療に役立つ可能性のあることを示唆している (Suhr他, J. Bone Miner. Res., 第16巻(10)、1795ページ、2001年; Pixley他, Mol. Cell. Biol., 第21巻(5)、1795~1809ページ; Pixley他, J. Biol. Chem., 第270巻(45)、27339~27347ページ)。

【 0 0 1 9 】

PTP1B阻害剤が心臓血管疾患の治療に役立つことがわかったのも最近である (ヨーロッパ特許出願第04100778.2号)。

【 0 0 2 0 】

多数の特許出願において、小分子がPTPの阻害剤として提案されている。

【 0 0 2 1 】

50

ベンザミジンの置換されたアリール誘導体および置換されたヘテロアリール誘導体と、それを抗血液凝固剤として利用することが、WO 00/35859に記載されている。

【 0 0 2 2 】

さらに別の化合物を、G. Bergnesら (Bioorganic Medicinal Chemistry Letters、第9巻(19)、2849～2854ページ、1999年) が記載している。

【 発明の開示 】

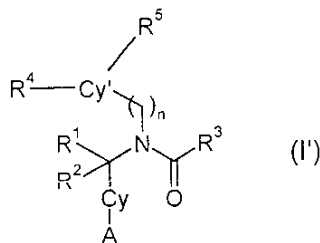
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 3 】

本発明は、一般式 (I') のアルキニルアリールカルボキサミドに関する。

【 0 0 2 4 】

【 化 1 】



10

20

【 0 0 2 5 】

このような化合物は、インスリン抵抗性または高血糖症による肥満、心臓血管疾患、炎症性疾患、代謝障害 (例えば1型および/または2型の糖尿病、不十分なグルコース寛容、インスリン抵抗性、高脂血症、高グリセリド血症、高コレステロール血症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)) の治療および/または予防に適している。本発明の化合物は、PTPの阻害剤である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 2 6 】

以下の段落で、本発明の化合物を構成するさまざまな部分の定義を与える。この定義は、より広い定義が明示されない限り、この明細書と請求項の全体に等しく適用される。

【 0 0 2 7 】

“PTP” は、プロテインチロシンホスファターゼを意味し、その中には、例えば、PTP1B、TC-PTP、PTP-、PTP-H1、DEP-1、LAR、SHP-1、SHP-2、GLEPP-1、PTP- μ 、VHR、hVH5、LMW-PTP、PTENなどが含まれる。

【 0 0 2 8 】

“C₁～C₆-アルキル” は、炭素原子を1～6個含むアルキル基を意味する。この用語の具体例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの基である。

【 0 0 2 9 】

“アリール” は、6～14個の炭素原子からなり、単一の環 (例えばフェニル) または縮合した複数の環 (例えばナフチル) を持つ不飽和芳香族炭素環基を意味する。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチル、フェナントレニルなどがある。

【 0 0 3 0 】

“C₁～C₆-アルキルアリール” は、アリール置換基を有するC₁～C₆-アルキル基を意味する。具体的には、ベンジル、フェネチルなどである。

【 0 0 3 1 】

“ヘテロアリール” は、単環式複素芳香族基、あるいは、2つまたは3つの環が縮合した環式複素芳香族基である。複素芳香族基の具体例としては、任意的に置換されているピリ

30

40

50

ジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、ベンゾフリル、[2,3-ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[1,2-]ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-]ピリジル、ピリド[3,2-]ピリジル、ピリド[4,3-]ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル、ベンゾキノリルなどがある。

10

【 0 0 3 2 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”は、ヘテロアリール置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-フリルメチル、2-チエニルメチル、2-(1H-インドル-3-イル)などがある。

【 0 0 3 3 】

“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”は、炭素原子を2~6個含んでいて、アルケニル不飽和部位が少なくとも1~2個あることが好ましいアルケニル基を意味する。好ましいアルケニル基としては、エテニル(-CH=CH₂)、n-2-プロペニル(アリル、-CH₂CH=CH₂)などがある。

20

【 0 0 3 4 】

“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”は、アリール置換基を有する $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基であり、例えば2-フェニルビニルなどがある。

【 0 0 3 5 】

“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”は、ヘテロアリール置換基を有する $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基であり、例えば2-(3-ピリジニル)ビニルなどがある。

【 0 0 3 6 】

“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”は、炭素原子を2~6個含んでいて、アルキニル不飽和部位が少なくとも1~2個あることが好ましいアルキニル基を意味する。好ましいアルキニル基としては、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)などがある。

30

【 0 0 3 7 】

“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”は、アリール置換基を有する $C_2 \sim C_6$ -アルキニルを意味し、例えばフェニルエチニルなどがある。

【 0 0 3 8 】

“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”は、ヘテロアリール置換基を有する $C_2 \sim C_6$ -アルキニルを意味し、例えば2-チエニルエチニルなどがある。

【 0 0 3 9 】

“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”は、3~8個の炭素原子からなり、単一の環(例えばシクロヘキシル)または縮合した複数の環(例えばノルボルニル)を持つ飽和炭素環基を意味する。好ましいシクロアルキルとしては、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどがある。

40

【 0 0 4 0 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”は、シクロアルキル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えばシクロヘキシルメチル、シクロペンチルプロピルなどがある。

【 0 0 4 1 】

“ヘテロシクロアルキル”は、上の定義において、3個までの炭素原子が、O、S、NR(ここにRは、水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルである)からなるグループの中から選択されたヘテロ原子で置換されている $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基を意味する。好ましいヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、1-メチルピペラジン、モルホリンなどがある。

50

【 0 0 4 2 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”は、ヘテロシクロアルキル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-(1-ピロリジニル)エチル、4-モルホリニルメチル、(1-メチル-4-ピペリジニル)メチルなどがある。

【 0 0 4 3 】

“カルボキシ”は、 $-C(O)OH$ という基を意味する。

【 0 0 4 4 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボキシ”は、カルボキシ置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-カルボキシエチルなどがある。

【 0 0 4 5 】

“アシル”は、 $-C(O)R$ という基を意味する。ただしRは、H、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

10

【 0 0 4 6 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアシル”は、アシル置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-アセチルエチルなどがある。

20

【 0 0 4 7 】

“アリールアシル”は、アシル置換基を有するアリール基を意味し、例えば2-アセチルフェニルなどがある。

【 0 0 4 8 】

“ヘテロアリールアシル”は、アシル置換基を有するヘテロアリール基を意味し、例えば2-アセチルピリジルなどがある。

【 0 0 4 9 】

“ $C_3 \sim C_8$ -(ヘテロ)シクロアルキルアシル”は、アシル置換基を有する3～8員のシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基を意味する。

【 0 0 5 0 】

“アシルオキシ”は、 $-OC(O)R$ という基を意味する。ただしRは、H、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

30

【 0 0 5 1 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアシルオキシ”は、アシルオキシ置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-(アセチルオキシ)エチルなどがある。

40

【 0 0 5 2 】

“アルコキシ”は、 $-O-R$ という基を意味する。ただしRは、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。(H抜き45)

【 0 0 5 3 】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアルコキシ”は、アルコキシ置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意

50

味し、例えば2-エトキシエチルなどがある。

【0054】

“アルコキシカルボニル”は、 $-C(O)OR$ という基を意味する。ただしRは、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

【0055】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアルコキシカルボニル”は、アルコキシカルボニル置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-(ベンジルオキシカルボニル)エチルなどがある。

【0056】

“アミノカルボニル”は、 $-C(O)NRR'$ という基を意味する。RとR'は、それぞれ独立に、水素、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

【0057】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル”は、アミノカルボニル置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-(ジメチルアミノカルボニル)エチルなどがある。

【0058】

“アシルアミノ”は、 $-NRC(O)R'$ という基を意味する。RとR'は、それぞれ独立に、水素、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

【0059】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアシルアミノ”は、アシルアミノ置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-(プロピオニルアミノ)エチルなどがある。

【0060】

“ウレイド”は、 $-NRC(O)NR'R''$ という基を意味する。R、R'、R''は、それぞれ独立に、水素、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などであり、R'とR''は、これらに結合する窒素原子と合わさって、任意的に3～8員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる。

【0061】

“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルウレイド”は、ウレイド置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を意味し、例えば2-(N'-メチルウレイド)エチルなどがある。

【0062】

“カルバメート”は、 $-NRC(O)OR'$ という基を意味する。RとR'は、それぞれ独立に、水素、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニル”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニル”、“ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルケニルヘテロアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルアリール”、“ $C_2 \sim C_6$ -アルキニルヘテロアリール”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキル”、“ $C_1 \sim C_6$ -アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

10

20

30

40

50

8-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

【0063】

“アミノ”は、-NRR' という基を意味する。RとR'は、それぞれ独立に、水素、“C₁~C₆-アルキル”、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”などであり、R'とRは、これらに結合する窒素原子と合わさって、任意的に3~8員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる。

【0064】

“C₁~C₆-アルキルアミノ”は、アミノ置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(1-ピロリジニル)エチルなどがある。

【0065】

“アンモニウム”は、正に帯電した-N⁺RR'R" という基を意味する。R、R'、R"は、それぞれ独立に、“C₁~C₆-アルキル”、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”であり、R'とR"は、これらに結合する窒素原子と合わさって、任意的に3~8員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる。

【0066】

“C₁~C₆-アルキルアンモニウム”は、アンモニウム置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(1-ピロリジニル)エチルなどがある。

【0067】

“ハロゲン”は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0068】

“スルホニルオキシ”は、-OSO₂R という基を意味する。ただしRは、H、“C₁~C₆-アルキル”、ハロゲンで置換された“C₁~C₆-アルキル”(例えば-OSO₂-CF₃基)、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”の中から選択される。

【0069】

“C₁~C₆-アルキルスルホニルオキシ”は、スルホニルオキシ置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(メチルスルホニルオキシ)エチルなどがある。

【0070】

“スルホニル”は、“-SO₂-R” という基を意味する。ただしRは、H、“C₁~C₆-アルキル”、ハロゲンで置換された“C₁~C₆-アルキル”(例えば-SO₂-CF₃基)、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、

10

20

30

40

50

“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”の中から選択される。

【0071】

“C₁~C₆-アルキルスルホニル”は、スルホニル置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(メチルスルホニル)エチルなどがある。

【0072】

“スルフィニル”は、“-S(O)-R”という基を意味する。ただしRは、H、“C₁~C₆-アルキル”、ハロゲンで置換された“C₁~C₆-アルキル”(例えば-SO-CF₃基)、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”の中から選択される。

【0073】

“C₁~C₆-アルキルスルフィニル”は、スルフィニル置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(メチルスルフィニル)エチルなどがある。

【0074】

“スルファニル”は、-S-Rという基を意味する。ただしRは、H、“C₁~C₆-アルキル”、ハロゲンで置換された“C₁~C₆-アルキル”(例えば-S-CF₃基)、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”などである。好ましいスルファニル基は、メチルスルファニル、エチルスルファニルなどである。

【0075】

“C₁~C₆-アルキルスルファニル”は、スルファニル置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(エチルスルファニル)エチルなどがある。

【0076】

“スルホニルアミノ”は、-NRSO₂-R'という基を意味する。ただしRとR'は、独立に、水素、“C₁~C₆-アルキル”、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

【0077】

“C₁~C₆-アルキルスルホニルアミノ”は、スルホニルアミノ置換基を有するC₁~C₆-アルキル基を意味し、例えば2-(エチルスルホニルアミノ)エチルなどがある。

【0078】

“アミノスルホニル”は、-SO₂-NRR'という基を意味する。ただしRとR'は、独立に、水素、“C₁~C₆-アルキル”、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“C₃~C₈-シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルケニルアリール”、“C₂~C₆-アルケニルヘテロアリール”、“C₂~C₆-アルキニルアリール”、“C₂~C₆-アルキニルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”などである。

【0079】

“C₁~C₆-アルキルアミノスルホニル”は、アミノスルホニル置換基を有するC₁~C₆-ア

10

20

30

40

50

ルキル基を意味し、例えば2-(シクロヘキシルアミノスルホニル)エチルなどがある。

【0080】

“置換された、または置換されていない”：個々の置換基ごとに規定されている場合を除き、上記の基（例えば“アルキル”、“アルケニル”、“アルキニル”、“アリール”、“ヘテロアリール”など）は、1~5個の置換基で任意的に置換されていてもよく、その置換基の選択は、“C₁~C₆-アルキル”、“C₂~C₆-アルケニル”、“C₂~C₆-アルキニル”、“シクロアルキル”、“ヘテロシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルアリール”、“C₁~C₆-アルキルヘテロアリール”、“C₁~C₆-アルキルシクロアルキル”、“C₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル”、“アミノ”、“アンモニウム”、“アシル”、“アシルオキシ”、“アシルアミノ”、“アミノカルボニル”、“アルコキシカルボニル”、“ウレイド”、“カルバメート”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“スルフィニル”、“スルホニル”、“アルコキシ”、“スルファニル”、“ハロゲン”、“カルボキシ”、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロなどからなるグループの中からなされる。あるいは上記の置換には、特に隣接関係にある官能置換基が関与している場合に互いに隣り合った置換基が環を閉じ、例えばラクタム、ラクトン、環式無水物を形成するケースだけでなく、保護基を得るために例えば閉じた環によって形成されるアセタール、チオアセタール、アミナールも含まれていてよからう。

10

【0081】

“薬理的に許容可能な塩または複合体”は、以下に具体的に説明する一般式(1)と(1')の化合物の塩または複合体を意味する。そのような塩の具体例としては、一般式(1)と(1')の化合物を、有機塩基または無機塩基と反応させるか、有機の第一級、第二級、第三級アルキルアミンと反応させることによって形成される塩基添加塩がある。有機塩基または無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム、リチウム）とアルカリ土類金属（例えばカルシウム、マグネシウム）からなるグループの中から選択した金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩がある。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチル-D-グルカミン、N,N'-ビス(フェニルメチル)-1,2-エタンジアミン、トロメタミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルモルホリン、プロカイン、ピペリジン、ピペラジンなどに由来するアミン塩が、本発明の範囲に含まれると考えられる。

20

30

【0082】

無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）を用いた酸添加塩から形成される塩や、有機酸（例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パーム酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリ-ガラクトロン酸）を用いて形成される塩も本発明に含まれる。

【0083】

“薬理的に活性な誘導体”は、レシピエントに投与したとき、この明細書に開示した活性を直接または間接に示すことのできるあらゆる化合物を意味する。“間接に”という用語には、体内の酵素または代謝を通じて活性形態の薬に変換することのできるプロドラッグも含まれる。そのようなプロドラッグは、活性な薬化合物そのものと、マスキング基とからなる。そのマスキング基としては、エステル部分が可能である。

40

【0084】

“エナンチオマー過剰”(ee)は、不斉合成（すなわちらセミではない出発材料および/または試薬が関係する合成）、または少なくとも1つのエナンチオ選択的ステップを含む合成により、1つのエナンチオマーが過剰になって少なくとも約52% eeのオーダーで生成される生成物を意味する。

【0085】

上記の一般式には、その互変異性体、その幾何異性体、その光学活性な形態（エナンチオマー、ジアステレオマー、これらのラセミ形態）と、これらの薬理的に許容可能な塩

50

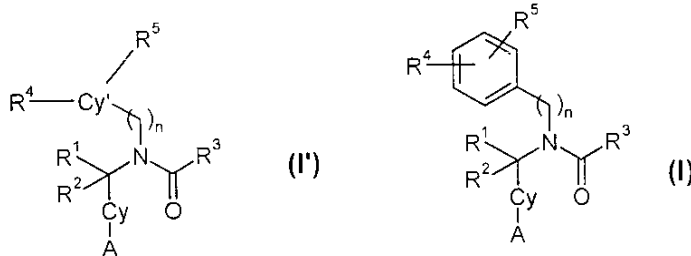
が含まれる。一般式(1)または(1')の化合物の薬理的に許容可能な好ましい塩は、一般式(1)または(1')の化合物を薬理的に許容可能な塩基と反応させて形成される塩基添加塩であり、例えば、N-メチル-D-グルカミン、トロメタミン、ナトリウム、カリウム、カルシウムの炭酸塩、炭酸水素塩、水酸化物が挙げられる。

【0086】

本発明のアルキニルアリールカルボキサミドは、以下の一般式(1)または(1')で表わされるものである。

【0087】

【化2】



10

20

【0088】

一般式(1)または(1')には、その幾何異性体、その光学活性な形態(エナンチオマー、ジアステレオマー、これらのラセミ形態)と、これらの薬理的に許容可能な塩、およびこれらの薬理的に許容可能な誘導体が含まれる。

【0089】

一般式(1)または(1')の置換基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、n、Cy'、Cyは、以下のように定義される。

【0090】

Aは、置換された/置換されていないC₂~C₁₅-アルキニル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニルアリール、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニルヘテロアリーのいずれかである。

30

【0091】

nは0または1である。

【0092】

Cyは、置換された/置換されていないアリール基、置換された/置換されていないヘテロアリール基、置換された/置換されていないシクロアルキル基、置換された/置換されていない複素環基のいずれかである。

【0093】

Cy'はアリールであり、そのアリールは、任意的に3~8員のシクロアルキルと縮合してもよい(例えばCy'として、テトラヒドロナフチル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロベンゾシクロヘプテニルが可能である)。

40

【0094】

アリール部分またはヘテロアリール部分としてのCyとしては、フェニル、ナフチル、フェナントレニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、ベンゾ(1,2,5)オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、テトラゾリル、1,3,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、ベンゾピリミジニル、ベンゾフリル、[2,3-ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イ

50

ソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、キサンテニル、ベンゾキノリル、オキサラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、2H-ベンゾ[d]1,3-ジオキサソレニル、インダニル、イミダゾリジニル、1,2,4-オキサジアゾリジニル、1,2,5-オキサジアゾリジニル、1,3,4-オキサジアゾリジニル、イソオキサゾリジニルなどがある。

【0095】

一般式(1)の一実施態様によれば、Cyは、置換された/置換されていないフェニルである。Cyには、ジ-アリール(例えばビフェニル)部分、ジ-ヘテロアリール部分、アリール-ヘテロアリール(例えばフェニル-チアゾリル)部分、ヘテロアリール-アリール(例えばチアゾリル-フェニル)部分も含まれる。

10

【0096】

R¹とR²は、互いに独立に、水素と、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルからなるグループの中から選択される。一実施態様によれば、R¹とR²の両方とも水素である。

【0097】

R³の選択は、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルケニル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニル、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルコキシ、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルアミン、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルアルコキシ、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルカルボキシ、置換された/置換されていないアリール、置換された/置換されていないヘテロアリール、置換された/置換されていない飽和または不飽和の3~8員のシクロアルキル、置換された/置換されていない3~8員のヘテロシクロアルキル、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルアリール、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルヘテロアリール、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルケニルアリール、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルケニルヘテロアリール、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニルアリール、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニルヘテロアリール、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルシクロアルキル、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキルヘテロシクロアルキル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルケニルシクロアルキル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルケニルヘテロシクロアルキル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニルシクロアルキル、置換された/置換されていないC₂~C₆-アルキニルヘテロシクロアルキルからなるグループの中からなされる。

20

30

【0098】

R⁴とR⁵の選択は、互いに独立に、H、ヒドロキシ、フルオロ、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキル、カルボキシ、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルコキシ、置換された/置換されていないC₁~C₃-アルキルカルボキシ、置換された/置換されていないC₂~C₃-アルケニルカルボキシ、置換された/置換されていないC₂~C₃-アルキニルカルボキシからなるグループの中からなされる。

40

【0099】

いかなる場合にも、置換基R⁴とR⁵の少なくとも一方は、水素でもC₁~C₆-アルキルでもない。置換基R⁴とR⁵の少なくとも一方は、ヒドロキシ、フルオロ、カルボキシ、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₃-アルキルカルボキシ、C₂~C₃-アルケニルカルボキシ、C₂~C₃-アルキニルカルボキシのいずれかでなくてはならない。

【0100】

一実施態様では、Aは一般式-C C-R⁶で表わされる部分である。ただしR⁶は、置換された/置換されていないC₆~C₁₂-アルキル、置換された/置換されていない3~8員のシクロアルキル、置換された/置換されていないC₁~C₆-アルキル-(3~8員の)シクロアルキル、

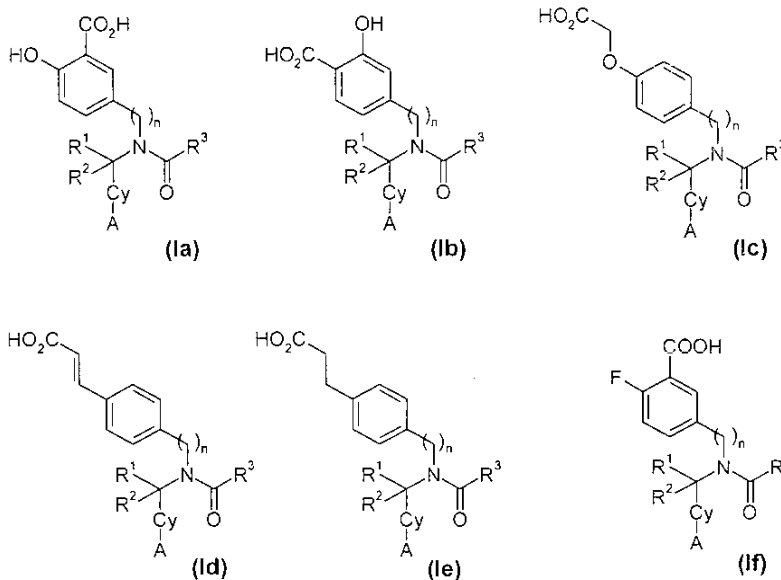
50

置換された／置換されていない $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、置換された／置換されていない $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、フェニル、置換された／置換されていない $C_1 \sim C_{12}$ -アルキルフェニル、置換された／置換されていない $C_2 \sim C_6$ -アルケニルフェニル、置換された／置換されていない $C_2 \sim C_6$ -アルキニルフェニルのいずれかである。

【0101】

本発明のより具体的なアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体は、以下に示す一般式 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)、(1f) のいずれかを持つ。

【化3】



10

20

ただしA、Cy、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、上に定義した通りである。

【0102】

一般式(1)または(1')の具体的なアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体としては以下のものがある。

5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、N-メチル-D-グルカミン

5-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(イソニコチノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(チエン-2-イルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル){(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル}アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(フェノキシアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

30

40

50

- [4-({ (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸
- (4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- (4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- (4- { [アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- 2-(カルボキシメトキシ)-5-({ (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } メチル)安息香酸
- 2-(カルボキシメトキシ)-5- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } 安息香酸 10
- 5- { [アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } -2-(カルボキシメトキシ)安息香酸
- (2E)-3-(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]メチル } フェニル)アクリル酸
- (2E)-3- { 4-[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル } アクリル酸
- (2E)-3- { 4-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル } アクリル酸
- 3-(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸 20
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 5-((4-t-ブチルベンゾイル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 5-((ピフェニル-4-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸 30
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (7-カルボキシヘプタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5-((1,3-ベンゾジオキソル-5-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5-([(ベンジルオキシ)アセチル] { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸 40
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (4-ヘキシルベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-ナフトイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5-((1-ベンゾチエン-2-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 4- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルア
- 50

ミノ)グルシトール塩)

- 5- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル } -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 5- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } -2-ヒドロキシ安息香酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シアノアセチル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸 10
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (1H-インダゾル-3-イルカルボニル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ペント-4-イノイル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸
- [4-({ { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸
- [4-({ { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸
- (4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (1H-ピラゾル-4-イルカルボニル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸 20
- 3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸
- 4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル } 安息香酸
- 4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } 安息香酸
- 4-[(4-t-ブチルベンゾイル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ]メチル]安息香酸 30
- 4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]安息香酸
- 4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]安息香酸
- 8- [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 5- [{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 5- [{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (4-ヘプチルベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸 40
- 5- [{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (イソオキサゾル-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
- 5- [{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-フェニルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)
- 5- [{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グル 50

シトール塩)

5-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-(アセチル { 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

10

8-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-(({ 6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ピリジン-3-イル } メチル) (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

20

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

30

3-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-4-フルオロ安息香酸

4-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-(アセチル { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

40

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル } ア

50

ミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-[{4-[4-(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[4-(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[4-(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

4-{(3-シクロペンチルプロパノイル)[4-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)ベンジル]アミノ}-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)。

【0103】

一般式(1)または(1')の化合物は、インスリン抵抗性または高血糖症による心臓血管疾患(例えば心不全)、炎症性疾患、骨粗鬆症、肥満、代謝障害(例えば1型および/または2型の糖尿病、不十分なグルコース寛容、インスリン抵抗性、高脂血症、高グリセリド血症、高コレステロール血症、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS))を治療および/または予防するのに役立つ。

【0104】

一実施態様では、一般式(1)または(1')の化合物は、2型糖尿病、肥満の治療および/または予防と、哺乳動物の食欲調節に特に役立つ。

【0105】

さらに別の実施態様では、一般式(1)または(1')の化合物は、PTPの活性、特にPTP1Bおよび/またはGLEPP-1の活性を調節するのに適している。したがって本発明の化合物は、PTPによる疾患、中でもPTP1Bによる疾患の治療および/または予防に役立つと考えられている。治療には、PTP(特にPTP1Bおよび/またはGLEPP-1)を変化させること(特に下方調節または阻害すること)が含まれる、

【0106】

本発明のさらに別の側面は、一般式(1)または(1')のアルキニルアリアルカルボキサミドと、さらに別の少なくとも1つの薬(特に抗糖尿病薬)とを含む医薬組成物に関する。一実施態様では、そのさらに別の抗糖尿病薬は、インスリン(または模擬インスリン)、アルドースレダクターゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、スルホニル尿素剤、ピグアニド(例えばメトフォルミン)、チアゾリジンジオン(例えばピオグリタゾン、ロシグリタゾン、WO 02/100396参照)、PPARアゴニスト、c-Junキナーゼ、GSK-3阻害剤を含むグループ、またはこれらからなるグループの中から選択する。

【0107】

本発明の方法で役に立つインスリンとしては、速効性インスリン、中間作用性インスリン、持続作用性インスリン、速効性インスリンと中間作用性インスリンの組み合わせなどがある。

【0108】

本発明の方法で役に立つアルドースレダクターゼ阻害剤としては、従来技術で知られているものが挙げられる。そのリストとして以下のものがあるが、それだけに限られるわけではない。

a) アメリカ合衆国特許第4,927,831号(Malamas)に開示されているスピロ-イソキノリン-ピロリジンテトロノ化合物とそのアナログ。この化合物はARI-509を含んでおり、ミナルレスタット、またはスピロ[イソキノリン-4(1H), 3'-ピロリジン]1,2',3,5'(2H)-テトロノとしても知られている。なおこの特許の内容は、参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。

10

20

30

40

50

- b) 2-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)メチル]-6-フルオロ-(9CI)。
- c) アメリカ合衆国特許第4,439,617号の化合物とそのアナログ。この化合物はトルレスタットを含んでおり、グリシン, N-[[6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)-1-ナフタレニル]チオキソメチル]-N-メチル-(9CI)またはAY-27773としても知られている。なおこの特許の内容は、参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。
- d) ソルビニル(登録番号第68367-52-2号)。スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリン]-2',5'-ジオン, 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-, (4S)-(9CI)またはCP 45634としても知られている。
- e) メトソルビニル。
- f) ゾボルレスタット。これは、1-フタラジン酢酸, 3,44-ジヒドロ-4-オキソ-3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾチアゾリル]メチル]-(9CI)(登録番号第110703-94-1号)である。 10
- g) エパルレスタット。これは、3-チアゾリジン酢酸, 5-[(2E)-2-メチル-3-フェニル-2-プロベニリデン]-4-オキソ-2-チオキソ, (5Z)-(9CI)(登録番号第82150-09-9号)である。
- h) ゼナレスタット(登録番号第112733-40-6号)または3-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-メチル]-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2H)-キナゾリン酢酸。
- i) イミレスタット。2,7-ジフルオロスピロ(9H-フルオレン-9,4'-イミダゾリジン)-2',5'-ジオンとしても知られている。
- j) ポナルレスタット(登録番号第72702-95-5号)。これは、1-1-フタラジン酢酸, 3-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-(9CI)であり、スタリルまたはスタチルとしても知られている。 20
- k) ONO-2235。これは、3-チアゾリジン酢酸, 5-[(2E)-2-メチル-3-フェニル-2-プロベニリデン]-4-オキソ-2-チオキソ, (5Z)-(9CI)である。
- l) GP-1447。これは、{3-[(4,5,7-トリフルオロベンゾチアゾル-2-イル)メチル]-5-メチルフェニル酢酸}である。
- m) CT-112。これは、5-(3-エトキシ-4-ペンチルオキシフェニル)-2,4-チアゾリジンジオンである。
- n) BAL-ARI 8。これは、グリシン, N-[(7-フルオロ-9-オキソ-9H-キサンテン-2-イル)スルホニル]-N-メチル-(9CI)である(登録番号第124066-40-6号)。 30
- o) AD-5467。これは、2,3-ジヒドロ-2,8-ビス(1-メチルエチル)-3-チオキソックス-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸が塩化物の形態になった(4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸, 2,3-ジヒドロ-2,8-ビス(1-メチルエチル)-3-チオキソ-(9CI))である。
- p) ZD5522。これは、(3',5'-ジメチル-4'-ニトロメチルスルホニル-2-(2-トリル)アセトアニリド)である。
- q) 3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸。
- r) 1-[(3-ブromo-2-ベンゾフラニル)スルホニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(M-16209)。
- s) NZ-314。これは、1-イミダゾリジン酢酸, 3-[(3-ニトロフェニル)メチル]-2,4,5-トリオキソ-9(CI)(登録番号第128043-99-2)である。 40
- t) 1-フタラジン酢酸, 3,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-[[5-トリフルオロメチル]-2-ベンゾチアゾリル]-メチル。
- u) M-79175。これは、スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン, 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-, (2R, 4S)-(9CI)である。
- v) SPR-210。これは、2H-1,4-ベンゾチアジン-2-酢酸, 3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-[(4,5,7-トリフルオロ-2-ベンゾチアゾリル)メチル]-(9CI)である。
- w) スピロ[ピロリジン-3,6'(5'H)-ピロロ[1,2,3-デ][1,4]ベンゾオキサジン]-2,5,5'-トリオン, 8'-クロロ-2'-3'-ジヒドロ-(9CI)(ADN 138または8-クロロ-2',3'-ジヒドロスピロ[ピロリジン-3,6'(5H)-ピロロ-[1,2,3-デ]-[1,4]ベンゾオキサジン]2,5,5'-トリオンとしても知られている)。 50

x) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-(2S-シス)-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド (SNK-860としても知られている)

あるいはこれら化合物のうちの1つ以上が薬理的に許容可能な塩の形態になったもの。

【0109】

本発明のより好ましいアルドースレダクターゼ阻害剤は、ミナルレスタット、トルレスタット、ソルビニル、メトソルビニル、ゾボルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、イミレスタット、ポナルレスタットと、その薬理的に許容可能な塩形態である。

【0110】

本発明の方法で有用な α -グルコシダーゼ阻害剤としては、ミグリトール、アカルボースと、その薬理的に許容可能な塩形態が挙げられる。

10

【0111】

本発明の方法で有用なスルホニル尿素剤としては、グリピジド、グリブリド (グリベンクラミド)、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリメプリリドと、その薬理的に許容可能な塩形態が挙げられる。

【0112】

補助薬の選択は、速効性インスリン、中程度作用性インスリン、持続作用性インスリン、中程度作用性インスリンと速効性インスリンの組み合わせ、ミナルレスタット、トルレスタット、ソルビニル、メトソルビニル、ゾボルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、イミレスタット、ポナルレスタット、ONO-2235、GP-1447、CT-112、BAL-AR18、AD-5467、ZD5522、M-16209、NZ-314、M-79175、SPR-210、ADN 138、SNK-860、ミグリトール、アカルボース、グリピジド、グリブリド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリメプリリドからなるグループの中からなされることが好ましい。

20

【0113】

本発明のさらに別の目的は、一般式 (I) または (I') のアルキニルアリアルカルボキサミドを調製する方法である。

【0114】

本発明のアルキニルアリアルカルボキサミドは、容易に入手できる出発材料から、以下の一般的な方法と手続きを利用して調製することができる。典型的な実験条件または好ましい実験条件 (すなわち反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒など) が与えられている場合、特に断わらない限り、他の実験条件も利用できることに注意されたい。最適な反応条件は、使用する具体的な反応物質または溶媒が何であるかによって異なる可能性があるが、当業者であれば、そのような条件は、定型的な最適化手続きによって決定することができる。

30

【0115】

以下に、一般式 (I) または (I') の化合物を得るための一般的な方法と手続きを示す。

【0116】

一般に、一般式 (I) または (I') の置換されたアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体は、いくつかの方法で得ることができる。その際、溶液相化学のプロトコルと固相化学のプロトコルの両方が利用される。Cy', Cy, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n, Aの性質に応じ、ある方法のほうが別の方法よりも優れている。この最も適切な方法の選択は、当業者によってなされる。

40

【0117】

一般に、一般式 (I) または (I') のアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体は、前駆体 (Z) (ただしCy', Cy, R³は上に定義した通りであり、部分FGは (上に定義した) Aであり、R⁴'とR⁵'は、互いに独立に、保護された形態または保護されていない形態の (上に定義した) R⁴とR⁵である) からまず最初に保護基を外すことによって得られる (下に示したスキーム1を参照のこと)。例えばR⁴または R⁵がヒドロキシ基である場合には、R⁴'またはR⁵'として、エーテル保護基 (例えばOBn)、OMe、エステル保護基 (例えばOAc) の

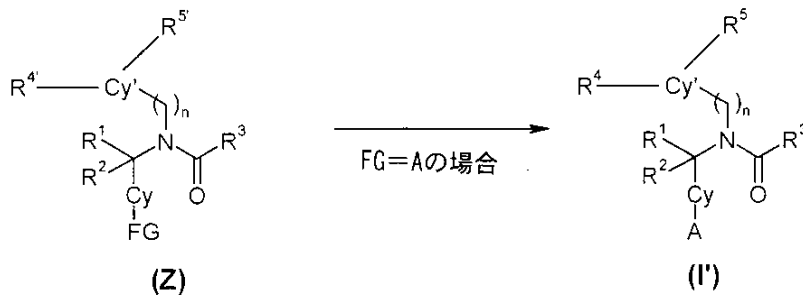
50

いずれかが可能である。R⁴または R⁵がカルボキシ基を含んでいる場合には、R^{4'}またはR^{5'}のカルボキシル基としてエステル（例えばCO₂Me、CO₂Bn、CO₂tBu）が可能である。R⁴（またはR⁵）がカルボキシル基でR⁵（またはR⁴）がヒドロキシル基である場合には、R^{4'}基とR^{5'}基の両方とも、複素環のメンバー（例えば置換された2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシソ-4-オン）にすることができる。

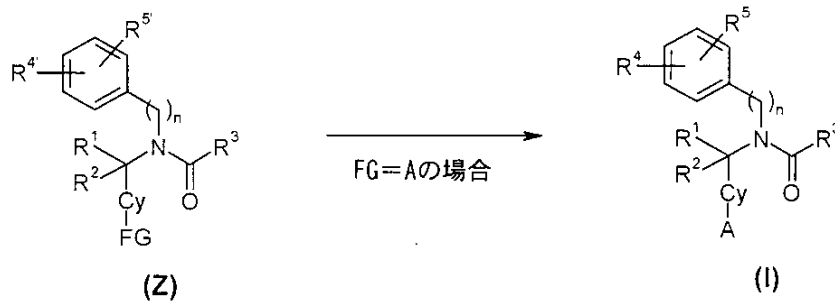
【0118】

スキーム1

【化4】



10



20

30

【0119】

一実施態様では、Cy'はフェニルである（スキーム1のパート2参照）が、Cy'は、テトラヒドロナフチル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロベンゾシクロヘプテニルでもよい。

