

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 4 月 17 日 (17.04.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/044731 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 271/02 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61P 19/04 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) C07C 271/28 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01) C07D 307/91 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 板井 昭子 (ITAI, Akiko); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/069841

(22) 国際出願日:

2007 年 10 月 11 日 (11.10.2007)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2006-278529

2006 年 10 月 12 日 (12.10.2006) JP

(71) 出願人: 株式会社医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F Tokyo (JP).

(72) 発明者: 山口 陽一 (YAMAGUCHI, Youichi); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 柳瀬 健志 (YANASE, Takeshi); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 武藤 進 (MUTO, Susumu); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

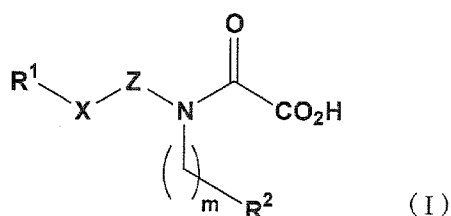
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(54) Title: N-PHENYLOXAMIDIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-フェニルオキサミド酸誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula (I) below, which has a plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) inhibitory activity, a salt thereof, or a hydrate or solvate of any of them. (I) (In the formula, R¹ represents a C₆₋₁₀ aryl group or a C₆₋₁₀ aryl group substituted with a group selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a nitro group, a C₁₋₆ alkyl group, a halogenated C₁₋₆ alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy group, a halogenated C₁₋₆ alkoxy group and a C₁₋₆ alkylsulfanyl group; R² represents a C₆₋₁₀ aryl group or a C₆₋₁₀ aryl group substituted with a group selected from the group consisting of a halogen atom, a hydroxy group, a C₁₋₆

alkyl group, a halogenated C₁₋₆ alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy group, a halogenated C₁₋₆ alkoxy group, a C₁₋₆ alkylsulfanyl group and a phenyl group; X represents a single bond or an oxygen atom; Z represents a phenylene group or a substituted phenylene group; and m represents 0 or 1.)

(57) 要約: プラスミノゲンアクチベーター-1 (PAI-1) 阻害作用を有する下記の一般式(I): [式中、R¹はC₆₋₁₀アリール基; 又はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルキルスルファニル基からなる群から選ばれる基で置換されたC₆₋₁₀アリール基を表し、R²はC₆₋₁₀アリール基; 又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルファニル基及びフェニル基からなる群から選ばれる基で置換されたC₆₋₁₀アリール基を表し、Xは単結合又は酸素原子を表し、Zはフェニレン基又は置換されたフェニレン基を表し、mは0又は1を表す]で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

明 細 書

N-フェニルオキサミド酸誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (以下、PAI-1と略す) 阻害剤として有用なN-フェニルオキサミド酸誘導体に関する。

背景技術

[0002] 血液凝固系は種々のプロテアーゼとその前駆体(基質)がいくつも組み合わさったカスケード反応からなり、主として血管内皮細胞依存的に制御されている。この血管内皮細胞が障害され血液凝固のカスケード制御が破綻すると血栓傾向となり血管狭窄又は閉塞をきたす。血栓とは血管内において凝固した血液成分であり、その構成成分はフィブリン、血小板、赤血球、白血球等である。

[0003] 一方、線溶系は凝固系に比べて単純な反応系であるが、線溶系に関わる因子は血管内血栓の溶解に留まらず、細胞の移動、転移; 排卵; 細胞増殖; 血管新生; 組織の再構築(リモデリング); 炎症反応などの組織内でおこる様々な生体反応に深く関わっている。線溶系を駆動するのはセリンプロテアーゼであり、プラスミノゲンアクチベータ(以下、PAと略す; 組織型プラスミノゲンアクチベータ(以下、tPAと略す); ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ(以下、uPAと略す))がプラスミノゲンをプラスミンに変換し、生じたプラスミンがフィブリン血栓や組織蛋白を分解する。この線溶反応は、生体内に存在するプラスミノゲンアクチベータ特異的な阻害蛋白質であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (PAI-1) により制御調節されている。PAI-1は、PAと1対1の複合体を形成してその作用を妨げる。特に血栓形成部位では活性化された血小板から放出されたPAI-1がフィブリンに結合することでフィブリン周囲に濃縮されたかたちで存在しtPAの活性を効率的に阻害する。さらに、PAI-1はプロテアーゼによる細胞外マトリックスの分解を阻害することで血管壁肥厚を促し心血管病変の進展を促進する。線溶系の活性はPAとPAI-1とのバランスによって制御され、細胞でのPAI-1産生の増減やPAI-1分子自体の活性の変動が直ちに血中の線溶系の活性に反映される。このことから、PAI-1の活性を抑制しPAの活性化を促すことで、血栓性疾患

への治療効果が期待される。

- [0004] PAI-1は細胞接着分子であるビトロネクチンと結合して、細胞と細胞外マトリックスの接着を阻害する。そのため、細胞の移動や転移に起因する疾患への治療効果も期待される。さらに、PAI-1を阻害することで間接的に活性化されるプラスミンは、細胞増殖抑制サイトカインであるトランスフォーミング成長因子の活性化やコラゲナーゼの活性化に関与しており、細胞増殖、血管新生、組織の再構築に起因する疾患への治療効果も期待される。
- [0005] これまで、動脈硬化病変においてPAI-1発現が増加し、心筋梗塞や深部静脈血栓症(DVT)、敗血症に伴う播種性血管内凝固症候群(DIC)等の血栓性疾患リスクを高めること(非特許文献1参照)、PAI-1トランスジェニックマウスにおいては血栓形成傾向を示すこと(非特許文献2参照)が報告されている。
- [0006] また、肥満モデルマウスにおいて血中PAI-1濃度が有意に高値を示すこと、さらにPAI-1は内皮組織や肝組織だけではなく脂肪組織でも合成され、特に内臓脂肪においてはその蓄積とともにPAI-1合成量が飛躍的に亢進していることが報告されている(非特許文献3参照)。さらにPAI-1遺伝子をノックアウトした肥満モデルマウスでは、体重の減少、血中グルコース濃度及び血中インスリン濃度の低下が報告されており(非特許文献4参照)、PAI-1が脂肪蓄積に起因する様々な病態を増悪する可能性があることを示している。癌組織中にPAI-1が特異的に存在して癌細胞の生理機能制御に関与しており、癌モデルにおいてPAI-1の抗体が癌転移を抑制すること(非特許文献5参照)や、PAI-1ノックアウトマウスに悪性ケラチノサイトを移植した場合においては癌の浸潤や血管新生が抑制されること(非特許文献6参照)も報告されている。
- [0007] さらに、PAI-1はマストセルからも分泌されており(非特許文献7参照)、喘息モデルマウスの気道における細胞外マトリックス蓄積がPAI-1ノックアウトにより軽減されることが報告されている(非特許文献8参照)。
- [0008] 心臓や腎臓移植後の急性拒絶反応や慢性拒絶反応としての動脈病変は、組織線維化、血栓形成、動脈内皮細胞の増殖や再構築が進行することに起因すると考えられるが、マウス(murine)を用いた心臓移植実験において、PAI-1阻害作用を有する化合物を投与した場合、コントロール群に比較して移植片生着が有意に延長されること

、重篤な血管内膜肥厚の割合が3分の1程度まで軽減されること(特許文献1参照)から、PAI-1を阻害する化合物は心臓や腎臓移植後もしくは他の臓器移植後の急性拒絶反応や移植後動脈病変を抑制する効果を有すると考えられる。

[0009] 従って、PAI-1に対する特異的阻害作用を有する化合物は、血栓形成、線維化、内臓脂肪蓄積、細胞増殖、血管新生、細胞外マトリックスの沈着及び再構築、細胞の移動及び転移などに起因する疾患への有用な薬剤になることが期待される。

[0010] PAI-1阻害作用を有する化合物としては、例えば、特許文献1～19及び非特許文献9～10に開示された化合物が知られている。しかしながら、後述する本発明の化合物の構造的特徴は、上記文献に開示された化合物の構造的特徴と明確に異なる。

N-アラルキル-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸誘導体としては、特許文献20及び21に下記5化合物が開示されている。

- ・[4-[(ドデシルアミノ)カルボニル]ベンジル]-4-フェノキシアニリノ(オキソ)酢酸(実施例37)
- ・[[4-[(ドデシルアミノ)カルボニル]ベンジル] (3-フェノキシフェニル)アミノ](オキソ)酢酸(実施例232)
- ・4'-((カルボキシカルボニル)[4-[(ドデシルアミノ)カルボニル]ベンジル]アミノ)-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸(実施例237)
- ・[(4-ジベンゾ[b,d]フラン-4-イルフェニル)[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ] (オキソ)酢酸(実施例271)
- ・[(4-ジベンゾ[b,d]フラン-4-イルフェニル)[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ] (オキソ)酢酸, N-メチル-D-グルカミン塩(実施例272)

しかしながら、上記各特許文献には、上記5化合物の薬理試験結果は開示されていない。また、上記各特許文献には、N-アラルキル-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸誘導体がPAI-1阻害作用を有することは示唆も教示もされていない。

[0011] N-アリール-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸誘導体としては、特許文献22に下記2化合物が開示されている。

- ・2-((1,1'-ビフェニル)-2-イル(カルボキシカルボニル)アミノ)安息香酸(実施例19)

・2-((1,1'-ビフェニル)-4-イル(カルボキシカルボニル)アミノ)安息香酸(実施例20)

しかしながら、上記特許文献には、N-アリール-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸誘導体がPAI-1阻害作用を有することは示唆も教示もされていない。

[0012] 非特許文献1:Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., Vol.89, No.15, pp.6998-7002(1992).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

特許文献1:欧州特許出願公開第1666469号明細書

特許文献2:国際公開第95/32190号パンフレット

特許文献3:国際公開第95/21832号パンフレット

特許文献4:英国特許出願公開第2372740号明細書

特許文献5:国際公開第03/000253号パンフレット

特許文献6:国際公開第03/000258号パンフレット

特許文献7:国際公開第03/000649号パンフレット

特許文献8:国際公開第03/000671号パンフレット

特許文献9:国際公開第03/000684号パンフレット

特許文献10:国際公開第2004/052856号パンフレット

特許文献11:国際公開第2004/052893号パンフレット

特許文献12:国際公開第2005/030192号パンフレット

特許文献13:国際公開第2005/030204号パンフレット

特許文献14:国際公開第2005/030715号パンフレット

特許文献15:国際公開第2005/030716号パンフレット

特許文献16:国際公開第2005/030756号パンフレット

特許文献17:米国特許出願公開第2005/0124664号明細書

特許文献18:米国特許出願公開第2005/0124667号明細書

特許文献19:米国特許出願公開第2005/0143384号明細書

特許文献20:国際公開第03/064376号パンフレット

特許文献21:国際公開第2005/082347号パンフレット

特許文献22:欧州特許出願公開第1313696号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0013] 本発明の課題は、血栓による狭窄又は閉塞を伴う疾患に対する予防及び／又は治療に有用な低分子化合物を提供することにある。

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

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

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

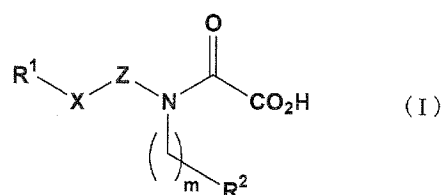
課題を解決するための手段

- [0014] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、N-アラルキル-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸誘導体、N-アリール-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸誘導体、N-アラルキル-N-(アリールオキシ置換フェニル)オキサミド酸誘導体、及びN-アリール-N-(アリールオキシ置換フェニル)オキサミド酸誘導体が強いPAI-1阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0015] すなわち、本発明により、