【0120】

有機合成の当業者には、これらの方法と以下に説明する方法がうまくいくかどうかは、分子の他の部分にある置換基との相性に依存することが知られている。保護基の変更、および/またはこの明細書に記載したステップの順番変更が必要になる可能性がある。

【0121】

当業者であれば、分子上の潜在的な反応性官能基がマスクされるか保護されているとき、ある反応が最適に行なわれるため、副反応が避けられること、および/または反応の収率が上がることがわかるであろう。保護基の具体例は、Philip J. Kocienski、『保護基』、ゲオルク・ティーム社、シュツツガルト、ニューヨーク、1994年と、Theodora W. GreeneとPeter G.M. Wuts、『有機合成における保護基』、第3版、ジョン・ワイリー＆サンズ社、1999年（ニューヨーク）に見いだすことができる。ある具体的な反応における保護基の必要性和選択法は当業者に知られており、保護する官能基（ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基など）の性質や、置換基が反応条件の一部となる分子の構造と安定性がどうなっているかによって異なる。

40

【0122】

以下に、一般式（Z）のアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体（ただしCy'、Cy、R¹、R²、R³、nは上に定義した通りであり、R^{4'}、R^{5'}は、互いに独立に、保護された形態ま

50

たは保護されていない形態の R^4 と R^5 であり、部分FGは、Aまたは離脱基（例えばBr、Cl、I、OMs、OTf）である）の一般的な調製方法を説明する。

【0123】

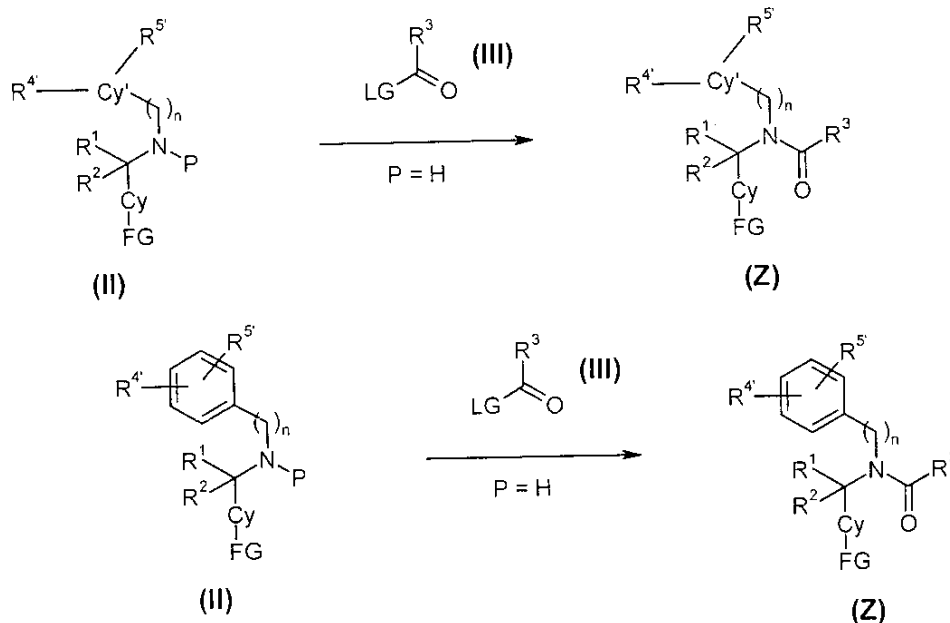
一般式(Z)の置換されたアルキニルアリアルカルボキサミドは、一般式(II)の対応するアミン（ただしPはHであり、 Cy' 、 Cy 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、F、n、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は上に定義した通りである）を、一般式(III)のカルボン酸誘導体LG-CO- R^3 （ただし R^3 は上に定義した通りであり、LGは適切な離脱基（例えばOH、Cl、O-アルキル、O-アルキルアリアル）である）とカップリングさせることによって調製できる（下に示したスキーム2を参照のこと）。この調製を行なうための一般的なプロトコルを後出の実施例に示す。このプロトコルでは、適切な溶媒（例えばDCM、THF、DMF）の中で、塩基（例えばTEA、DIEA、NMM）の存在下または不在下にて、アミンとカルボン酸から、またはアミンとカルボン酸誘導体から、標準的なカップリング試薬（例えばDIC、EDC、TBTU、DECP、DCC、PyBOP（登録商標）、クロロホルム酸イソブチルなど）を用いて、またはその試薬なしで、アミド結合（例えば塩化アシル）を作るといふ、当業者によく知られている条件と方法を利用する。

10

【0124】

スキーム2

【化5】



20

30

【0125】

一実施態様では、 Cy' はフェニルである（スキーム1のパート2参照）が、 Cy' は、テトラヒドロナフチル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロベンゾシクロヘプテニルでもよい。

40

【0126】

一般式(II)の前駆体化合物（ただしPはHである）は、対応する保護された形態（ただしPは、BocやFmocなどの保護基である）の保護基を外すことによって得られる。

【0127】

一般式(II)の前駆体化合物（ただしPは、Hまたは適切な保護基である）は、一般式(IV)、(V)、(VI)の対応する前駆体からいろいろな合成法を利用して調製することができる。そのような合成法の実例をいくつか以下のスキーム3に示す。

【0128】

一般式(II)の化合物（ただし R^2 はHである）は、例えば、カルボニル誘導体(IV)（ただし R^1 、 Cy' 、 Cy 、FGは上に定義した通りである）を用いてアミン(VII)（ただし R^4

50

'とR⁵'は上に定義した通りであり、PはHまたは適切な保護基である)をアルキル化することによって調製できる(スキーム3、方法Aを参照のこと)。この反応は、適切な還元剤(例えばNaBH(OAc)₃、NABH₃CN、NaBH₄、水素)と触媒(例えばPd/C、PtO₂)の存在下で行なわせるとよい。

【0129】

・あるいは一般式(II)の化合物は、一般式(V)の誘導体(ただしLG¹は適切な離脱基(例えばCl、Br、I、OH、OMs、OTs)であり、R¹、R²、Cy'、Cy、FGは上に定義した通りである)を用いて一般式(VII)のアミン(ただしR⁴'とR⁵'は上に定義した通りであり、PはHまたは適切な保護基(例えばBoc、Fmoc)である)をアルキル化することによって調製できる(スキーム3、方法Bを参照のこと)。

10

【0130】

・また一般式(II)の化合物は、一般式(VIII)のアルキル化剤(ただしLG¹は上に定義した離脱基である)を用いて一般式(VI)のアミンをアルキル化することによって調製できる(スキーム3、方法Cを参照のこと)。

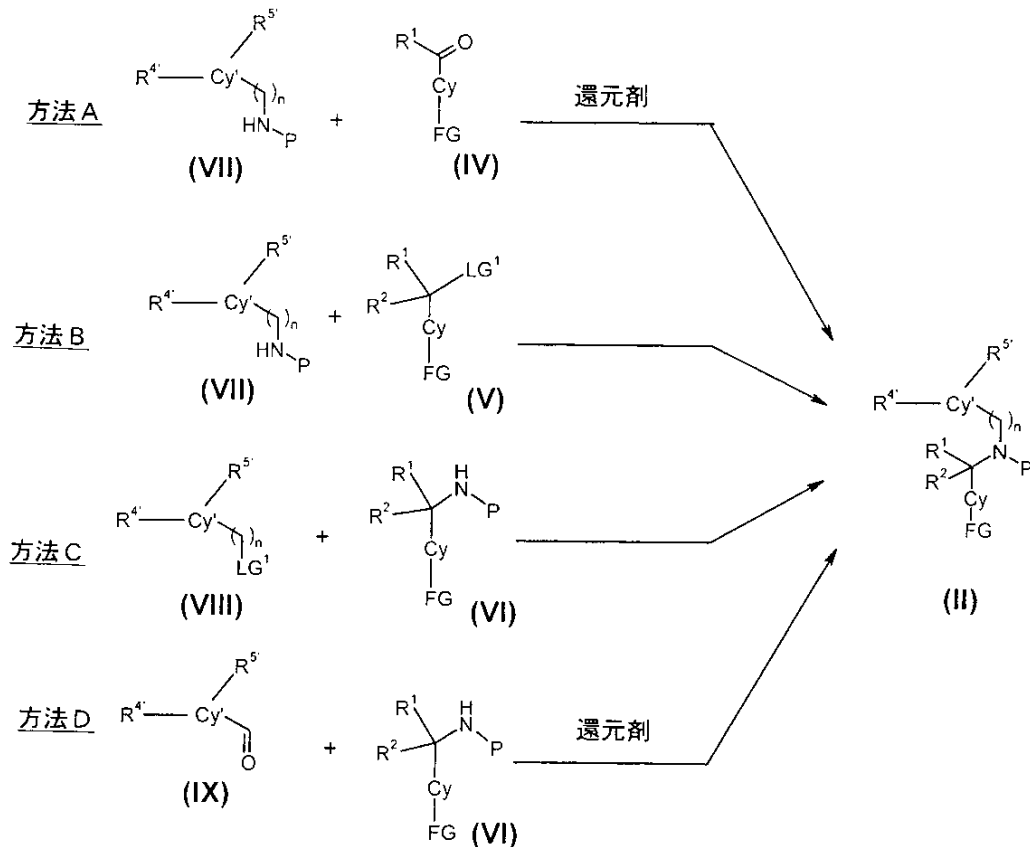
【0131】

・さらに別の例をスキーム3に示してある(方法D)。この実施態様は、還元剤(例えばNaBH(OAc)₃、NABH₃CN、NaBH₄、水素)と適切な触媒(例えばPd/C、PtO₂)の存在下でカルボニル誘導体(IX)を用いて一般式(VI)のアミンをアルキル化することによって一般式(II)の化合物(ただしnは1である)を調製する方法を示している。

【0132】

スキーム3

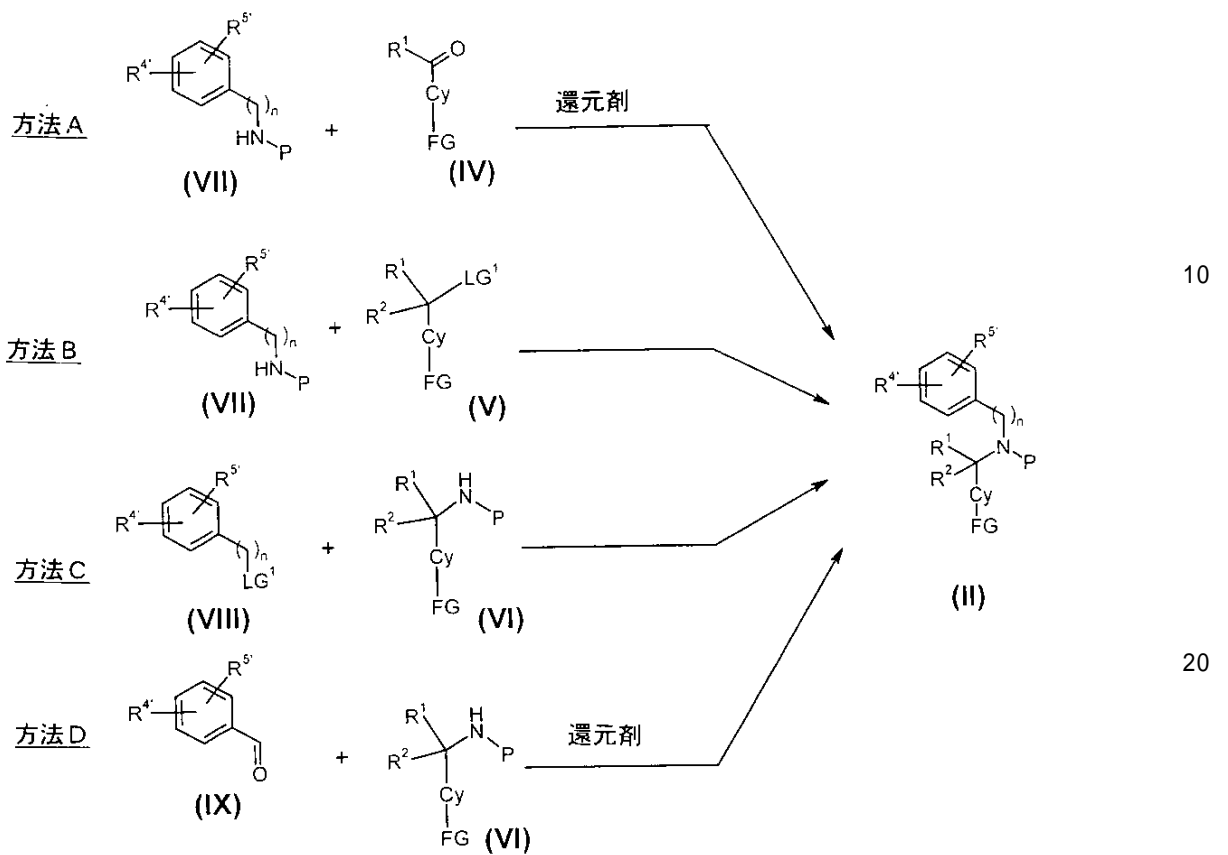
【化6】



30

40

【化7】



【0133】

一般式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX) の前駆体化合物は、市販されているものを入手するか、市販されている出発材料から容易に調製することができる。当業者によく知られている条件と方法を利用してこの調製を行なうための一般的なプロトコルを後出の実施例に示す。

30

【0134】

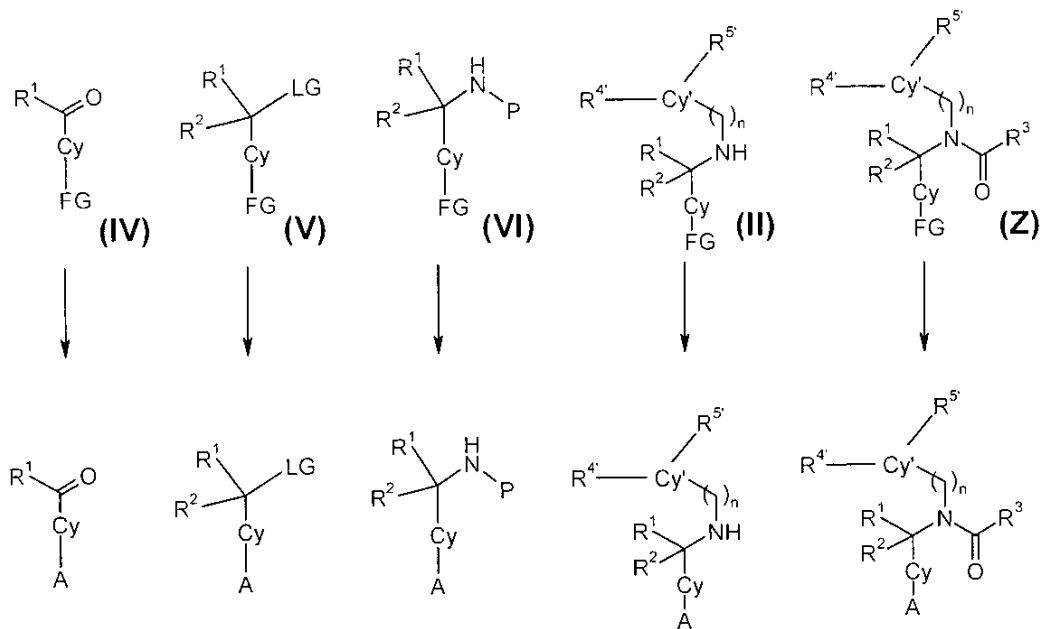
一般式 (Z)、(II)、(IV)、(V)、(VI) の前駆体 (ただし R^1 、 R^2 、Cy、Cy'、n、P、 R^4 、 R^5 は上に定義した通りであり、FGは離脱基 (例えばBr、Cl、I、OMs、OTf) である) の部分FGを変換してFGが (上に定義した) Aである一般式 (Z)、(II)、(IV)、(V)、(VI) の前駆体にする操作は、一般式 (I) または (I') の置換されたアルキニルアリールカルボキサミドを調製する任意の段階で行なうことができる (下に示すスキーム4を参照のこと)。有機合成の当業者には、これらの方法と以下に説明する方法がうまくいくかどうかは、分子の他の部分にある置換基との相性に依存することが知られている。保護基の変更、および/またはこの明細書に記載したステップの順番変更が必要になる可能性がある。

40

【0135】

スキーム4

【化 8】



10

20

【 0 1 3 6 】

好ましい中間体化合物 (II) の選択は、

6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン
6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

(4-{{4-デス-1-イニルベンジル}アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸メチル

5-{{4-デス-1-イニルベンジル}アミノ}メチル}-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル, 塩酸塩

(2E)-3-(4-{{4-デス-1-イニルベンジル}アミノ}メチル}フェニル)アクリル酸メチル

(2E)-3-{{4-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸エチル

3-(4-{{4-デス-1-イニルベンジル}アミノ}メチル}フェニル)プロパン酸メチル

7-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

3-[(4-デス-1-イニル-1-イニルベンジル)アミノ]安息香酸メチルヒドロクロリド

4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]安息香酸メチル

4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)安息香酸エチル

8-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンズアルデヒド

8-({4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチル

6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ニコチンアルデヒド

5-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル

3-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-4-フルオロ安息香酸エチル

7-((E)-{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]フェニル}メチリデン)アミノ]-2,2-ジメチル

30

40

50

ル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル
7-({ 4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベン
ゾジオキシン-4-オンからなるグループの中から行なう。

【 0 1 3 7 】

例えば一般式 (Z)、(II)、(IV)、(V)、(VI) の前駆体 (ただし FG は、Br、Cl、
I、OMs、OTf などの離脱基である) を、任意的に添加剤 (例えば銅(I)塩をパラジウム触媒
(例えばパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)) およびアミン (例えばトリエ
チルアミン) と組み合わせる) の存在下で、例えば一般式 HC-C-R⁶ (ただし R⁶ は上に定義
した通りである) の置換されたアルキンと反応させることができる。好ましい条件は、臭
化銅(I)とパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)が含まれたトリエチルアミン
を例えば 90 で用いるというものである。

10

【 0 1 3 8 】

一般式 (II) の化合物を調製する1つの好ましい方法を上記のスキーム3、方法Aに示し
てある。ここでは、一般式 (VII) のアミン (ただし P は H である) を用いた一般式 (IV)
のカルボニル化合物 (ただし FG は (上に定義した) A である) の還元的アミノ化を、適切
な溶媒 (例えば水を共沸除去したトルエン) の中で還流させることによって実施してイミ
ン中間体を形成した後、適切な溶媒 (例えば MeOH) の中で還元剤 (例えば NaBH₄) を用い
てそれを還元する。その結果としてこの方法で一般式 (II) のアミン (ただし P は H である
) が得られる。

20

【 0 1 3 9 】

スキーム2に示した方法によると、得られたアミン (II) を、非プロトン性溶媒 (例え
ば DCM、THF) の中で塩基 (例えば DIEA) の存在下にて、カルボン酸誘導体 (III) (例え
ば LG-CO-R³ (ただし R³ は上に定義した通りであり、LG は Cl であることが好ましい)) とカ
ップルさせると、一般式 (Z) の置換されたアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体が
得られる。その後、後出の実施例に記載した標準的な方法とプロトコルを用いて R^{4'} と R^{5'}
を外すと、望む一般式 (I) と (I') の置換されたアルキニルアリアルカルボキサミド誘
導体得られる。例えば一般式 (Z) の化合物 (ただし R^{3'} および / または R^{5'} はエステル
基を含んでいる) を適切なプロトン性溶媒 (例えば EtOH) の中で水酸化物 (例えば NaOH)
を用いて加水分解した後、反応混合物を酸性化することで、本発明による一般式 (I) ま
たは (I') の化合物が得られる。

30

【 0 1 4 0 】

一般式 (I) と (I') の化合物 (ただし R⁴ は OH であり、R⁵ は CO₂H である) を調製するさ
らに別の好ましい方法によると、一般式 (Z) の化合物 (ただし R^{4'} と R^{5'} は、複素環のメ
ンバー (例えば置換された 2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン) で
ある) を適切なプロトン性溶媒 (例えば EtOH) の中で水酸化物 (例えば NaOH) を用いて 70
にて加水分解した後、反応混合物を酸性化することで、本発明による一般式 (I) と (I'
) の化合物にすることができる。

【 0 1 4 1 】

一般式 (I) または (I') の化合物の塩基性塩は、当業者に知られている従来法で調製
される。特に、本発明の N-メチル-D-グルカミン塩 (すなわち 1-デオキシ-1-(メチルアミ
ノ)グルシトール塩)、トロメタミン塩 (すなわち 2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-
プロパンジオール塩)、リシン塩は、溶媒 (例えば水、PBS、PEG、CMC (カルボキシメチ
ルセルロース)) により多く溶ける誘導体となる。

40

【 0 1 4 2 】

上記のプロトコルに従って本発明による一般式 (I) または (I') の置換されたメチレ
ンアミドを調製する方法は、ほんの数ステップしか含んでいないという意味で、簡便かつ
経済的であるという特別な利点を有する。

【 0 1 4 3 】

本発明のアルキニルアリアルカルボキサミドは、医薬として使用する場合には、一般に

50

、医薬組成物の形態で投与される。したがって、一般式(1)の化合物と、薬理的に許容可能な基剤、希釈剤、賦形剤のいずれかを含む医薬組成物も、本発明の範囲に含まれる。当業者であれば、医薬組成物の調製に適したそのような多彩な基剤、希釈剤、賦形剤をすべて知っているであろう。

【0144】

本発明の化合物は、従来から用いられているアジュバント、基剤、希釈剤、賦形剤と組み合わせて医薬組成物やその単位用量形態にすることができる。このような形態にしたものはすべて、固体(例えば錠剤、充填したカプセル)として、または液体(例えば溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、これらを充填したカプセル)として、経口で使用することができる。殺菌した注射溶液の形態にすると、非経口(その中には皮下投与が含まれる)で用いることができる。このような医薬組成物とその単位用量形態は、従来と同じ割合の諸成分を含むことができるが、追加の活性化合物または活性成分は、含まれている場合と含まれていない場合がある。このような単位用量形態は、予定している毎日の投与量の範囲に対応した適切な任意の活性成分を有効量含むことができる。

10

【0145】

本発明のアルキニルアリーールカルボキサミドは、医薬として使用する場合には、一般に、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬技術でよく知られている方法で調製することができ、少なくとも1種類の活性化合物を含んでいる。一般に、本発明の化合物は、薬理的に有効な量が投与される。化合物の実際の投与量は、一般に、医師が、関係する状況(例えば治療する疾患、選択した投与経路、実際に投与する化合物、年齢、体重、個々の患者の反応、患者の症状の程度など)を考慮して決定する。

20

【0146】

本発明の医薬組成物は、さまざまな経路で投与することができる。例えば、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内などの経路がある。化合物は、予定している投与経路が何であるかに応じ、注射組成物または経口組成物にすることが好ましい。経口投与用の組成物は、溶液または懸濁液の形態、または粉末の形態にすることができる。しかしより一般的なのは、組成物を単位用量の形態にして正確な投与量が簡単にわかるようにすることである。“単位用量の形態”という表現は、ヒト患者や他の哺乳動物にとって単位用量として適した物理的に分かれた単位を意味する。それぞれの単位には、望む治療効果が生じるように計算した所定量の活性な材料と、適切な医薬用賦形剤とが含まれている。単位用量の代表的な形態は、液体組成物の場合には、その液体組成物をあらかじめ充填または計量したアンプルまたは注射器であり、固体組成物の場合には、錠剤、カプセルである。このような組成物では、アミノ化合物は一般に少ないほうの成分(約0.1~約50重量%、好ましくは約1~約40重量%)であり、残りは、望む投与形態にするのに役立つさまざまなビヒクル、基剤、処理用助剤である。

30

【0147】

経口投与に適した液体形態は、適切な水性ビヒクルまたは非水性ビヒクルとともに、緩衝液、懸濁剤、分散剤、着色剤、香味などを含むことができる。固体形態は、例えば、以下に示す成分、またはそれと性質が似た化合物のうちの任意のものを含むことができる。具体的には、結合剤(例えば微結晶セルロース、トラガカントゴム、ゼラチン);賦形剤(例えばデンプンやラクトース);分解剤(例えばアルギン酸、プリモゲル、トウモロコシのデンプン);潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム);流動促進剤(コロイド状二酸化ケイ素);甘味剤(例えばスクロース、サッカリン);着香剤(例えばペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ・フレーバー)などである。

40

【0148】

注射組成物は、一般に、殺菌した注射用生理食塩水、またはリン酸緩衝化生理食塩水、または従来技術で知られている注射可能な他の基剤をベースとしている。すでに説明したように、このような組成物中の一般式(1)または(1')のアルキニルアリーールカルボキサミドは、一般に少量の成分であって0.05~10重量%の範囲であることがしばしばあり、残りは注射用の基剤などである。

50

【0149】

経口投与用の組成物または注射用組成物のための上記の成分は、単に代表的なものを示しただけである。さらに別の材料や処理法などは、『レミントンの薬理科学』、第20版、2000年、メルク出版社、イーストン、ペンシルヴェニア州の第5部に記載されている。なおその内容は、参考としてこの掲載書に組み込まれているものとする。

【0150】

本発明の化合物は、徐放形態として投与すること、または薬剤徐放送達系から投与することもできる。代表的な徐放材料についての説明も、『レミントンの薬理科学』の中の、含まれる材料の項に見いだすことができる。

【0151】

これから本発明をいくつかの実施例によって説明するが、本発明の範囲がその実施例に限定されると見なしてはならない。以下の実施例では、次のような略号を使用する。h(時間)、g(グラム)、mg(ミリグラム)、mmol(ミリモル)、m.p.(融点)、eq(当量)、ml(ミリリットル)、 μ l(マイクロリットル)、ESI(エレクトロスプレー・イオン化)、l(リットル)、EtOAc(酢酸エチル)、Boc(t-ブトキシカルボニル)、 $CDCl_3$ (重水素化したクロロホルム)、 CD_3OD (重水素化したメタノール)、 CH_3CN (アセトニトリル)、DBU(ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM(ジクロロメタン)、DIC(ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)、DMAP(4-ジメチルアミノピリジン)、DMF(ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DMSO- d_6 (重水素化したジメチルスルホキシド)、EDC(1-(3-ジメチル-アミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド)、c-Hex(シクロヘキサン)、 Et_2O (ジエチルエーテル)、EtOH(エタノール)、Fmoc(9-フルオレニルメトキシカルボニル)、i-PrOH(2-プロパノール)、 K_2CO_3 (炭酸カリウム)、MeOH(メタノール)、 $MgSO_4$ (硫酸マグネシウム)、min(分)、MTBE(メチルト-ブチルエーテル)、 $NaHCO_3$ (炭酸水素ナトリウム)、 $NaBH_4$ (ホウ水素化ナトリウム)、 $NaBH_3CN$ (シアノホウ水素化ナトリウム)、 $NaBH(OAc)_3$ (トリアセトキシホウ水素化ナトリウム)、NMM(N-メチル-モルホリン)、 $Pd(PPh_3)_4$ (テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム)、PetEther(石油エーテル)、rt(室温)、PyBOP(登録商標)(ベンゾトリアゾル-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩)、Rt(保持時間)、SPE(固相抽出)、TBTU(2-(1-H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチル-ウロニウム-テトラフルオロホウ酸塩)、TEA(トリエチルアミン)、TFA(トリフルオロ酢酸)、TFAA(無水トリフルオロ酢酸)、THF(テトラヒドロフラン)。

【0152】

以下の実施例に記載したHPLCのデータは、次のようにして得られた。HPLC：ウォータース・シンメトリー- C_8 カラム50mm \times 4.6mm；UV検出(マックスプロット)；流量2ml/分；条件：8分間で勾配が0.1%のTFAを含む H_2O から0.07%のTFAを含む CH_3CN へ。以下の実施例に記載したMSのデータは、次のようにして得られた。質量スペクトル：LC/MSウォータース・MD(ESI)。以下の実施例に記載したNMRのデータは、次のようにして得られた。 1H -NMR：ブルーカ-DPX-300MHz。

【0153】

実施例

中間体I：7-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

【0154】

ステップa) 4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0155】

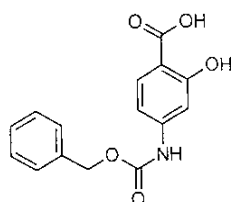
10

20

30

40

【化9】



10

【0156】

p-アミノサリチル酸ナトリウムを10%NaOH水溶液(1リットル)に溶かした溶液に、50重量%のクロロホルム酸ベンジル溶液(トルエン中に670g、1.96モル)を0℃にて添加し、rtで48時間にわたって攪拌した。この反応混合物を冷却し、0℃にて10%HCl水溶液を用いて酸性化した。得られた固形物を濾過し、冷水で洗浄し、乾燥させた。この固形物を石油エーテルで処理し、濾過すると、表題の化合物が得られた(128g、68%)。この化合物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

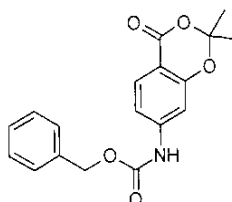
【0157】

ステップb) 2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イルカルバミン酸ベンジルの形成

20

【0158】

【化10】



30

【0159】

4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸(25g、0.087モル)をTFA(108ml)に懸濁させた懸濁液に、攪拌しながらrtにて無水トリフルオロ酢酸(TFAA、35ml、0.249モル)を添加した。これに乾燥アセトン60mlを(4時間間隔で)少量ずつ添加し、得られた反応混合物を60℃にて24時間にわたって還流させた。過剰なTFAとTFAAを真空下で除去すると、粗生成物が得られた。この粗生成物を、溶離液としてCH₂Cl₂を用いたシリカゲル上のカラム・クロマトグラフィによって精製すると、2つの化合物の混合物が得られた。すなわち2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イルカルバミン酸ベンジル(3.5g)と7-アミノ2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン(1.6g)である。

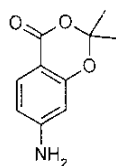
40

【0160】

ステップc) 7-アミノ2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【0161】

【化 1 1】



【 0 1 6 2】

10

2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イルカルバミン酸ベンジル (3.5g) をメタノール (250ml) に溶かした溶液にPd/C (350mg) を添加し、2kgの圧力下で24時間 にわたって水素化した。この反応混合物をセライト床で濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られた (1.6g)。

【 0 1 6 3】

中間体II : 6-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

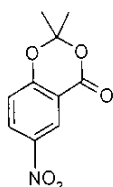
【 0 1 6 4】

ステップa) 2,2-ジメチル-6-ニトロ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【 0 1 6 5】

【化 1 2】

20



【 0 1 6 6】

30

2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸 (50.0g、0.27モル) と、アセトン (40ml、0.54モル) と、無水トリフルオロ酢酸 (100ml、0.71モル) の混合物を含むTFA (300ml) を還流させながら加熱した。1時間後、追加量のアセトン (60ml、0.82モル) を添加し、得られた反応混合物を48時間にわたって還流させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留した茶色の固形物をDCM (800ml) に溶かし、飽和NaHCO₃水溶液 (400ml) と水 (400ml) の混合物で洗浄した。水層をDCM (2×400ml) で抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留した茶色の油を冷たいペンタン (300ml、0) の中に入れると、黄色い固形物が沈澱した。濾過し、ペンタンで洗浄すると、表題の化合物が黄色い固形物として53.8g (88%) 得られた。HPLC, Rt : 2.9分 (純度99.8%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.88 (d, J=2.8Hz, 1H)、8.44 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H)、7.14 (d, J=9.0Hz, 1H)、1.80 (s, 6H)。

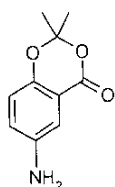
40

【 0 1 6 7】

ステップb) 6-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【 0 1 6 8】

【化13】



10

【0169】

6-ニトロ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン (4.1g) を EtOH (30ml) に溶かした溶液に窒素雰囲気下で Pd/C (1.947g) を添加した後、rt にて 12 時間にわたって水素化した。この反応混合物をセライト床で濾過し、EtOH と THF で洗浄した。濾液を真空下で濃縮すると、表題の化合物が黄色い固形物として得られた (3.5g、98%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.71 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.15 (d, J=2.6Hz, 1H)、6.83 (dd, J=8.7Hz, 2.6Hz, 1H)、3.44 (brs, 2H)、2.63 (s, 6H)。

【0170】

中間体 III : 6-(アミノメチル)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン

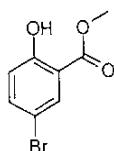
【0171】

ステップ a) 5-プロモサリチル酸メチルの形成

20

【0172】

【化14】



30

【0173】

5-プロモサリチル酸 (200g、0.92モル) をメタノール (2リットル) に溶かした溶液に、攪拌しながら塩化チオニル (440g、3.7モル) を 0 にて添加した後、70 で 40 時間にわたって還流させた。過剰な溶媒を蒸留によって除去し、粗残留物に EtOAc (2リットル) を添加した。有機層を冷たい 10% NaHCO₃ 水溶液 (2×1リットル) とブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物が低融点の固形物として得られた (190g、89%)。TLC : 石油エーテル / EtOAc = 7 : 3、R_f = 0.6。

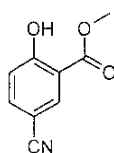
【0174】

ステップ b) 5-シアノサリチル酸メチルの形成

40

【0175】

【化15】



50

【 0 1 7 6 】

5-プロモサリチル酸メチル (190g、0.822モル) を乾燥DMF (1.75リットル) に溶かした溶液にCuCN (175g、1.94モル) を添加し、得られた反応混合物をN₂雰囲気下で攪拌しながら20時間にわたって140 に加熱した。この反応混合物を冷却し、水 (4リットル) で反応を停止させ、45分間にわたって攪拌した。生成物をEtOAc (3×1.5リットル) で抽出し、乾燥させ、濃縮すると、粗生成物が得られた。水層を1.5NのHClで酸性化してpHを3にし、さらにEtOAc (2×1リットル) で抽出した。1つにまとめた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、10%のクロロホルムを含む石油エーテル (200ml) で処理し、固形物を濾過によって取り出した。その固形物を3%のEtOAcを含む石油エーテル (200ml) でさらに洗浄し、乾燥させると、表題の化合物が得られた (80g、55%)。TLC：石油エーテル/EtOAc=8:2、R_f=0.6。

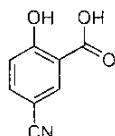
10

【 0 1 7 7 】

ステップc) 5-シアノサリチル酸の形成

【 0 1 7 8 】

【化16】



20

【 0 1 7 9 】

5-シアノサリチル酸メチル (80g、0.45モル) をメタノール (400ml) とTHF (400ml) と水 (200ml) に懸濁させた懸濁液にLiOH (32g、1.35モル) を添加し、rtにて20時間にわたって攪拌した。この反応混合物を真空下で濃縮し、1.5NのHClで酸性化してpHを3にし、得られた固形物を濾過によって取り出した。その固形物を、トルエンを用いた水の共沸除去によって乾燥させると、表題の化合物が得られた (60g、81%)。TLC：石油エーテル/EtOAc=7:3、R_f=0.1。

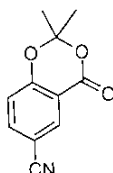
30

【 0 1 8 0 】

ステップd) 2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-カルボニトリルの形成

【 0 1 8 1 】

【化17】



40

【 0 1 8 2 】

5-シアノサリチル酸 (60g、0.368モル) をTFA (134ml、1.76モル) とTFAA (45ml、0.32モル) に懸濁させた懸濁液にアセトン (20ml) を添加し、還流させながら加熱した。1時間間隔で15mlの乾燥アセトンを4回添加し、還流を20時間にわたって継続した。得られた反応混合物を真空下で濃縮し、溶離液としてCH₂Cl₂を用いたシリカゲル (230~400メッシュ) 上のフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって粗生成物を精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (12g、15%)。TLC：CH₂Cl₂ (100%)、R_f=0.5。

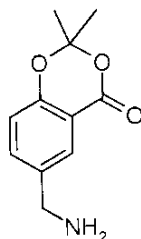
50

【 0 1 8 3 】

ステップe) 6-(アミノメチル)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン酢酸塩の形成

【 0 1 8 4 】

【 化 1 8 】



10

【 0 1 8 5 】

2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-カルボニトリル (12g, 0.06モル) をメタノール (500ml) に溶かした溶液に氷酢酸 (3.5g, 0.059モル) を添加し、 N_2 を30分間にわたって通した。これにPd/C (2.4g, 20%) を添加し、2バールの圧力下で22時間にわたって水素化した。得られた反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた固形物にEtOAc (200ml) を添加し、20時間にわたって攪拌し、濾過した。得られた固形物を真空下で乾燥させると、6-(アミノメチル)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン酢酸塩が得られた (6g, 38%)。TLC: $CHCl_3 / MeOH=9:1$, $R_f=0.15$ 。

20

【 0 1 8 6 】

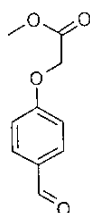
中間体IV: [4-(アミノメチル)フェノキシ]酢酸メチル, 酢酸塩

【 0 1 8 7 】

ステップa) (4-ホルミルフェノキシ)酢酸メチルの形成

【 0 1 8 8 】

【 化 1 9 】



30

【 0 1 8 9 】

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (100g, 0.818モル) を乾燥DMF (1リットル) に溶かした溶液に、攪拌しながらrtにて炭酸カリウム (260g, 1.88モル) とKI (10g) を添加した。この反応混合物をゆっくりと40 に加熱し、攪拌しながらプロモ酢酸メチル (104g, 0.67モル) を添加し、4時間にわたって70 に加熱した。この反応混合物をrtに冷却し、濾過によって固形物を除去し、濾液を水 (1.5リットル) で希釈した。この水性混合物をEtOAc (3×750ml) で抽出し、2.5%NaOH水溶液 (2×400ml) と水で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物がわずかに黄色くなった固形物として得られた (112g)。

40

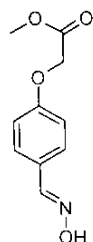
【 0 1 9 0 】

ステップb) {4-[(ヒドロキシイミノ)メチル]フェノキシ}酢酸メチルの形成

50

【 0 1 9 1 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 9 2 】

(4-ホルミルフェノキシ)酢酸メチル (100g、0.515モル) をメタノール (500ml) に溶かした溶液を0~5℃に冷却した。これに塩酸ヒドロキシルアミン (54g) と酢酸ナトリウム (64g) を水 (500ml) に溶かした溶液を一滴ずつ添加し、rtにて6時間にわたって撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、固形物を濾過によって取り出した。その固形物を水で洗浄し、真空下で乾燥させると、表題の化合物が得られた (80g、74%)。

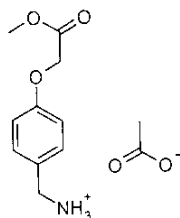
【 0 1 9 3 】

20

ステップc) [4-(アミノメチル)フェノキシ]酢酸メチル, 酢酸塩の形成

【 0 1 9 4 】

【 化 2 1 】



30

【 0 1 9 5 】

{4-[(ヒドロキシイミノ)メチル]フェノキシ}酢酸メチル (30g、0.14モル) をメタノール (650ml) に溶かした溶液に氷酢酸 (6.8g) を添加し、N₂を30分間にわたって通した。これにPd/C (10%、3g) を添加し、2バールの圧力下で12時間にわたって水素化した。得られた反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗生成物をEtOAc (500ml) で処理し、白色の生成物を濾過によって取り出した。その固形物を真空下で乾燥させると、表題の化合物が得られた (29g、81%)。

40

【 0 1 9 6 】

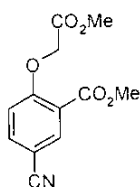
中間体V: 5-(アミノメチル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル, 酢酸塩

【 0 1 9 7 】

ステップa) 5-シアノ-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルの形成

【 0 1 9 8 】

【化22】



10

【0199】

5-シアノサリチル酸メチル (40g、0.22モル) と炭酸カリウム (41.4g、0.300モル) をDMF (300ml) に懸濁させた懸濁液にプロモ酢酸メチル (34.4g、0.225モル) を添加し、得られた反応混合物を15時間にわたって80 に加熱した。この反応混合物を冷却し、炭酸カリウムを濾過によって除去した。濾液を水 (1.5リットル) で希釈し、生成物をEtOAc (3 × 200ml) の中に抽出した。1つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させると、表題の化合物が液体として得られた (52g、92%)。TLC: 石油エーテル / EtOAc = 8 : 2、 $R_f = 0.8$ 。

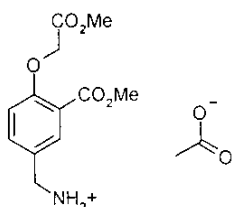
【0200】

ステップb) 5-(アミノメチル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル、酢酸塩の形成

20

【0201】

【化23】



30

【0202】

5-シアノ-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル (5g、0.02モル) をメタノール (1リットル) に溶かした溶液に氷酢酸 (1.1g、0.02モル) を添加し、 N_2 を30分間にわたって通した。これにPd/C (1.5g、35%) を添加し、2.5kgの圧力下で24時間にわたって水素化した。得られた反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した (温度38、 N_2 雰囲気下)。得られた粗残留物にEtOAcを100ml添加し、真空下で同じ温度にて再度EtOAcを除去した。得られた固形物を100mlのEtOAcで処理し、2時間にわたって攪拌し、濾過し、乾燥させると、表題の化合物が白色の粉末として得られた (2.25g、35%)。TLC: クロロホルム / メタノール = 9 : 1、 $R_f = 0.15$ 。

40

【0203】

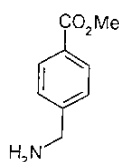
中間体VI: (2E)-3-[4-(アミノメチル)フェニル]アクリル酸メチル、塩酸塩

【0204】

ステップa) (4-アミノメチル)安息香酸メチルの形成

【0205】

【化24】



【0206】

10

(4-アミノメチル)安息香酸 (125g、0.83モル) をメタノール (1.5リットル) に溶かした溶液に、攪拌しながら0 にて塩化チオニル (350g、3当量) を添加した後、rtにて一晩にわたって攪拌し、最後に60 にて12時間にわたって還流させて反応を完了させた。得られた反応混合物を濃縮し、粗塩酸塩を10%NaHCO₃水溶液で中和してpHを8にした。水層を濃縮し、一晩にわたって0 に維持した。得られた固形物を濾過し、冷水で洗浄し、減圧下で乾燥させると、表題の化合物が得られた (112g、82%)。

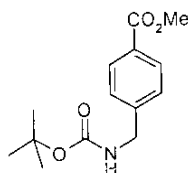
【0207】

ステップb) (N-Boc-4-アミノメチル)安息香酸メチルの形成

【0208】

【化25】

20



【0209】

30

(4-アミノメチル)安息香酸メチル (112g、0.678モル) をメタノール (2リットル) に溶かした溶液にDMAP (16.5g、0.13モル) と無水Boc (236g、1.08モル) をrtにて添加し、16時間にわたって攪拌した。得られた反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をCH₂Cl₂ (500ml) で希釈した。残留物を濾過によって除去し、濾液をクエン酸 (10%、2×250ml) とブライン (200ml) で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物が得られた (118g、71%)。

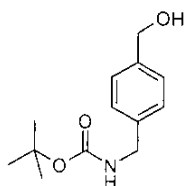
【0210】

ステップc) N-Boc-(4-ヒドロキシメチル)ベンジルアミンの形成

【0211】

【化26】

40



【0212】

LAH (8.6g、0.226モル) を乾燥THF (700ml) に懸濁させた懸濁液に、攪拌しながら -40

50

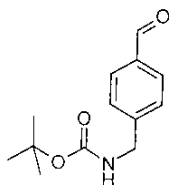
にて、(N-Boc-4-アミノメチル)安息香酸メチル(50g、0.188モル)をTHF(300ml)に溶かした溶液を添加し、6時間にわたって攪拌した。-30℃のNaOH水溶液(10%のもの40ml)を用い、得られた反応混合物の反応を停止させた。その反応混合物を濾過し、THFで洗浄し、真空下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(41g、91%)。

【0213】

ステップd) (N-Boc-4-アミノメチル)ベンズアルデヒドの形成

【0214】

【化27】



10

【0215】

MnO₂(600g)を乾燥DCM(3リットル)に懸濁させた懸濁液に、rtにて、N-Boc-(4-ヒドロキシメチル)ベンジルアミン(90g)を500mlのDCMに溶かした溶液を30分間かけて添加し、3時間にわたって攪拌した。得られた反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、表題の化合物が得られた(88g、97%)。

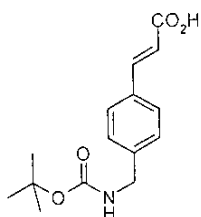
20

【0216】

ステップe) 4-(N-Boc-アミノメチル)ケイ皮酸の形成

【0217】

【化28】



30

【0218】

(N-Boc-4-アミノメチル)ベンズアルデヒド(50g、0.212モル)をピリジン(600ml)に溶かした溶液に、攪拌しながらrtにてマロン酸(55g、0.53モル)とピペリジン(5ml)を添加した。得られた反応混合物を105℃にて3時間にわたって還流させた。その反応混合物を冷却し、真空下で濃縮した。得られた固形残留物を10%クエン酸水溶液で処理した。その固形物を濾過し、冷水(2リットル)で洗浄し、乾燥させると、表題の化合物が得られた(58g、97%)。

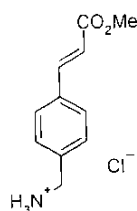
40

【0219】

ステップf) (2E)-3-[4-(アミノメチル)フェニル]アクリル酸メチル、塩酸塩の形成

【0220】

【化29】



10

【0221】

4-(N-Boc-アミノメチル)ケイ皮酸 (5g、0.018モル) とメタノール (200ml) の混合物に 0 にて塩化チオニル (11g) を添加し、還流させながらゆっくりと3時間にわたって加熱した。得られた反応混合物を濃縮すると、固形生成物が得られた。その固形塩酸塩をEtOAcで洗浄し、濾過によって取り出すと、表題の化合物が得られた (3.5g、86%)。

【0222】

中間体VII：3-[4-(アミノメチル)フェニル]プロパン酸メチル、塩酸塩

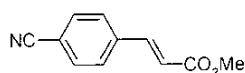
【0223】

ステップa) (2E)-3-(4-シアノフェニル)アクリル酸メチルの形成

20

【0224】

【化30】



【0225】

4-ブロモベンズニトリル (25g、0.136モル) とアクリル酸メチル (58.6g、0.682モル) を乾燥DMF (250ml) に溶かした溶液にPPh₃ (2.8g、0.0106モル) と、Pd(OAc)₂ (1.3g、0.00579モル) と、炭酸水素ナトリウム (18g、0.214モル) と、トリエチルアミン (25ml) を添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で16時間にわたって100 に加熱した。その反応混合物を冷却し、固形物を濾過によって除去した。濾液を水 (1リットル) で希釈し、生成物をジエチルエーテル (4×200ml) で抽出した。1つにまとめた有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が得られたため、それをクロマトグラフィ (SiO₂、溶離液として石油エーテル/EtOAc=9.5:0.5) によって精製すると、表題の化合物が液体として得られた (18g、71%)。TLC：石油エーテル/EtOAc=9.5:0.5、R_f=0.75。

30

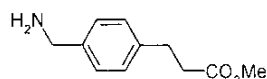
【0226】

ステップb) 3-[4-(アミノメチル)フェニル]プロパン酸メチルの形成

40

【0227】

【化31】



【0228】

50

(2E)-3-(4-シアノフェニル)アクリル酸メチル (18g、0.096モル) をメタノール (200ml) に溶かした溶液にPd/C (1.8g) を添加し、50psiの水素圧力下で12時間にわたって水素化した。触媒を濾過によって除去し、濾液を濃縮すると残留物が得られた。その残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、クロロホルム/メタノール=9/1) によって精製すると、表題の化合物が液体として得られた (16g、86%)。TLC: CHCl₃/MeOH=9/1、R_f=0.3。

【0229】

中間体VIII: 8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル・AcOH

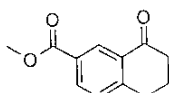
【0230】

ステップa) 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの形成

【0231】

【化32】

10



【0232】

8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (16g、0.084モル) をMeOHに溶かした溶液に塩化チオニル (23g、0.2モル) を添加した。次にこの混合物をrtにて12時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をEtOAc (200ml) の中に入れた。有機層を10% NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発させると、表題の化合物が液体として16g (94%) 得られた。TLC: クロロホルム/MeOH=9/1、R_f=0.9。

20

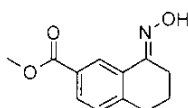
【0233】

ステップb) (8E)-8-(ヒドロキシイミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの形成

【0234】

【化33】

30



【0235】

8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (10g、0.048モル) をMeOH (100ml) に溶かした溶液に塩酸ヒドロキシルアミン (5g、0.07モル) を添加した後、酢酸ナトリウム (6g、0.072モル) を添加した。得られた反応混合物をrtにて1時間にわたって攪拌し、15時間にわたって50℃に加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水で希釈した。生成物をEtOAc (2×150ml) で抽出し、乾燥させ、蒸発させると、表題の化合物が固形物として10g (93%) 得られた。TLC: クロロホルム/MeOH=9/1、R_f=0.3。

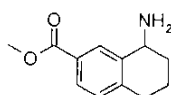
40

【0236】

ステップc) 8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル・AcOHの形成

【0237】

【化34】



【0238】

(8E)-8-(ヒドロキシミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (10g、0.045モル) とPd/C (1g) の混合物を含むMeOH (250ml) に酢酸 (2.75g、0.045モル) を添加した。次に水素の圧力を30psiにして20時間にわたって水素化した。触媒を濾過によって除去し、濾液を蒸発させると、表題の化合物が固形物として8.5g (71%) 得られた。TLC: クロロホルム / MeOH=8/2、 $R_f=0.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.12 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H)、7.70 (dd, $J=1.8, 7.9\text{Hz}$, 1H)、7.20 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、5.66 (brs, 2H)、3.96 (m, 1H)、3.82 (s, 3H)、2.75 (m, 2H)、1.86~1.96 (m, 5H)、1.64 (m, 2H)。

10

【0239】

手続きA: 還元的アミノ化 (スキーム3、方法A)

【0240】

アルデヒド (0.90~1.1当量) とアミン (0.90~1.1当量) をトルエン (0.1~1M) に溶かした溶液を還流させ、水を共沸除去しながら1~24時間にわたって加熱した (1当量のDIEAをアミンとともに添加し、酢酸塩または塩酸塩として使用した)。トルエンを減圧下で蒸発させて除去した。残留物をメタノール (0.1~1M) に入れ、0℃に冷却した。必要な場合には、適量の無水THFを添加して溶解度を大きくした。NaBH₄ (1~8当量) を少量ずつ添加し、得られた反応混合物を0℃にて1~5時間にわたって攪拌した。この反応混合物を水の中に注ぎ (0.1~1M)、Et₂Oで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、1つにまとめ、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られた。この生成物を、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィによって、または適切な溶媒 (例えばMeOH) からの結晶化によって、またはエーテル、MeOH、i-PrOH中での塩酸塩の沈澱によって精製した。

20

30

【0241】

手続きB: アミドの形成

【0242】

アミン (1当量) と、DIEAまたはTEA (アミンを遊離塩基として用いる場合には1.0~1.2当量、アミンを塩として用いる場合には2.0~3.0当量) とを無水DCMに溶かした冷たい (0℃) 溶液 (0.1~1M) に、塩化アシル (1.0~1.2当量) のDCM溶液 (0.1~1M) を添加した。この混合物を0℃にて1~3時間にわたって攪拌し、次いでrtにて1~14時間にわたって攪拌した。水を添加すると、得られた混合物が分離した。水層をDCMで抽出した。1つにまとめた有機層を1NのHCl水溶液と、飽和NaHCO₃水溶液と、ブラインとで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物が得られた。次にこの生成物をシリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィによって精製した。

40

【0243】

手続きC: ラクトン (すなわち2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン部分) の脱保護

【0244】

ラクトンをEtOHまたはMeOHに溶かした溶液 (0.1~1M) にNaOH水溶液 (1Nまたは5N、5当量) を添加し、得られた混合物を70℃にて3~7時間にわたって攪拌した (反応をHPLCで追跡した)。反応が完了した後、HCl水溶液 (1N) を添加し、得られた混合物をEt₂OまたはEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、望む生成物が得られた。この生成物は、それ以上精製することなく使用するか、適切な溶媒

50

(例えばMeOH)から結晶化させることによって精製した。

【0245】

手続きD: アンモニウム塩の形成

【0246】

酸(1.0当量)をEtOH、MeOH、THFのいずれかに溶かした溶液(0.1~1M)に、アミン(例えばトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンまたはN-メチル-Dグルカミン)(1.0当量)をそのまま、または水溶液(0.1~1M)として添加した。得られた混合物を、均一な溶液になるまで攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をH₂O/EtOH(9/1)混合物に溶かした。次に、得られた溶液を凍結乾燥させると、表題の化合物が粉末として得られた。

【0247】

手続きE: ポリマーに担持された第三級アミンを用いたアミドの形成

【0248】

アミン(1.0当量)の冷たい(0)溶液に、モルホリノメチルポリスチレン樹脂(ノヴァバイオケム社、HL、3.8ミリモル/g、1.0~1.5当量)を含む無水DCMまたは無水THF(0.01~0.1M)に添加した。次に、塩化アシル(1.0~1.2当量)のDCM溶液またはTHF溶液(0.1~1M)を添加した。この混合物を0 にて1時間にわたって振盪した後、rtにて一晩にわたって振盪した。次にPL-AMS樹脂(ポリマー・ラボラトリーズ社、1.93ミリモル/g、1.0~1.5当量)を添加し、得られた混合物をrtにて一晩にわたって振盪した。樹脂を濾過して蒸発させると、望む生成物が得られた。必要な場合には、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィを行なった。

【0249】

手続きF: エステルの加水分解

【0250】

エステルをMeOHまたはTHFに溶かした溶液(0.01~0.2M)にNaOH水溶液(1Nまたは5N、1~25当量)またはLiOH水溶液(1~10当量)を添加し、得られた混合物をrtまたは70 にて0.5~24時間にわたって攪拌した(反応をHPLCまたはTLCで追跡した)。反応が完了した後、HCl水溶液(1N)を添加し、得られた混合物をEt₂OまたはEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄またはNa₂SO₄の上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、望む生成物が得られた。

【0251】

手続きG: ピリジン中でのアミドの形成

【0252】

アミン(1.0当量)をピリジン(0.1~1M)に溶かした冷たい(0)溶液に、塩化アシル(1.5当量)をそのまま添加した。得られた混合物を0 にて1~5時間にわたって攪拌した。次にPL-AMS樹脂(ポリマー・ラボラトリーズ社、1.93ミリモル/g、1.0~1.5当量)を添加し、得られた混合物をrtにて1~15時間にわたって振盪した。樹脂を濾過した後、混合物をHCl水溶液(1N)で希釈し、DCMで抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィによって精製すると、望む化合物が得られた。

【0253】

手続きH: ポリマーに担持された試薬を用いたアミドの形成

【0254】

カルボン酸(1.5~3.0当量)とHOBT(2.0~3.0当量)をDCMに溶かした溶液(0.05~0.5M)(完全に溶かすため、適量のDMFを添加することができる)にPS-カルボジイミド(1.5~2.0当量)を添加した。15分間にわたってrtにした後、アミン(1.0当量)を添加し、得られた混合物をrtにて10~15時間にわたって攪拌した。樹脂を濾過によって除去し、DCMで洗浄した。トリアミン樹脂(5~10当量)を濾液に添加し、rtにてさらに6時間にわたって攪拌した。次に樹脂を濾過によって除去し、DCMで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られた。この生成物は、それ以上精製することなく使用するが、フラッシュ・クロマトグラフィによって精製した。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 5 】

手続きI：マイクロ波条件下でのアミドの形成

【 0 2 5 6 】

アミン（1.0当量）と、塩化アシル（2当量）と、DIEA（3当量）とを無水THFに溶かした溶液（0.1～1.0M）を、マイクロ波条件下で15～60分間にわたって130℃に加熱した。1NのHCl水溶液を添加し、得られた混合物をEt₂Oで抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物が得られた。フラッシュ・クロマトグラフィ、または適切な溶媒（例えばMeOH）中での結晶化によってその粗生成物を精製した。

【 0 2 5 7 】

手続きJ：ポリマーに担持されたスカベンジャーを用いたアミドの形成

10

【 0 2 5 8 】

アミン（1.0当量）とDIEA（アミンを遊離塩基として用いる場合には1.0～1.2当量、アミンを塩として用いる場合には2.0～3.0当量）を無水DCMに溶かした溶液（0.1～1M）に、塩化アシル（1.0～1.2当量）を添加した。この混合物をrtにて1～12時間にわたって撹拌した。次にPL-AMS樹脂（ポリマー・ラボラトリーズ社、1.93ミリモル/g、1.0～1.5当量）を添加し、さらに5時間にわたって撹拌した。樹脂を濾過によって除去した。濾液を1NのHCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られた。この生成物は、それ以上精製することなく使用するか、フラッシュ・クロマトグラフィによって精製した。

【 0 2 5 9 】

20

手続きK：ポリマーに担持されたスカベンジャーを用いたアミドの形成

【 0 2 6 0 】

アミン（1.0当量）とDIEA（アミンを遊離塩基として用いる場合には1.0～1.2当量、アミンを塩として用いる場合には2.0～3.0当量）を無水DCMに溶かした溶液（0.1～1M）に、塩化アシル（1.0～1.2当量）を添加した。この混合物をrtにて1～12時間にわたって撹拌した。次にPL-AMS樹脂（ポリマー・ラボラトリーズ社、1.93ミリモル/g、1.0～1.5当量）を添加し、さらに5時間にわたって撹拌した。溶離液としてEt₂Oを用い、樹脂をSPEカラム（インターナショナル・ソルベント・テクノロジー社、アイソリュートSCX）を通過させる濾過によって除去した。溶媒を減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られた。この生成物は、それ以上精製することなく使用するか、フラッシュ・クロマトグラフィによって精製した。

30

【 0 2 6 1 】

手続きL：トリアセトキシホウ水素化ナトリウムを用いた還元的アミノ化

【 0 2 6 2 】

アミン（1.0当量）と、アルデヒド（1.0当量）と、酢酸（1.5当量）と、トリアセトキシホウ水素ナトリウム（1.5当量）とをDCEに溶かした溶液（0.1～1M）をrtにて6～12時間にわたって撹拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液とブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られた。この粗生成物は、それ以上精製することなく使用するか、フラッシュ・クロマトグラフィによって精製した。

40

【 0 2 6 3 】

手続きM：THF中でのアミドの形成

【 0 2 6 4 】

アミン（1.0当量）とDIEA（アミンを遊離塩基として用いる場合には1.0～2.0当量、アミンを塩として用いる場合には2.0～3.0当量）を無水THFに溶かした溶液（0.1～1M）に、塩化アシル（1.0～2.0当量）を添加した。次にこの反応混合物を還流させながら1～18時間にわたって撹拌した。この反応混合物をEt₂Oで希釈し、1NのHCl水溶液と飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。水層をEt₂O（2×）で抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物が得られた。次にこの生成物を、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィによって、または適切な溶媒（例えばEt₂O/ペンタン）か

50

らの結晶化によって精製した。

【0265】

手続きN：アルシン・カップリング反応

【0266】

臭化アリール（1.0当量）とTEA（3.0当量）を脱ガス無水THFに溶かした溶液（0.1～1.0 M）に、触媒量のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムとCuBrを1：3の比率で添加した。この反応混合物を70℃に加熱した。5分後、アルシンを添加した。得られた反応混合物を1～15時間にわたって70℃にした後、5NのHCl水溶液で希釈し、Et₂Oで抽出した。1つにまとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物が得られた。次にこの生成物を、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィによって、または適切な溶媒（例えばMTBE）中での結晶化によって精製した。

10

【実施例1】

【0267】

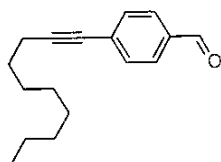
5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【0268】

ステップa) 4-デス-1-イニルベンズアルデヒドの形成

【0269】

【化35】



20

【0270】

4-プロモベンズアルデヒド（30.0g、162.2ミリモル）と、1-デシン（26.9g、35ml、194.6ミリモル）と、CuI（306mg、1.62ミリモル）と、Et₃N（68ml）とを無水THF（450ml）に溶かした溶液に、PPh₃（1.7g、6.49ミリモル）とPd(OAc)₂（728mg）とを添加した。この反応混合物をアルゴン雰囲気下で1時間にわたって還流させた。rtに冷却した後、溶液を減圧下で濃縮し、残留した油をヘキサン（480ml）に溶かした。この溶液をHCl水溶液（0.1N、1×）とブライン（2×）と水（2×）で洗浄し、Mg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、茶色の油が得られた。それをシリカゲル上のクロマトグラフィ（c-Hex/EtOAc=20/1）によって精製すると、表題の化合物が黄色い固形物として得られた（34.7g、88%）。¹H NMR (CDCl₃) : 9.97 (s, 1H)、7.78 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.51 (d, J=8.3Hz, 2H)、2.42 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.67～1.55 (m, 2H)、1.50～1.38 (m, 2H)、1.36～1.21 (m, 8H)、0.87 (m, 3H)。HPLC, Rt : 5.50分（純度93.2%）。

30

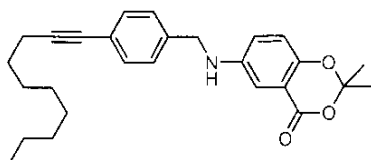
【0271】

ステップb) 6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【0272】

40

【化36】



10

【0273】

4-デス-1-イニルベンズアルデヒドと6-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、EtOAc/c-Hexが45分間で10/90から40/60まで)、無色の油が得られた(55%)。HPLC, Rt: 5.9分(純度99.4%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.29 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.19 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.09 (d, J=2.6Hz, 1H)、6.79~6.67 (m, 2H)、4.21 (s, 2H)、4.18 (brs, 1H)、2.31 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.62 (s, 6H)、1.57~1.45 (m, 2H)、1.43~1.31 (m, 3H)、1.30~1.12 (m, 7H)、0.80 (t, J=7.2Hz, 3H)。

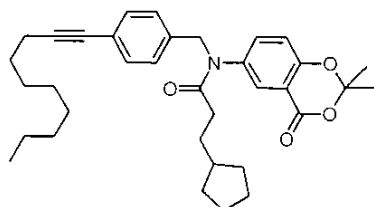
【0274】

ステップc) 3-シクロペンチル-N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドの形成

20

【0275】

【化37】



30

【0276】

6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、EtOAc/c-Hex=20/80)、無色の油が得られた(97%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.68 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.30 (d, J=7.7Hz, 2H)、7.09 (d, J=7.7Hz, 2H)、7.06~6.99 (m, 1H)、6.90 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.85 (s, 2H)、2.39 (t, J=7.2Hz, 2H)、2.13~2.01 (m, 2H)、1.75 (s, 6H)、1.70~1.20 (m, 21H)、1.04~0.83 (m, 5H)。HPLC, Rt: 6.6分(純度99.7%)。

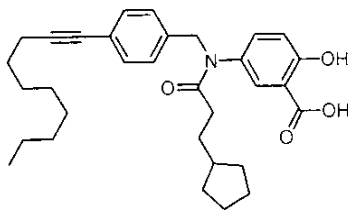
40

【0277】

ステップd) 5-[(3-シクロフェニルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0278】

【化38】



10

【0279】

3-シクロペンチル-N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(97%)。¹H NMR (CDCl₃) : 10.70 (s, 1H)、7.51 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.23 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.03 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.95~6.80 (m, 2H)、4.77 (s, 2H)、2.31 (t, J=6.8Hz, 2H)、2.40 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.65~1.15 (m, 21H)、0.95~0.74 (m, 5H)。M⁻(ESI) : 502.3 ; M⁺(ESI) : 504.2。HPLC, Rt : 6.1分(純度99.8%)

【実施例2】

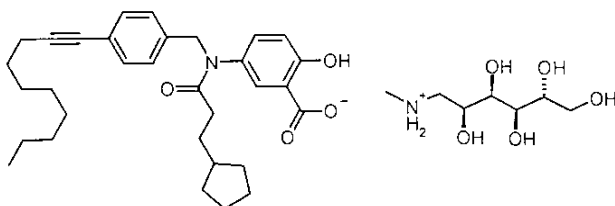
20

【0280】

5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0281】

【化39】



30

【0282】

5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(93%)。M⁺(ESI) : 504.1 ; M⁻(ESI) : 502.3。HPLC, Rt : 6.1分(純度98.1%)。

40

【実施例3】

【0283】

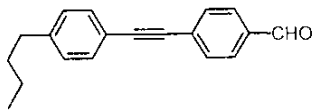
5-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【0284】

ステップa) 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドの形成

【0285】

【化40】



【0286】

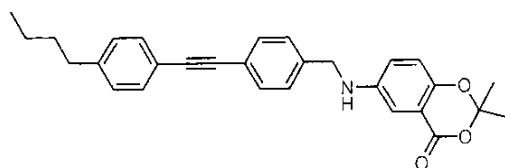
p-プロモベンズアルデヒド (50g、270ミリモル) と、1-ブチル-4-エチニルベンゼン (47.0g、297ミリモル) と、Et₃N (540ミリモル、75ml) と、CuI (0.52g、2.70ミリモル) と、PPh₃ (1.42g、5.40ミリモル) とを500mlの乾燥THFに溶かした溶液にN₂流を15分間にわたって流すことにより、この溶液の脱ガスを行なった。次にPd(OAc)₂ (1.21g、5.40ミリモル) を添加し、得られた黒い溶液をrtにて17時間にわたって攪拌した。1-ブチル-4-エチニルベンゼン (4.3g) を添加し、得られた反応物をさらに3時間にわたって攪拌した。この反応物を濾過し、1つにまとめた濾液に活性炭を20g添加した。この懸濁液をrtにて2時間にわたって攪拌し、セライト・パッドで濾過し、還元すると、濃い茶色の固形物になった。この固形物をDCMの中に入れ、シリカゲルを100g添加し、溶媒を除去した。今やシリカゲル上に存在している生成物を、EtOAcを5%含むc-Hexであらかじめ条件づけたシリカゲル・プラグの頂部に載せ、EtOAcを5%含むc-Hexを用いて濾過し、EtOAcを50%まで増加させたc-Hexを用いて濾過した。生成物を含む分画を濃縮すると、濃い色の固形物になった。この固形物を500mlのEtOAcに入れて体積を半分に減らした。この溶液をrtで放置すると固体が現われた。次にペンタンを200ml添加し、0℃に冷却してそのまま一晩放置した。固形物を濾過し、MTBEを10%含むペンタンで洗浄した。固形物はまだ非常に濃い色のままであった。この物質をSiO₂上のフラッシュ・クロマトグラフィ (10/90=EtOAc/c-Hex) によってさらに精製した。1つにまとめた純粋な分画を蒸発させると明るい茶色の固形物になった。この固形物をEtOAc/MTBE (=100/150) に溶かしてわずかに加熱することにより結晶化させた。rtに冷却すると固形物が現われた。ペンタン400mlを添加した後、得られた混合物を0℃に冷却し、そのまま一晩放置した。固形物を濾過し、750mlのMTBE/ペンタン (=1/3) で洗浄すると、表題の化合物がわずかに灰白色の固形物として得られた (プレート状の結晶) (41.0g、58%)。¹H NMR (CDCl₃) : 10.03 (s, 1H)、7.87 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.67 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.49 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.21 (d, J=8.3Hz, 2H)、2.66 (t, J=7.9Hz, 2H)、1.71~1.56 (m, 21H)、1.46~1.31 (m, 2H)、0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC, Rt : 5.3分 (純度100%)。

【0287】

ステップb) 6-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-4-オンの形成

【0288】

【化41】



【0289】

4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと6-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-

10

20

30

40

50

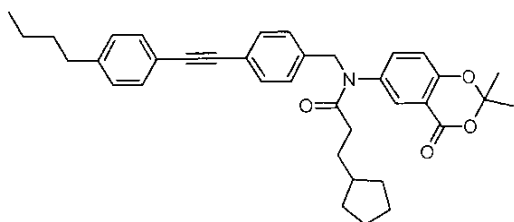
ベンゾジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると (SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、EtOAc/c-Hex=15/85)、黄色い固形物が得られた (53%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.28 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.15~7.06 (m, 3H)、6.80~6.70 (m, 2H)、4.20 (s, 2H)、4.04 (brs, 1H)、2.57 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.65 (s, 6H)、1.61~1.49 (m, 2H)、1.37~1.23 (m, 2H)、0.88 (t, J=7.3Hz, 3H)。HPLC, Rt : 6.3分 (純度92.2%)。

【0290】

ステップc) N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドの形成

【0291】

【化42】



10

20

【0292】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると (SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、EtOAc/c-Hex=15/85)、無色の油が得られた (86%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.71 (s, 1H)、7.44 (d, J=8.1Hz, 4H)、7.17 (d, J=8.1Hz, 4H)、7.06 (d, J=8.7Hz, 1H)、9.92 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.89 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.9Hz, 2H)、2.09 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.75 (s, 6H)、1.72~1.22 (m, 19H)、1.04~0.85 (m, 5H)。M⁺(ESI) : 564.1、HPLC, Rt : 6.2分 (純度99.9%)。

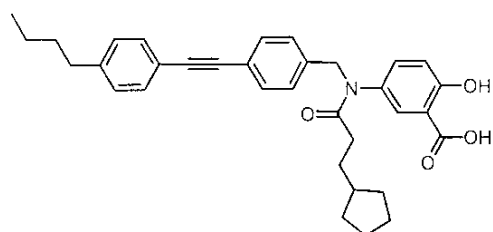
30

【0293】

ステップd) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0294】

【化43】



40

【0295】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (89%)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.58~7.