(1) 下記一般式(I):

[化1]



[式中、

R^1 は C_{6-10} アリール基; 又はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルスルファニル基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基を表し、

R^2 は C_{6-10} アリール基; 又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基及びフェニル基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基を表し、

、

Xは単結合又は酸素原子を表し、

Zはフェニレン基又は置換されたフェニレン基を表し、

mは0又は1を表す]

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

[0016] 本発明の好ましい態様により、

(2) Zがフェニレン基; 又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキル置換 C_{7-12} アラルキルオキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されたフェニレン基である上記(1)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

[0017] 別の観点からは、本発明により、

(3) 上記(1)又は(2)に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれ

らの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むPAI-1
発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬;

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

(5) PAI-1阻害剤を製造するための上記(1)又は(2)に記載の化合物及び薬理学的に
許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物
質の使用; 並びに

(6) PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための
医薬を製造するための上記(1)又は(2)に記載の化合物及び薬理学的に許容されるそ
の塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用
が提供される。

[0018] さらに別の観点からは、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物においてPAI-1を阻害
する方法であって、PAI-1を阻害するために十分な量の一般式(I)で表される化合物
及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる
群から選ばれる物質を投与する工程を含む方法; PAI-1を阻害する方法であって、
上記(1)に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物
及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質をPAI-1に作用させる工程を含む方法;
並びにヒトを含む哺乳類動物においてPAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾
患を予防及び／又は治療する方法であって、該疾患を予防及び／又は治療するた
めに十分な量の一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並
びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を投与する工程を含
む方法が提供される。

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

の他の哺乳類動物であってもよい。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 本願は、2006年10月12日付けで出願した日本国特願2006-278529号に基づく優先権、及び2006年10月13日付けで出願した米国仮出願60/851302号に基づく優先権を主張する。これらの出願の明細書の開示の全てを参照により本明細書の開示として含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

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

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

「C₁₋₆ アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、(シクロプロピル)メチル基などのC₁₋₄ アルキル基の他、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

[0020] 「ハロゲン化C₁₋₆ アルキル基」としては、例えば、クロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、ジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基などのハロゲン化C₁₋₄ アルキル基の他、パーフルオロペンチル基、パーフルオロヘキシル基などが挙げられる。

「カルボキシ置換C₁₋₆ アルキル基」としては、例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシ-1-エチル基、3-カルボキシ-1-プロピル基、4-カルボキシ-1-ブチル基、5-カルボキシ-1-ペンチル基、6-カルボキシ-1-ヘキシル基などが挙げられる。

[0021] 「C₁₋₆ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、(シクロプロピル)メトキシ基などのC₁₋₄ アルコキシ基の

他、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

[0022] 「ハロゲン化C₁₋₆ アルコキシ基」としては、例えば、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、フルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基、ノナフルオロブトキシ基などのハロゲン化C₁₋₄ アルコキシ基の他、パーフルオロペンチルオキシ基、パーフルオロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

[0023] 「C₇₋₁₂ アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などが挙げられる。

「C₁₋₆ アルキル置換C₇₋₁₂ アラルキルオキシ基」としては、例えば、4-メチルベンジルオキシ基、4-(*tert*-ブチル)ベンジルオキシ基などが挙げられる。

[0024] 「C₁₋₆ アルキルスルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、*n*-プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、*n*-ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、*sec*-ブチルスルファニル基、*tert*-ブチルスルファニル基、シクロプロピルスルファニル基、シクロブチルスルファニル基、(シクロプロピル)メチルスルファニル基などのC₁₋₄ アルキルスルファニル基の他、*n*-ペンチルスルファニル基、イソペンチルスルファニル基、ネオペンチルスルファニル基、*tert*-ペンチルスルファニル基、1-エチルプロピルスルファニル基、*n*-ヘキシルスルファニル基、シクロペンチルスルファニル基、シクロヘキシルスルファニル基などが挙げられる。

「ジC₁₋₆ アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(*n*-ブチル)アミノ基、ジ(*n*-ペンチル)アミノ基、ジ(*n*-ヘキシル)アミノ基、メチル(エチル)アミノ基などが挙げられる。

[0025] 「C₆₋₁₀ アリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

「フェニレン基」としては、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基、1,2-フェニレン基な

どが挙げられる。

[0026] R^1 は C_{6-10} アリール基又は置換された C_{6-10} アリール基を表す。

本明細書において、ある官能基について「置換された」という場合には、特に言及する場合を除き、官能基に存在する置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されず、置換基の数が2以上の場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基)、 C_{1-6} アルキレン基(例えば、メチレン基、エチレン基)、 C_{2-6} アルケニル基(例えば、ビニル基、アリル基)、 C_{2-6} アルキニル基(例えば、エチニル基、プロパルギル基)、 C_{6-10} アリール基、 C_{7-12} アラルキル基(例えば、ベンジル基、ナフチルメチル基)、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基(例えば、シクロプロピルオキシ基)、 C_{1-6} アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基)、 C_{2-6} アルケニルオキシ基(例えば、アリルオキシ基)、 C_{2-6} アルキニルオキシ基(例えば、プロパルギルオキシ基)、 C_{6-10} アリールオキシ基(例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基)、 C_{7-12} アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ基)、ホルミル基、 C_{2-7} アルカノイル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基)、 C_{7-11} アロイル基(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基)、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基)、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基(例えば、メチルスルファニル基)、 C_{6-10} アリールスルファニル基(例えば、フェニルスルファニル基)、 C_{7-12} アラルキルスルファニル基(例えば、ベンジルスルファニル基)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基、)、 C_{6-10} アリールスルホニル基(例えば、ベンゼンスルホニル基)、スルファモイル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ基)、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ基)、ホルミルアミノ基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基(例えば、アセチルアミノ基)、 C_{7-11} アロイルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノ基)、 C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基(例えば、メトキシカルボニルアミノ基)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メタンスルホニルアミノ基)、 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ基(例えば、ベンゼンスルホニルアミノ基)、アミジノ基、グアニジノ基、オキソ基、チオキソ基、3乃至14員の複素環基(例えば、

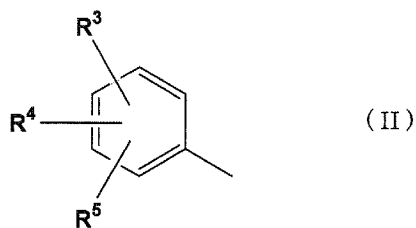
フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チエニル基、インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基などの5乃至14員のヘテロアリール基; ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、クロマニル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

[0027] R^1 は、好ましくは C_{6-10} アリール基; 又はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルスルファニル基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基である。

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

R^1 は、好ましくは下記式(II):

[化2]



[式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基又は C_{1-4} アルキルスルファニル基を表す]で表される基である。

[0028] R^3 、 R^4 及び R^5 は、好ましくは下記の(a)である。

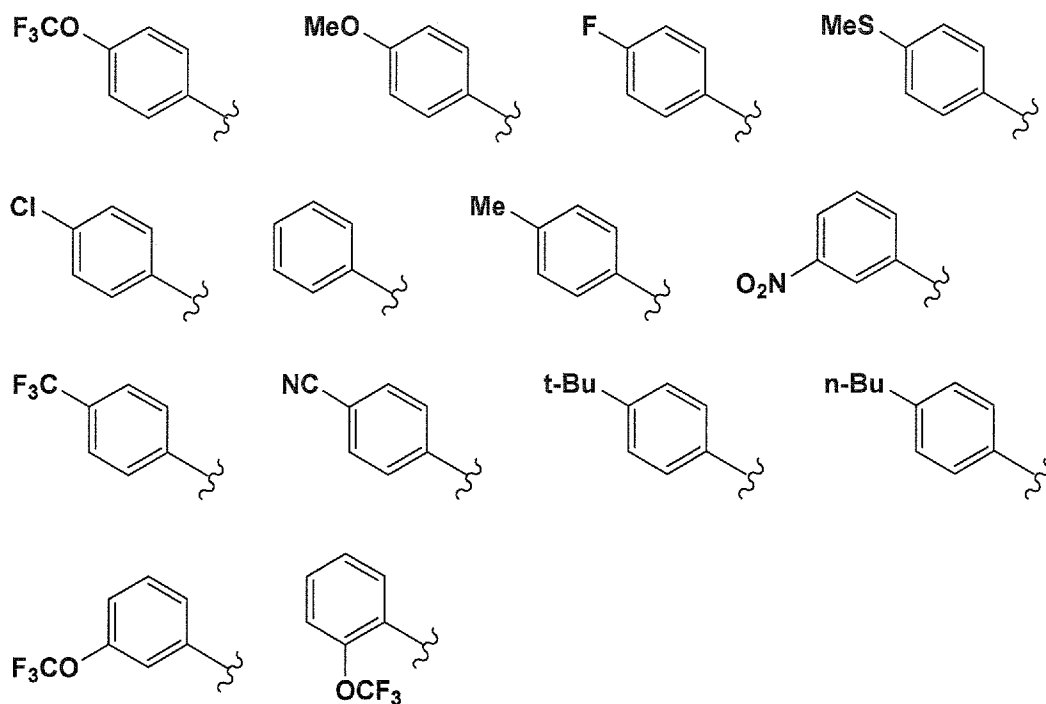
(a) R^3 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基又は C_{1-4} アルキルスルファニル基であり、

R^4 が水素原子であり、

R^5 が水素原子である。

[0029] R^1 は、好ましくは下記の基のいずれかである。

[化3]



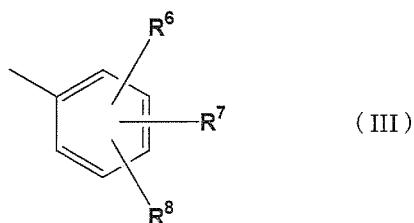
[0030] R^2 は C_{6-10} アリール基又は置換された C_{6-10} アリール基を表す。

R^2 は、好ましくは C_{6-10} アリール基; 又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基及びフェニル基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基である。

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

R^2 は、好ましくは下記式(III):

[化4]