50

45 (m, 5H)、7.38~7.21 (m, 5H)、6.94 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.83 (s, 2H)、3.50 (brs, 1H)、2.60 (t, J=7.9Hz, 2H)、2.05 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.68~1.17 (m, 14H)、0.97~0.81 (m, 5H)。M⁺(ESI) : 524.2 ; M⁻(ESI) : 522.4。HPLC, Rt : 5.9分 (純度99.8%)。

【実施例4】

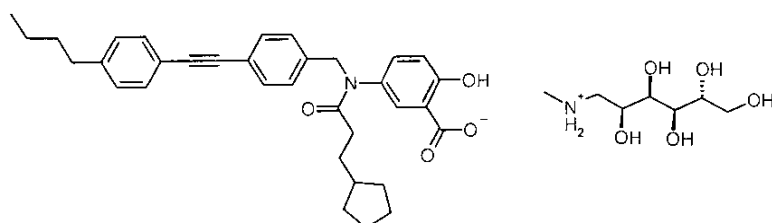
【0296】

5-[{4-[4-(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0297】

【化44】

10



20

【0298】

N-{{4-[4-(4-butylphenyl)ethynyl]benzyl}-3-cyclopentyl-N-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzoxoxin-6-yl)propionamide} and N-methyl-D-glucamine using procedure D to synthesize the compound (89%). M⁻(ESI) : 522.2。HPLC, Rt : 5.8分 (純度99.9%)。

【実施例5】

【0299】

5-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

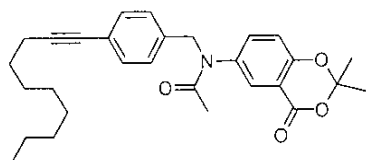
【0300】

ステップa) N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アセトアミドの形成

30

【0301】

【化45】



40

【0302】

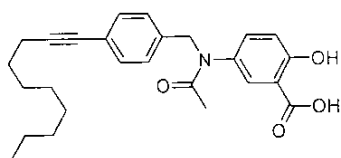
6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化アセチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, Rt : 5.8分 (純度99.9%)。

【0303】

ステップb) 5-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0304】

【化46】



【0305】

10

N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アセトアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.91 (s, 1H)、7.52 (d, J=2.6Hz, 1H)、7.23 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.04 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.95~6.80 (m, 2H)、4.79 (s, 2H)、2.3 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.88 (s, 3H)、1.59~1.44 (m, 2H)、1.43~1.29 (m, 2H)、1.29~1.10 (m, 8H)、0.80 (t, J=7.0Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 422.3 ; M⁻(ESI) : 420.4。HPLC, Rt : 5.3分 (純度95.6%)。

【実施例6】

【0306】

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

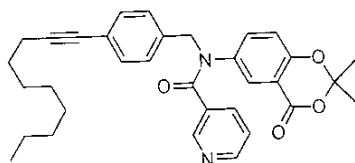
20

【0307】

ステップa) N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)ニコチンアミドの形成

【0308】

【化47】



30

【0309】

6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化ニコチニルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, Rt : 5.2分 (純度79.9%)。

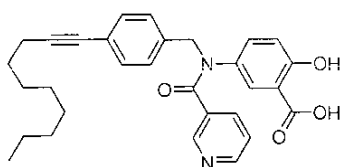
【0310】

ステップb) 5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

40

【0311】

【化48】



【0312】

10

N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)ニコチンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、茶色の固形物が得られた。M⁺(ESI) : 485.6 ; M⁻(ESI) : 483.1。HPLC, Rt : 4.6分 (純度82.2%)。

【実施例7】

【0313】

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(イソニコチノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

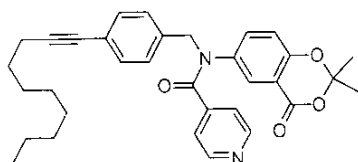
【0314】

ステップa) N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)イソニコチンアミドの形成

【0315】

20

【化49】



30

【0316】

6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化イソニコチニルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, Rt : 4.9分 (純度99.7%)。

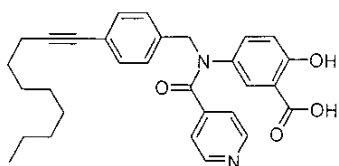
【0317】

ステップb) 5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(イソニコチノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0318】

【化50】

40



【0319】

N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6

50

-イル)イソニコチンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い固形物が得られた。M⁺(ESI) : 485.3 ; M⁻(ESI) : 483.2。HPLC, Rt : 4.5分 (純度90.1%)

【実施例 8】

【0320】

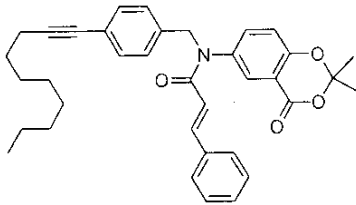
5- { (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸

【0321】

ステップa) (2E)-N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-フェニルアクリルアミドの形成

【0322】

【化51】



10

20

【0323】

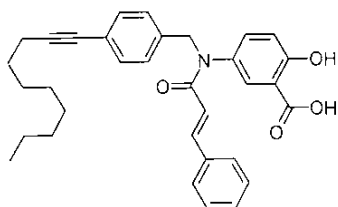
6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化(2E)-3-フェニルアクリロイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, Rt : 6.3分 (純度95.5%)。

【0324】

ステップb) 5- { (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0325】

【化52】



30

【0326】

(2E)-N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-フェニルアクリルアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた。M⁺(ESI) : 510.7 ; M⁻(ESI) : 508.3。HPLC, Rt : 5.9分 (純度91.7%)。¹H NMR (CDCl₃) : 10.87 (s, 1H)、7.73 (d, J=15.5Hz, 1H)、7.62 (m, 1H)、7.19 (m, 2H)、7.32~7.17 (m, 6H)、7.12~7.06 (m, 2H)、7.09~6.95 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.23 (m, J=15.5Hz, 1H)、4.92 (brs, 2H)、2.31 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.57~1.45 (m, 2H)、1.41~1.15 (m, 10H)、0.81 (m, 3H)。

40

【実施例 9】

【0327】

5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(チエン-2-イルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香

50

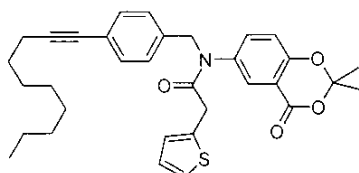
酸

【0328】

ステップc) N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-チエン-2-イルアセトアミドの形成

【0329】

【化53】



10

【0330】

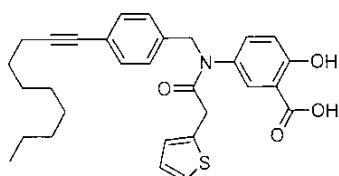
6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化チエン-2-イルアセチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, Rt: 6.1分(純度82.6%)。

【0331】

ステップd) 5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(チエン-2-イルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0332】

【化54】



30

【0333】

N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-チエン-2-イルアセトアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、茶色の固形物が得られた。M⁺(ESI): 504.2; M⁻(ESI): 502.1。HPLC, Rt: 5.7分(純度87.8%)。¹H NMR (CDCl₃): 10.72 (s, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.23~7.19 (m, 2H)、7.10~6.99 (m, 3H)、6.85~6.75 (m, 3H)、6.63 (m, 1H)、4.89 (brs, 2H)、3.62 (s, 2H)、2.30 (t, J=7.1Hz, 2H)、1.57~1.45 (m, 2H)、1.40~1.15 (m, 10H)、0.81 (m, 3H)。

40

【実施例10】

【0334】

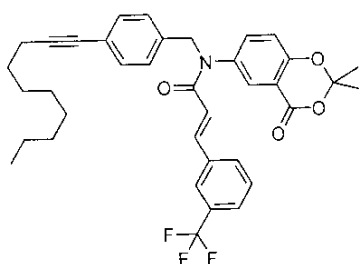
5-((4-デス-1-イニルベンジル){(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロブ-2-エノイル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸

【0335】

ステップa) (2E)-N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリルアミドの形成

【0336】

【化55】



10

【0337】

6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, Rt : 6.6分 (純度87.4%)。

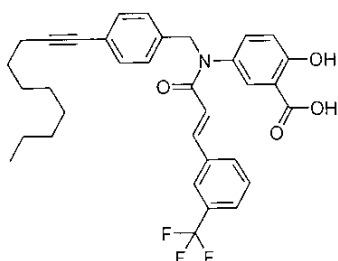
【0338】

ステップb) 5-((4-デス-1-イニルベンジル){(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0339】

【化56】

20



30

【0340】

(2E)-N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリルアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、茶色の固形物が得られた。M⁺(ESI) : 578.5 ; M⁻(ESI) : 576.0。HPLC, Rt : 6.1分 (純度88.4%)。¹H NMR (CDCl₃) : 10.79 (s, 1H)、7.74 (d, J=15.4Hz, 1H)、7.60 (m, 1H)、7.50~7.30 (m, 5H)、7.24 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.08 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.02~6.96 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.28 (d, J=15.4Hz, 1H)、4.92 (br s, 2H)、2.30 (t, J=7.1Hz, 2H)、1.57~1.44 (m, 2H)、1.40~1.12 (m, 10H)、0.80 (m, 3H)。

40

【実施例11】

【0341】

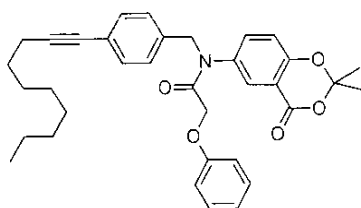
5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(フェノキシアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【0342】

ステップa) N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-フェノキシアセトアミドの形成

【0343】

【化57】



10

【0344】

6-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化フェノキシアセチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した。HPLC, R_t : 6.1分(純度99.7%)。

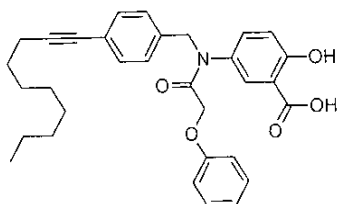
【0345】

ステップb) 5-[(4-デス-1-イニルベンジル)(フェノキシアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0346】

【化58】

20



【0347】

N-(4-デス-1-イニルベンジル)-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-フェノキシアセトアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い固形物が得られた。 M^+ (ESI): 514.2; M^+ (ESI): 512.7。HPLC, R_t : 5.7分(純度93.4%)。

30

【実施例12】

【0348】

[4-({(4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸

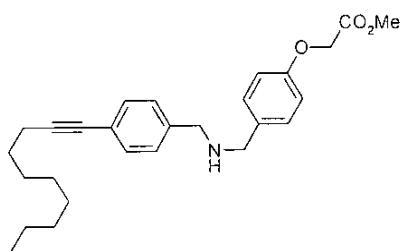
【0349】

ステップa) (4-{{(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}フェノキシ}酢酸メチルの形成

40

【0350】

【化59】



10

【0351】

4-デス-1-イニルベンズアルデヒドと、[4-(アミノメチル)フェノキシ]酢酸メチル、酢酸塩と、DIEA(1当量)とを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、DCM/MeOH=95:5)、淡黄色の油が得られた(63%)。M⁺(ESI):422.2。HPLC, Rt:4.3分(純度96.4%)。¹H NMR(CDCl₃):7.37(d, J=8.3Hz, 2H)、7.28(m, 4H)、6.88(d, J=8.6Hz, 2H)、4.63(s, 2H)、3.78(m, 7H)、2.40(t, J=7.0Hz, 2H)、1.61(m, 2H)、1.44(m, 2H)、1.30(brs, 8H)、0.90(t, J=6.8Hz, 3H)。

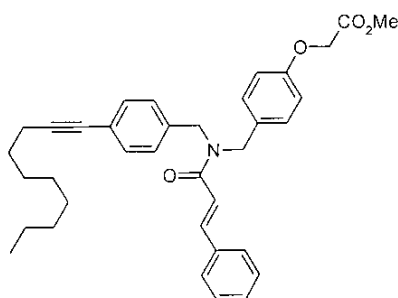
20

【0352】

ステップb) [4-({ (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸メチルの形成

【0353】

【化60】



30

【0354】

(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェノキシ酢酸メチルと塩化(2E)-3-フェニルアクリロイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、c-Hex/EtOAc=9:1)、無色の油が得られた(64%)。M⁺(ESI):552.1、HPLC, Rt:6.1分(純度99.5%)。¹H NMR(CDCl₃):7.85(m, 1H)、7.47~7.12(m, 11H)、6.90(m, 3H)、4.65~4.52(m, 6H)、3.82(s, 3H)、2.41(t, J=7.0Hz, 2H)、1.61(m, 2H)、1.45(m, 2H)、1.30(m, 8H)、0.89(t, J=6.8Hz, 3H)。

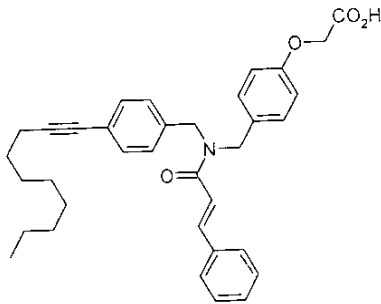
40

【0355】

ステップc) [4-({ (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸の形成

【0356】

【化 6 1】



10

【 0 3 5 7】

[4-({ (4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた(82%)。M⁺(ESI) : 538.2 ; M⁻(ESI) : 536.1。HPLC, Rt : 5.7分(純度99.9%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.87 (d, J=15.5Hz, 1H)、7.47~7.14 (m, 11H)、6.89 (m, 3H)、4.69~4.54 (m, 6H)、2.41 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.44~1.31 (m, 10H)、0.89 (t, J=6.8Hz, 3H)。

20

【実施例 1 3】

【 0 3 5 8】

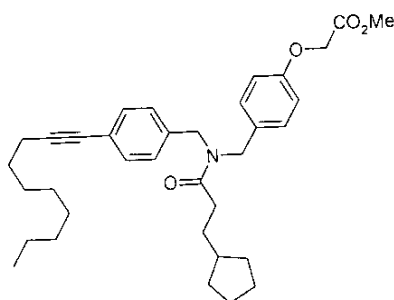
(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸

【 0 3 5 9】

ステップa) (4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸メチルの形成

【 0 3 6 0】

【化 6 2】



30

40

【 0 3 6 1】

(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、c-Hex/EtOAc=9:1)、無色の油が得られた(77%)。M⁺(ESI) : 546.1、HPLC, Rt : 6.4分(純度100%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.40 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.34 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.16~7.05 (m, 4H)、6.91 (d, J=8.7Hz, 1H)、6.85 (d, J=8.3Hz, 1H)、4.66 (s, 1H)、4.63 (s, 1H)、4.54 (s, 1H)、4.51 (s, 1H)、4.40 (s, 1H)、4.36 (s, 1H)、3.83 (s, 1.5H)、3.82 (s, 1.5H)、2.41 (m, 4H)、1.74~1.08 (m, 23H)、0.90 (t, J=6.4Hz, 3H)。

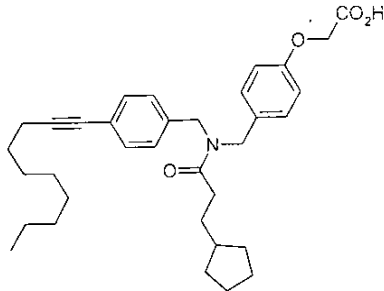
50

【 0 3 6 2 】

ステップb) (4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【 0 3 6 3 】

【化 6 3】



10

【 0 3 6 4 】

(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(99%)。M⁺(ESI) : 532.3 ; M⁻(ESI) : 530.3。HPLC, Rt : 6.0分(純度99.9%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.34 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.17~7.05 (m, 4H)、6.90 (m, 2H)、4.69 (s, 1H)、4.67 (s, 1H)、4.55 (s, 1H)、4.53 (s, 1H)、4.42 (s, 1H)、4.37 (s, 1H)、2.41 (m, 4H)、1.73~1.09 (m, 23H)、0.90 (t, J=6.4Hz, 3H)。

20

【実施例 1 4】

【 0 3 6 5 】

(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

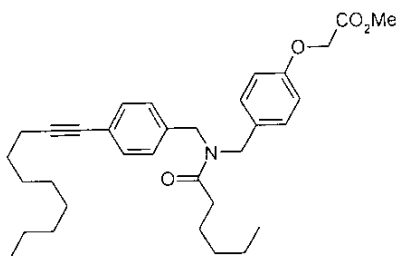
【 0 3 6 6 】

ステップa) (4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

30

【 0 3 6 7 】

【化 6 4】



40

【 0 3 6 8 】

(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルと塩化ヘキサノイルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、c-Hex/EtOAc=9:1)、無色の油が得られた(77%)。M⁺(ESI) : 520.6、HPLC, Rt : 6.2分(純度99.3%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.39 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.34 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.16~7.05 (m, 4H)、6.91 (d, J=8.7Hz, 1H)、6.85 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.65 (s, 1H)、4.63 (s, 1H)、4.54 (s, 1H)、4.52 (s, 1H)、4.40 (s, 1H)

50

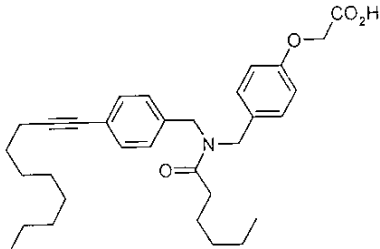
)、4.36 (s, 1H)、3.83 (s, 1.5H)、3.82 (s, 1.5H)、2.41 (m, 4H)、1.70 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.45 (m, 2H)、1.31 (brs, 12H)、0.90 (m, 6H)。

【0369】

ステップb) (4- {[(4-デス-1-イニルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0370】

【化65】



10

【0371】

(4- {[(4-デス-1-イニルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(78%)

20

。M⁺(ESI) : 506.0 ; M⁻(ESI) : 504.0。HPLC, Rt : 5.8分(純度99.9%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.34 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.16~7.04 (m, 4H)、6.92 (d, J=7.9Hz, 1H)、6.87 (d, J=7.9Hz, 1H)、4.69 (s, 1H)、4.66 (s, 1H)、4.55 (s, 1H)、4.53 (s, 1H)、4.41 (s, 1H)、4.37 (s, 1H)、2.41 (m, 4H)、1.70 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.35 (m, 14H)、0.89 (m, 6H)。

【実施例15】

【0372】

(4- {[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

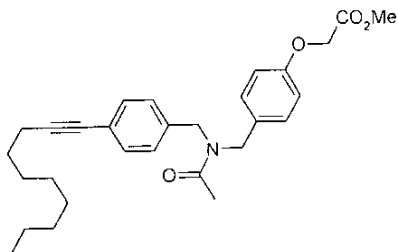
【0373】

ステップa) (4- {[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

30

【0374】

【化66】



40

【0375】

(4- {[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルと塩化アセチルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、c-Hex/EtOAc=9:1)、無色の油が得られた(26%)。M⁺(ESI) : 464.3、HPLC, Rt : 5.6分(純度100%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H)、

50

7.34 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.17 ~ 7.05 (m, 4H)、6.91 (d, J=8.7Hz, 1H)、6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H)、4.65 (s, 1H)、4.63 (s, 1H)、4.54 (s, 1H)、4.51 (s, 1H)、4.40 (s, 1H)、4.35 (s, 1H)、3.83 (s, 1.5H)、3.82 (s, 1.5H)、2.41 (t, J=7.2Hz, 1H)、2.40 (t, J=7.2Hz, 1H)、2.22 (s, 1.5H)、2.18 (s, 1.5H)、1.61 (m, 2H)、1.45 (m, 2H)、1.30 (brs, 8H)、0.90 (t, J=6.6Hz, 3H)。

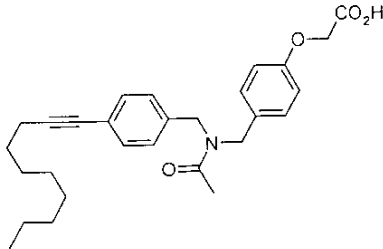
【0376】

ステップb) (4- {[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0377】

【化67】

10



20

【0378】

(4- {[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(99%)。M⁺(ESI) : 450.0 ; M⁻(ESI) : 448.0。HPLC, Rt : 5.2分(純度98.8%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.37 (m, 2H)、7.14 (m, 4H)、6.91 (m, 2H)、4.69 (m, 2H)、4.55 (m, 2H)、4.40 (m, 2H)、2.41 (m, 2H)、2.24 (brs, 3H)、1.61 (m, 2H)、1.44 (m, 2H)、1.27 (m, 8H)、0.90 (m, 3H)。

【実施例16】

【0379】

2-(カルボキシメトキシ)-5-({[4-デス-1-イニルベンジル] [(2E)-3-フェニルプロブ-2-エノイル]アミノ }メチル)安息香酸

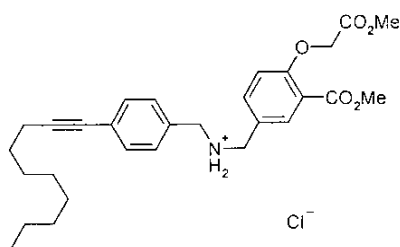
【0380】

ステップa) 5- {[[4-デス-1-イニルベンジル]アミノ]メチル } -2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル, 塩酸塩の形成

【0381】

【化68】

30



40

【0382】

4-デス-1-イニルベンズアルデヒドと、5-(アミノメチル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸酢酸メチルと、DIEA(1当量)とを用いて手続きAに従って表題の化合物を

50

調製すると (SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィ (DCM/MeOH=95 : 5) による精製の後、i-PrOH中での塩酸塩の沈澱)、白色の固形物が得られた (50%)。M⁺(ESI) : 480.1。HPLC, Rt : 4.3分 (純度99.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.53 (brs, 2H)、7.84 (d, J=1.5Hz, 1H)、7.66 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H)、7.49 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.41 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.10 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.92 (s, 2H)、4.14 (s, 4H)、3.80 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、2.41 (t, J=6.6Hz, 2H)、1.52 (m, 2H)、1.39 (m, 2H)、1.26 (brs, 8H)、0.85 (t, J=6.4Hz, 3H)。

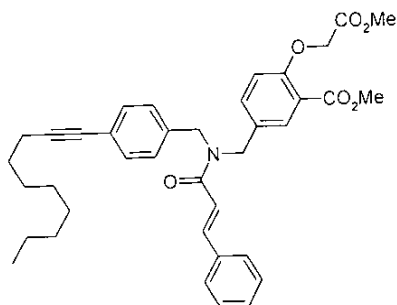
【0383】

ステップb) 5-({ (4-デス-1-イニルベンジル) [(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル] アミノ } メチル) -2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルの形成

10

【0384】

【化69】



20

【0385】

5-({ (4-デス-1-イニルベンジル) アミノ } メチル) -2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルの塩酸塩と塩化(2E)-3-フェニルアクリロイルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると (SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、DCM/MeOH=98 : 2)、淡黄色の油が得られた (82%)。M⁺(ESI) : 610.0、HPLC, Rt : 6.0分 (純度99.5%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.85 (d, J=15.4Hz, 1H)、7.70 (m, 1H)、7.47~7.12 (m, 10H)、6.86 (m, 2H)、4.74 (s, 2H)、4.61 (m, 4H)、3.90 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、2.41 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.45 (m, 2H)、1.30 (m, 8H)、0.89 (t, J=6.8Hz, 3H)。

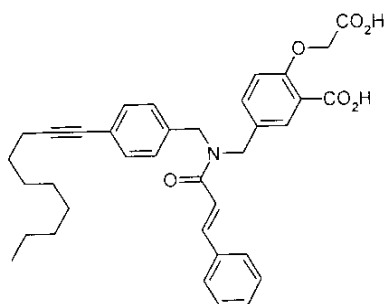
30

【0386】

ステップc) 2-(カルボキシメトキシ)-5-({ (4-デス-1-イニルベンジル) [(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル] アミノ } メチル)安息香酸の形成

【0387】

【化70】



10

【0388】

5-({(4-デス-1-イニルベンジル)[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]アミノ}メチル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の泡が得られた(83%)。M⁺(ESI): 581.9; M⁻(ESI): 580.6。HPLC, Rt: 5.5分(純度98.8%)。¹H NMR (CD₃OD) : 7.84 (m, 1H)、7.76 (d, J=15.4Hz, 1H)、7.60 (m, 2H)、7.52~7.34 (m, 6H)、7.27~7.08 (m, 4H)、4.86 (s, 2H)、4.79 (s, 2H)、4.73 (m, 2H)、2.43 (t, J=6.8Hz, 2H)、1.63 (m, 2H)、1.51 (m, 2H)、1.37 (br s, 8H)、0.94 (m, 3H)。

20

【実施例17】

【0389】

2-(カルボキシメトキシ)-5-{{(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}安息香酸

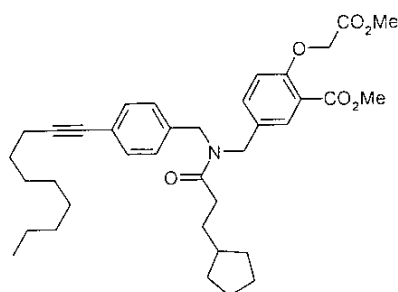
【0390】

ステップa) 5-{{(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルの形成

【0391】

【化71】

30



40

【0392】

5-{{(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ}メチル}-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルの塩酸塩と塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、クロロホルム/MeOH=99:1)、無色の油が得られた(70%)。M⁺(ESI): 604.0、HPLC, Rt: 6.2分(純度100%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.61 (m, 1H)、7.41~7.05 (m, 5H)、6.85 (m, 1H)、4.75 (s, 1H)、4.72 (s, 1H)、4.56 (m, 2H)、4.42 (m, 2H)、3.92 (s, 1.5H)、3.90 (s, 1.5H)、3.82 (s, 1.5H)、3.81 (s, 1.5H)、2.41 (m, 4H)、1.74~1.09 (m, 23H)、0.

50

チルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると (SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、約30分間でEtOAc/c-Hex=20/80から50/50へ)、白色の固形物が得られた (73%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.56 (d, 1H, J=16.2Hz)、7.36 (d, 2H, J=8.3Hz)、7.23 (m, 4H)、7.12 (m, 2H)、6.29 (d, 1H, J=15.8Hz)、3.69~3.63 (m, 7H)、2.26 (m, 2H)、1.56~1.40 (m, 2H)、1.38~1.10 (m, 10H)、0.76 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 418.3。HPLC, Rt : 4.5分 (純度100%)。

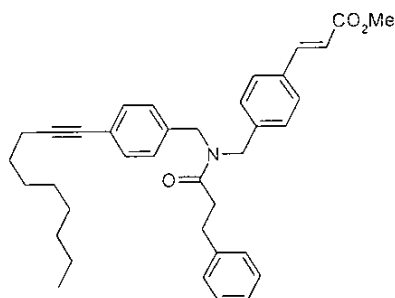
【0407】

ステップb) (2E)-3-(4-{[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸メチルの形成

【0408】

【化76】

10



20

【0409】

(2E)-3-(4-{[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸メチルと塩化3-フェニルプロパノイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した (84%)。M⁺(ESI) : 550.0。HPLC, Rt : 6.4分 (純度98.2%)。

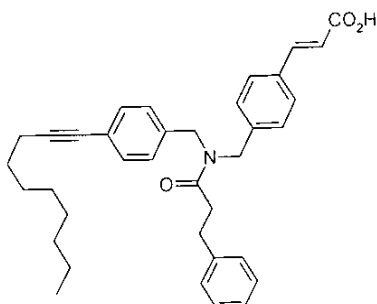
【0410】

ステップc) (2E)-3-(4-{[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸の形成

【0411】

【化77】

30



40

【0412】

(2E)-3-(4-{[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (62%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.69 (d, J=15.8Hz, 1H)、7.42 (m, 2H)、7.31~7.07 (m, 8H)、7.00 (d, 2H, J=7.7Hz)、6.90 (d, 1H, J=8.1Hz)、6.42~6.32 (m, 1

50

H)、4.52と4.50 (2s, 2H)、4.26 (brs, 2H)、2.98 (m, 2H)、2.70~2.55 (m, 2H)、2.32 (t, J=7.1Hz, 2H)、1.59~1.46 (m, 2H)、1.43~1.15 (m, 10H)、0.81 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 536.7 ; M⁻(ESI) : 534.6。HPLC, Rt : 5.9分 (純度97.6%)。

【実施例 20】

【0413】

(2E)-3- {4-[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル} アクリル酸

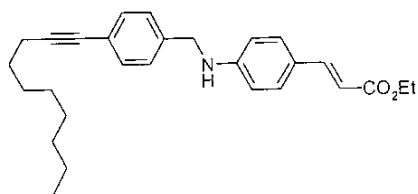
【0414】

ステップa) (2E)-3- {4-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル} アクリル酸エチルの形成

10

【0415】

【化78】



20

【0416】

4-デス-1-イニルベンズアルデヒドと(2E)-3-(4-アミノフェニル)アクリル酸エチルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると(SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、約30分間でEtOAc/c-Hex=1/7から1/6へ)、黄色い固形物が得られた(61%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.59 (d, J=15.8Hz, 1H)、7.36 (m, 4H)、7.26 (m, 2H)、6.57 (d, J=8.7Hz, 2H)、6.21 (d, J=15.8Hz, 1H)、4.35 (s, 2H)、4.23 (dd, J1=7.2Hz, J2=14.3Hz, 2H)、2.39 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.66~1.52 (m, 2H)、1.50~1.39 (m, 2H)、1.38~1.24 (m, 11H)、0.87 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 418.1 ; M⁻(ESI) : 416.2。HPLC, Rt : 6.1分 (純度98.7%)。

30

【0417】

ステップb) (2E)-3- {4-[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル} アクリル酸エチルの形成

【0418】

(2E)-3- {4-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル} アクリル酸エチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製した(58%)。M⁺(ESI) : 560.6。HPLC, Rt : 6.4分 (純度98.7%)。

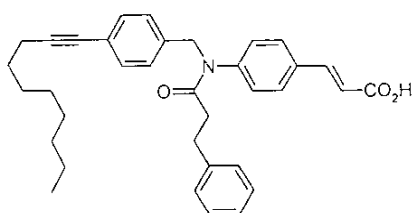
【0419】

ステップc) (2E)-3- {4-[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル} アクリル酸の形成

40

【0420】

【化79】



10

【0421】

(2E)-3-{{4-[(4-デス-1-イニルベンジル)(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル}アクリル酸エチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(84%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.71 (d, J=16.0Hz, 1H)、7.42 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.31~7.16 (m, 5H)、7.08 (m, 2H)、7.02 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.82~6.72 (m, 2H)、6.40 (d, J=16.0Hz, 1H)、4.84 (s, 2H)、2.95 (t, J=7.4Hz, 2H)、2.39 (m, 4H)、1.66~1.54 (m, 2H)、1.50~1.24 (m, 10H)、0.88 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 522.1 ; M⁻(ESI) : 520.1。HPLC, Rt : 5.8分(純度98.2%)。

【実施例21】

20

【0422】

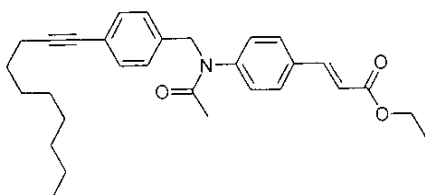
(2E)-3-{{4-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸

【0423】

ステップa) (2E)-3-{{4-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸エチルの形成

【0424】

【化80】



30

【0425】

(2E)-3-{{4-[(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸エチルと塩化アセチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(97%)。M⁺(ESI) : 460.2。HPLC, Rt : 6.0分(純度98.8%)。

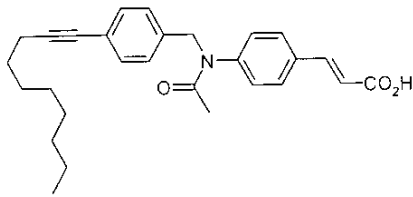
40

【0426】

ステップb) (2E)-3-{{4-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル}アクリル酸の形成

【0427】

【化 8 1】



10

【 0 4 2 8 】

(2E)-3- { 4-[アセチル(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]フェニル } アクリル酸エチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (76%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.66 (d, J=16Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.23 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.03 (d, J=7.3Hz, 2H)、6.94 (d, J=8.1Hz, 2H)、6.36 (d, J=16Hz, 1H)、5.22と5.80 (2s, 3H)、2.31 (t, J=6.6Hz, 2H)、1.85 (brs, 2H)、1.59~1.45 (m, 2H)、1.43~1.30 (m, 2H)、1.30~1.10 (m, 8H)、0.81 (t, J=6.6Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 432.1 ; M⁻(ESI) : 430.2。HPLC, Rt : 5.3分 (純度99.0%)。

【実施例 2 2】

【 0 4 2 9 】

3-(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸

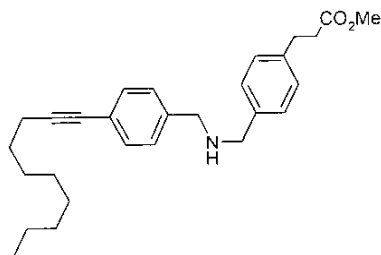
20

【 0 4 3 0 】

ステップa) 3-(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸メチルの形成

【 0 4 3 1 】

【化 8 2】



30

【 0 4 3 2 】

4-デス-1-イニルベンズアルデヒドと3-[4-(アミノメチル)フェニル]プロパン酸メチルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると (SiO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、EtOAc/c-Hex=20/80)、黄色い油が得られた (53%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.28 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.23~7.13 (m, 4H)、7.08 (d, J=7.9Hz, 2H)、3.70 (s, 2H)、3.66 (s, 2H)、3.59 (s, 3H)、2.86 (t, J=8.3Hz, 2H)、2.55 (t, J=7.2Hz, 2H)、2.32 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.56~1.46 (m, 2H)、1.43~1.31 (m, 2H)、0.86~0.76 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 420.4。HPLC, Rt : 4.5分 (純度99.5%)。

40

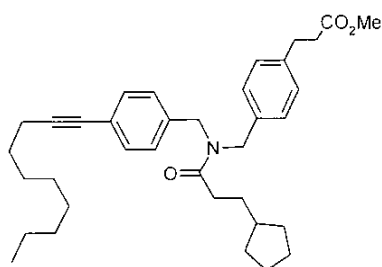
【 0 4 3 3 】

ステップb) 3-(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸メチルの形成

【 0 4 3 4 】

50

【化83】



10

【0435】

3-(4- { [(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると (S_iO₂上でのフラッシュ・クロマトグラフィによる精製、EtOAc/c-Hex=1/1)、無色の油が得られた (81%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.35 ~ 6.93 (m, 8H)、4.47 (s, 2H)、4.34 (s, 1H)、4.31 (s, 1H)、3.61と3.60 (2s, 3H)、2.88 (q, J=7.9Hz, 2H)、2.55 (q, J=7.2Hz, 2H)、2.41 ~ 2.20 (m, 4H)、1.78 ~ 1.12 (m, 21H)、1.10 ~ 0.91 (m, 2H)、0.88 ~ 0.75 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 544.1。HPLC, Rt : 6.6分 (純度93.8%)。

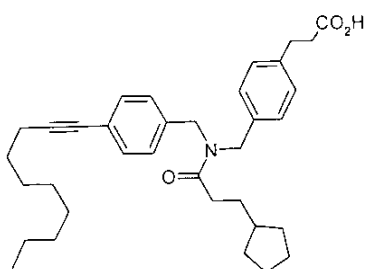
20

【0436】

ステップc) 3-(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸の形成

【0437】

【化84】



30

【0438】

3-(4- { [(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]メチル } フェニル)プロパン酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (69%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.36 ~ 6.93 (m, 8H)、4.47 (s, 2H)、4.34 (s, 1H)、4.31 (s, 1H)、2.88 (q, J=7.5Hz, 2H)、2.67 ~ 2.54 (m, 2H)、2.42 ~ 2.23 (m, 4H)、1.79 ~ 1.10 (m, 21H)、1.09 ~ 0.90 (m, 2H)、0.88 ~ 0.73 (m, 3H)。HPLC, Rt : 6.2分 (純度94.7%)。M⁺(ESI) : 530.0 ; M⁻(ESI) : 528.0。

40

【実施例23】

【0439】

5- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ] -2-ヒドロキシ安息香酸

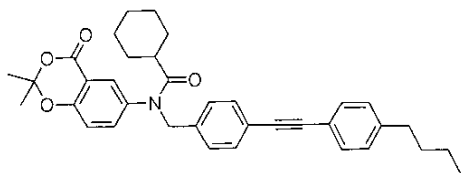
【0440】

ステップa) N- { 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)シクロヘキサンカルボキサミドの形成