[式中、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基又はフェニル基を表す]で表される基である。

[0031] R^6 、 R^7 及び R^8 は、好ましくは下記の(a)である。

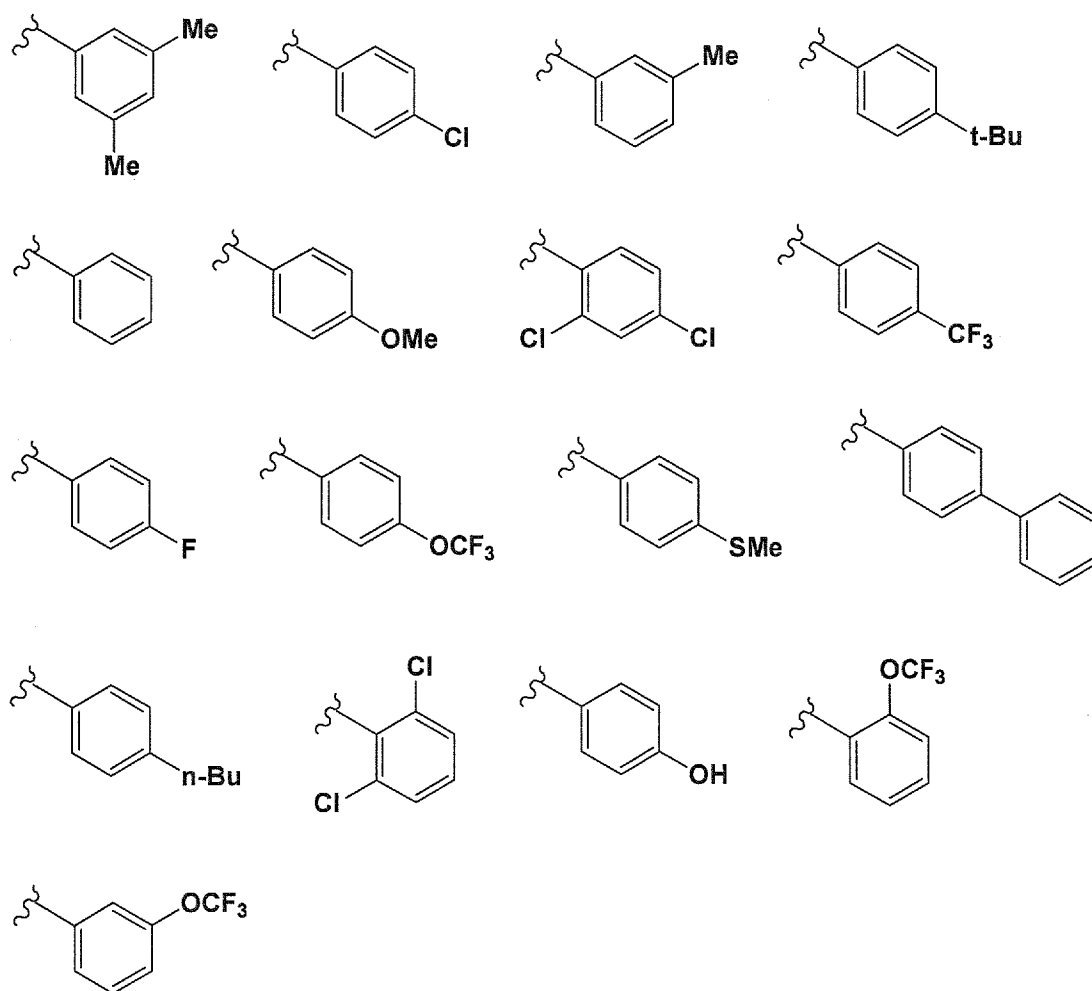
(a) R^6 が水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基又は C_{6-10} アリール基であり、

R^7 が水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-4} アルキル基であり、

R^8 が水素原子である。

[0032] R^2 は、好ましくは下記の基のいずれかである。

[化5]



[0033] Xは単結合又は酸素原子を表す。mは0又は1を表す。

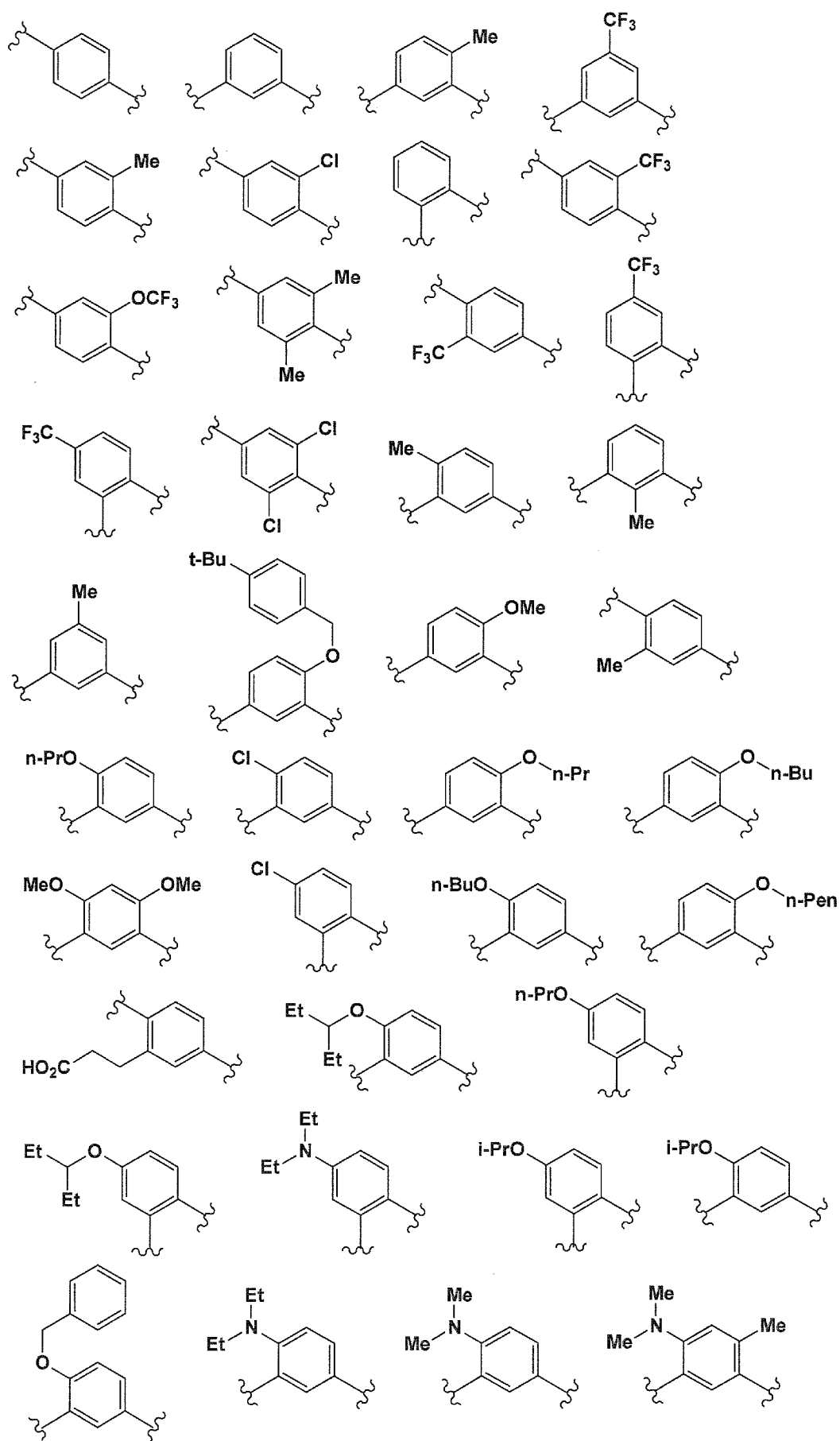
[0034] Zはフェニレン基又は置換されたフェニレン基を表す。

Zは、好ましくはフェニレン基; 又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキル置換 C_{7-12} アラルキルオキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されたフェニレン基である。

Zが、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキル置換 C_{7-12} アラルキルオキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されたフェニレン基である場合、該置換基の数は1乃至4である。また、該置換基の数が2以上の場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

[0035] Zは、好ましくは下記の基のいずれかである(式中、左側の結合手がXに結合し、右側の結合手が窒素原子に結合する)。

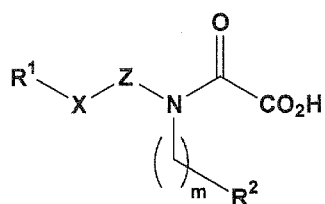
[化6]



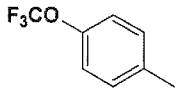
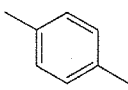
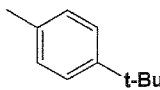
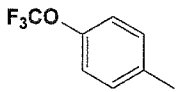
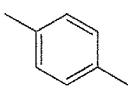
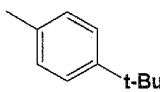
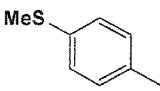
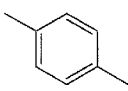
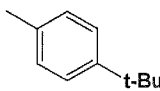
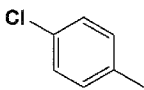
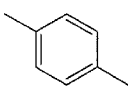
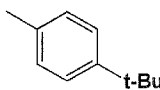
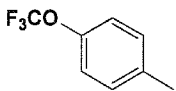
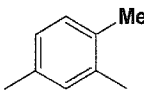
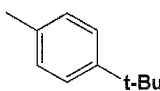
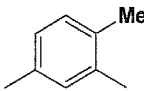
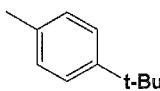
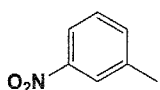
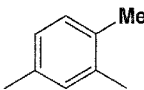
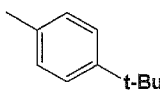
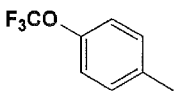
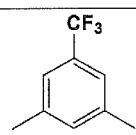
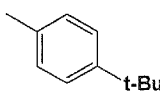
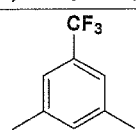
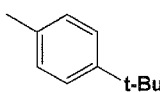
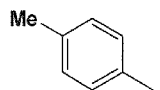
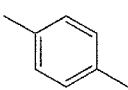
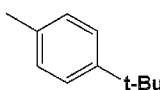
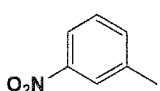
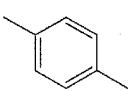
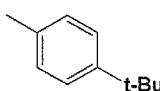
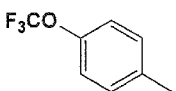
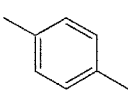
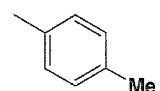
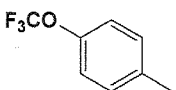
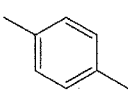
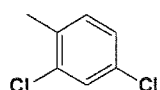
- [0036] 上記式(I)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩(臭化水素酸塩)、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、或いはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトールエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。
- [0037] 上記式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに上記式(I)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があります、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。
- [0038] また、上記式(I)で表される化合物がその互変異性体(tautomer)として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、上記式(I)で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。
- [0039] 本発明の医薬の有効成分として好適な化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基、t-Bu: tert-ブチル基、n-Pen: n-ペンチル基、OMe: メトキシ基、n-PrO: n-プロポキシ基、i-PrO: イソプロポキシ基、n-BuO: n-ブトキシ基、SMe: メチ

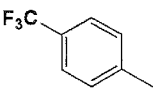
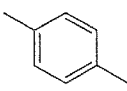
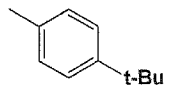
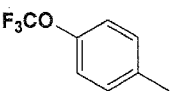
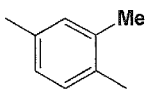
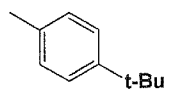
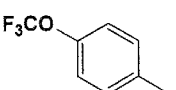
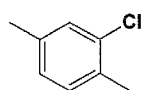
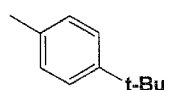
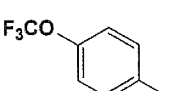
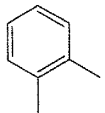
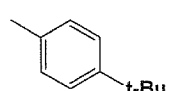
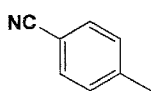
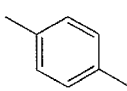
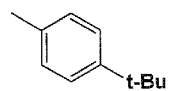
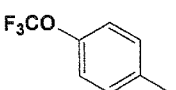
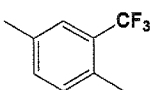
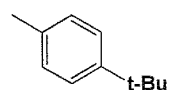
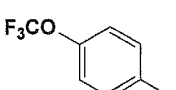
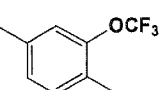
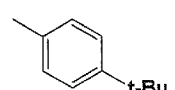
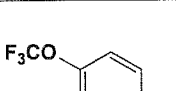
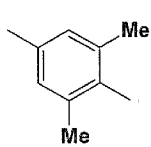
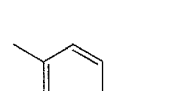
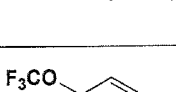
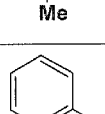
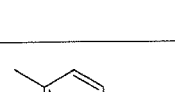
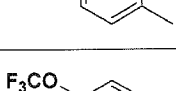
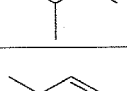
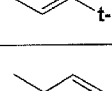
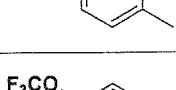
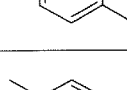
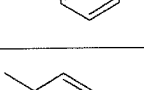
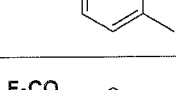
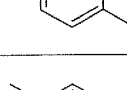
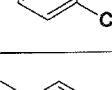
ルスルファニル基

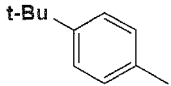
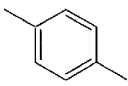
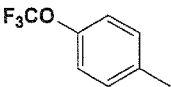
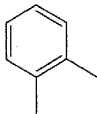
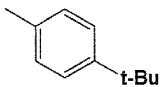
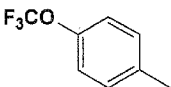
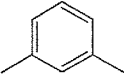
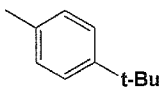
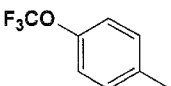
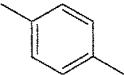
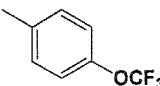
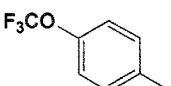
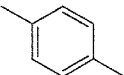
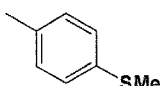
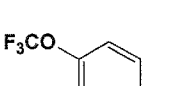
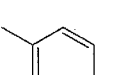
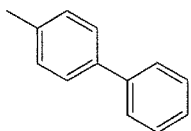
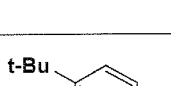
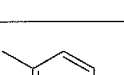
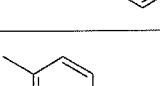
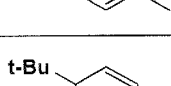
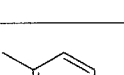
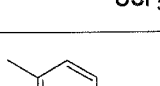
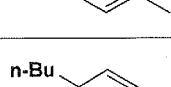
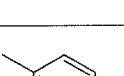
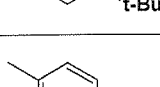
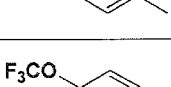
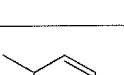
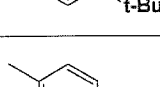
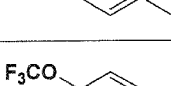
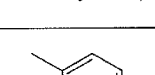
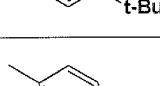
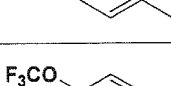
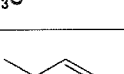
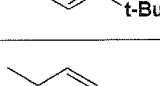
[表1]

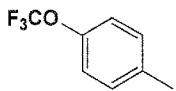
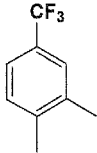
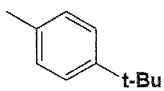
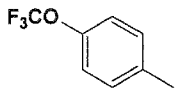
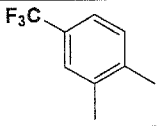
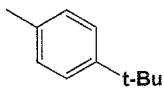
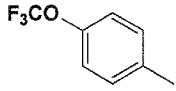
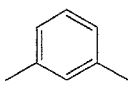
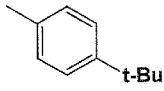
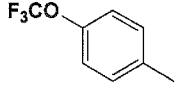
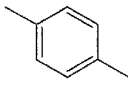
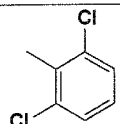
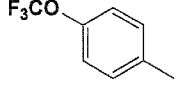
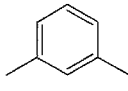
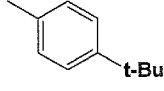
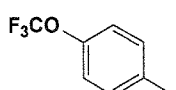
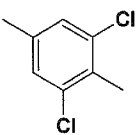
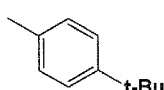
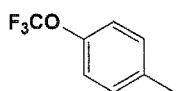
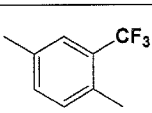
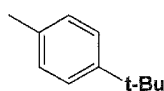
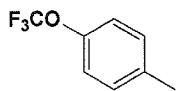
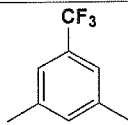
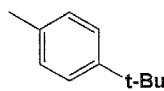
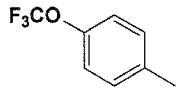
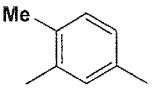
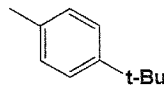
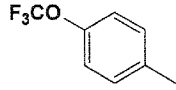
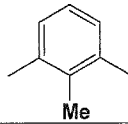
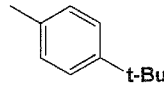
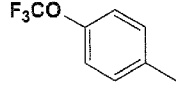
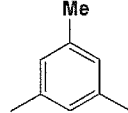
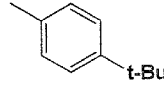


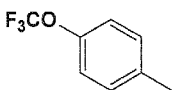
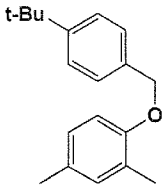
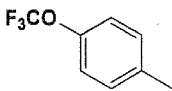
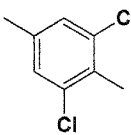
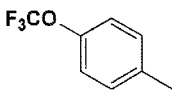
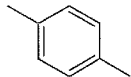
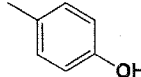
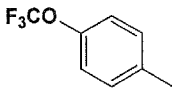
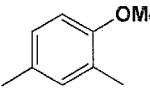
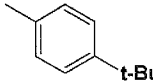
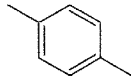
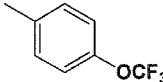
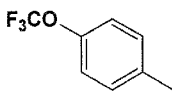
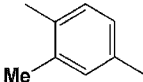
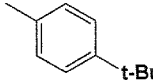
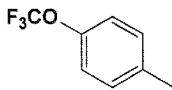
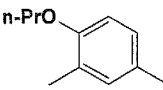
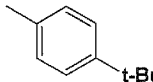
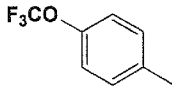
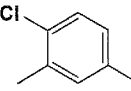
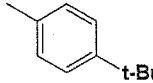
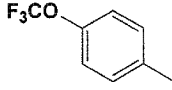
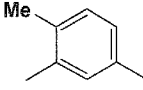
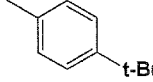
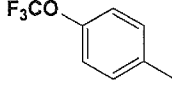
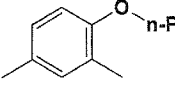
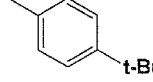
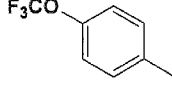
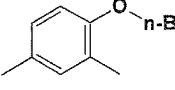
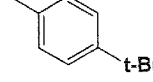
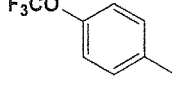
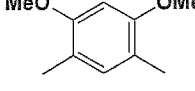
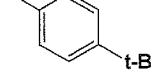
化合物番号	R ¹	Z (*)	R ²	X	m
1				単結合	1
2				単結合	1
3				単結合	1
4				単結合	1
5				単結合	1
6				単結合	1
7				単結合	0
8				単結合	1
9				単結合	1
10				単結合	1

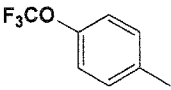
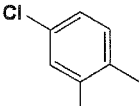
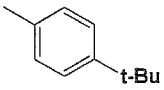
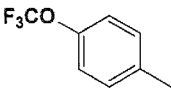
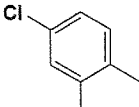
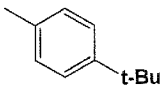
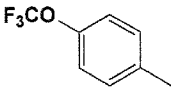
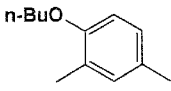
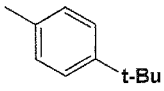
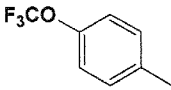
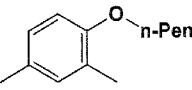
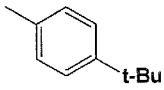
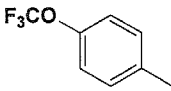
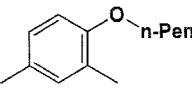
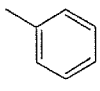
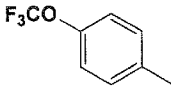
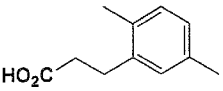
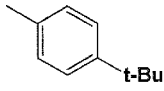
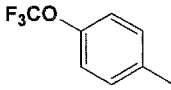
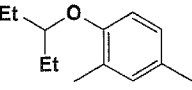
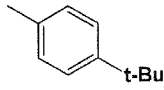
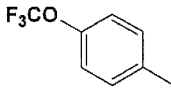
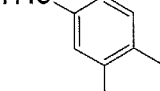
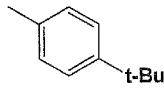
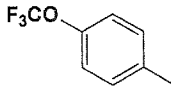
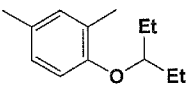
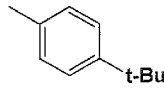
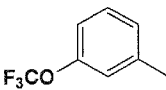
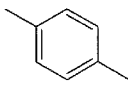
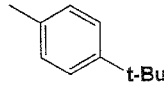
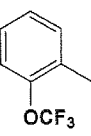
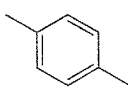
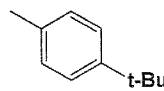
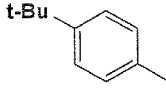
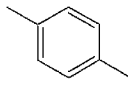
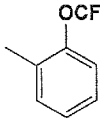
11				0	1
12				単結合	1
13				単結合	1
14				単結合	1
15				単結合	1
16				単結合	1
17				単結合	1
18				単結合	1
19				単結合	1
20				単結合	1
21				単結合	1
22				単結合	1
23				単結合	1