50

【 0 4 4 1 】

【 化 8 5 】



10

【 0 4 4 2 】

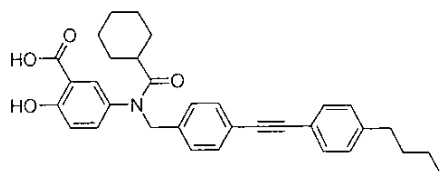
6-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-4-オンヒドロクロリドと塩化シクロヘキサンカルボニルを用いて手続きJに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (86%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.15 (m, 4H)、7.04 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H)、6.91 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.86 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.10 (m, 1H)、1.76 (s, 6H)、1.75~1.56 (m, 10H)、1.42~0.97 (m, 4H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺ (ESI) : 550.8。HPLC, Rt : 6.45分 (純度100%)。

【 0 4 4 3 】

ステップb) 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【 0 4 4 4 】

【 化 8 6 】



30

【 0 4 4 5 】

N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)シクロヘキサンカルボキサミドとNaOH (1N) を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (42%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : 7.44 (m, 5H)、7.27~7.16 (m, 5H)、6.95 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.79 (s, 2H)、2.59 (t, J=7.8Hz, 2H)、2.12 (m, 1H)、1.63~0.89 (m, 14H)、0.88 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻ (ESI) : 508.3 ; M⁺ (ESI) : 509.7。HPLC, Rt : 5.58分 (純度99.8%)

40

【 実施例 2 4 】

【 0 4 4 6 】

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

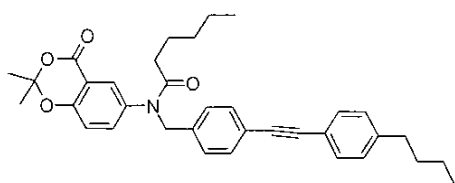
【 0 4 4 7 】

ステップa) N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)ヘキサンアミドの形成

【 0 4 4 8 】

50

【化87】



10

【0449】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-4-オンヒドロクロリドと塩化ヘキサノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(88%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.16 (m, 4H)、7.05 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H)、6.91 (d, J=8.6Hz, 1H)、4.88 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.06 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.75 (s, 6H)、1.61 (m, 4H)、1.36 (m, 2H)、1.23 (m, 4H)、0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.85 (t, J=6.8Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 538.4。HPLC, Rt : 5.95分(純度98.2%)。

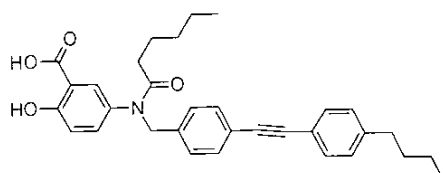
【0450】

ステップb) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

20

【0451】

【化88】



30

【0452】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)ヘキサナムドと5NのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の泡が得られた(87%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.72 (s, 1H)、7.56 (d, J=2.5Hz, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.17 (m, 4H)、7.04 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H)、6.95 (d, J=8.8Hz, 1H)、4.88 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.10 (t, J=7.6Hz, 2H)、1.61 (m, 4H)、1.36 (m, 2H)、1.22 (m, 4H)、0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.84 (t, J=6.7Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 496.4 ; M⁺(ESI) : 498.4。HPLC, Rt : 5.84分(純度100%)。

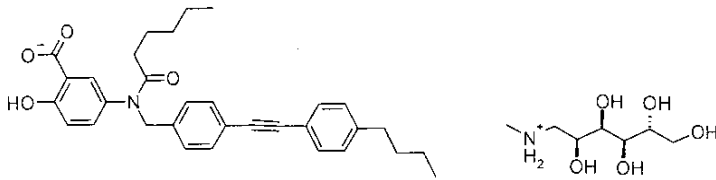
40

【0453】

ステップc) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0454】

【化89】



10

【0455】

5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(ヘキサノイル)アミノ〕-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いてMeOHの存在下で手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(85%)。M⁻(ESI) : 496.4 ; M⁺(ESI) : 498.4。HPLC, Rt : 5.81分(純度100%)。

【実施例25】

【0456】

5-((4-t-ブチルベンゾイル)〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

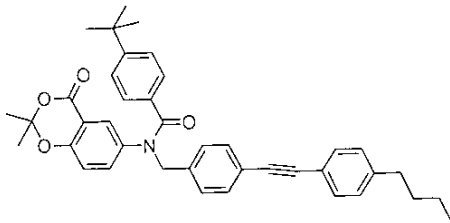
20

【0457】

ステップa) 4-t-ブチル-N-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)ベンズアミドの形成

【0458】

【化90】



30

【0459】

6-(〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化4-t-ブチルベンゾイルを用いて手続きJに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(76%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.65 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.46 (m, 4H)、7.30~7.16 (m, 8H)、7.01 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H)、6.74 (d, J=8.7Hz, 1H)、5.14 (s, 2H)、2.64 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.68 (s, 6H)、1.62 (m, 2H)、1.38 (m, 2H)、1.25 (s, 9H)、0.95 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC, Rt : 6.12分(純度97%)。

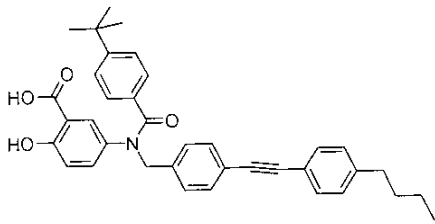
40

【0460】

ステップb) 5-((4-t-ブチルベンゾイル)〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0461】

【化 9 1】



10

【 0 4 6 2 】

4-t-ブチル-N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)ベンズアミドと1MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(61%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.63 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.46 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.33 (m, 6H)、7.22 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.85 (brd, J=8.7Hz, 1H)、6.62 (d, J=8.7Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、2.66 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.41 (m, 2H)、1.26 (s, 9H)、0.97 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 558.3。HPLC, Rt : 5.72分(純度97.9%)。

20

【 0 4 6 3 】

ステップc) 5-((4-t-ブチルベンゾイル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【 0 4 6 4 】

5-((4-t-ブチルベンゾイル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、淡いピンク色の粉末が得られた(95%)。M⁻(ESI) : 558.3 ; M⁺(ESI) : 560.1。HPLC, Rt : 5.94分(純度100%)。

30

【実施例 2 6】

【 0 4 6 5 】

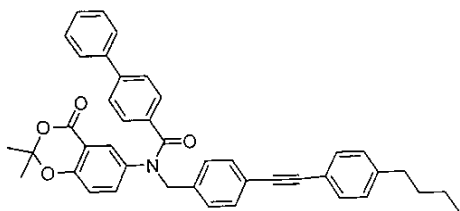
5-((ピフェニル-4-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸

【 0 4 6 6 】

ステップa) N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)ピフェニル-4-カルボキサミドの形成

【 0 4 6 7 】

【化 9 2】



40

【 0 4 6 8 】

6- ({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ) -2,2-ジメチル-4H-1,3-ベン

50

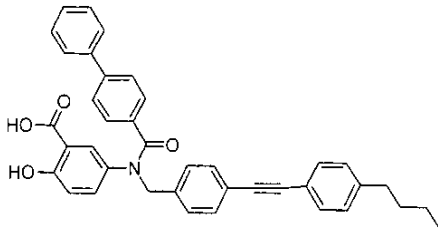
ゾジオキシシン-4-オンヒドロクロリドと塩化ビフェニル-4-カルボニルを用いて手続きJに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(43%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 7.72 (brs, 1H)、7.53~7.27 (m, 15H)、7.17 (d, J=8.3Hz, 1H)、6.98 (brd, J=8.7Hz, 1H)、6.73 (d, J=8.7Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.67 (s, 6H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC, Rt : 6.07分(純度99.8%)。

【0469】

ステップb) 5-((ビフェニル-4-イルカルボニル){4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0470】

【化93】



10

20

【0471】

N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミドと1MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた(41%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.66 (brs, 1H)、7.59 (d, J=7.2Hz, 2H)、7.54~7.32 (m, 13H)、7.23 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.93 (brd, J=8.7Hz, 1H)、6.67 (d, J=8.7Hz, 1H)、5.18 (s, 2H)、2.67 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.41 (m, 2H)、0.98 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺ (ESI) : 579.6。HPLC, Rt : 5.67分(純度99.4%)。

【実施例27】

【0472】

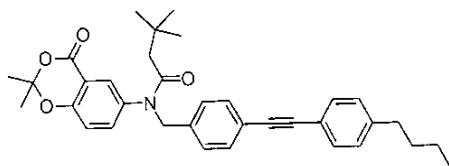
5-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【0473】

ステップa) N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-6-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドの形成

【0474】

【化94】



30

40

【0475】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-4-オンヒドロクロリドと塩化4-ヘキシルベンゾイルを用いて手続きJに従っ

50

て表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (95%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.67 (brs, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.16 (m, 4H)、7.01 (brd, J=8.7Hz, 1H)、6.90 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.89 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.02 (s, 2H)、1.75 (s, 6H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、1.00 (s, 9H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 538.1。HPLC, Rt : 5.97分 (純度99.9%)。

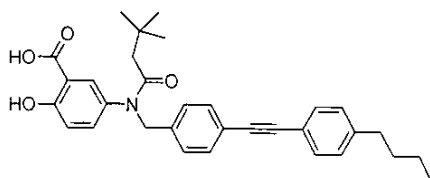
【0476】

ステップb) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0477】

【化95】

10



【0478】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドとNaOH水溶液 (1M) を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (36%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.45 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.24 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.22 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.09 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H)、6.92 (d, J=8.8Hz, 1H)、4.91 (s, 2H)、2.66 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.13 (s, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.40 (m, 2H)、1.01 (s, 9H)、0.97 (t, J=7.5Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 496.4。HPLC, Rt : 5.56分 (純度100%)。

【実施例28】

【0479】

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

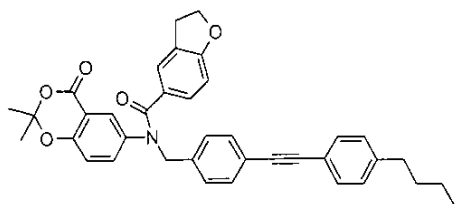
【0480】

ステップa) N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミドの形成

【0481】

【化96】

40



【0482】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベン

50

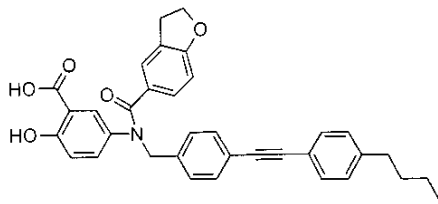
ゾジオキシシ-4-オンヒドロクロリドと塩化2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボニルを用いて手続きJに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.66 (d, J=2.7Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.34 (brs, 4H)、7.26 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.16 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.02 (m, 1H)、6.97 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H)、6.74 (d, J=8.6Hz, 1H)、6.52 (d, J=8.3Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)、4.55 (t, J=8.9Hz, 2H)、3.12 (t, J=8.9Hz, 2H)、2.62 (t, J=7.8Hz, 2H)、1.69 (s, 6H)、1.61 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 586.4。HPLC, Rt : 6.05分(純度100%)。

【0483】

ステップb) 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0484】

【化97】



20

【0485】

N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミドと1MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(44%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.51 (d, J=2.6Hz, 1H)、7.47 (d, J=.1Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.33 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.28 (s, 1H)、7.22 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.13 (m, 2H)、6.79 (d, J=8.7Hz, 1H)、6.59 (d, J=8.3Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)、4.54 (t, J=8.9Hz, 2H)、3.12 (t, J=8.9Hz, 2H)、2.66 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.40 (m, 2H)、0.97 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 544.3 ; M⁺(ESI) : 546.3。HPLC, Rt : 5.3分(純度99.8%)。

30

【実施例29】

【0486】

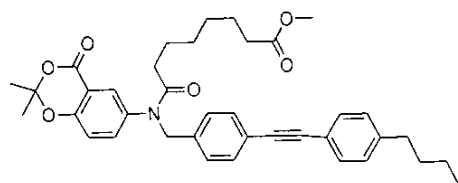
5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (7-カルボキシヘプタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【0487】

ステップa) 8-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)アミノ]-8-オキソオクタン酸メチルの形成

【0488】

【化98】



50

【 0 4 8 9 】

6-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと8-クロロ-8-オキソオクタン酸メチルを用いて手続きJに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(97%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.69 (brs, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.18 (m, 4H)、7.04 (m, 1H)、6.92 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.88 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、2.63 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.28 (t, J=7.3Hz, 2H)、2.05 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.75 (s, 6H)、1.61 (m, 6H)、1.38 (m, 2H)、1.26 (m, 4H)、0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 610.2。HPLC, Rt : 5.81分(純度100%)。

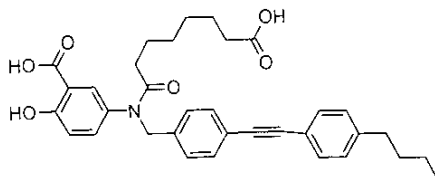
【 0 4 9 0 】

ステップb) 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (7-カルボキシヘプタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

10

【 0 4 9 1 】

【 化 9 9 】



20

【 0 4 9 2 】

8-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アミノ]-8-オキソオクタン酸メチルと1MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(35%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.69 (brs, 1H)、7.57 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.16 (m, 4H)、7.02 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H)、6.94 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.30 (t, J=7.4Hz, 2H)、2.11 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.60 (m, 6H)、1.36 (m, 2H)、1.25 (m, 4H)、0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 554.3 ; M⁺(ESI) : 556.4。HPLC, Rt : 5.03分(純度99%)。

30

【 実施例 3 0 】

【 0 4 9 3 】

5-((1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル) { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸

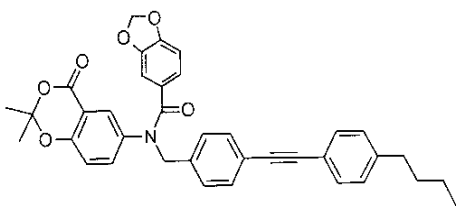
【 0 4 9 4 】

ステップa) N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキソール-6-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミドの形成

【 0 4 9 5 】

【 化 1 0 0 】

40



50

【0496】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニルを用いて手続きKに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(94%)。M⁺(ESI) : 588.3。HPLC, Rt : 5.69分(純度99.4%)。

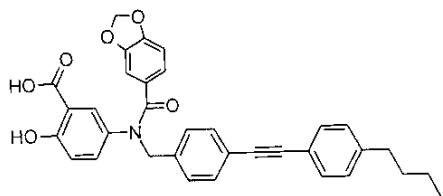
【0497】

ステップb) 5-((1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル) {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0498】

【化101】

10



【0499】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミドと5MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた(55%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.47 (s, 1H)、7.44 (m, 5H)、7.26 (d, J=8.2Hz, 2H)、7.16 (d, J=8.0Hz, 2H)、6.97 (m, 1H)、6.86 (m, 2H)、6.80 (d, J=9.1Hz, 1H)、6.62 (d, J=8.6Hz, 1H)、5.93 (s, 2H)、5.07 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.8Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 546.2 ; M⁺(ESI) : 548。HPLC, Rt : 5.23分(純度98.3%)。

20

【実施例31】

【0500】

5- [{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ] -2-ヒドロキシ安息香酸

30

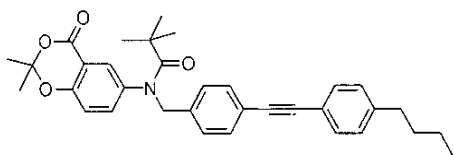
【0501】

ステップa) N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの形成

【0502】

【化102】

40



【0503】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化2,2-ジメチルプロパノイルを用いて手続きKに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(88%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.72 (d, J=2.5Hz, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.15 (m, 4H)、7.06 (dd, J=8.7, 2.5Hz,

50

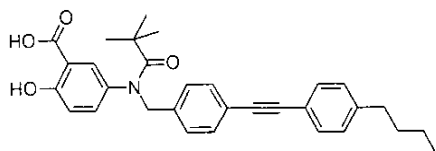
1H)、6.87 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.84 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.75 (s, 6H)、1.61 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、1.07 (s, 9H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 524.2。HPLC, Rt : 5.85分 (純度99.5%)。

【0504】

ステップb) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0505】

【化103】



10

【0506】

N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドと5MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(70%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.62 (s, 1H)、7.55 (d, J=2.6Hz, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.15 (m, 4H)、7.08 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H)、6.93 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.83 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.8Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、1.08 (s, 9H)、0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 482.4 ; M⁺(ESI) : 484.3。HPLC, Rt : 5.39分 (純度100%)。

20

【実施例32】

【0507】

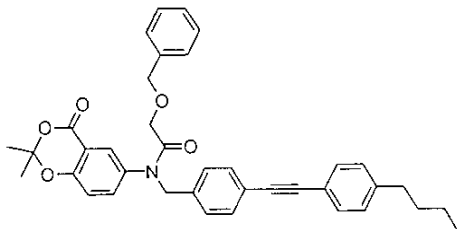
5-([(ベンジルオキシ)アセチル]{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸

【0508】

ステップa) 2-(ベンジルオキシ)-N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アセトアミドの形成

【0509】

【化104】



40

【0510】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化(ベンジルオキシ)アセチルを用いて手続きKに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(88%)。M⁺(ESI) : 588.5。HPLC, Rt : 5.76分 (純度100%)。

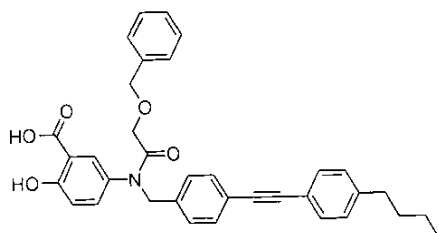
【0511】

50

ステップb) 5-([(ベンジルオキシ)アセチル]{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0512】

【化105】



10

【0513】

2-(ベンジルオキシ)-N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アセトアミドと5MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(67%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.76 (s, 1H)、7.53 (m, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.28 (m, 5H)、7.17 (m, 4H)、6.98 (m, 1H)、6.90 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.88 (s, 2H)、4.56 (s, 2H)、3.91 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 546.2 ; M⁺(ESI) : 548.3。HPLC, Rt : 5.33分(純度99%)

20

【実施例33】

【0514】

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(4-ヘキシルベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

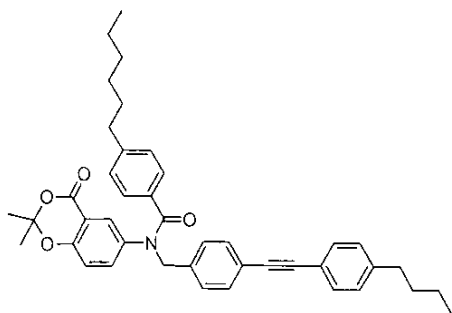
【0515】

ステップa) N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-ヘキシルベンズアミドの形成

30

【0516】

【化106】



40

【0517】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化4-ヘキシルベンゾイルを用いて手続きKに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(85%)。M⁺(ESI) : 588.5。HPLC, Rt

50

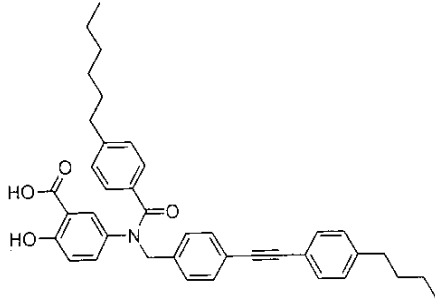
: 6.45分 (純度99.8%)。

【0518】

ステップb) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (4-ヘキシルベンゾイル) アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0519】

【化107】



10

【0520】

N-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-ヘキシルベンズアミドと5MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、灰色の粉末が得られた(43%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.46 (s, 1H)、7.46 (m, 5H)、7.27 (m, 4H)、7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H)、7.00 (m, 3H)、6.76 (d, J=9.0Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.52 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.58 (m, 4H)、1.36 (m, 2H)、1.24 (brs, 6H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)、0.85 (t, J=6.8Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 586.3 ; M⁺(ESI) : 588.2。HPLC, Rt : 6.04分 (純度98.3%)。

20

【実施例34】

【0521】

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (2-ナフトイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

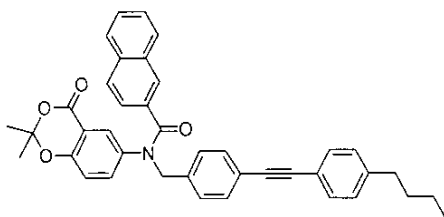
30

【0522】

ステップa) N-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ナフトアミドの形成

【0523】

【化108】



40

【0524】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化2-ナフトイルを用いて手続きKに従って表題の

50

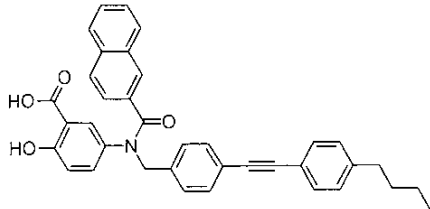
化合物を調製すると、無色の油が得られた（93%）。 M^+ (ESI) : 594.4。HPLC, R_t : 5.96分（純度93.2%）。

【0525】

ステップb) 5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(2-ナフトイル)アミノ〕-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0526】

【化109】



10

【0527】

N-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ナフトイルと5MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた（51%）。 1H NMR (CDCl₃/MeOD=35 : 1, 300MHz) : 7.92 (s, 1H)、7.73 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.62 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.45 (m, 6H)、7.32 (m, 3H)、7.16 (d, J=7.9Hz, 2H)、6.94 (d, J=8.3Hz, 1H)、6.68 (d, J=8.6Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.35 (m, 2H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。 M^- (ESI) : 552.3 ; M^+ (ESI) : 554.2。HPLC, R_t : 5.53分（純度98.9%）。

20

【実施例35】

【0528】

5-((1-ベンゾチエン-2-イルカルボニル)〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

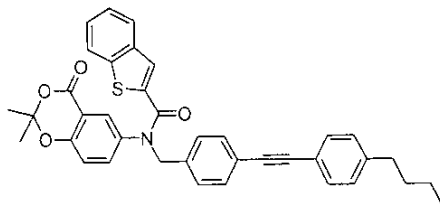
30

【0529】

ステップa) N-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミドの形成

【0530】

【化110】



40

【0531】

6-〔(〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンヒドロクロリドと塩化1-ベンゾチオフェン-2-カルボニルを用いて手続きKに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた（95%）。HPLC, R_t : 6.04分（純度92.1%）。

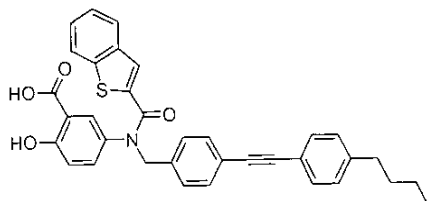
50

【 0 5 3 2 】

ステップb) 5-((1-ベンゾチオフェン-2-イルカルボニル) {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【 0 5 3 3 】

【化 1 1 1】



10

【 0 5 3 4 】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミドと5MのNaOH水溶液を用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(37%)。¹H NMR (CDCl₃/MeOD=35:1, 300MHz) : 7.67 (m, 3H)、7.45~7.24 (m, 9H)、7.11 (m, 3H)、6.91 (d, J=9Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.34 (m, 2H)、0.91 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 558.3 ; M⁺(ESI) : 560.1。HPLC, Rt : 5.62分(純度99.2%)。

20

【 0 5 3 5 】

ステップc) 5-((1-ベンゾチエン-2-イルカルボニル) {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【 0 5 3 6 】

5-((1-ベンゾチオフェン-2-イルカルボニル) {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(88%)。M⁻(ESI) : 558.2 ; M⁺(ESI) : 560.1。HPLC, Rt : 5.59分(純度98%)。

30

【実施例 3 6】

【 0 5 3 7 】

4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル) (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

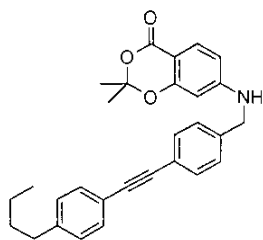
【 0 5 3 8 】

ステップa) 7-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

40

【 0 5 3 9 】

【化 1 1 2】



10

【 0 5 4 0 】

4-[(4-(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと7-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(66%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H)、7.50 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.29 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.14 (d, J=7.9Hz, 2H)、6.32 (m, 1H)、6.10 (m, 1H)、4.38 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.68 (s, 6H)、1.68~1.52 (m, 2H)、1.41~1.25 (m, 2H)、0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。

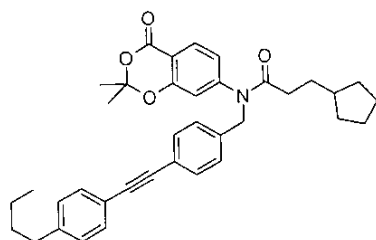
【 0 5 4 1 】

ステップb) N- { 4-[(4-(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドの形成

20

【 0 5 4 2 】

【化 1 1 3】



30

【 0 5 4 3 】

7-({ 4-[(4-(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きIに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(44%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.92 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.42 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.77 (m, 1H)、6.60 (brs, 1H)、4.89 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.16 (m, 2H)、1.71 (s, 6H)、1.68~1.28 (m, 1 3H)、1.03~0.88 (m, 5H)。HPLC, Rt : 6.24分(純度99%)。

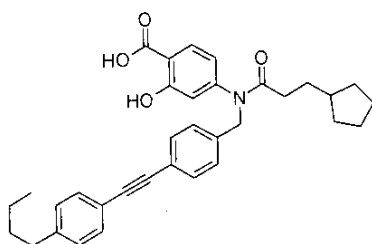
40

【 0 5 4 4 】

ステップc) 4-[{ 4-[(4-(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【 0 5 4 5 】

【化 1 1 4】



10

【 0 5 4 6 】

N- { 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(74%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.45 (m, 4H)、7.23 (m, 4H)、6.84 (m, 1H)、6.77 (m, 1H)、4.92 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.20 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.70~1.21 (m, 13H)、1.00~0.84 (m, 5H)。HPLC, Rt : 5.84分(純度100%)。

【 0 5 4 7 】

ステップd) 4- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

20

【 0 5 4 8 】

4- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(96%)。HPLC, Rt : 5.88分(純度100%)。

【実施例 3 7】

【 0 5 4 9 】

5- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル } -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

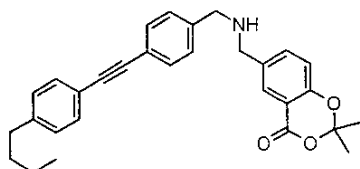
30

【 0 5 5 0 】

ステップa) 6- [({ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)メチル]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【 0 5 5 1 】

【化 1 1 5】



40

【 0 5 5 2 】

4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと6-(アミノメチル)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン酢酸塩を用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(83%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.91 (s, 1H)、7.55 (m, 1H)、7.47 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.42 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.30 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.1

50

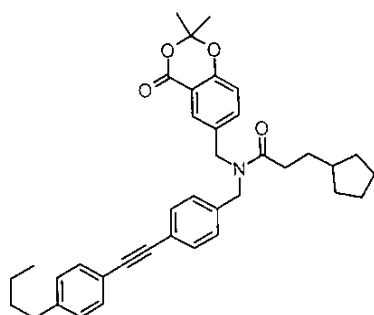
4 (m, 2H)、6.92 (d, J=8.3Hz, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.77 (s, 2H)、2.61 (m, 2H)、1.72 (s, 6H)、1.65 ~ 1.54 (m, 2H)、1.43 ~ 1.10 (m, 2H)、0.92 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 454.4。HPLC, Rt : 4.23分 (純度100%)。

【0553】

ステップb) N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジ옥シン-6-イル)メチル]プロパンアミドの形成

【0554】

【化116】



10

【0555】

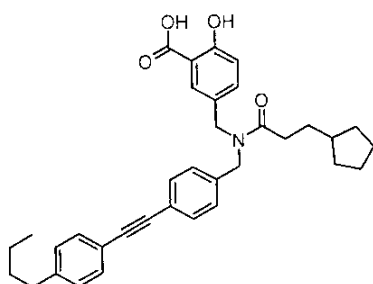
6-[({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)メチル]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジ옥シン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (72%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.74 (m, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.43 (m, 2H)、7.35 ~ 7.21 (m, 1H)、7.20 ~ 6.85 (m, 5H)、4.56 (m, 2H)、4.52 ~ 4.40 (m, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.42 (m, 2H)、1.80 ~ 1.62 (m, 11H)、1.61 ~ 1.30 (m, 8H)、1.18 ~ 1.00 (m, 2H)、0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC, Rt : 6.11分 (純度98.7%)。

【0556】

ステップc) 5- { [{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル} -2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0557】

【化117】



40

【0558】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -3-シクロペンチル-N-[(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジ옥シン-6-イル)メチル]プロパンアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (94%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 10.87 (s, 1H)、7.89 (s, 0.6H)、7.67 (s, 0.4H)、7.57 ~ 7.39 (m, 4H)、7.33 ~ 6.85 (m, 7H)、4.65 ~ 4.35 (m, 4H)、2.67 ~ 2.56 (m, 2H)、2.54 ~ 2.40 (m, 2H)、1.

50

85 ~ 1.25 (m, 12H)、1.20 ~ 1.00 (m, 2H)、0.98 ~ 0.85 (t, J=7.4Hz, 3H)。HPLC, Rt : 6分 (純度99.9%)。

【0559】

ステップd) 5- {[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩) の形成

【0560】

5- {[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (93%)。M⁻(ESI) : 536.1 ; M⁺(ESI) : 538.2。HPLC, Rt : 5.74分 (純度100%)。

10

【実施例38】

【0561】

5- {[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (ヘキサノイル)アミノ]メチル}-2-ヒドロキシ安息香酸

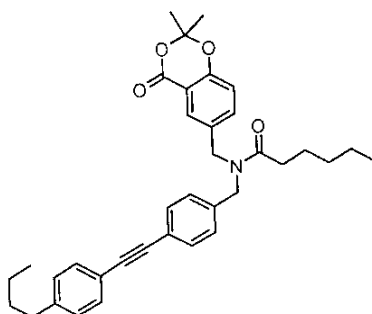
【0562】

ステップa) N- {[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-[(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]ヘキサナムドの形成

【0563】

【化118】

20



30

【0564】

6-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)アミノ]メチル]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化ヘキサノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた (97%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.03 (s, 1H)、7.75 (m, 1H)、7.49 (m, 4H)、7.15 (m, 4H)、6.95 (m, 1H)、4.60 (s, 1H)、4.58 (s, 1H)、4.51 (s, 1H)、4.44 (s, 1H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.42 (m, 2H)、1.75 (s, 3H)、1.73 (s, 3H)、1.61 (m, 4H)、1.33 (m, 6H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.90 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 552.5。HPLC, Rt : 6.2分 (純度99.4%)。

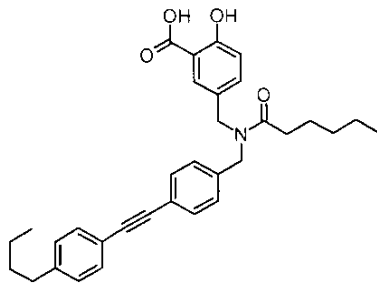
40

【0565】

ステップb) 5- {[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (ヘキサノイル)アミノ]メチル}-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0566】

【化 1 1 9】



10

【 0 5 6 7】

N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-[(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]ヘキサノイルアミドと5NのNaOHを用いてEtOHの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(79%)。¹H NMR (CDC 13, 300MHz) : 10.85 (s, 1H)、7.90~6.95 (m, 11H)、4.64~4.43 (m, 4H)、2.64 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.48 (m, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.62 (m, 2H)、1.33 (m, 6H)、0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)、0.88 (m, 3H)。M⁻(ESI) : 510.3 ; M⁺(ESI) : 512.4。HPLC, Rt : 5.6分(純度 20 99%)。

【実施例 3 9】

【 0 5 6 8】

(4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } フェノキシ)酢酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

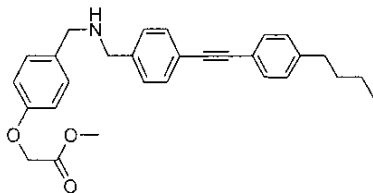
【 0 5 6 9】

ステップa) { 4-[({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)メチル]フェノキシ } 酢酸メチルの形成

【 0 5 7 0】

30

【化 1 2 0】



40

【 0 5 7 1】

[4-(アミノメチル)フェノキシ]酢酸酢酸メチルと4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(36%)。¹H NMR (CDC13, 300MHz) : 7.46 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.29 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.25 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.13 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.86 (d, J=8.7Hz, 2H)、4.60 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.78 (s, 2H)、3.72 (s, 2H)、2.59 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.34 (m, 2H)、0.91 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 442.3。HPLC, Rt : 4.17分(純度94.9%)。

【 0 5 7 2】

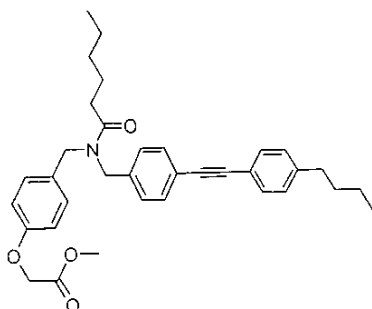
ステップb) 4- { [{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ

50

]メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

【0573】

【化121】



10

【0574】

{4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]フェノキシ}酢酸メチルと塩化ヘキサノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.41~7.50 (m, 4H)、7.03~7.16 (m, 6H)、6.85 (m, 2H)、4.62 (s, 1H)、4.60 (s, 1H)、4.55 (s, 1H)、4.51 (s, 1H)、4.41 (s, 1H)、4.36 (s, 1H)、3.80 (s, 1.5H)、3.79 (s, 1.5H)、2.60 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.38 (m, 2H)、1.56~1.67 (m, 4H)、1.30~1.37 (m, 6H)、0.91 (m, 6H)。M⁺(ESI) : 540.4。HPLC, Rt : 5.85分(純度99.3%)。

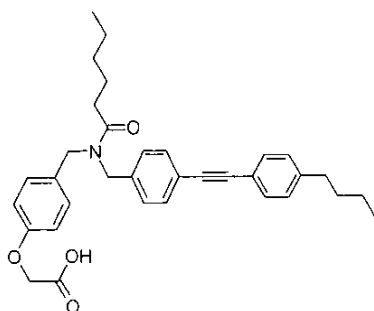
20

【0575】

ステップc) (4-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0576】

【化122】



30

【0577】

4-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルと1NのNaOHを用いてMeOH/THFの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(86%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.39~7.47 (m, 4H)、7.10~7.20 (m, 6H)、6.91 (m, 2H)、4.65 (s, 1H)、4.64 (s, 1H)、4.54 (m, 4H)、2.63 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.45 (m, 2H)、1.62 (m, 4H)、1.23~1.40 (m, 6H)、0.90~0.97 (m, 6H)。M⁻(ESI) : 524.4 ; M⁺(ESI) : 526.4。HPLC, Rt : 5.47分(純度98.7%)。

40

【0578】

ステップd) (4-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ヘキサノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチル

50

アミノ)グルシトール塩)の形成

【0579】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}}(ヘキサノイル)アミノ)メチル}フェノキシ)酢酸とN-メチル-D-グルカミンを用いてMeOH/H₂Oの存在下で手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(98%)。M⁻(ESI): 524.3; M⁺(ESI): 526.3。HPLC, Rt: 5.51分(純度99%)。

【実施例40】

【0580】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}}(シアノアセチル)アミノ)メチル}フェノキシ)酢酸

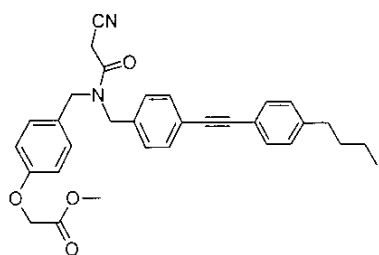
10

【0581】

ステップa) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}}(シアノアセチル)アミノ)メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

【0582】

【化123】



20

【0583】

{4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]フェノキシ}酢酸メチルとシアノ酢酸を用いて手続きHに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(96%)。M⁻(ESI): 507.4; M⁺(ESI): 509.4。HPLC, Rt: 5.22分(純度86.2%)

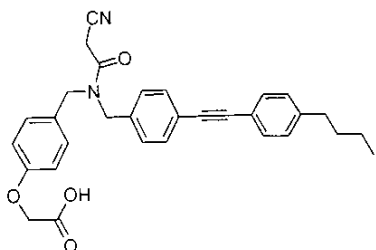
30

【0584】

ステップb) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}}(シアノアセチル)アミノ)メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0585】

【化124】



40

【0586】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}}(シアノアセチル)アミノ)メチル}フェノキシ)酢酸メチルと1NのNaOHを用いてDMFの存在下で手続きFに従って表題の化合

50

物を調製すると、白色の粉末が得られた(20%)。M⁻(ESI) : 493.3 ; M⁺(ESI) : 495.3。HP LC, Rt : 5.01分(純度80.6%)。

【実施例41】

【0587】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-インダゾル-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

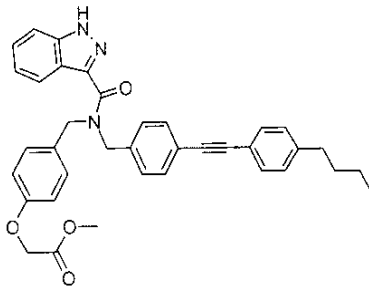
【0588】

ステップa) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-インダゾル-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

【0589】

【化125】

10



20

【0590】

{4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)アミノ]メチル}フェノキシ}酢酸メチルと1H-インダゾール-3-カルボン酸を用いて手続きHに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(55%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 8.05 (m, 1H)、7.17~7.56 (m, 13H)、6.88 (m, 2H)、5.06 (s, 1H)、5.02 (s, 1H)、4.68 (m, 4H)、3.76 (s, 3H)、2.62 (t, J=7.4Hz, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.34 (m, 2H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 584.4 ; M⁺(ESI) : 586.3。HPLC, Rt : 5.49分(純度84.1%)。

30

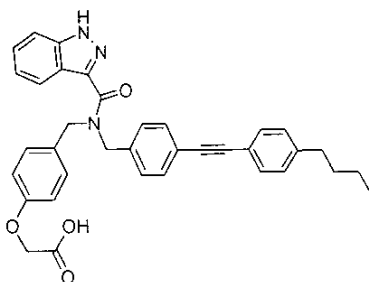
【0591】

ステップb) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-インダゾル-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0592】

【化126】

40



【0593】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-インダゾル-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸メチルと1NのNaOHを用いてMeOH/THFの存在下で手続

50

きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(75%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 8.09 (m, 1H)、7.17~7.64 (m, 13H)、6.90 (m, 2H)、5.07 (s, 1H)、5.02 (s, 1H)、4.67 (m, 4H)、2.62 (t, J=7.6Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.35 (m, 2H)、0.95 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 570.3 ; M⁺(ESI) : 572.3。HPLC, Rt : 5.16分(純度94.1%)。

【実施例42】

【0594】

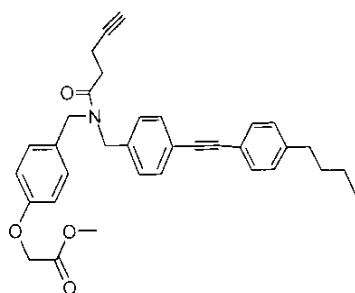
(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ペント-4-イノイル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸

【0595】

ステップa) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ペント-4-イノイル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

【0596】

【化127】



20

【0597】

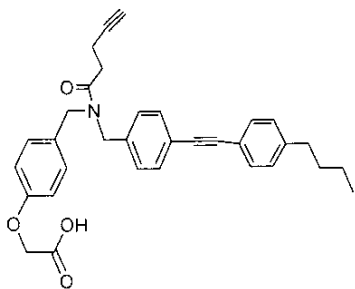
{4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]フェノキシ}酢酸メチルとペント-4-イン酸を用いて手続きHに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(99%)。HPLC, Rt : 5.63分(純度98.6%)。

【0598】

ステップb) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ペント-4-イノイル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0599】

【化128】



40

【0600】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ペント-4-イノイル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸メチルと1NのNaOHを用いてMeOH/THFの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(87%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : 7.