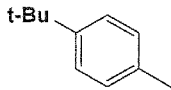
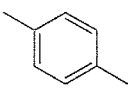
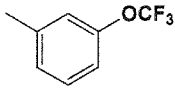
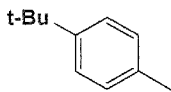
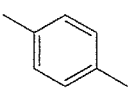
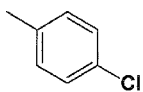
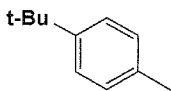
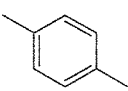
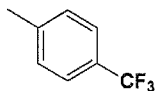
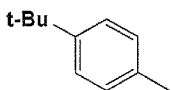
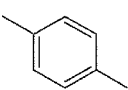
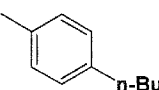
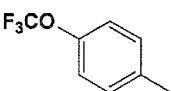
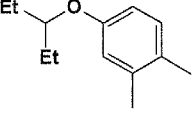
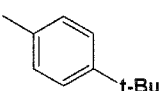
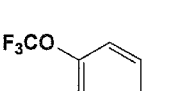
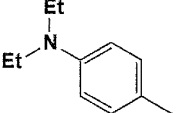
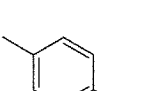
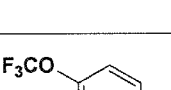
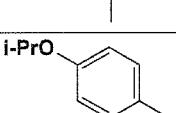
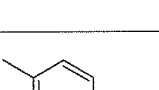
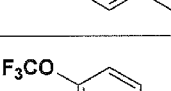
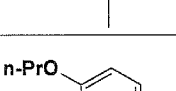
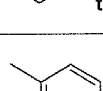
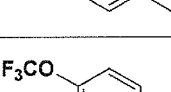
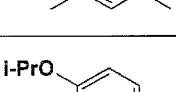
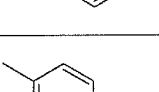
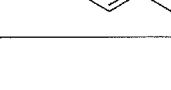
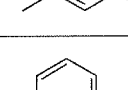
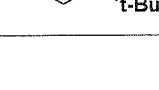
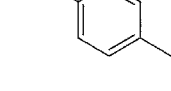
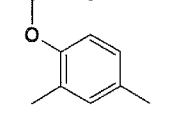
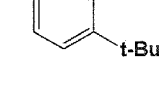
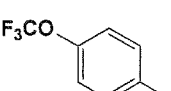
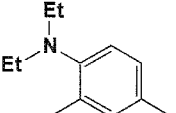
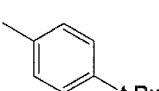
24				単結合	1
25				単結合	1
26				単結合	1
27				単結合	1
28				単結合	1
29				単結合	1
30				単結合	1
31				単結合	1
32				0	1
33				0	1
34				単結合	1
35				単結合	1

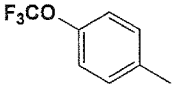
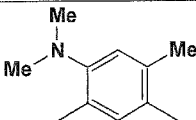
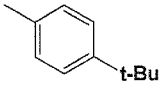
36				単結合	1
37				単結合	0
38				単結合	0
39				単結合	1
40				単結合	1
41				単結合	1
42				単結合	1
43				単結合	1
44				単結合	1
45				0	0
46				単結合	1
47				単結合	1

48				単結合	1
49				単結合	1
50				0	0
51				単結合	1
52				0	1
53				単結合	1
54				0	1
55				0	1
56				単結合	1
57				単結合	1
58				単結合	1

59				単結合	1
60				単結合	1
61				単結合	1
62				単結合	1
63				単結合	1
64				単結合	1
65				単結合	1
66				単結合	1
67				0	1
68				単結合	1
69				単結合	1
70				単結合	1

71				0	1
72				単結合	1
73				単結合	1
74				単結合	1
75				単結合	1
76				単結合	1
77				単結合	1
78				単結合	1
79				単結合	1
80				単結合	1
81				単結合	1
82				単結合	1

83				単結合	1
84				単結合	1
85				単結合	1
86				単結合	1
87				単結合	1
88				単結合	1
89				単結合	1
90				単結合	1
91				単結合	1
92				単結合	1
93				単結合	1
94				単結合	1

95				単結合	1
----	---	---	---	-----	---

※化合物番号 1、2、3 及び 12: ナトリウム塩

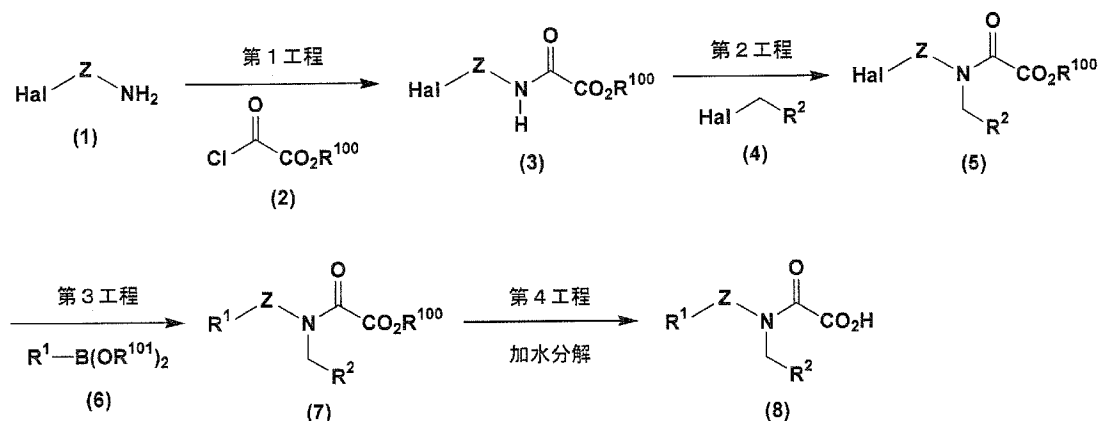
(*) 左側の結合手が X に結合し、右側の結合手が窒素原子に結合する。

[0040] 一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

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

[化7]

<スキーム 1>



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

[0041] <第1工程>

ハロアニリン誘導体(1)とクロログリオキシル酸エステル(2)を反応させることによりN-(ハロフェニル)オキサミド酸エステル誘導体(3)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

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

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、

1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。
。

[0042] <第2工程>

第1工程で得られたN-(ハロフェニル)オキサミド酸エステル誘導体(3)とアラルキルハライド誘導体(4)を反応させることによりN-アラルキル-N-(ハロフェニル)オキサミド酸エステル誘導体(5)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

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

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

[0043] <第3工程>

第2工程で得られたN-アラルキル-N-(ハロフェニル)オキサミド酸エステル誘導体(5)とアリールボロン酸誘導体(6)を反応させることによりN-アラルキル-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(7)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

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

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

ル、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

[0044] <第4工程>

第3工程で得られたN-アラルキル-N-(アリアル置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(7)を加水分解することにより最終目的物である化合物(8)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。超音波照射下で反応を行ってもよい。

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

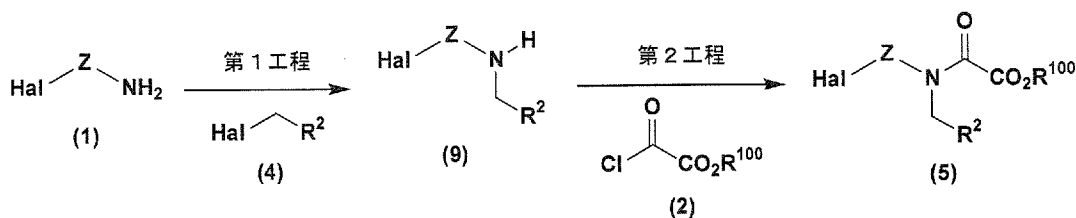
溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

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

[0045] 上記N-アラルキル-N-(ハロフェニル)オキサミド酸エステル誘導体(5)は、例えば、以下に示した方法によっても製造することができる。

[化8]

<スキーム 2>



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

[0046] <第1工程>

ハロアニリン誘導体(1)とアラルキルハライド誘導体(4)を反応させることによりN-(アラルキル)-ハロアニリン誘導体(9)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

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

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

[0047] <第2工程>

第1工程で得られたN-(アラルキル)-ハロアニリン誘導体(9)とクロログリオキシル酸エステル(2)を反応させることによりN-アラルキル-N-(ハロフェニル)オキサミド酸エステル誘導体(5)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

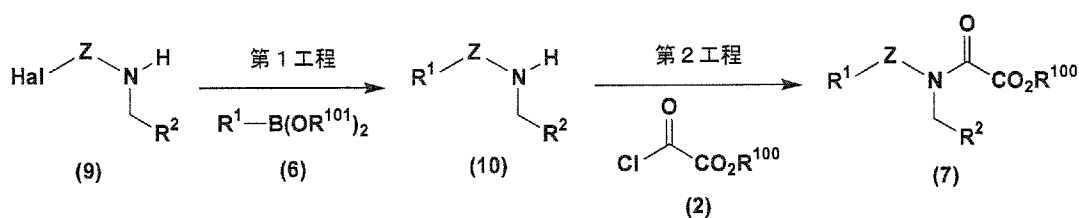
塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

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

[0048] 上記N-アラルキル-N-(アリアル置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(7)は、例えば、以下に示した方法によっても製造することができる。

[化9]

<スキーム 3>



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

[0049] <第1工程>

N-(アラルキル)-ハロアニリン誘導体(9)とアリアルボロン酸誘導体(6)を反応させることによりN-(アラルキル)-アリアル置換アニリン誘導体(10)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

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

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

[0050] <第2工程>

第1工程で得られたN-(アラルキル)-アリアル置換アニリン誘導体(10)とクロログリオキシル酸エステル(2)を反応させることによりN-アラルキル-N-(アリアル置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(7)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

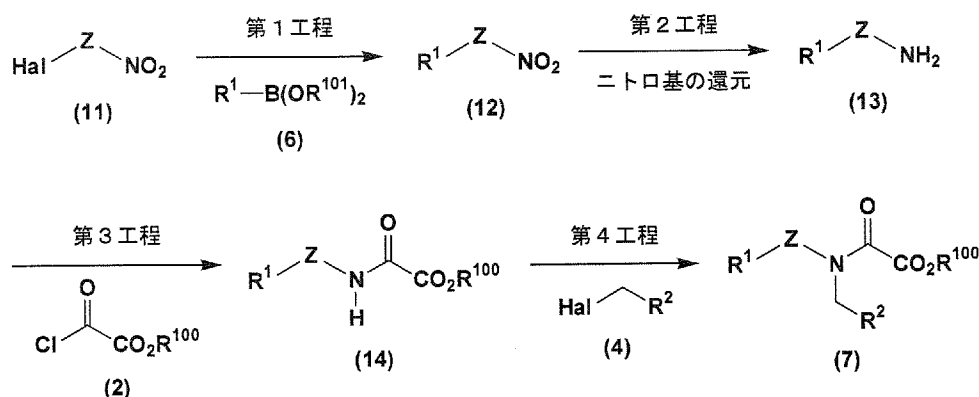
塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

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

[0051] 上記N-アラルキル-N-(アリアル置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(7)は、例えば、以下に示した方法によっても製造することができる。

[化10]

<スキーム 4>



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

[0052] <第1工程>

ハロ-ニトロベンゼン誘導体(11)とアリールボロン酸誘導体(6)を反応させることによりアリール置換ニトロベンゼン誘導体(12)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、 $0^\circ\text{C}\sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度(好ましくは $0^\circ\text{C}\sim$ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

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

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

[0053] <第2工程>

第1工程で得られたアリール置換ニトロベンゼン誘導体(12)のニトロ基を還元することによりアリール置換アニリン誘導体(13)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、 $0^\circ\text{C}\sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度(好ましく

は0°C～溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属としては、例えば、パラジウム-活性炭素、白金-活性炭素などが挙げられる。

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

[0054] <第3工程>

第2工程で得られたアリール置換アニリン誘導体(13)とクロログリオキシル酸エステル(2)を反応させることによりN-(アリール置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(14)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0°C～180°Cの反応温度(好ましくは0°C～溶媒の沸点の温度)で行われる。

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

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

[0055] <第4工程>

第3工程で得られたN-(アリール置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(14)とアラルキルハライド誘導体(4)を反応させることによりN-アラルキル-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(7)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0°C～180°Cの反応温度(好ましくは0°C～溶媒の沸点の温度)で行われる。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

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

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、

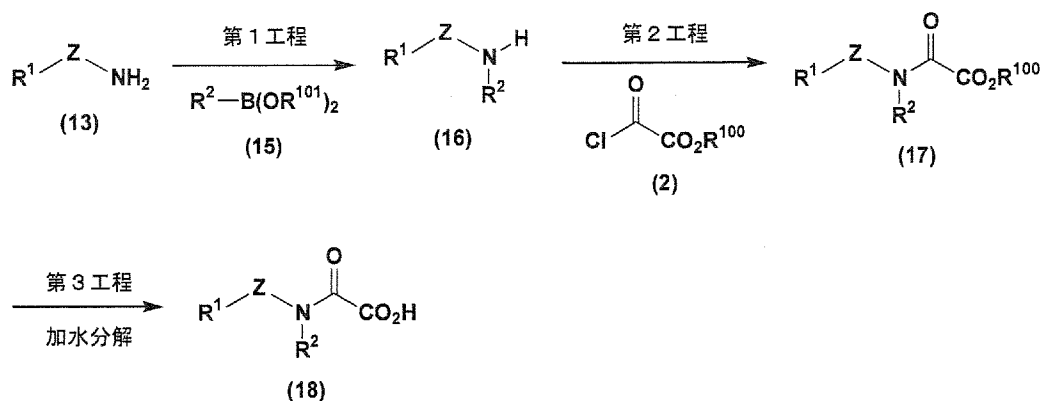
1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; アセトニトリル; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

[0056] なお、一般式(I)で表される化合物においてXが酸素原子であり、mが1である化合物は、例えば、スキーム4においてアリール置換ニトロベンゼン誘導体(12)又はアリール置換アニリン誘導体(13)の代わりに、ハロ-ニトロベンゼン誘導体(11)とヒドロキシアリール誘導体(R^1-OH)を反応させることにより得られたアリールオキシ置換ニトロベンゼン誘導体($R^1-O-Z-NO_2$)又はアリールオキシ置換アニリン誘導体($R^1-O-Z-NH_2$)を用いることにより製造することができる。

[0057] 一般式(I)で表される化合物であって、Xが単結合であり、mが0である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

[化11]

<スキーム 5>



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

[0058] <第1工程>

アリール置換アニリン誘導体(13)とアリールボロン酸誘導体(15)を反応させることによりN-(アリール)-アリール置換アニリン誘導体(16)を製造することができる。この反応は、例えば、酢酸銅(II)の存在下、塩基の存在下、溶媒中、 $0^\circ C \sim 180^\circ C$ の反応温度(好ましくは $0^\circ C \sim$ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

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

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロ

エタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; ピリジン; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

[0059] <第2工程>

第1工程で得られたN-(アリール)-アリール置換アニリン誘導体(16)とクロログリオキシル酸エステル(2)を反応させることによりN-アリール-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(17)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

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

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

[0060] <第3工程>

第2工程で得られたN-アリール-N-(アリール置換フェニル)オキサミド酸エステル誘導体(17)を加水分解することにより最終目的物である化合物(18)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。超音波照射下で反応を行ってもよい。

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

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

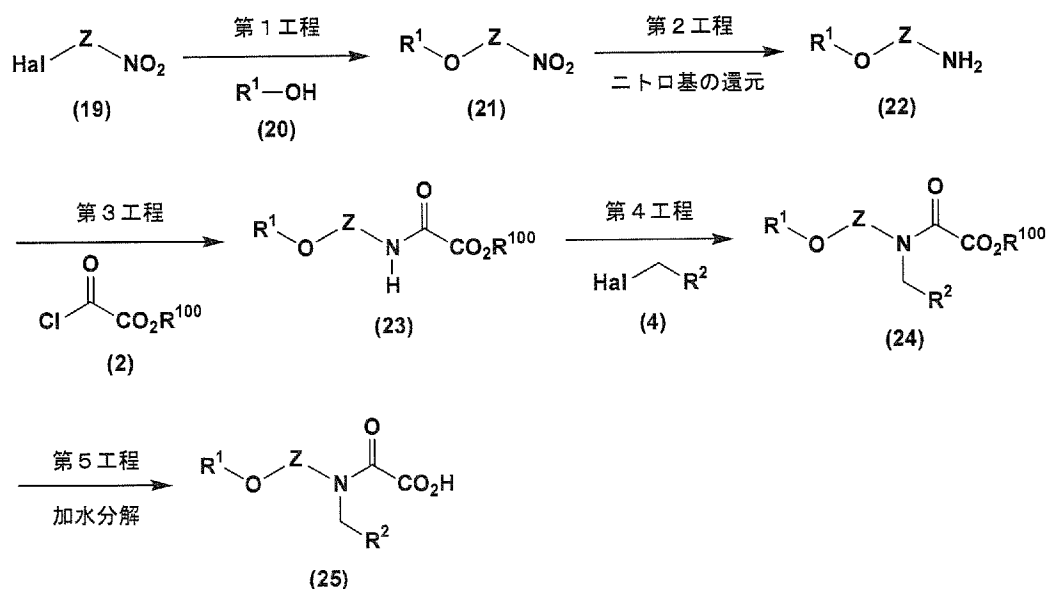
酸性条件下で後処理を行う場合、フリー体のオキサミド酸を得ることができる。塩基性条件下で後処理を行う場合、オキサミド酸の塩を得ることができる。

[0061] なお、一般式(I)で表される化合物においてXが酸素原子であり、mが0である化合物は、例えば、スキーム5においてアリール置換アニリン誘導体(13)の代わりにアリールオキシ置換アニリン誘導体($R^1-O-Z-NH_2$)を用いることにより製造することができる。

[0062] 一般式(I)で表される化合物であって、Xが酸素原子であり、Zが1,2-フェニレン基、置換された1,2-フェニレン基、1,4-フェニレン基又は置換された1,4-フェニレン基であり、mが1である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

[化12]

<スキーム 6>



(式中、Halはハロゲン原子を表し; R^{100} は C_{1-4} アルキル基などを表し; R^{101} は水素原子、 C_{1-4} アルキル基などを表し; Zは1,4-フェニレン基又は置換された1,4-フェニレン基を表し; R^1 及び R^2 は前述と同意義を表す)

[0063] <第1工程>

4-ハロ-1-ニトロベンゼン誘導体(19)とヒドロキシアール誘導体(20)を反応させることにより4-アールオキシ-1-ニトロベンゼン誘導体(21)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、 $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度(好ましくは $0^\circ\text{C} \sim$ 溶媒の沸点の温度)で行われる。

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

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど

のアミド系溶媒; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

[0064] <第2工程>

第1工程で得られた4-アリアルオキシ-1-ニトロベンゼン誘導体(21)のニトロ基を還元することにより4-(アリアルオキシ)アニリン誘導体(22)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

遷移金属としては、例えば、パラジウム-活性炭素、白金-活性炭素などが挙げられる。

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

[0065] <第3工程>

第2工程で得られた4-(アリアルオキシ)アニリン誘導体(22)とクロログリオキシル酸エステル(2)を反応させることによりN-[4-(アリアルオキシ)フェニル]オキサミド酸エステル誘導体(23)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。

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

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

[0066] <第4工程>

第3工程で得られたN-[4-(アリアルオキシ)フェニル]オキサミド酸エステル誘導体(23)とアラルキルハライド誘導体(4)を反応させることによりN-アラルキル-N-[4-(アリアルオキシ)フェニル]オキサミド酸エステル誘導体(24)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。18-クラウン-6などのクラウンエーテルを添加してもよい。

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

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

[0067] <第5工程>

第4工程で得られたN-アラルキル-N-[4-(アリアルオキシ)フェニル]オキサミド酸エステル誘導体(24)を加水分解することにより最終目的物である化合物(25)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃～180℃の反応温度(好ましくは0℃～溶媒の沸点の温度)で行われる。超音波照射下で反応を行ってもよい。

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

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

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

[0068] 本明細書の実施例には、一般式(I)に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾乃至改変を加えることによって、一般式(I)に包含される化合物をいずれも製造可能である。

[0069] 本発明の医薬は、PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。本明細書において用いられる「治療」の用語には疾患の進行防止が含まれており、「予防」の用語には再発防止が含まれる。本発明の医薬は、例えば、血栓形成、線維化、内臓脂肪蓄積、血管新生、細胞

外マトリックスの沈着および再構築、細胞(例えば、腫瘍細胞、血管内皮細胞など)の増殖・移動・浸潤・転移、組織の再構築(例えば、心リモデリング、血管リモデリングなど)などに起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。

[0070] より具体的には、脳血栓症、脳塞栓症、脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆などの虚血性脳血管障害; 狭心症、心筋梗塞、心房細動による心房内血栓症、心不全などの虚血性心疾患; 肺血栓症、肺塞栓症などの血栓性肺疾患; 深部静脈血栓症(DVT)、血栓性静脈炎などの閉塞性静脈疾患; 急性動脈閉塞症、慢性動脈閉塞症などの閉塞性末梢動脈疾患; バイパス血管移植後血栓; 播種性血管内凝固症候群(DIC); 経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の急性冠閉塞および再狭窄; 抗リン脂質抗体症候群などの免疫異常に起因する血管障害および血栓症; 遺伝子異常などの先天性血栓傾向に起因する血管障害や血栓症; 腎血栓症、腎塞栓症などの血栓性腎疾患; 代謝性疾患に起因する腎症; 動脈硬化症; 血栓性疾患、血栓症、線維症、血液凝固、虚血性疾患、心臓発作、深在性血栓症、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、腎硬化症、メタボリック症候群、アルドステロン性組織障害、臓器不全、エコノミークラス症候群、エンドトキシンショック、アレルギー性疾患、脳や心臓などの血管イベント、血管炎、非細菌性血栓性心内膜炎; 敗血症などの重症感染症; 関節炎におけるフィブリン依存的な疼痛; 網膜症、腎症、神経症、末梢循環障害などの糖尿病性合併症; 高血圧; 糖尿病; 高インスリン血症; 高コレステロール血症; インスリン抵抗性症; 高脂血症; 肥満症; 肺癌、膵癌、大腸癌、胃癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌などの固形癌を含む腫瘍; 腫瘍浸潤; 腫瘍転移; 喘息; 肝硬変、肺線維症、腎線維症、間質性膀胱炎などの組織の線維化; 及び心臓や腎臓などの組織移植後の急性拒絶反応及び組織移植後の動脈病変より選択される1又は2以上の疾患の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。さらに、本発明の医薬は、血栓形成の予防や改善を行うことができるので創傷治癒や褥創治癒に効果的である。

[0071] 本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から

選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬理学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

[0072] 本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

[0073] 医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

[0074] 経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げるすることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

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

[0075] 軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン

等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

[0076] 本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり本発明化合物の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり本発明化合物重量として0.001～100mg程度である。