50

4.9 (m, 4H)、7.25~7.11 (m, 6H)、6.87 (m, 2H)、4.65 (s, 1H)、4.64 (s, 1H)、4.54 (s, 1H)、4.50 (s, 1H)、4.46 (s, 1H)、4.44 (s, 1H)、2.77~2.42 (m, 7H)、1.55 (m, 2H)、1.30 (m, 2H)、0.89 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 506.4 ; M⁺(ESI) : 508.4。HPLC, R_t : 5.05分 (純度99.1%)。

【実施例 4 3】

【0601】

[4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸

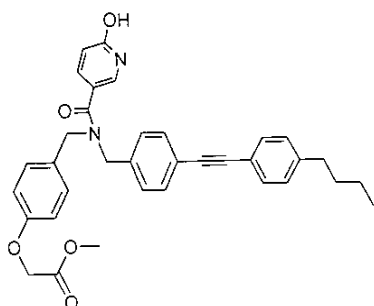
【0602】

ステップa) [4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸メチルの形成

10

【0603】

【化129】



20

【0604】

{ 4-[({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)メチル]フェノキシ } 酢酸メチルと6-ヒドロキシニコチン酸を用いて手続きHに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (95%)。HPLC, R_t : 4.86分 (純度88%)。

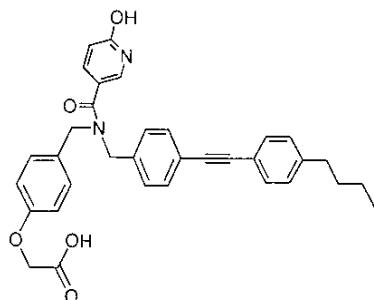
【0605】

ステップb) [4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸の形成

30

【0606】

【化130】



40

【0607】

[4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸メチルと1NのNaOHを用いてMeOH/THFの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (47%)。¹H NM

50

R (DMSO- d_6 , 300MHz) : 7.57 ~ 7.43 (m, 6H)、7.26 ~ 7.09 (m, 6H)、6.89 (d, J=8.7Hz, 2H)、6.33 (d, J=9.4Hz, 1H)、4.65 (s, 2H)、4.52 (s, 2H)、4.48 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.55 (m, 2H)、1.30 (m, 2H)、0.89 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 547.3 ; M⁺(ESI) : 549.4。HPLC, Rt : 4.48分 (純度76.9%)。

【実施例44】

【0608】

[4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸

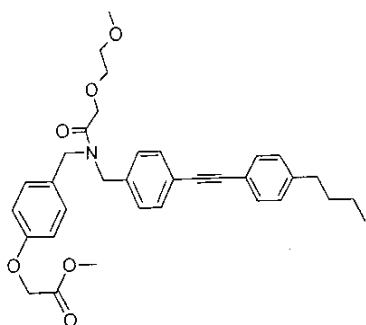
【0609】

ステップa) [4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸メチルの形成

10

【0610】

【化131】



20

【0611】

{ 4-[({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)メチル]フェノキシ } 酢酸メチルと(2-メトキシエトキシ)酢酸を用いて手続きHに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(96%)。HPLC, Rt : 5.17分 (純度94.8%)。

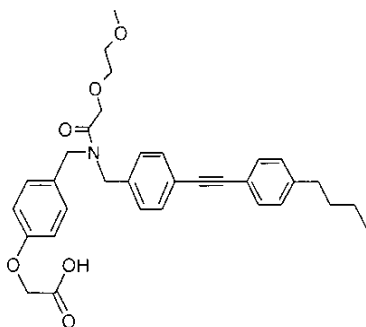
30

【0612】

ステップb) [4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ } メチル)フェノキシ]酢酸の形成

【0613】

【化132】



40

【0614】

[4-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } [(2-メトキシエトキシ)アセチル]

50

アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸メチルと1NのNaOHを用いてMeOH/THFの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(94%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : 7.54~7.43 (m, 4H)、7.24 (m, 4H)、7.14 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.86 (m, 2H)、4.62 (s, 2H)、4.41 (m, 4H)、4.28 (s, 1H)、4.20 (s, 1H)、3.59 (m, 2H)、3.42 (m, 2H)、3.21 (s, 1.5H)、3.19 (s, 1.5H)、2.60 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.55 (m, 2H)、1.30 (m, 2H)、0.89 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 542.4 ; M⁺(ESI) : 544.4。HPLC, Rt : 4.82分(純度90.8%)。

【実施例45】

【0615】

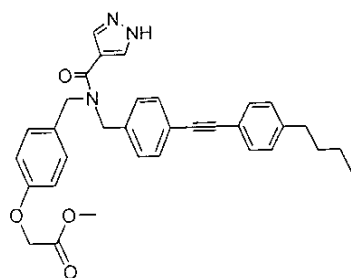
(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-ピラゾル-4-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸

【0616】

ステップa) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-ピラゾル-4-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸メチルの形成

【0617】

【化133】



20

【0618】

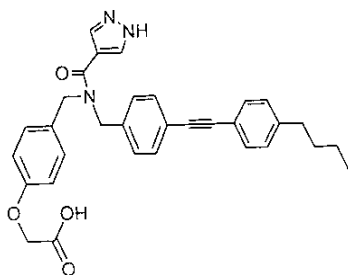
{4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)アミノ}メチル]フェノキシ}酢酸メチルと1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いて手続きHに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(95%)。HPLC, Rt : 5.15分(純度69.2%)。

【0619】

ステップb) (4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-ピラゾル-4-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸の形成

【0620】

【化134】



40

【0621】

(4-{{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(1H-ピラゾル-4-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ)酢酸メチルと1NのNaOHを用いてMeOH/THFの存在下で手続きF

50

に従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(30%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.76 (m, 2H)、7.45 (m, 4H)、7.17 (m, 6H)、6.88 (m, 2H)、4.64 (s, 2H)、3.94 (s, 4H)、2.59 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.57 (m, 2H)、1.33 (m, 2H)、0.90 (t, J=7.3Hz, 3H)。HPLC, Rt : 4.62分(純度88%)。

【実施例46】

【0622】

3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

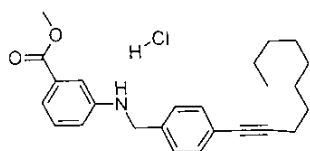
【0623】

ステップa) 3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸メチルヒドロクロリドの形成

10

【0624】

【化135】



20

【0625】

3-アミノ安息香酸メチルと4-デス-1-イン-1-イルベンズアルデヒドを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(41%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.33 (s, 4H)、7.28 (m, 2H)、7.19 (m, 1H)、6.84 (m, 1H)、4.36 (s, 2H)、3.87 (s, 3H)、2.41 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.49 (m, 2H)、1.35 (m, 8H)、0.93 (t, J=6.8Hz, 3H)。HPLC, Rt : 5.63分(純度98.7%)。

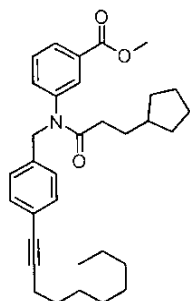
【0626】

ステップb) 3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸メチルの形成

30

【0627】

【化136】



40

【0628】

3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸メチルヒドロクロリドと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(76%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.99 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.38 (m, 1H)、7.29 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.09 (m, 3H)、4.88 (s, 2H)、3.93 (s, 3

50

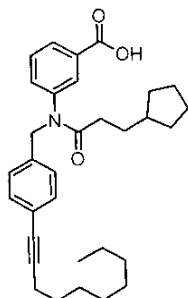
H)、2.39 (t, J=7.0Hz, 2H)、2.06 (m, 2H)、1.61~1.30 (m, 21H)、0.95 (m, 2H)、0.89 (t, J=6.8Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 502.4。HPLC, Rt : 6.32分 (純度99.9%)。

【0629】

ステップc) 3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸の形成

【0630】

【化137】



10

【0631】

3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸メチルと5NのNaOH水溶液を用いてMeOHの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(86%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.07 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.43 (m, 1H)、7.31 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.12 (m, 3H)、4.90 (s, 2H)、2.39 (t, J=7.0Hz, 2H)、2.09 (m, 2H)、1.62~1.30 (m, 21H)、0.96 (m, 2H)、0.89 (t, J=6.6Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 486.6 ; M⁺(ESI) : 488.5。HPLC, Rt : 5.8分 (純度100%)。

20

【0632】

ステップd) 3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸, N-メチル-D-グルカミンの形成

30

【0633】

3-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白いゴム状の固形物が得られた(93%)。M⁻(ESI) : 486.4 ; M⁺(ESI) : 488。HPLC, Rt : 5.99分 (純度99.8%)。

【実施例47】

【0634】

3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸

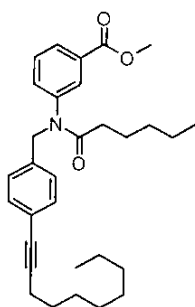
【0635】

ステップa) 3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸メチルの形成

40

【0636】

【化138】



10

【0637】

3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)アミノ]安息香酸メチルヒドロクロリドと塩化ヘキサノイルを用いて手続きGに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(74%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.98 (d, J=7.6Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.38 (m, 1H)、7.30 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.08 (m, 3H)、4.88 (s, 2H)、3.93 (s, 3H)、2.39 (t, J=7.0Hz, 2H)、2.04 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.60 (m, 4H)、1.44 (m, 2H)、1.35~1.15 (m, 12H)、0.89 (t, J=6.8Hz, 3H)、0.84 (t, J=7.0Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 476.5。HPLC, Rt : 6.17分(純度100%)。

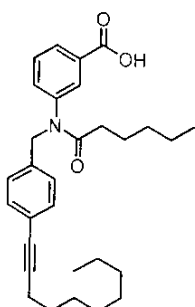
20

【0638】

ステップb) 3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸の形成

【0639】

【化139】



30

【0640】

3-[(4-デス-1-イン-1-イルベンジル)(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸メチルと5NのNaOH水溶液を用いてMeOHの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(89%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.06 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.43 (m, 1H)、7.31 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.12 (m, 3H)、4.91 (s, 2H)、2.39 (t, J=7.0Hz, 2H)、2.07 (m, 2H)、1.60 (m, 4H)、1.44 (m, 2H)、1.35~1.17 (m, 12H)、0.86 (m, 6H)。M⁻(ESI) : 460.6 ; M⁺(ESI) : 462.5。HPLC, Rt : 5.65分(純度99.5%)。

40

【実施例48】

【0641】

4-{{[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル]}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ}メチル}安息香酸

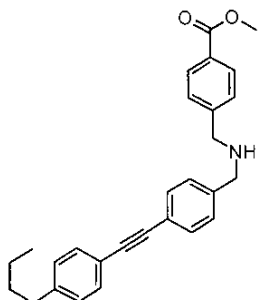
50

【 0 6 4 2 】

ステップa) 4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]安息香酸メチルの形成

【 0 6 4 3 】

【化 1 4 0】



10

【 0 6 4 4 】

4-(アミノメチル)安息香酸メチルヒドロクロリドと4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた(54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.02 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.51 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.44 (m, 4H)、7.33 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.17 (d, J=7.9Hz, 2H)、3.92 (s, 3H)、3.87 (s, 2H)、3.82 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 412.4。HPLC, Rt : 4.28分(純度99.4%)。

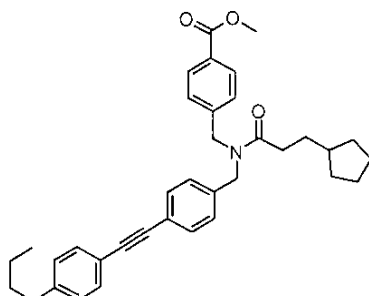
20

【 0 6 4 5 】

ステップb) 4-[[4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル]安息香酸メチルの形成

【 0 6 4 6 】

【化 1 4 1】



30

40

【 0 6 4 7 】

4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]安息香酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(71%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.02 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.97 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.54~7.39 (m, 4H)、7.30~7.06 (m, 6H)、4.61 (d, J=11.3Hz, 2H)、4.48 (d, J=11.7Hz, 2H)、3.91 (m, 3H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.41 (m, 2H)、1.79~1.66 (m, 4H)、1.65~1.43 (m, 7H)、1.40~1.28 (m, 2H)、1.14~1.00 (m, 2H)、0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 536.4。HPLC, Rt : 6.42分(純度99%)。

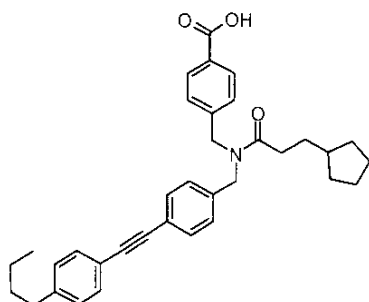
【 0 6 4 8 】

50

ステップc) 4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル } 安息香酸の形成

【 0 6 4 9 】

【 化 1 4 2 】



10

【 0 6 5 0 】

4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]メチル } 安息香酸メチルと1MのNaOHを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い泡が得られた (77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.15 ~ 8.02 (m, 2H)、7.56 ~ 7.40 (m, 4H)、7.33 ~ 7.22 (m, 2H)、7.21 ~ 7.08 (m, 4H)、4.69 ~ 4.58 (m, 2H)、4.54 ~ 4.43 (m, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.49 ~ 2.35 (m, 2H)、1.81 ~ 1.0 (m, 15H)、0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 520.4 ; M⁺(ESI) : 522.3。HPLC, Rt : 5.71分 (純度99.2%)。

20

【 実施例 4 9 】

【 0 6 5 1 】

4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } 安息香酸

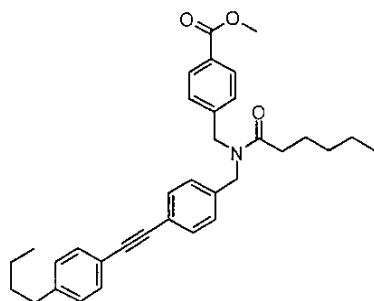
【 0 6 5 2 】

ステップa) 4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } 安息香酸メチルの形成

30

【 0 6 5 3 】

【 化 1 4 3 】



40

【 0 6 5 4 】

4- [({ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)メチル] 安息香酸メチルと塩化ヘキサノイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた (69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.03 (d, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.54 ~ 7.40 (m, 4H)、7.27 ~ 7.09 (m, 6H)、4.62 (m, 2H)、4.46 (m, 2H)、3.92 (m, 3H)、2.62 (t, 2H)

50

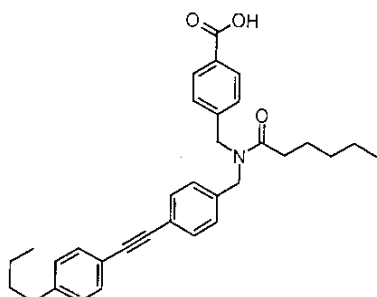
、2.40 (m, 2H)、1.77~1.54 (m, 4H)、1.43~1.23 (m, 6H)、0.96~0.83 (m, 6H)。M⁺(ESI) : 510.4。HPLC, Rt : 6.25分 (純度100%)。

【0655】

ステップb) 4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } 安息香酸の形成

【0656】

【化144】



10

【0657】

4- { [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]メチル } 安息香酸メチルと1MのNaOHを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、茶色の油が得られた (95%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.14~8.01 (m, 2H)、7.56~7.40 (m, 4H)、7.34~7.22 (m, 2H)、7.21~7.07 (m, 4H)、4.69~4.58 (m, 2H)、4.54~4.43 (m, 2H)、2.62 (m, 2H)、2.48~2.33 (m, 2H)、1.80~1.53 (m, 4H)、1.43~1.15 (m, 6H)、0.97~0.78 (m, 6H)。M⁻(ESI) : 494.4 ; M⁺(ESI) : 496.4。HPLC, Rt : 5.54分 (純度98%)。

20

【実施例50】

【0658】

4- [((4-t-ブチルベンゾイル) { 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ) メチル] 安息香酸

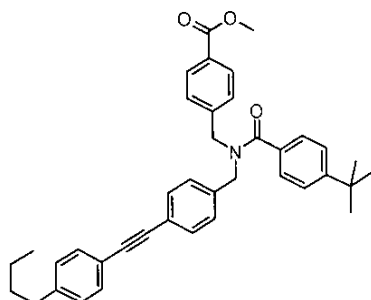
30

【0659】

ステップa) 4- [((4-t-ブチルベンゾイル) { 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ) メチル] 安息香酸メチルの形成

【0660】

【化145】



40

【0661】

4- [({ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ) メチル] 安息香酸メチルと塩

50

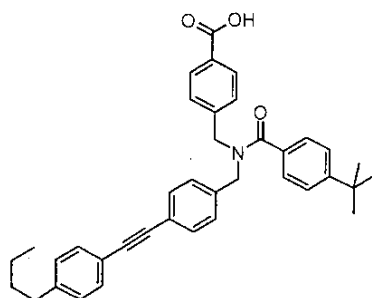
化4-t-ブチルベンゾイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(63%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.02 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.48~7.29 (m, 7H)、7.28~7.07 (m, 5H)、4.80~4.62 (m, 2H)、4.55~4.40 (m, 2H)、3.92 (s, 3H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.66~1.53 (m, 2H)、1.40~1.23 (m, 11H)、0.92 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 572.5。HPLC, Rt : 6.22分(純度99.5%)

【0662】

ステップb) 4-[(4-t-ブチルベンゾイル){4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]安息香酸の形成

【0663】

【化146】



【0664】

4-[(4-t-ブチルベンゾイル){4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)メチル]安息香酸メチルと5MのNaOHを用いてMeOH/THF (=1/1)の存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、茶色の固形物が得られた(95%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.09 (d, 2H, J=7.9Hz)、7.54~7.32 (m, 6H)、7.22~7.09 (m, 4H)、4.79~4.42 (m, 4H)、2.62 (t, 2H, J=7.7Hz)、1.70~1.05 (m, 14H)、0.97~0.75 (m, 6H)。M⁻(ESI) : 556.3; M⁺(ESI) : 558.4。HPLC, Rt : 6.03分(純度98.8%)。

【実施例51】

【0665】

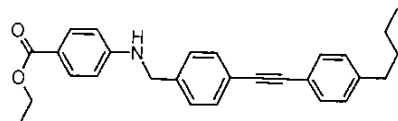
4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ヘキサノイル)アミノ]安息香酸

【0666】

ステップa) 4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)安息香酸エチルの形成

【0667】

【化147】



【0668】

4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと3-アミノ安息香酸エチルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた(48%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.86 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.48 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.3H

10

20

30

40

50

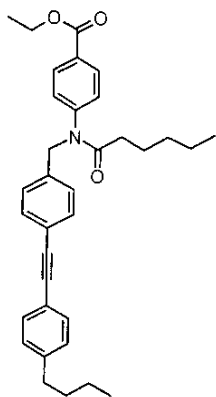
z, 2H)、7.30 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.15 (d, J=7.9Hz, 2H)、6.57 (d, J=9.1Hz, 2H)、4.51 (m, 1H)、4.40 (s, 2H)、4.30 (q, J=7.2Hz, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.66~1.52 (m, 3H)、1.42~1.25 (m, 4H)、0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 410.3 ; M⁺(ESI) : 412.7。HPLC, Rt : 5.96分 (純度98.6%)。

【0669】

ステップb) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (ヘキサノイル)アミノ]安息香酸エチルの形成

【0670】

【化148】



10

20

【0671】

4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)安息香酸エチルと塩化ヘキサノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.00 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、7.03 (d, J=8.7Hz, 2H)、4.89 (s, 2H)、4.37 (q, J=7.2Hz, 2H)、2.60 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.06 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.67~1.55 (m, 4H)、1.43~1.10 (m, 9H)、0.91 (t, J=7.2Hz, 3H)、0.82 (t, J=7.0Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 510.5。HPLC, Rt : 6.14分 (純度98.2%)

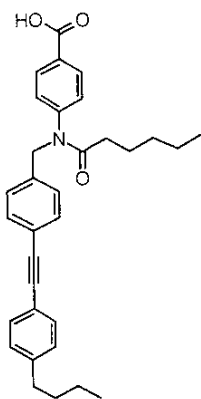
30

【0672】

ステップc) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (ヘキサノイル)アミノ]安息香酸の形成

【0673】

【化 1 4 9】



10

【 0 6 7 4 】

4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)アミノ]安息香酸エチルと5MのNaOHを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(75%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.06 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.42 (s, 2H)、7.40 (s, 2H)、7.16 (s, 2H)、7.13 (s, 2H)、4.91 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.09 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.68~1.52 (m, 5H)、1.42~1.29 (m, 2H)、1.27~1.11 (m, 5H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.82 (t, J=7.1Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 480.5 ; M⁺(ESI) : 482.4。HPLC, Rt : 5.76分(純度99%)。

20

【実施例 5 2】

【 0 6 7 5 】

4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]安息香酸

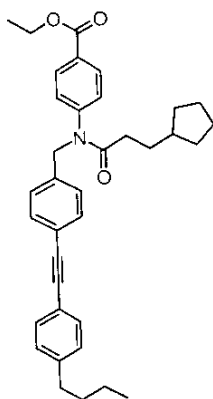
【 0 6 7 6 】

ステップa) 4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]安息香酸エチルの形成

30

【 0 6 7 7 】

【化 1 5 0】



40

【 0 6 7 8 】

4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)アミノ]安息香酸エチルと塩化3-シク

50

ロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた (79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.01 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、7.04 (d, J=8.3Hz, 2H)、4.89 (s, 2H)、4.39 (q, J=6.8Hz, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.09 (m, 2H)、1.80~1.25 (m, 16H)、1.00~0.88 (m, 5H)。M⁺(ESI) : 536.9。HPLC, Rt : 6.58分 (純度98.7%)。

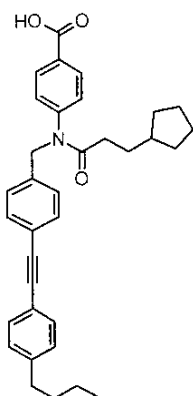
【0679】

ステップb) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]安息香酸の形成

【0680】

【化151】

10



20

【0681】

4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]安息香酸エチルとLiOH·H₂Oを用いてジオキサンの存在下で手続きFに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた (79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.08 (m, 2H)、7.49~7.35 (m, 4H)、7.23~7.02 (m, 6H)、4.91 (brs, 2H)、2.66~2.53 (m, 2H)、2.18~2.05 (m, 2H)、1.70~1.20 (m, 13H)、1.30~0.82 (m, 5H)。M⁻(ESI) : 506.4; M⁺(ESI) : 508.4。HPLC, Rt : 5.67分 (純度98.5%)。

30

【実施例53】

【0682】

8-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

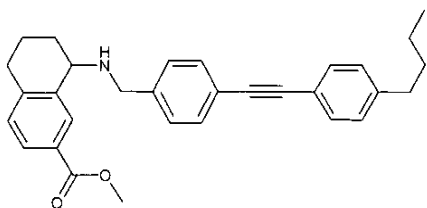
【0683】

ステップa) 8-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの形成

40

【0684】

【化 1 5 2】



10

【 0 6 8 5】

4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルを用いて手続きLに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(95%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.96 (d, J=1.7Hz, 1H)、7.72 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H)、7.29~7.42 (m, 5H)、7.17 (d, J=2.8Hz, 1H)、7.07 (m, 3H)、3.82 (m, 5H)、3.75 (m, 1H)、2.67~2.82 (m, 2H)、2.50 (m, 2H)、1.92 (m, 1H)、1.82 (m, 2H)、1.62 (m, 1H)、1.51 (m, 2H)、1.28 (m, 2H)、0.83 (m, 3H)。M⁺(ESI) : 452.2。HPLC, Rt : 4.37分(純度60.1%)。

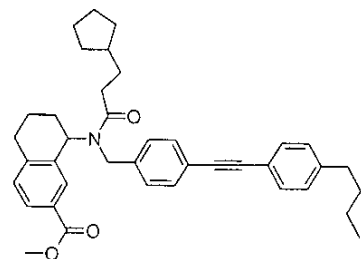
【 0 6 8 6】

ステップb) 8-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチルの形成

20

【 0 6 8 7】

【化 1 5 3】



30

【 0 6 8 8】

8-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(63%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.81 (m, 1H)、7.67 (d, J=7.6Hz, 1H)、7.47 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.35~7.42 (m, 2H)、7.11~7.15 (m, 5H)、6.08 (m, 0.5H)、5.10 (m, 0.5H)、4.84 (d, J=16Hz, 0.5H)、4.49 (d, J=16Hz, 0.5H)、4.10 (m, 1H)、3.87 (s, 3H)、2.77 (m, 2H)、2.60 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.22~2.35 (m, 21H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 576.2。HPLC, Rt : 6.4分(純度98.9%)。

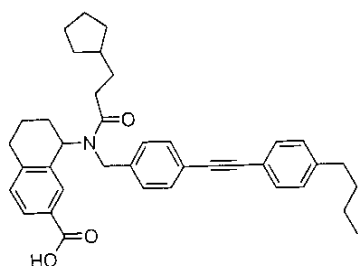
40

【 0 6 8 9】

ステップc) 8-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の形成

【 0 6 9 0】

【化 1 5 4】



10

【 0 6 9 1】

8-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチルとLiOH・H₂Oを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた(94%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.80 (m, 1H)、7.71 (d, J=5.5Hz, 1H)、7.47 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.38 (m, 3H)、7.18 (m, 5H)、5.94 (m, 0.5H)、5.30 (m, 0.5H)、4.80 (m, 1H)、4.63 (d, J=18.3Hz, 0.5H)、4.21 (d, J=18.3Hz, 0.5H)、2.81 (m, 2H)、2.62 (m, 2H)、2.45 (m, 1H)、2.27 (m, 1H)、2.10~1.06 (m, 19H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 560.3 ; M⁺(ESI) : 562.2。HPLC, Rt : 5.97分(純度99.2%)。

20

【 0 6 9 2】

ステップd) 8-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【 0 6 9 3】

8-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(87%)。M⁻(ESI) : 560 ; M⁺(ESI) : 562.3。HPLC, Rt : 5.95分(純度100%)。

30

【実施例 5 4】

【 0 6 9 4】

5-[(4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

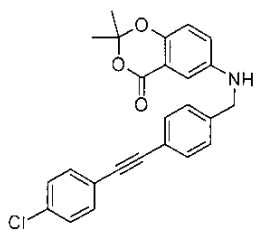
【 0 6 9 5】

ステップa) 6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-4-オンの形成

【 0 6 9 6】

40

【化155】



10

【0697】

4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンズアルデヒド(ヨーロッパ特許第03103780.7号に従って得ることができる中間体)と6-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(62%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.52~7.41 (m, 4H)、7.38~7.28 (m, 4H)、7.16 (d, J=2.7Hz, 1H)、6.87~6.76 (m, 2H)、4.34 (s, 2H)、1.68 (s, 6H)。M⁻(ESI) : 416.1。HPLC, Rt : 5.45分(純度96%)。

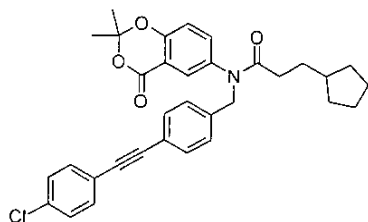
【0698】

ステップb) N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドの形成

20

【0699】

【化156】



30

【0700】

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、白色の泡が得られた(80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.67 (m, 1H)、7.42 (m, 4H)、7.31 (m, 2H)、7.17 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.06 (m, 1H)、6.89 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.86 (s, 2H)、2.06 (m, 2H)、1.73 (s, 6H)、1.66~1.39 (m, 9H)、0.95 (m, 2H)。M⁺(ESI) : 542.1。HPLC, Rt : 5.83分(純度97.3%)。

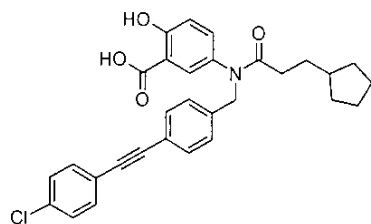
40

【0701】

ステップc) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0702】

【化 1 5 7】



10

【 0 7 0 3】

N-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(95%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : 7.56 (m, 2H)、7.48 (m, 5H)、7.30~7.19 (m, 3H)、6.93 (m, 1H)、4.82 (brs, 2H)、2.08~1.99 (m, 2H)、1.69~1.33 (m, 9H)、0.99~0.82 (m, 3H)。HPLC, Rt : 5.76分(純度88.5%)。

【 0 7 0 4】

ステップd) 5-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕 (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

20

【 0 7 0 5】

5-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕 (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(88%)。M⁻(ESI) : 500.5。HPLC, Rt : 5.41分(純度99.8%)。

【実施例 5 5】

【 0 7 0 6】

5-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕 (4-ヘプチルベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

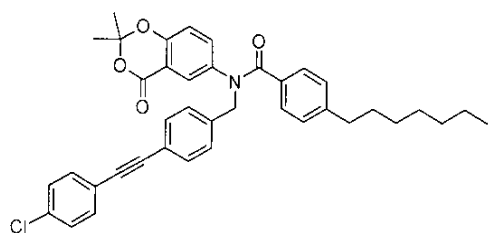
30

【 0 7 0 7】

ステップa) N-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-ヘプチルベンズアミドの形成

【 0 7 0 8】

【化 1 5 8】



40

【 0 7 0 9】

6-(〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベン

50

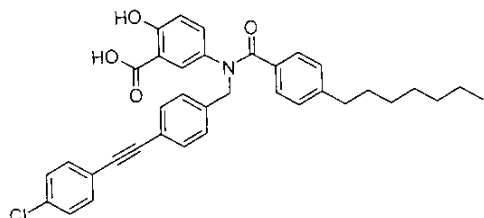
ゾジオキシシン-4-オンと塩化4-ヘプチルベンゾイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(94%)。HPLC, Rt: 6.8分(純度96.4%)。

【0710】

ステップb) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(4-ヘプチルベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0711】

【化159】



10

【0712】

N-{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-6-イル)-4-ヘプチルベンズアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた(67%)。M⁻(ESI): 577.8; M⁺(ESI): 580.1。HPLC, Rt: 5.89分(純度92.3%)。

20

【実施例56】

【0713】

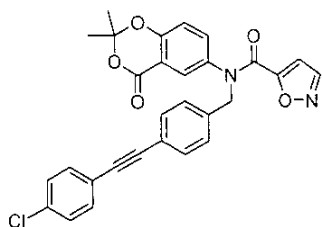
5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【0714】

ステップa) N-{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-6-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミドの形成

【0715】

【化160】



40

【0716】

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-4-オンと塩化イソオキサゾール-5-カルボニルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(72%)。M⁻(ESI): 511.5; M⁺(ESI): 513.1。HPLC, Rt: 5.38分(純度99.1%)。

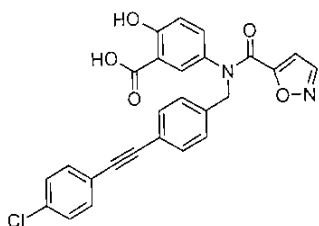
【0717】

ステップb) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0718】

50

【化161】



10

【0719】

N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い固形物が得られた(55%)。M⁻(ESI) : 470.7 ; M⁺(ESI) : 472.6。HPLC, Rt : 4.56分(純度71.3%)。

【実施例57】

【0720】

5- [{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

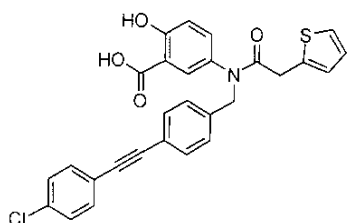
20

【0721】

ステップa) N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-(2-チエニル)アセトアミドの形成

【0722】

【化162】



30

【0723】

6- ({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化2-チエニルアセチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(71%)。M⁺(ESI) : 542.2。HPLC, Rt : 5.71分(純度88.2%)。