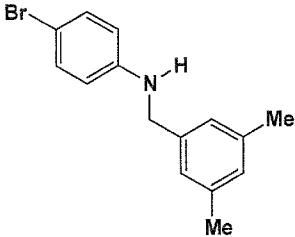
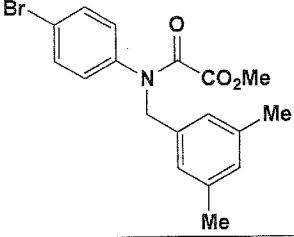
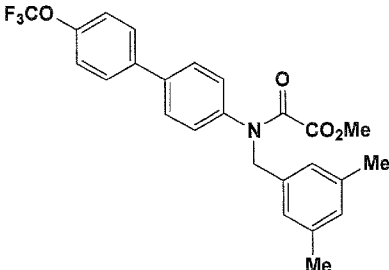
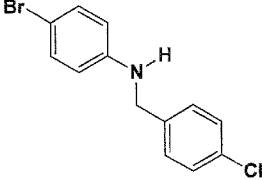
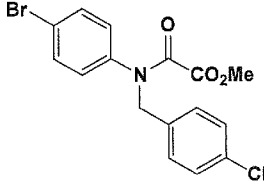
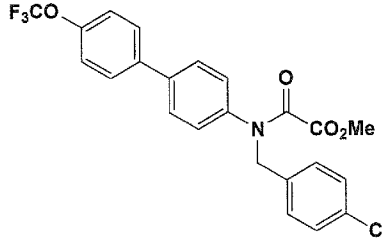
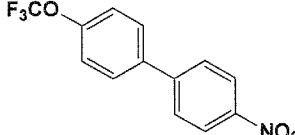
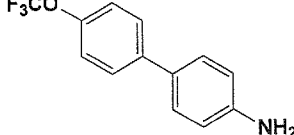
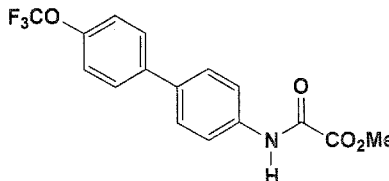
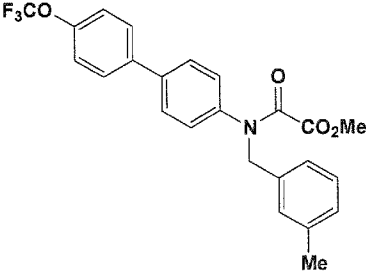
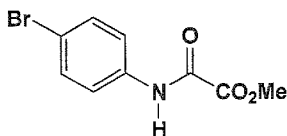
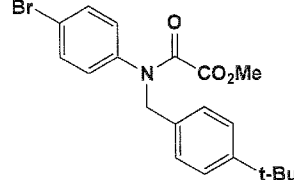
[0077] 本発明の医薬を、血管又は臓器の移植後或いは血行再建術後の血管内病変（例えば、バイパス血管移植後血栓、経皮的冠動脈形成術後の急性冠閉塞および再狭窄、心臓や腎臓等臓器移植後の動脈病変など）の予防及び／又は治療に用いる場合、手術に先立って本発明の医薬を経口的又は非経口的に投与してもよい。また、必要に応じて、それに加えて術中及び／又は術後に本発明の医薬を経口的又は非経口的に投与することもできる。

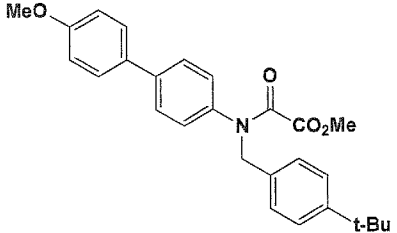
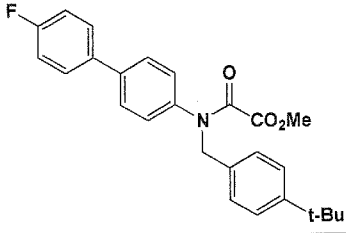
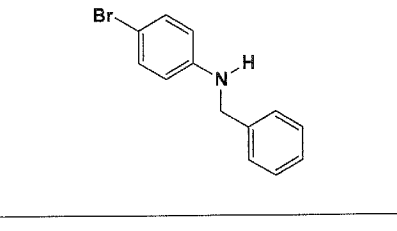
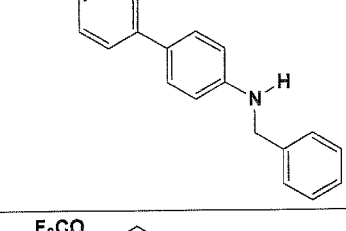
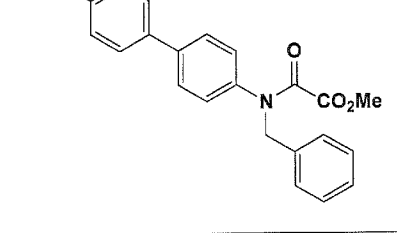
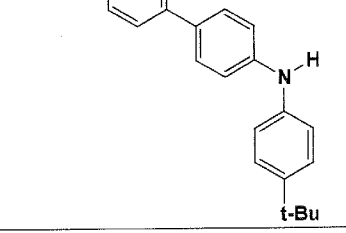
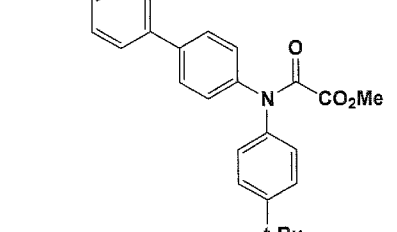
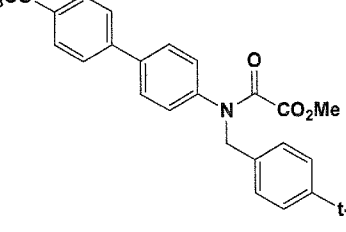
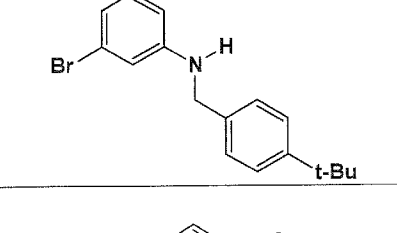
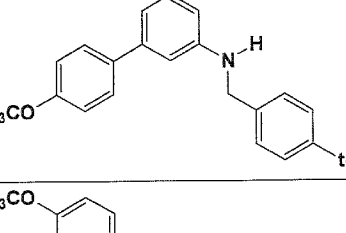
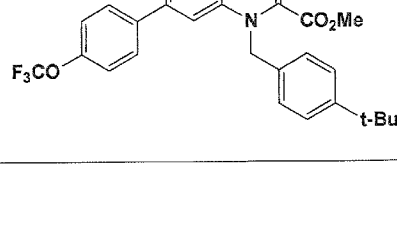
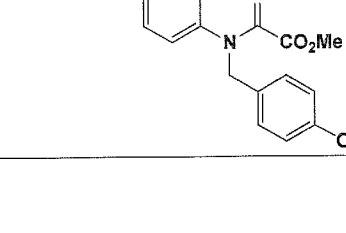
実施例

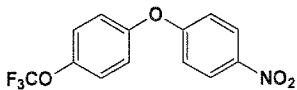
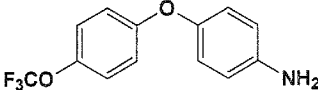
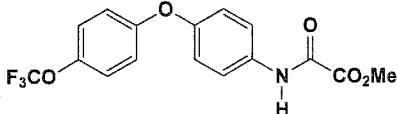
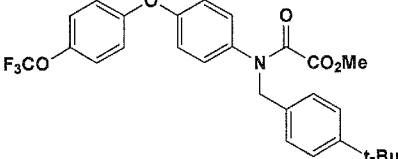
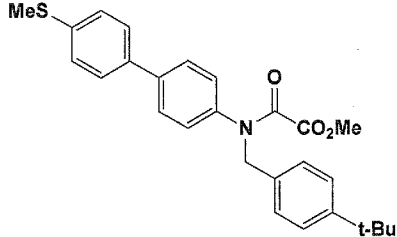
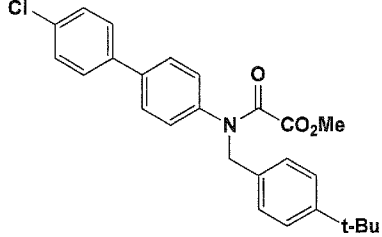
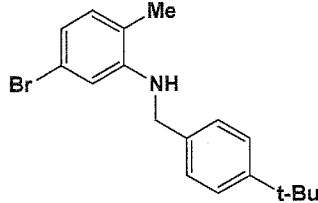
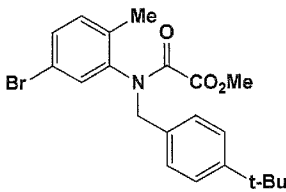
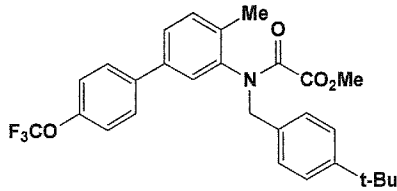
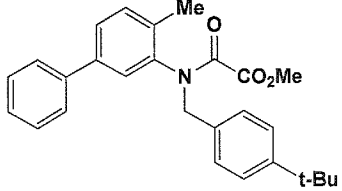
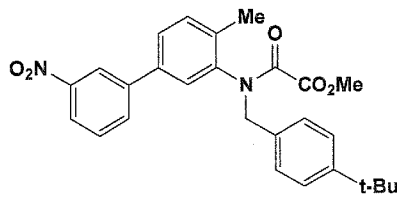
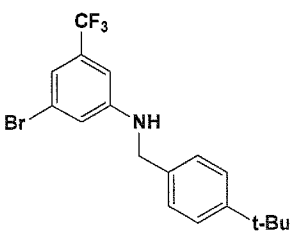
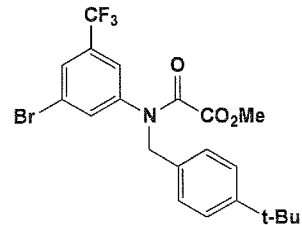
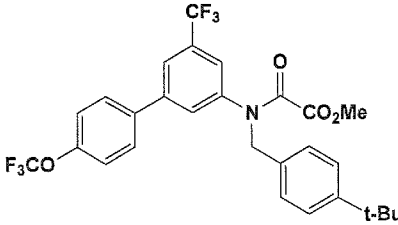
[0078] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、本実施例では、一般式(I)で表される化合物の R^1 , R^2 , X, Z及びmとして表1に示す基及び数値をそれぞれ選択した化合物を製造した。