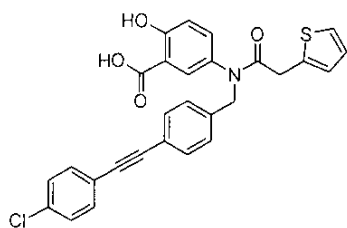
40

【0724】

ステップb) 5- [{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0725】

【化163】



10

【0726】

N-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-(2-チエニル)アセトアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、茶色の固形物が得られた(42%)。M⁻(ESI): 499.7; M⁺(ESI): 502.3。HPLC, Rt: 4.92分(純度88.5%)。

【実施例58】

【0727】

5-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

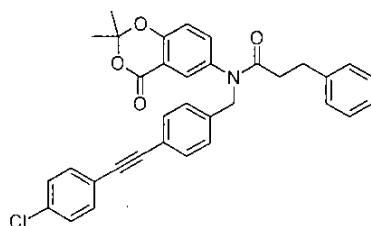
20

【0728】

ステップa) N-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-フェニルプロパンアミドの形成

【0729】

【化164】



30

【0730】

6-(〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-フェニルプロパノイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、油が得られた(77%)。HPLC, Rt: 5.9分(純度97.3%)。

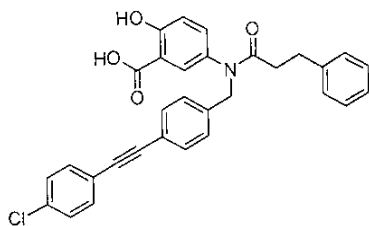
40

【0731】

ステップb) 5-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0732】

【化 1 6 5】



10

【 0 7 3 3】

N- { 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-フェニルプロパンアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(35%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.53 (m, 2H)、7.44 (m, 4H)、7.35 (m, 1H)、7.31~7.20 (m, 3H)、7.11 (m, 4H)、6.89~6.77 (m, 2H)、4.86 (brs, 2H)、2.94 (t, 2H)、2.46 (t, J=7.2Hz, 2H)。M⁻(ESI) : 508.4 ; M⁺(ESI) : 509.9。HPLC, Rt : 5.09分(純度96.9%)。

【 0 7 3 4】

ステップc) 5-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-フェニルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

20

【 0 7 3 5】

5-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-フェニルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(50%)。M⁻(ESI) : 508 ; M⁺(ESI) : 509.9。HPLC, Rt : 5.17分(純度98.2%)。

【実施例 5 9】

【 0 7 3 6】

5-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

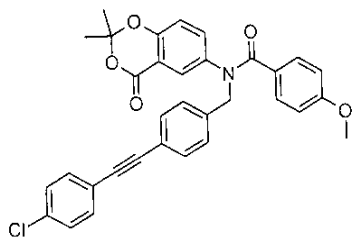
30

【 0 7 3 7】

ステップa) N- { 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-メトキシベンズアミドの形成

【 0 7 3 8】

【化 1 6 6】



40

50

【0739】

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化4-メトキシベンゾイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(91%)。M⁺(ESI) : 552。HPLC, Rt : 5.65分(純度98.5%)。

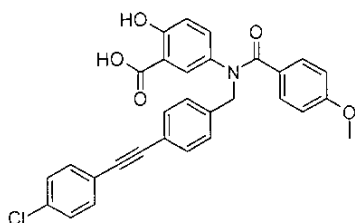
【0740】

ステップb) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0741】

【化167】

10



20

【0742】

N-{{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-メトキシベンズアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(45%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.53~7.42 (m, 5H)、7.41~7.28 (m, 6H)、7.09 (m, 1H)、6.77 (m, 3H)、5.11 (s, 2H)、3.73 (s, 3H)。M⁻(ESI) : 510 ; M⁺(ESI) : 511.9。HPLC, Rt : 4.89分(純度97.6%)。

【0743】

ステップc) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

30

【0744】

5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(47%)。M⁻(ESI) : 509.8 ; M⁺(ESI) : 512.4。HPLC, Rt : 4.94分(純度98.7%)。

【実施例60】

【0745】

5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

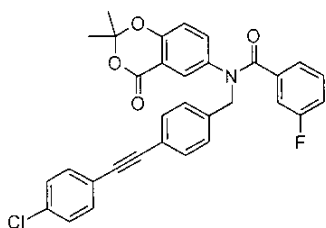
40

【0746】

ステップa) N-{{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-フルオロベンズアミドの形成

【0747】

【化168】



10

【0748】

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-フルオロベンゾイルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(96%)。M⁺(ESI): 540.2。HPLC, Rt: 5.71分(純度97.4%)。

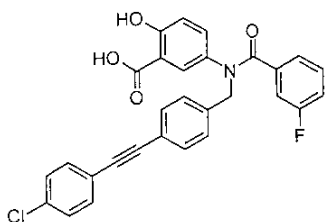
【0749】

ステップb) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

20

【0750】

【化169】



30

【0751】

N-{{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-フルオロベンズアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(56%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.51 (m, 5H)、7.45~7.22 (m, 5H)、7.20~7.02 (m, 4H)、6.79 (d, J=9Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)。M⁻(ESI): 497.9。HPLC, Rt: 4.92分(純度97.9%)。

【0752】

ステップc) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

40

【0753】

5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(37%)。M⁻(ESI): 497.9。HPLC, Rt: 4.93分(純度99.2%)。

【実施例61】

【0754】

5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]

50

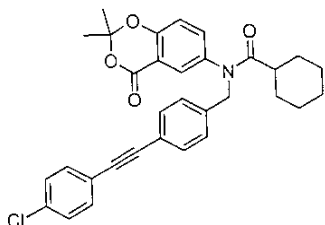
-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0755】

ステップa) N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)シクロヘキサンカルボキサミドの形成

【0756】

【化170】



10

【0757】

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-4-オンと塩化シクロヘキサンカルボニルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(79%)。HPLC, Rt: 6.01分(純度98.2%)。

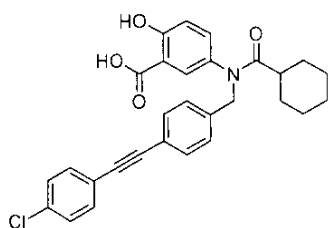
20

【0758】

ステップb) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0759】

【化171】



30

【0760】

N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)シクロヘキサンカルボキサミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(47%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.56 ~ 7.39 (m, 7H)、7.26 ~ 7.16 (m, 3H)、6.97 (d, J=9Hz, 1H)、4.87 (m, 2H)、2.35 ~ 2.20 (m, 1H)、1.79 ~ 0.95 (m, 10H)。M⁻(ESI) : 486 ; M⁺(ESI) : 488.1。HPLC, Rt : 5.16分(純度97.7%)。

40

【0761】

ステップc) 5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0762】

50

5-[{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (36%)。M⁻(ESI) : 486.1 ; M⁺(ESI) : 488.1。HPLC, Rt : 5.25分 (純度98.8%)。

【実施例62】

【0763】

5-(アセチル {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

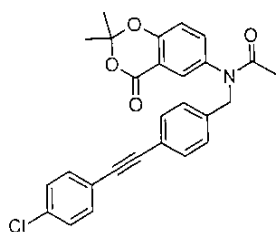
【0764】

ステップa) N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アセトアミドの形成

10

【0765】

【化172】



20

【0766】

6-({4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化アセチルを用いて手続きEに従って表題の化合物を調製すると、油が得られた (95%)。M⁺(ESI) : 460.2。HPLC, Rt : 5.26分 (純度91.8%)。

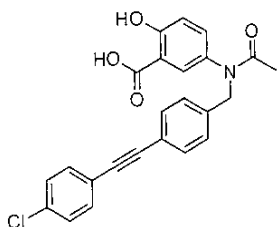
【0767】

ステップb) 5-(アセチル {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

30

【0768】

【化173】



40

【0769】

N- {4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)アセトアミドとNaOHを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた (74%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) : 7.60 (m, 1H)、7.56~7.45 (m, 4H)、7.41 (m, 2H)、7.29~7.19 (m, 3H)、6.96 (d, 1H)、4.92 (brs, 2H)、1.93 (s, 3H)。M⁻(ESI) : 418.1 ; M⁺(ESI) : 420.1。HPLC, Rt : 4.5分 (純度96.6%)

50

)。

【0770】

ステップc) 5-(アセチル{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0771】

5-(アセチル{4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた(52%)。M⁺(ESI): 418。HPLC, Rt: 4.71分(純度99.1%)。

【実施例63】

【0772】

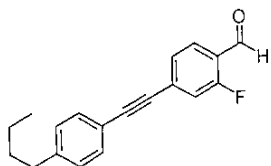
5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0773】

ステップa) 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンズアルデヒドの形成

【0774】

【化174】



【0775】

4-ブromo-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(10.0g、49.3ミリモル)と、1-ブチル-4-エチニル-ベンゼン(8.57g、54.2ミリモル)と、CuI(94mg、0.49ミリモル)と、Et₃N(9.9g)を無水THF(120ml)に溶かした溶液に、PPh₃(258mg、1ミリモル)とPd(OAc)₂(221mg)を添加した。この反応混合物をアルゴン雰囲気下で3時間にわたって加熱した。rtまで冷却した後、塩を濾過して除去し、溶液に木炭とシリカゲルを添加した。溶液を濾過した後、減圧下で濃縮し、残留した油を石油エーテル(100ml)に溶かし、冷凍庫に保管した。固形物を濾過して取り出し、冷たい石油エーテルで洗浄すると、表題の化合物が白色の粉末として得られた(5.53g、40%)。¹H NMR (CDCl₃) 10.33 (s, 1H)、7.82 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.45 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.30 (d, J=10.9Hz, 1H)、7.18 (d, J=8.3Hz, 2H)、2.62 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。HPLC, Rt: 5.26分(純度99.4%)。

【0776】

ステップb) 6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-4-オンの形成

【0777】

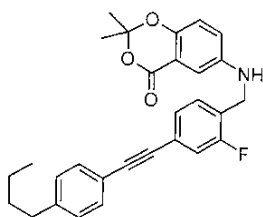
10

20

30

40

【化175】



10

【0778】

4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンズアルデヒドと6-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(66%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.41 (t, J=7.9Hz, 2H)、7.38~7.12 (m, 6H)、6.90~6.76 (m, 2H)、4.39 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.68 (s, 6H)、1.65~1.52 (m, 2H)、1.41~1.17 (m, 2H)、0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 456.1。HPLC, Rt : 5.66分(純度97.9%)。

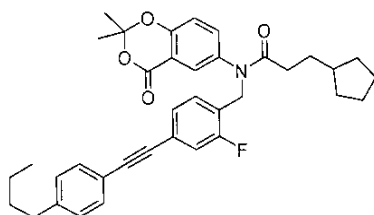
【0779】

ステップc) N-{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル}-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドの形成

20

【0780】

【化176】



30

【0781】

6-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロパノイルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(73%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.69 (m, 1H)、7.43~7.30 (m, 3H)、7.28~7.20 (m, 1H)、7.19~7.03 (m, 4H)、6.92 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.06 (m, 2H)、1.73 (s, 6H)、1.70~1.26 (m, 13H)、1.00~0.85 (m, 5H)。M⁺(ESI) : 582。HPLC, Rt : 6.63分(純度100%)。

40

【0782】

ステップd) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-2-フルオロベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0783】

を用いて手続きLに従って表題の化合物を調製すると、茶色の油が得られた(76%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 8.03 (d, J=1.8Hz, 1H)、7.78 (dd, J=7.9, 1.9Hz, 1H)、7.37~7.51 (m, 6H)、7.13 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.02 (m, 2H)、3.71~3.95 (m, 7H)、2.84 (m, 2H)、1.67 (m, 1H)、2.07 (m, 2H)、1.52 (m, 1H)。M⁺(ESI) : 414.2。HPLC, Rt : 3.67分(純度72.4%)。

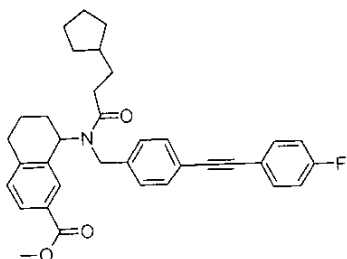
【0791】

ステップb) 8-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチルの形成

【0792】

【化179】

10



20

【0793】

8-({4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 1.06 (m, 2H)、1.41~2.10 (m, 11H)、2.27~2.60 (m, 2H)、2.77 (m, 2H)、3.87 (s, 3.4H)、4.07 (d, J=17.9Hz, 0.6H)、4.52 (d, J=18.5Hz, 0.6H)、4.86 (d, J=15.6Hz, 0.4H)、5.10 (m, 0.4H)、6.06 (m, 0.6H)、7.00~7.20 (m, 5H)、7.36 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.48 (m, 3H)、7.66 (d, J=10.4Hz, 1H)、7.78 (m, 1H)。HPLC, Rt : 5.83分(純度99.4%)。

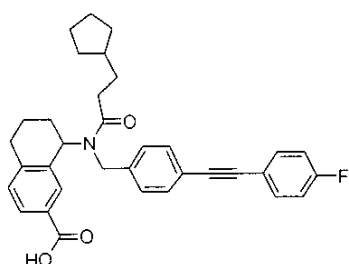
30

【0794】

ステップc) 8-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸の形成

【0795】

【化180】



40

【0796】

8-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチルを用いてLiOHの存在下で

50

手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(87%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) 1.07 (m, 2H)、1.59~2.26 (m, 12H)、2.28 (qt, J=7.6Hz, 1H)、2.48 (m, 1H)、2.61 (m, 1H)、2.83 (m, 2H)、4.21 (d, J=18.5Hz, 0.6H)、4.64 (d, J=18.3Hz, 0.4H)、4.80 (m, 1H)、5.29 (m, 0.4H)、5.95 (m, 0.6H)、7.10 (m, 3H)、7.24 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.38 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.55 (m, 3H)、7.70 (d, J=6.8Hz, 1H)、7.80 (d, J=6.7Hz, 1H)。M⁻(ESI) : 522.0 ; M⁺(ESI) : 524.1。HPLC, Rt : 5.33分(純度100%)。

【0797】

ステップd) 8-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

10

【0798】

8-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸を用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(84.6%)。M⁻(ESI) : 522.1 ; M⁺(ESI) : 524.0。HPLC, Rt : 5.36分(純度98.8%)。

【実施例65】

【0799】

5-[({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ピリジン-3-イル}メチル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

20

【0800】

ステップa) 6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ニコチンアルデヒドの形成

【0801】

【化181】



30

【0802】

6-ブromo-ニコチンアルデヒド(9.3g、50ミリモル)と、Et₃N(15.2g、150ミリモル)と、CuI(190mg、1.0ミリモル)と、PPh₃(1.05g、4.0ミリモル)を脱ガス無水THF(250ml)に溶かした溶液に、Pd(OAc)₂(225mg、1ミリモル)を添加した。この混合物を30分間にわたって70℃に加熱した。次に、1-ブチル-4-エト-1-イニルベンゼン(11.9g、75ミリモル)を脱ガス無水THFに溶かした溶液(1M)を一滴ずつ添加した。この反応混合物を70℃にて15時間にわたって攪拌した。次に、1NのHCl水溶液を添加し、得られた混合物をEt₂Oで抽出した(3×)。1つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、オレンジ色の油が得られた。シリカゲル上のクロマトグラフィ(c-Hex/EtOAc=85/15)によって精製すると、表題の化合物がオレンジ色の油として得られた(34%)。M⁺(ESI) : 264.3。HPLC, Rt : 4.87分(純度96.7%)。

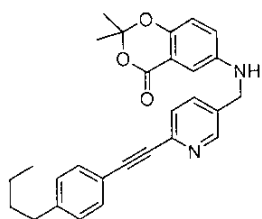
40

【0803】

ステップb) 6-[({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-3-ピリジニル}メチル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【0804】

【化 1 8 2】



10

【 0 8 0 5】

6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ニコチナルデヒドと6-アミノ-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、黄色い粉末が得られた(22%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 8.61 (s, 1H)、7.66 (m, 1H)、7.48 (m, 3H)、7.16 (m, 3H)、6.87~6.76 (m, 2H)、4.36 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.69 (s, 6H)、1.66~1.54 (m, 2H)、1.41~1.28 (m, 2H)、0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 439.1 ; M⁺(ESI) : 441.4。HPLC, Rt : 4.55分(純度85.3%)。

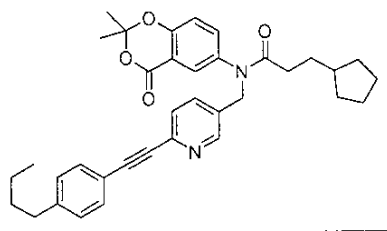
【 0 8 0 6】

ステップc) N-({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-3-ピリジニル}メチル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドの形成

20

【 0 8 0 7】

【化 1 8 3】



30

【 0 8 0 8】

6-[({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-3-ピリジニル}メチル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(73%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.28 (s, 1H)、7.77 (m, 2H)、7.48 (m, 3H)、7.16 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.05 (m, 1H)、6.93 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.05 (m, 2H)、1.74 (s, 6H)、1.68~1.29 (m, 13H)、0.92 (m, 5H)。M⁺(ESI) : 565.3。HPLC, Rt : 5.43分(純度97.6%)。

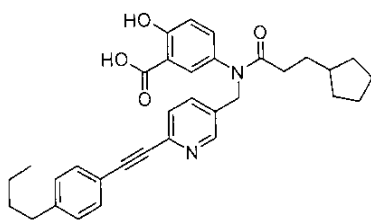
40

【 0 8 0 9】

ステップd) 5-[({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-3-ピリジニル}メチル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【 0 8 1 0】

【化184】



10

【0811】

N-({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-3-ピリジニル}メチル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い泡が得られた(80%)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) 8.37 (m, 1H)、7.76 (m, 1H)、7.60 (m, 2H)、7.52 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.26 (m, 3H)、7.01 (d, J=9.0Hz, 1H)、4.95 (s, 2H)、2.68 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.18 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.73~1.30 (m, 13H)、0.98 (m, 5H)。M⁻(ESI) : 523.3 ; M⁺(ESI) : 525.2。HPLC, Rt : 5.00分(純度98.4%)。

【0812】

20

ステップe) 5-[({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ピリジン-3-イル}メチル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0813】

5-[({6-[(4-ブチルフェニル)エチニル]-3-ピリジニル}メチル)(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた(92%)。M⁻(ESI) : 523.2 ; M⁺(ESI) : 525.2。HPLC, Rt : 5.01分(純度98.7%)。

【実施例66】

【0814】

30

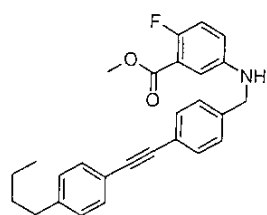
5-[({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ)-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0815】

ステップa) 5-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチルの形成

【0816】

【化185】



40

【0817】

50

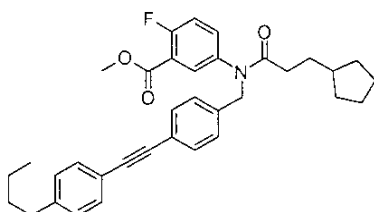
4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(74%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.51 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.45 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.34 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.17 (m, 3H)、6.97 (m, 1H)、6.76 (m, 1H)、4.35 (s, 2H)、3.92 (s, 3H)、2.63 (t, J=7.8Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 414.0。HPLC, Rt : 5.78分(純度98.2%)。

【0818】

ステップb) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルの形成

【0819】

【化186】



10

20

【0820】

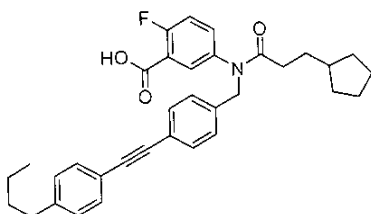
5-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(99%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.65 (dd, J=6.0, 2.3Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.18~7.00 (m, 6H)、4.88 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.06 (t, J=6.8Hz, 2H)、1.66~1.30 (m, 13H)、0.96 (m, 2H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 540.1。HPLC, Rt : 6.09分(純度99.0%)。

【0821】

ステップc) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸の形成

【0822】

【化187】



30

40

【0823】

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.55 (dd, J=6.4, 2.3Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.15 (m, 6H)、4.90 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.8Hz, 2H)、2.08 (t, J=6.8Hz, 2H)、1.65~1.30 (m, 13H)、0.96 (m, 2H)、0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 523.9 ; M⁺(ESI) : 526.3。HPLC, Rt : 5.69分(純度99.9%)。

50

【 0 8 2 4 】

ステップd) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩) の形成

【 0 8 2 5 】

5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (97%)。M⁻(ESI) : 524.3。HPLC, Rt : 5.63分 (純度99.8%)。

【実施例 6 7】

【 0 8 2 6 】

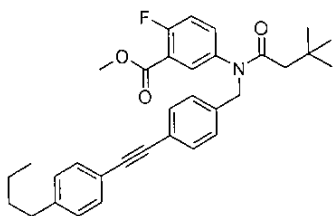
5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【 0 8 2 7 】

ステップa) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルの形成

【 0 8 2 8 】

【化 1 8 8】



【 0 8 2 9 】

5-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチルと塩化t-ブチルアセチルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた (97%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.61 (dd, J=6.0, 1.9Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.16 (m, 4H)、7.08 (m, 1H)、6.99 (m, 1H)、4.88 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)、2.63 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.00 (s, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、0.99 (s, 9H)、0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 514.0。HPLC, Rt : 5.92分 (純度100%)。

【 0 8 3 0 】

ステップb) 5-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸の形成

【 0 8 3 1 】

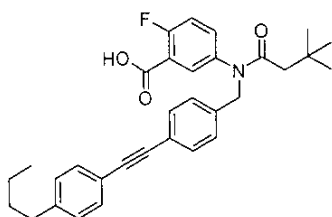
10

20

30

40

【化189】



10

【0832】

5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.71 (d, J=4.9Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.17~7.06 (m, 6H)、4.90 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.02 (s, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、1.00 (s, 9H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。M⁻(ESI): 498.1。HPLC, Rt: 5.47分(純度100%)。

【0833】

ステップc) 5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

20

【0834】

5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(90%)。M⁻(ESI): 498.0; M⁺(ESI): 500.4。HPLC, Rt: 5.48分(純度99.3%)。

【実施例68】

【0835】

5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

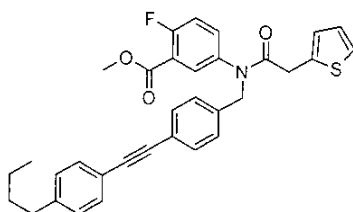
30

【0836】

ステップa) 5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕(2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルの形成

【0837】

【化190】



40

【0838】

5-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルと塩化2-チオフェンアセチルを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、ピン

50

ク色の油が得られた (92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.61 (dd, J=6.2, 2.5Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.17 (m, 5H)、7.07 (m, 1H)、6.97~6.88 (m, 2H)、6.70 (d, J=3.0Hz, 1H)、4.90 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、2.63 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 540.1。HPLC, Rt : 5.72分 (純度99.2%)。

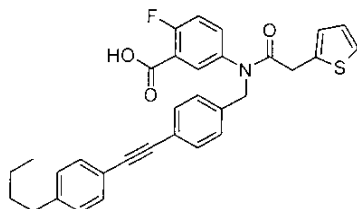
【0839】

ステップb) 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸の形成

【0840】

【化191】

10



20

【0841】

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた (79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.72 (dd, J=5.8, 2.1Hz, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.16 (m, 5H)、7.10 (m, 1H)、7.01 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、6.71 (m, 1H)、4.92 (s, 2H)、3.69 (s, 2H)、2.62 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)、0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 523.8。HPLC, Rt : 5.27分 (純度99.5%)。

【0842】

ステップc) 5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩) の形成

30

【0843】

5-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (2-チエニルアセチル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた (84%)。M⁻(ESI) : 523.9 ; M⁺(ESI) : 526.3。HPLC, Rt : 5.24分 (純度99.7%)。

【実施例69】

【0844】

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

40

【0845】

ステップa) N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドの形成

【0846】

-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(94%)。M⁻(ESI) : 496.0 ; M⁺(ESI) : 498.2。HPLC, Rt : 5.56分(純度98.6%)。

【実施例70】

【0853】

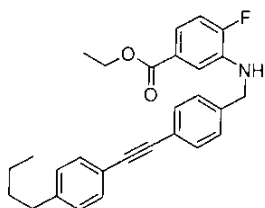
3-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-4-フルオロ安息香酸

【0854】

ステップa) 3-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-4-フルオロ安息香酸エチルの形成

【0855】

【化194】



10

20

【0856】

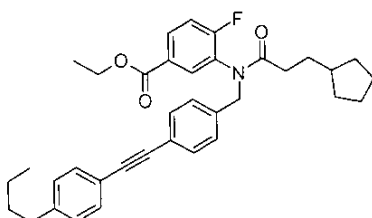
4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと3-アミノ-4-フルオロ安息香酸エチルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(61%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.49 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.42 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.35 (m, 4H)、7.14 (d, J=7.9Hz, 2H)、7.00 (dd, J=11.0, 8.7Hz, 1H)、4.41 (brs, 2H)、4.30 (q, J=7.2Hz, 2H)、2.60 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.69~1.53 (m, 4H)、1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)、0.91 (t, J=7.4Hz, 3H)。HPLC, Rt : 5.87分(純度94.3%)。

【0857】

ステップb) 3-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-4-フルオロ安息香酸エチルの形成

【0858】

【化195】



40

【0859】

3-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-4-フルオロ安息香酸エチルと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いてDMAPの存在下で手続きBに従って表題の化合物を調製すると、無色の油が得られた(15%)。M⁺(ESI) : 553.9。HPLC, Rt : 6.39分(純度93.6%)。

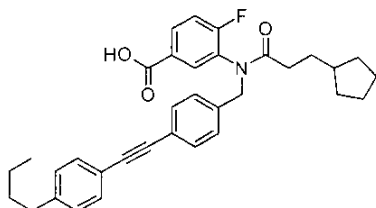
50

【 0 8 6 0 】

ステップc) 3- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-4-フルオロ安息香酸の形成

【 0 8 6 1 】

【 化 1 9 6 】



10

【 0 8 6 2 】

3- [{ 4- [(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-4-フルオロ安息香酸エチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた (67%)。M⁻(ESI) : 524.0。HPLC, Rt : 5.75分 (純度94.8%)。

【 実施例 7 1 】

【 0 8 6 3 】

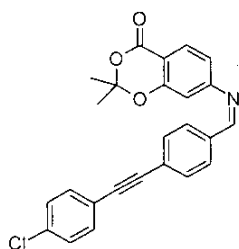
4- [{ 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【 0 8 6 4 】

ステップa) 7- [(E)- { 4- [(4-クロロフェニル)エチニル]フェニル } メチリデン)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【 0 8 6 5 】

【 化 1 9 7 】



30

40

【 0 8 6 6 】

4- [(4-クロロフェニル)エチニル]ベンズアルデヒド (1.31g、5.43ミリモル) と7-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン (1.00g、5.18ミリモル) をトルエン (20ml) に溶かした溶液を還流させ、水を共沸除去しながら18時間にわたって加熱した。次にこの反応混合物をrtに冷却し、MeOH (20ml) を添加した。沈殿物を濾過して取り出し、MeOHで洗浄し、減圧下で乾燥させると、表題の化合物が黄色い粉末として1.95g得られた (91%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 8.42 (s, 1H)、7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.91 (d, J=8.2Hz, 2H)、7.65 (d, J=8.2Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.37 (d, J=8.7Hz, 2H)、6.91 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H)、6.74 (d, J=1.9Hz, 1H)、1.77 (s, 6H)。

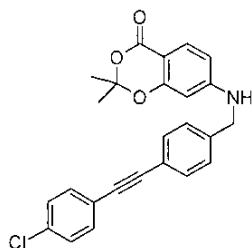
【 0 8 6 7 】

50

ステップb) 7-({ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【 0 8 6 8 】

【 化 1 9 8 】



10

【 0 8 6 9 】

7-(((E)-{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]フェニル } メチリデン)アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オン (1.65g、3.97ミリモル) と、トリアセトキシホウ水素ナトリウム (2.52g、11.9ミリモル) と、酢酸 (0.34ml、5.95ミリモル) の混合物を含む無水DCE (100ml) を3時間にわたって50 に加熱した。次にこの反応混合物をH₂O (100ml) と飽和NaHCO₃水溶液 (100ml) で希釈し、DCM (3 × 200ml) で抽出した。1つにまとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。ペントンを添加して沈澱させて濾過すると、表題の化合物が淡黄色の粉末として1.30g得られた (77%)。M⁻(ESI) : 415.9。HPLC, Rt : 5.05分 (純度98.0%)。

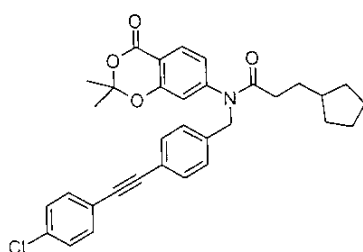
20

【 0 8 7 0 】

ステップc) N- { 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドの形成

【 0 8 7 1 】

【 化 1 9 9 】



30

【 0 8 7 2 】

7-({ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いて手続きMに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (69%)。M⁺(ESI) : 542.0。HPLC, Rt : 6.14分 (純度99.8%)。

【 0 8 7 3 】

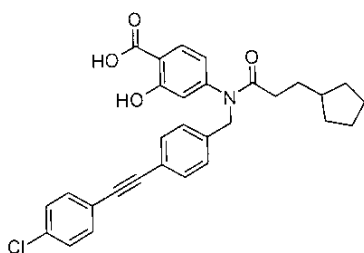
ステップd) 4-[{ 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]ベンジル } (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【 0 8 7 4 】

40

50

【化200】



10

【0875】

N-〔4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル〕-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(93%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 10.65 (s, 1H)、7.89 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.45 (m, 4H)、7.33 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.20 (d, J=7.9Hz, 2H)、6.72 (s, 1H)、6.58 (d, J=8.3Hz, 1H)、4.93 (s, 2H)、2.22 (t, J=6.8Hz, 2H)、1.70~1.35 (m, 9H)、1.00 (m, 2H)。M⁻(ESI): 500.5; M⁺(ESI): 502.2。HPLC, Rt: 5.66分(純度99.8%)。

20

【0876】

ステップe) 4-〔{4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ〕-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0877】

4-〔{4-〔(4-クロロフェニル)エチニル〕ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ〕-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(98%)。M⁻(ESI): 499.9; M⁺(ESI): 502.1。HPLC, Rt: 5.65分(純度99.7%)。

【実施例72】

30

【0878】

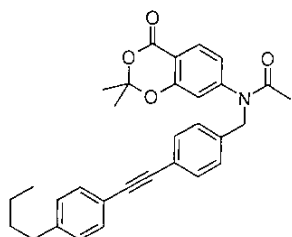
4-(アセチル{4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

【0879】

ステップa) N-〔4-〔(4-ブチルフェニル)エチニル〕ベンジル〕-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)アセトアミドの形成

【0880】

【化201】



40

【0881】

50

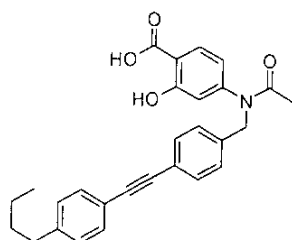
7-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化アセチルを用いて乾燥THFの存在下で手続きBに従い15時間にわたって還流させて表題の化合物を調製すると、油が得られた(77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.93 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.42 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.81 (m, 0.5H)、6.79 (m, 0.5H)、6.62 (m, 1H)、4.90 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.99 (s, 3H)、1.71 (s, 6H)、1.65~1.54 (m, 2H)、1.41~1.27 (m, 2H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 481.9。HPLC, Rt : 5.72分(純度99.4%)。

【0882】

ステップb) 4-(アセチル {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0883】

【化202】



10

20

【0884】

N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)アセトアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の固形物が得られた(68%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 7.76 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.45 (m, 4H)、7.25 (m, 4H)、6.89 (m, 1H)、6.82 (m, 0.5H)、6.79 (m, 0.5H)、4.93 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.96 (s, 3H)、1.54 (m, 2H)、1.27 (m, 2H)、0.89 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 440.3。HPLC, Rt : 5.25分(純度98.5%)。

30

【0885】

ステップc) 4-(アセチル {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミンの形成

【0886】

4-(アセチル {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(97%)。M⁻(ESI) : 440.7 ; M⁺(ESI) : 441.8。HPLC, Rt : 5.26分(純度98.1%)。

【実施例73】

【0887】

4- [{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (シクロヘキシルカルボニル)アミノ] -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

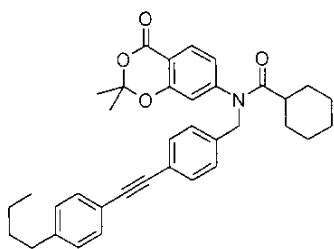
40

【0888】

ステップa) N- {4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)シクロヘキサンカルボキサミドの形成

【0889】

【化203】



10

【0890】

7-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化シクロヘキサニルカルボニルを用いて手続きMに従って表題の化合物を調製すると、オレンジ色の油が得られた(52%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.92 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.77 (m, 0.5H)、6.75 (m, 0.5H)、6.57 (m, 1H)、4.87 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.2 (m, 1H)、1.71 (s, 6H)、1.69~1.52 (m, 8H)、1.39~0.97 (m, 6H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁺(ESI): 550.1。HPLC, Rt: 6.35分(純度97.5%)。

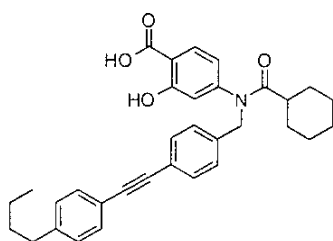
20

【0891】

ステップb) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0892】

【化204】



30

【0893】

N-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)シクロヘキサニルカルボキサミドを用いてTHFの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、茶色の粉末が得られた(78%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 10.64 (s, 1H)、7.85 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.68 (m, 1H)、6.52 (d, J=8.7Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.1Hz, 2H)、2.25 (m, 1H)、1.80~1.50 (m, 8H)、1.41~0.95 (m, 6H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI): 507.9; M⁺(ESI): 510.0。HPLC, Rt: 5.92分(純度100%)。

40

【0894】

ステップc) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0895】

4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物

50

を調製すると、白色の粉末が得られた (95%)。M⁻(ESI) : 508.8 ; M⁺(ESI) : 510.2。HPLC , Rt : 5.90分 (純度100%)。

【実施例74】

【0896】

4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン

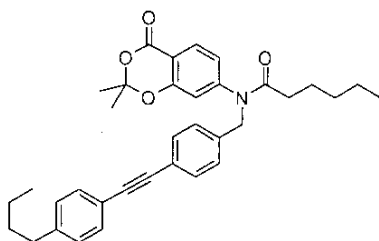
【0897】

ステップa) N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)ヘキサナムドの形成

【0898】

【化205】

10



20

【0899】

7-({ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化ヘキサノイルを用いて手続きMに従って表題の化合物を調製すると、オレンジ色の油が得られた (69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.92 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.78 (d, J=8.3Hz, 1H)、6.59 (s, 1H)、4.89 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.14 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.71 (s, 6H)、1.66~1.51 (m, 4H)、1.43~1.12 (m, 8H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.84 (t, J=6.7Hz, 3H)。M⁺(ESI) : 538.2。HPLC, Rt : 6.34分 (純度99.4%)。

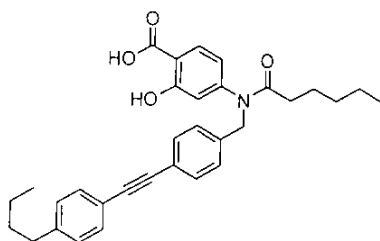
30

【0900】

ステップb) 4-[{ 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } (ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0901】

【化206】



40

【0902】

N- { 4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル } -N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)ヘキサナムドを用いてTHFの存在下で手続きCに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた (81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 10.6

50

2 (s, 1H)、7.86 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.15 (m, 4H)、6.69 (m, 1H)、6.55 (m, 0.5H)、6.53 (m, 0.5H)、4.90 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.17 (t, J=7.6 Hz, 2H)、1.68 ~ 1.52 (m, 4H)、1.40 ~ 1.28 (m, 6H)、1.27 ~ 1.13 (m, 4H)、0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.91 (t, J=6.8Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 496.7 ; M⁺(ESI) : 498.1。HPLC, Rt : 5.9 2分 (純度97.5%)。

【0903】

ステップc) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0904】

4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(ヘキサノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(95%)。M⁻(ESI) : 496.6 ; M⁺(ESI) : 498.1。HPLC, Rt : 5.91分(純度99.8%)。

【実施例75】

【0905】

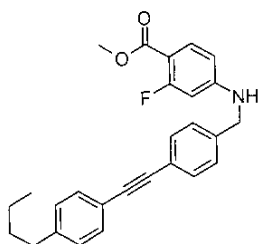
4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0906】

ステップa) 4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチルの形成

【0907】

【化207】



【0908】

4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドと4-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチルを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(63%)。M⁻(ESI) : 414.1 ; M⁺(ESI) : 416.9。HPLC, Rt : 5.58分(純度96.9%)。

【0909】

ステップb) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルの形成

【0910】

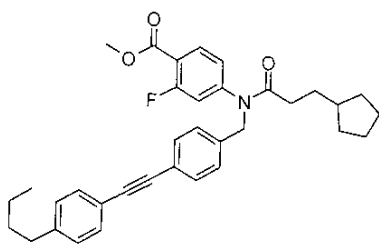
10

20

30

40

【化208】



10

【0911】

4-({4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチルと塩化3-シクロペンチルプロピオンを用いて手続きBに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた(54%)。M⁺(ESI): 540.1。HPLC, Rt: 6.35分(純度98.2%)。

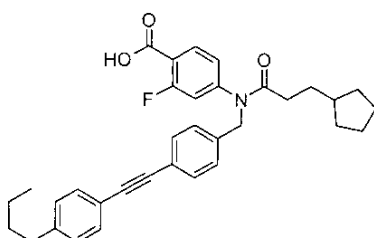
【0912】

ステップc) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸の形成

20

【0913】

【化209】



30

【0914】

4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチルを用いて手続きFに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(63%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 7.71 (m, 1H)、7.43 (m, 4H)、7.23 (m, 5H)、7.04 (d, J=7.9Hz, 1H)、4.91 (s, 2H)、2.59 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.17 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.65~1.20 (m, 13H)、0.92 (m, 2H)、0.88 (t, J=7.3Hz, 3H)。HPLC, Rt: 5.85分(純度94.3%)。

【0915】

40

ステップd) 4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0916】

4-[{4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(81%)。M⁻(ESI): 524.4; M⁺(ESI): 526.6。HPLC, Rt: 5.94分(純度97.1%)。

【実施例76】

【0917】

50

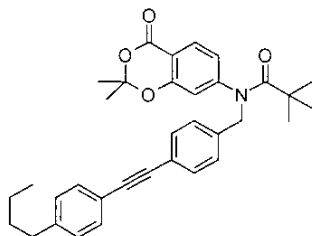
4- [{ 4- [(4- ブチルフェニル) エチニル] ベンジル } (2, 2- ジメチルプロパノイル) アミノ] - 2- ヒドロキシ安息香酸, N- メチル- D- グルカミン (すなわち 1- デオキシ- 1- (メチルアミノ) グルシトール塩)

【 0 9 1 8 】

ステップ a) N- { 4- [(4- ブチルフェニル) エチニル] ベンジル } - N- 2, 2- (2, 2- ジメチル- 4- オキソ- 4H- 1, 3- ベンゾジオキシン- 7- イル) - 2, 2- ジメチルプロパンアミドの形成

【 0 9 1 9 】

【 化 2 1 0 】



10

【 0 9 2 0 】

7- ({ 4- [(4- ブチルフェニル) エチニル] ベンジル } アミノ) - 2, 2- ジメチル- 4H- 1, 3- ベンゾジオキシン- 4- オンと塩化 2, 2'- ジメチルプロピオニルを用いて手続き M に従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の油が得られた (53%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.81 (m, 0.5H)、6.78 (m, 0.5H)、6.56 (m, 1H)、4.83 (s, 2H)、2.61 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.71 (s, 6H)、1.56 (m, 2H)、1.35 (m, 2H)、1.08 (s, 9H)、0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。HPLC, Rt : 6.21分 (純度 98.0%)。

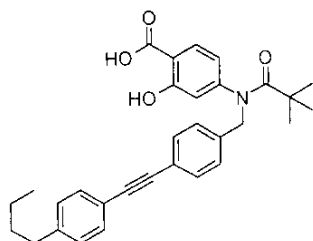
20

【 0 9 2 1 】

ステップ b) 4- [{ 4- [(4- ブチルフェニル) エチニル] ベンジル } (2, 2- ジメチルプロパノイル) アミノ] - 2- ヒドロキシ安息香酸の形成

【 0 9 2 2 】

【 化 2 1 1 】



30

【 0 9 2 3 】

N- { 4- [(4- ブチルフェニル) エチニル] ベンジル } - N- 2, 2- (2, 2- ジメチル- 4- オキソ- 4H- 1, 3- ベンゾジオキシン- 7- イル) - 2, 2- ジメチルプロパンアミドを用いて手続き C に従って表題の化合物を調製すると、白色の固形物が得られた (84%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 10.54 (s, 1H)、7.83 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.14 (m, 4H)、6.71 (m, 1H)、6.57 (m, 0.5H)、6.55 (m, 0.5H)、4.84 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.38 (m, 2H)、1.10 (s, 9H)、0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 482.3 ; M⁺(ESI) : 484.6。HPLC, Rt : 5.61分 (純度 97.9%)。

40

【 0 9 2 4 】

ステップ c) 4- [{ 4- [(4- ブチルフェニル) エチニル] ベンジル } (2, 2- ジメチルプロパノイル) アミノ] - 2- ヒドロキシ安息香酸, N- メチル- D- グルカミン (すなわち 1- デオキシ- 1- (

50

メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0925】

4-[(4-[(4-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(89%)。M⁻(ESI): 482.1; M⁺(ESI): 484.1。HPLC, Rt: 5.69分(純度99.6%)。

【実施例77】

【0926】

4-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

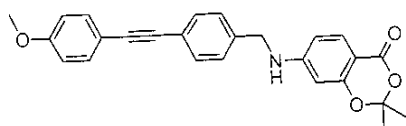
10

【0927】

ステップa) 7-({4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【0928】

【化212】



20

【0929】

4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンズアルデヒド(ヨーロッパ特許第03103780.7号に従って得ることができる中間体)と7-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、茶色の粉末が得られた(%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.70 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.48 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.9Hz, 2H)、7.28 (d, J=8.1Hz, 2H)、6.86 (d, J=8.9Hz, 2H)、6.30 (m, 1H)、6.01 (s, 1H)、4.37 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)、1.67 (s, 6H)。M⁺(ESI): 414.1; M⁻(ESI): 412.1。HPLC, Rt: 4.90分(純度92.8%)。

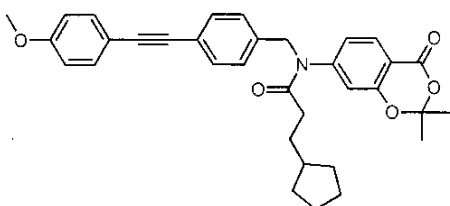
30

【0930】

ステップb) 3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-N-({4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}プロパンアミド)の形成

【0931】

【化213】



40

【0932】

7-({4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いて手続きBに従って表

50

題の化合物を調製すると、ベージュ色の固形物が得られた(63%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.91 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.41 (m, 4H)、7.12 (d, J=8.1Hz, 2H)、6.85 (d, J=8.5Hz, 2H)、6.76 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.59 (s, 1H)、4.87 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、2.15 (t, J=6.9Hz, 2H)、1.70 (s, 6H)、1.40~1.61 (m, 9H)、0.95 (m, 2H)。HPLC, Rt : 5.78分(純度99.3%)。

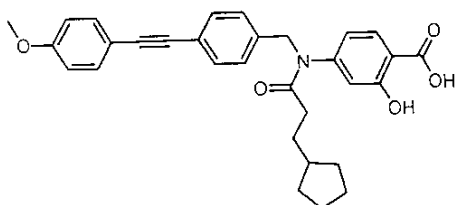
【0933】

ステップc) 4-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0934】

【化214】

10



20

【0935】

3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-N-{4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の固形物が得られた(77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.43 (t, J=9.0Hz, 4H)、7.40 (d, J=8.3Hz, 2H)、7.14 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.68 (d, J=1.9Hz, 1H)、6.53 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H)、4.88 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)、2.17 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.40~1.62 (m, 9H)、0.97 (m, 2H)。M⁺(ESI) : 498.2 ; M⁻(ESI) : 496.03。HPLC, Rt : 5.3分(純度99.1%)。

【0936】

ステップd) 4-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【0937】

4-((3-シクロペンチルプロパノイル){4-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(96%)。M⁺(ESI) : 498.1 ; M⁻(ESI) : 496.1。HPLC, Rt : 5.3分(純度100%)。C₃₁H₃₁NO₅ · C₇H₁₇NO₅ · H₂Oの計算による分析値 : C64.21% ; H7.09% ; N3.94%。実際の値 : C64.57% ; H6.83% ; N3.87%。

【実施例78】

【0938】

4-[(4-[(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル){3-シクロペンチルプロパノイル}アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

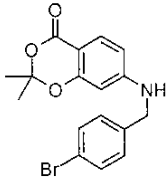
【0939】

ステップa) 7-[(4-プロモベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンの形成

【0940】

40

【化 2 1 5】



10

【 0 9 4 1】

7-アミノ-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと4-プロモベンズアルデヒドを用いて手続きAに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(76%)。M⁻(ESI) : 360.0 ; M⁺(ESI) : 362.0。HPLC, Rt : 4.42分(純度95.3%)。

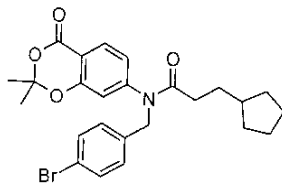
【 0 9 4 2】

ステップb) N-(4-プロモベンジル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドの形成

【 0 9 4 3】

【化 2 1 6】

20



30

【 0 9 4 4】

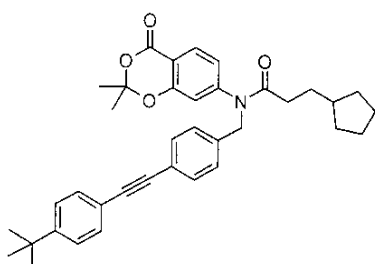
7-[(4-プロモベンジル)アミノ]-2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-4-オンと塩化3-シクロペンチルプロピオニルを用いて手続きMに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(86%)。M⁺(ESI) : 488.0。HPLC, Rt : 5.41分(純度99.9%)。

【 0 9 4 5】

ステップc) N-{4-[(4-tert-butylフェニル)エチニル]ベンジル}-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドの形成

【 0 9 4 6】

【化 2 1 7】



10

【 0 9 4 7】

N-(4-プロモベンジル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドと4-(t-ブチル)-フェニルアセチレンを用いて手続きNに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(65%)。M⁺(ESI) : 564.2。HPLC, Rt : 6.39分(純度98.9%)。

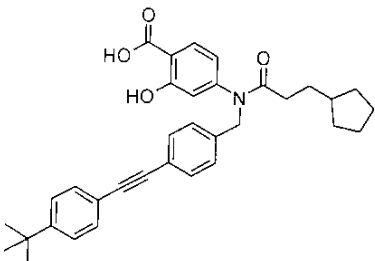
【 0 9 4 8】

ステップd) 4-[{4-[(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

20

【 0 9 4 9】

【化 2 1 8】



30

【 0 9 5 0】

N-{4-[(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル}-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、淡黄色の粉末が得られた(66%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 10.67 (s, 1H)、7.89 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.45 (m, 4H)、7.37 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.19 (d, J=8.3Hz, 2H)、6.73 (d, J=1.9Hz, 1H)、6.57 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H)、4.93 (s, 2H)、2.22 (t, J=7.4Hz, 2H)、1.70~1.40 (m, 9H)、1.33 (s, 9H)、1.00 (m, 2H)。M⁻(ESI) : 522.2 ; M⁺(ESI) : 524.2。HPLC, Rt : 5.99分(純度99.1%)。

40

【 0 9 5 1】

ステップe) 4-[{4-[(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【 0 9 5 2】

4-[{4-[(4-t-ブチルフェニル)エチニル]ベンジル} (3-シクロペンチルプロパノイル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた(89%)。M⁻(ESI) : 522.1 ; M⁺(ESI) : 524.2

50

。HPLC, Rt : 5.94分 (純度97.7%)。

【実施例 79】

【0953】

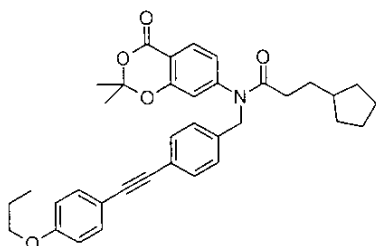
4-((3-シクロペンチルプロパノイル) {4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

【0954】

ステップa) 3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-N-{4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル} プロパンアミドの形成

【0955】

【化219】



10

20

【0956】

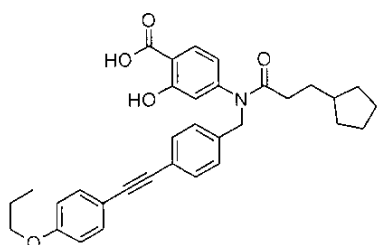
N-(4-プロモベンジル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドと4-(プロポキシ)-フェニルアセチレンを用いて手続きNに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(59%)。M⁺(ESI) : 566.2。HPLC, Rt : 6.17分 (純度97.7%)。

【0957】

ステップb) 4-((3-シクロペンチルプロパノイル) {4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0958】

【化220】



30

40

【0959】

3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-N-{4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル} プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(60%)。¹H NMR (CDC13, 300MHz) 10.66 (s, 1H)、7.89 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.18 (d, J=7.9Hz, 2H)、6.87 (d, J=8.7Hz, 2H)、6.72 (d, J=1.9Hz, 1H)、6.57 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H)、4.92 (s, 2H)、3.94 (t, J=6.6Hz, 2H)、2.22 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.83 (m, 2H)、1.70~1

50

.40 (m, 9H)、1.05 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.02 (m, 2H)。M⁻(ESI) : 524.6 ; M⁺(ESI) : 526.2 。HPLC, Rt : 5.71分 (純度99.1%)。

【0960】

ステップc) 4-((3-シクロペンチルプロパノイル) {4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩) の形成

【0961】

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) {4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた (84%)。M⁻(ESI) : 524.0 ; M⁺(ESI) : 526.0。HPLC, Rt : 5.74分 (純度98.0%)。

10

【実施例80】

【0962】

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) {4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン (すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

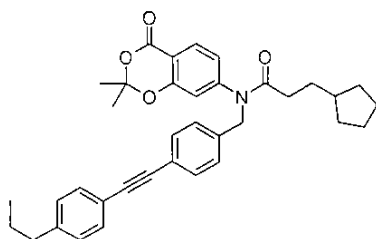
【0963】

ステップa) N- {4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル} -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドの形成

【0964】

【化221】

20



30

【0965】

N-(4-プロモベンジル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドと4-プロピルフェニルアセチレンを用いて手続きNに従って表題の化合物を調製すると、白色の粉末が得られた (40%)。M⁺(ESI) : 550.1。HPLC, Rt : 6.33分 (純度100%)。

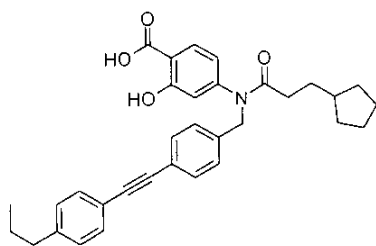
【0966】

ステップb) 4-((3-シクロペンチルプロパノイル) {4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル} アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0967】

40

【化 2 2 2】



10

【 0 9 6 8】

N- { 4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル } -3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(91%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 10.65 (s, 1H)、7.89 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.17 (m, 4H)、6.72 (d, J=1.9Hz, 1H)、6.57 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H)、4.92 (s, 2H)、2.60 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.22 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.75~1.40 (m, 11H)、1.00 (m, 2H)、0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)。M⁻(ESI) : 508.1 ; M⁺(ESI) : 510.0。HPLC, Rt : 5.89分(純度99.8%)。

20

【 0 9 6 9】

ステップc) 4-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

【 0 9 7 0】

4-((3-シクロペンチルプロパノイル) { 4-[(4-プロピルフェニル)エチニル]ベンジル } アミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、淡いベージュ色の粉末が得られた(90%)。M⁻(ESI) : 508.2 ; M⁺(ESI) : 510.2。HPLC, Rt : 5.86分(純度100%)。

【実施例 8 1】

30

【 0 9 7 1】

4-({ (3-シクロペンチルプロパノイル)[4-(5-フェニルペンチ-1-イン-1-イル)ベンジル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)

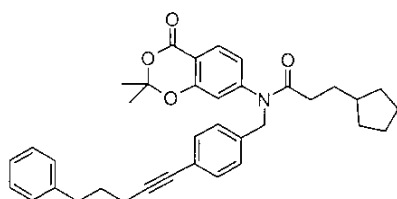
【 0 9 7 2】

ステップa) 3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-N-[4-(5-フェニル-1-ペンチニル)ベンジル]プロパンアミドの形成

【 0 9 7 3】

【化 2 2 3】

40



【 0 9 7 4】

50

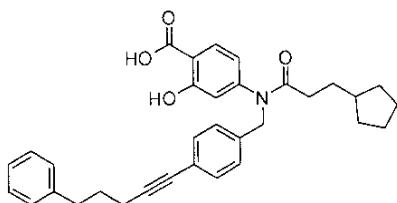
N-(4-プロモベンジル)-3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)プロパンアミドと5-フェニル-1-ペンチンを用いて手続きNに従って表題の化合物を調製すると、黄色い油が得られた(54%)。M⁺(ESI): 550.2。HPLC, Rt: 5.96分(純度94.9%)。

【0975】

ステップb) 4-({ (3-シクロペンチルプロパノイル) [4-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)ベンジル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸の形成

【0976】

【化224】



10

【0977】

3-シクロペンチル-N-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-7-イル)-N-[4-(5-フェニル-1-ペンチニル)ベンジル]プロパンアミドを用いて手続きCに従って表題の化合物を調製すると、黄色い固形物が得られた(76%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H)、7.32~7.13 (m, 9H)、6.81 (d, J=2.3Hz, 1H)、6.73 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、2.70 (t, J=7.7Hz, 2H)、2.38 (t, J=7.0Hz, 2H)、2.18 (t, J=7.3Hz, 2H)、1.81 (m, 2H)、1.65~1.34 (m, 9H)、0.93 (m, 2H)。M⁻(ESI): 508.4; M⁺(ESI): 510.1。HPLC, Rt: 5.57分(純度96.1%)。

20

【0978】

ステップc) 4-({ (3-シクロペンチルプロパノイル) [4-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)ベンジル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸, N-メチル-D-グルカミン(すなわち1-デオキシ-1-(メチルアミノ)グルシトール塩)の形成

30

【0979】

4-({ (3-シクロペンチルプロパノイル) [4-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)ベンジル]アミノ } -2-ヒドロキシ安息香酸とN-メチル-D-グルカミンを用いて手続きDに従って表題の化合物を調製すると、ベージュ色の粉末が得られた(86%)。M⁻(ESI): 508.3; M⁺(ESI): 510.4。HPLC, Rt: 5.57分(純度98.8%)。

【実施例82】

【0980】

医薬製剤の調製

【0981】

製剤1 - 錠剤

40

【0982】

一般式(1)または(1')のアルキニルアリアルカルボキサミドの乾燥粉末を、乾燥ゼラチン結合剤と、重量比を約1:2にして混合する。微量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として添加する。この混合物を、錠剤プレスで240~270mgの錠剤(1錠につき活性ピペラジン-2-カルボキサミド化合物が80~90mg)にする。

【0983】

製剤2 - カプセル

【0984】

一般式(1)または(1')のアルキニルアリアルカルボキサミドの乾燥粉末を、デンプ

50

ン希釈剤と、重量比を約1：1にして混合する。この混合物を、250mgのカプセル（カプセル1つにつき活性ピペラジン-2-カルボキサミド化合物が125mg）にする。

【0985】

製剤3 - 液体

【0986】

一般式(1)または(1')のアルキニルアリアルカルボキサミドと、スクロースと、キサンタンゴムを混合し、U.S. 篩第10番のメッシュを通過させた後、微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウム(11：89)を含むあらかじめ調製しておいた水溶液と混合する。安息香酸ナトリウムと、香料と、着色剤を水で希釈し、攪拌しながら添加する。次に十分な量の水を添加する。

10

【0987】

製剤4 - 錠剤

【0988】

一般式(1)または(1')のアルキニルアリアルカルボキサミドの乾燥粉末を、乾燥ゼラチン結合剤と、重量比を約1：2にして混合する。微量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として添加する。この混合物を、錠剤プレスの中で300～600mgの錠剤（1錠につき活性なアルキニルアリアルカルボキサミド誘導体が150～300mg）にする。

【0989】

製剤5 - 注射液

【0990】

一般式(1)または(1')のアルキニルアリアルカルボキサミドを注射用の殺菌した緩衝化生理食塩水に溶かし、濃度を約5mg/mlにする。

20

【実施例83】

【0991】

生物アッセイ

【0992】

一般式(1)または(1')の化合物に関して以下のアッセイを行なうことができる。

- (1) PTP酵素アッセイ
- (2) db/dbマウスでの生体内アッセイ

【0993】

- (1) PTP酵素アッセイ（試験管内アッセイ）

30

【0994】

テスト化合物のPTP阻害活性を調べるためのアッセイは、当業者には周知である。そのようなアッセイの一例を以下に示す。

【0995】

PTP酵素アッセイの目的は、一般式(1)または(1')のテスト化合物が存在しているときにいろいろなPTP（例えばPTP1B、SHP-1、SHP-2、GLEPP-1、PTP-H1）が阻害される程度を調べることである。阻害の程度は、 IC_{50} の値で表わされる。 IC_{50} は、PTPの基質DiFMUPの濃度を以下のような値にして用いたとき、PTPを50%阻害するのに必要なテスト化合物の濃度を表わす。

40

- PTP1BとPTP-H1に関しては5 μ MのDiFMUP
- SHP-1とSHP-2に関しては20 μ MのDiFMUP
- GLEPP-1に関しては30 μ MのDiFMUP

【0996】

a) PTPのクローニング

【0997】

例えばPTP1Bの触媒ドメインのクローニングと発現は、J. Biol. Chem.、2000年、第275巻(13)、9792～9796ページに記載されているようにして実現することができる。

【0998】

b) 材料と方法

50

【 0 9 9 9 】

DiFMUPアッセイにより、PTPによってDiFMUP (6,8-ジフルオロ-4-メチルウンベリフェリルリン酸塩：PTPの基質) が脱リン酸化されて安定な加水分解生成物 (すなわち6,8-ジフルオロ-7-ヒドロキシクマリン) になる様子を調べることができる。DiFMUPはpKaが比較的小さくてしかも量子収率が大きいいため、酸性活性とアルカリホスファターゼ活性の両方を非常に感度よく測定することができる。

【 1 0 0 0 】

アッセイは、96ウエルのプレートで、酵素としてヒト組み換えPTPを使用し、基質として6,8-ジフルオロ-4-メチルウンベリフェリルリン酸塩 (DiFMUP、モレキュラー・プローブズ社、D-6567) を使用して実施した。テストする化合物を100%DMSOに溶かして濃度を2 mMにした。その後60%DMSOを用いてテスト化合物を手作業でさらに希釈し (濃度を100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.001 μ Mにし) た。希釈した化合物またはビヒクル (60%DMSO=対照) を8 μ l、コスター社の黒い96ウエルのプレートに分配した。アッセイ用緩衝液 (20mMのトリスHCl (pH7.5)、0.01% IGEPAL CA-630、0.1mMのエチレンジアミン四酢酸、1mMのDL-ジチオトレイトール) で希釈したヒト組み換えPTP酵素42 μ lを、(コスター社の黒い96ウエルのプレートに分配した) 希釈した化合物またはビヒクルに添加した後、アッセイ用緩衝液で希釈したDiFMUP50 μ lに添加することができる。室温にて30分間にわたって反応させた後、蛍光の強度 (積分値または強度) をパーキン-エルマー社のヴィクター2という分光蛍光計 (6,8-ジフルオロ-7-ヒドロキシクマリンの励起は355nm、発光は460nm、0.1秒間) で読み取った。阻害のパーセントは、蛍光イオンが溶媒だけ (5% DMSO) の場合と比べてテスト化合物 (PTP阻害剤) では欠けていることを測定することによって決定する。阻害のIC₅₀値は、3回測定した。

【 1 0 0 1 】

一般式 (I) または (I') のテスト化合物は、20 μ M未満でPTPを阻害すること (IC₅₀値からわかる) が好ましい。この濃度は、5 μ M未満がより好ましい。

【 1 0 0 2 】

例えば実施例2の化合物は、PTP1Bに関してIC₅₀値が0.49 μ Mであり、GLEPP-1に関してIC₅₀値が0.61 μ Mであり、SHP-1、SHP-2、PTP-H1に関してIC₅₀値がそれぞれ1.2、0.49、3.37 μ Mである。

【 1 0 0 3 】

実施例16の化合物は、PTP1Bに関してIC₅₀値が0.29 μ Mであり、GLEPP-1に関してIC₅₀値が0.21 μ Mであり、SHP-1、SHP-2、PTP-H1に関してIC₅₀値がそれぞれ1.6、1.4、5.70 μ Mである。

【 1 0 0 4 】

実施例68の化合物は、PTP1Bに関してIC₅₀値が0.49 μ Mであり、GLEPP-1に関してIC₅₀値が1.58 μ Mであり、SHP-1、SHP-2、PTP-H1に関してIC₅₀値がそれぞれ3.7、1.9、9.9 μ Mである。

【 1 0 0 5 】

実施例76の化合物は、PTP1Bに関してIC₅₀値が0.97 μ Mであり、GLEPP-1に関してIC₅₀値が0.99 μ Mであり、SHP-1、SHP-2、PTP-H1に関してIC₅₀値がそれぞれ3.0、2.2、6.3 μ Mである。

【 1 0 0 6 】

(2) db/dbマウスでの生体内アッセイ

【 1 0 0 7 】

以下のアッセイの目的は、db/dbマウスの食後血糖症モデルにおいて、一般式 (I) または (I') のテスト化合物が生体内で持つ抗糖尿病効果を調べることである。

【 1 0 0 8 】

アッセイは以下のようにして実施した。

合計で18匹のdb/dbマウス (約8~9週間; IFFACREDO、ラルプレスト、フランス国から入手) を20時間にわたって絶食させた。

【1009】

3つのグループを作り、各グループを6匹で構成した。

- ・グループ1：ビヒクルをマウスに10ml/kg（経口）投与した（対照）。
- ・グループ2：ビヒクルに溶かした一般式（I）の化合物をマウスに30mg/kg（経口）投与した。
- ・グループ3：ビヒクルに溶かした一般式（I）の化合物をマウスに100mg/kg（経口）投与した。

【1010】

マウスは、カルボキシメチルセルロース（0.5%）に溶かすか懸濁させた一般式（I）または（I'）の化合物、またはビヒクルとしてのトゥイーン20（0.25%）水溶液を経口投与された後、市販されている餌（D04、UAR社、ヴィルモアソン/オルジュ、フランス国）に自由にアクセスできた。マウスが糖尿病の状態になっていることを、絶食前の血中グルコース・レベルを測定することで確認した。次に、薬を投与した4時間後に血中グルコースと血清インスリンのレベルを測定した。

10

【1011】

血中グルコースのレベルは、グルコメータ（アセンシアDex²、パイエル社、参照番号3956C）を用いて測定した。

【1012】

インスリン・レベルは、ELISAキット（メルコディア社、参照番号10-1149-10）を用いて測定した。

20

【1013】

薬で処理したマウスの血中グルコースと血清インスリンの変化は、対照（グループ1：ビヒクルで処理したマウス）に対するパーセント値として表示した。

【1014】

一般式（I）と（I'）のアルキニルアリアルカルボキサミド化合物（投与量は30mg/kg）でマウスを処理（経口）すると、餌の摂取によって誘導される血中グルコースのレベルが約20～40%低下した。

【1015】

例えば実施例2の化合物、すなわち5-[(3-シクロペンチルプロパノイル)(4-デス-1-イニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、N-メチル-D-グルカミン塩を用いると、血中グルコースのレベルとインスリンのレベルに以下のような低下が見られた（グループ1のマウスと比較したときのインスリン・レベルとグルコース・レベルの差）。

30

【1016】

【表1】

マウスのグループ	血中グルコースの低下	±SEM	血清インスリンの低下	±SEM
グループ2	28	14	84	2
グループ3	58	8	88	2

40

（SEM = 平均値の標準誤差）

【1017】

（3）炎症性疾患の生体内アッセイ：チオグリコレートによってマウスの腹腔に誘導される、マクロファージの動員

【1018】

本発明の化合物が炎症性疾患の治療に適していることを調べるため、以下のアッセイを行なう。C3Hマウス（エルヴァージュ・ジャンヴィエ）（年齢8週間、n=6）にテスト分子

50

を投与した後、チオグリコレート（1.5%、40ml/kg、ip）で処理し、その24時間後にテスト分子を再度投与する。このチャレンジの48時間後、マウスを安楽死させ、2×5mlのPBSと1mMのEDTA（+4）を用いて腹腔を洗浄する。遠心分離（3000rpmで10分間）後、ペレットを1mlのPBSに再び懸濁させる。ベックマン/コールター・カウンターを用いて腹腔細胞をカウントする。一般式（1）または（1'）のテスト化合物を0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）/0.25%トゥイーン20に溶かすか懸濁させ、経口投与する。デキサメタゾン（1mg/kg、po）を参照化合物として用いる。

【1019】

参考文献のリスト

【表2】

- *American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976) by Reaven et al;
- *Metabolism*, 34, 7 (1985) by Stout et al.;
- *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5, 547 (1989) by Pyorala et al;
- *European Journal of Endocrinology* 138, 269-274 (1998) by A. Dunaif; 20
- *Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997);
- *Diabetes Care*, 14, 173 (1991) by DeFronzo and Ferranninni;
- *J. Mol. Med.* 78, 473-482 (2000) by A. Cheng et al.;
- *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000);
- *Molecular and Cellular Biology*, 5479-5489 (2000) by Lori Klaman et al.; 30
- *Diabetes*, 40, 939 (1991) by McGuire et al.;
- *J. Clinical Invest.*, 84, 976 (1989) by Meyerovitch et al;
- *Metabolism*, 44, 1074, (1995) by Sredy et al.;
- *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5(4), 416-23 (2001) by Zhang et al.;
- *J. Biol. Chem.*, 275(52), 41439-46 (2000) by Bjorge J.D et al.; 40
- *J. Neurosci. Res.*, 63(2), 143-150 (2001) by Pathre et al.;
- *Mol. Brain. Res.*, 28(1), 110-16 (1995) by Shock L. P et al;

【表 3】

- *Biochemical Pharmacology*, Vol. 60, 877-883, (2000) by Brian P. Kennedy et al.;

- *Annu. Rev. Physiol.* **62** p.413-437 (2000) by Ahima R. S. et al.;

- *Developmental Cell.*, **vol.2**, p.497-503 (2002);

- *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 9(19) p.2849-5 (1999) by G. Bergnes et al.;

- Pixley et al *Mol.Cell.Biol.* 21(5):1795-809;

- Pixley et al. *J.Biol.Chem.* 270(45):27339-47;

- WO 00/35859.

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/455 (2006.01)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 3/08 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
C 0 7 C 233/55 (2006.01)
C 0 7 C 235/24 (2006.01)
C 0 7 C 233/19 (2006.01)
C 0 7 C 233/18 (2006.01)
C 0 7 C 233/51 (2006.01)
C 0 7 C 233/48 (2006.01)
C 0 7 C 233/17 (2006.01)
C 0 7 C 233/53 (2006.01)
C 0 7 C 235/08 (2006.01)
C 0 7 C 233/87 (2006.01)
C 0 7 C 233/52 (2006.01)
C 0 7 C 235/34 (2006.01)
C 0 7 D 333/24 (2006.01)
C 0 7 D 307/79 (2006.01)
C 0 7 D 317/50 (2006.01)
C 0 7 D 231/56 (2006.01)
C 0 7 D 213/82 (2006.01)
C 0 7 D 261/18 (2006.01)
C 0 7 D 213/40 (2006.01)
C 0 7 D 333/38 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/42
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 15/08
C 0 7 C 233/55 C S P
C 0 7 C 235/24 C
C 0 7 C 233/19
C 0 7 C 233/18
C 0 7 C 233/51
C 0 7 C 233/48
C 0 7 C 233/17
C 0 7 C 233/53
C 0 7 C 235/08
C 0 7 C 233/87
C 0 7 C 233/52
C 0 7 C 235/34
C 0 7 D 333/24
C 0 7 D 307/79
C 0 7 D 317/50
C 0 7 D 231/56 C
C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 261/18
C 0 7 D 213/40
C 0 7 D 333/38

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100127085

弁理士 越阪部 倫子

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100145436

弁理士 小池 慎太郎

(74)代理人 100092624

弁理士 鶴田 準一

- (74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博
- (74)代理人 100128495
弁理士 出野 知
- (74)代理人 100093665
弁理士 蛭谷 厚志
- (72)発明者 スウィンネン, ドミニク
フランス国, エフ - 7 4 1 6 0 ボーモン, アレー デュ クロ ロマンズ 6 5
- (72)発明者 ジェルベ, パトリック
スイス国, 1 1 6 3 エトイ, シュマン ドゥ プラ - リオンドゥ 1 9
- (72)発明者 ゴンザレス, ジェローム
フランス国, エフ - 7 4 1 0 0 アヌマス, リュ デュ シャブライ 2 8
- (72)発明者 ボンブルン, アグネス
フランス国, エフ - 7 4 5 6 0 モネティエ - モルネ, ルート デュ サレブ 1 1 5 3
- (72)発明者 ヨラン - ルブラン, カトリーヌ
フランス国, エフ - 7 4 2 7 0 コンタミヌ - サルジン, チェフ リュー

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特表2002-537854(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/196
A61K 31/343
A61K 31/381
A61K 31/416
A61K 31/42
A61K 31/4409
A61K 31/455
A61P 3/00
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/08
A61P 3/10
A61P 15/08
A61P 29/00
A61P 43/00
C07C 233/17
C07C 233/18
C07C 233/19
C07C 233/48
C07C 233/51
C07C 233/52
C07C 233/53
C07C 233/55
C07C 233/87
C07C 235/08
C07C 235/24
C07C 235/34
C07D 213/40

C07D 213/82
C07D 231/56
C07D 261/18
C07D 307/79
C07D 317/50
C07D 333/24
C07D 333/38
CA/REGISTRY(STN)