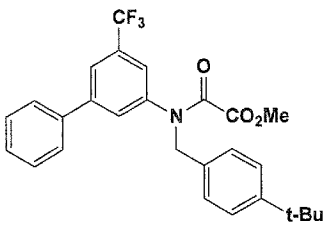
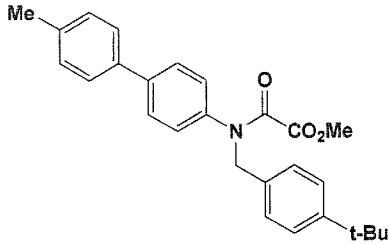
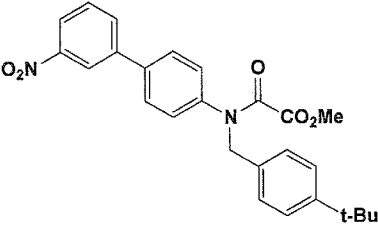
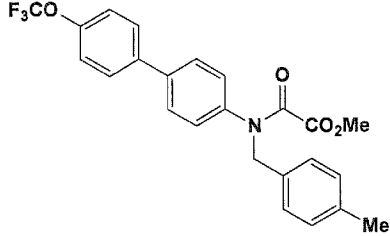
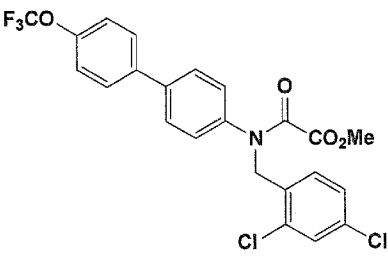
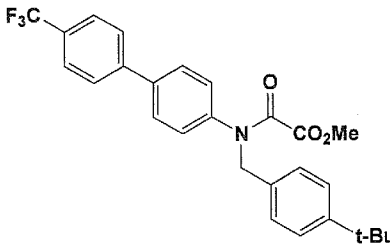
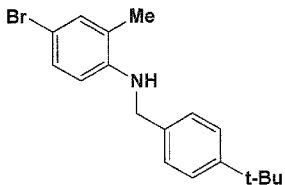
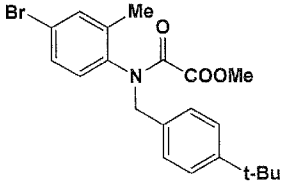
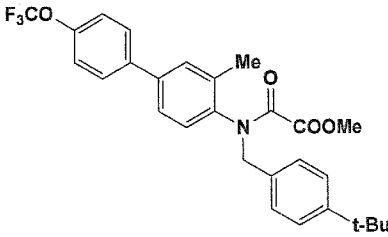
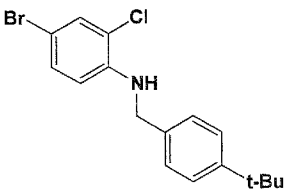
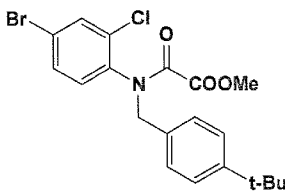
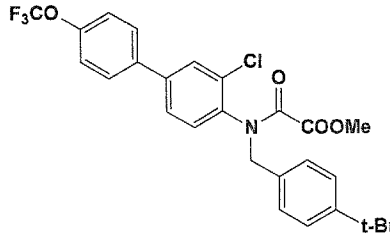
[0079] 以下に各実施例において製造した中間体の構造式をそれぞれ示す。

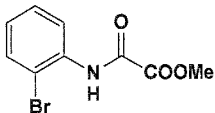
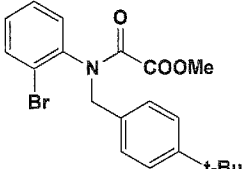
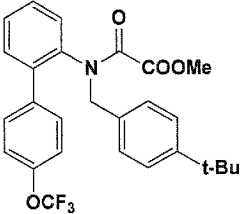
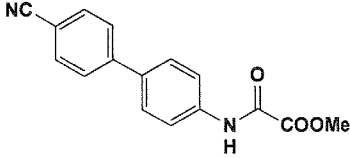
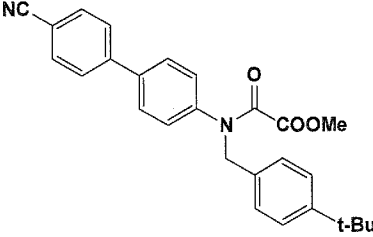
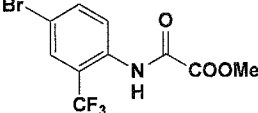
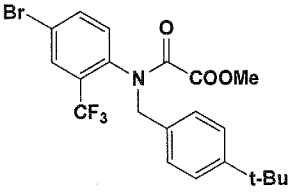
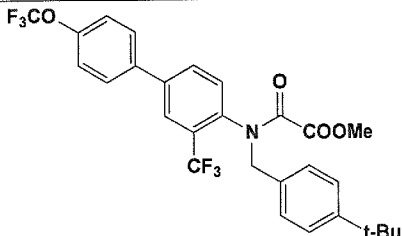
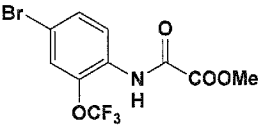
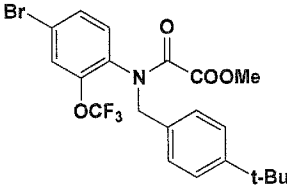
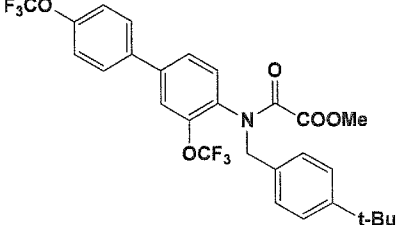
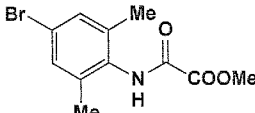
[表2]

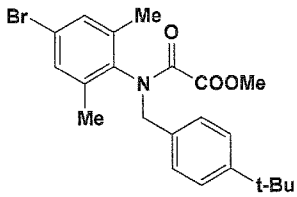
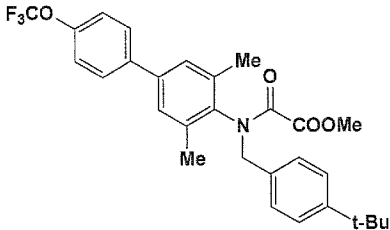
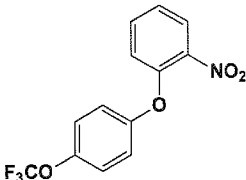
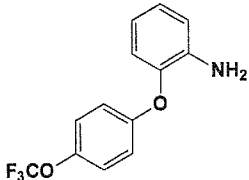
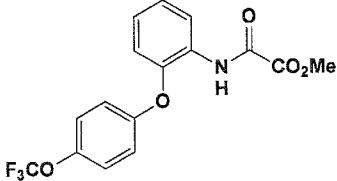
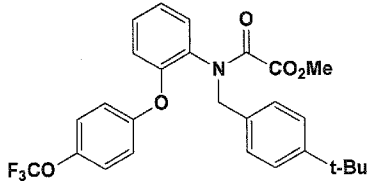
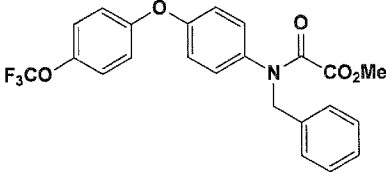
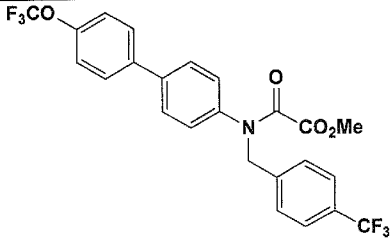
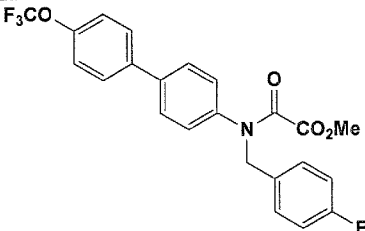
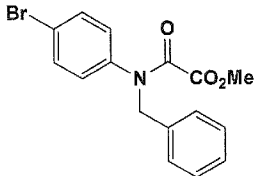
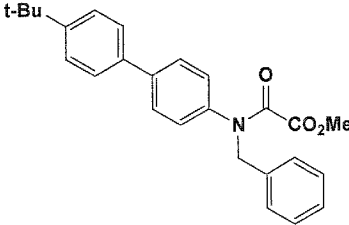
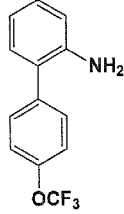
実施例	構造式	実施例	構造式
1(1)		1(2)	
1(3)		2(1)	
2(2)		2(3)	
3(1)		3(2)	
3(3)		3(4)	
4(1)		4(2)	

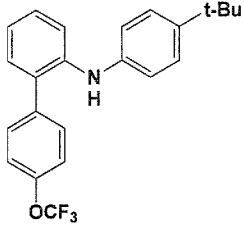
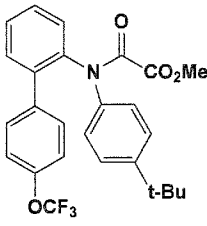
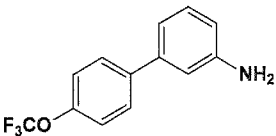
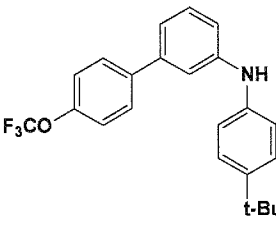
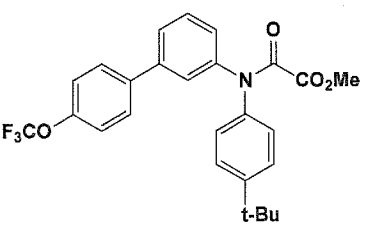
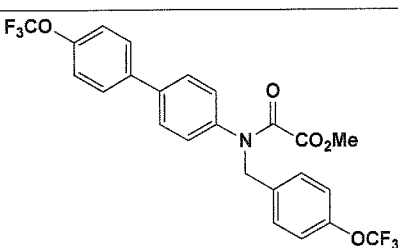
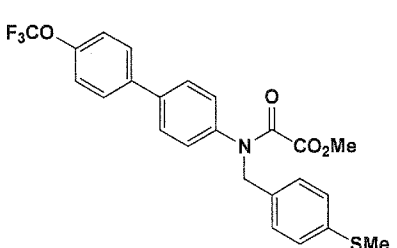
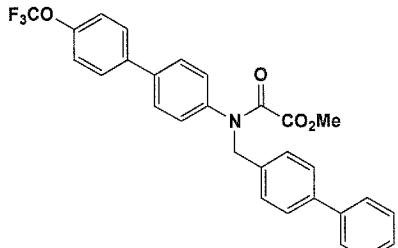
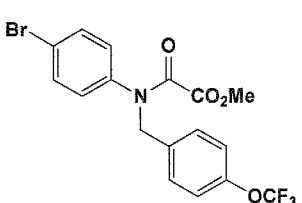
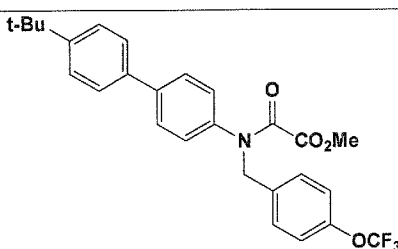
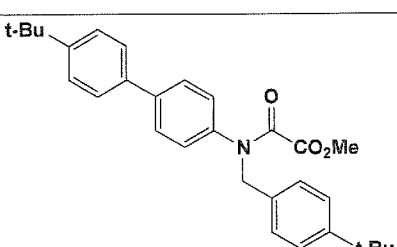
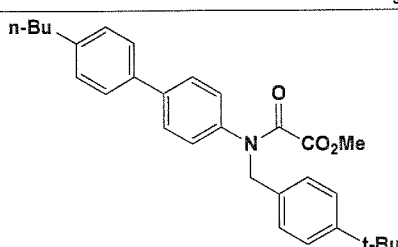
4(3)		5(1)	
6(1)		6(2)	
6(3)		7(1)	
7(2)		8(1)	
9(1)		9(2)	
9(3)		10(1)	

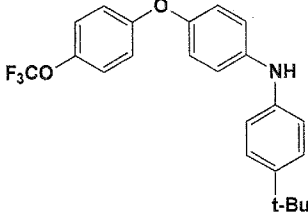
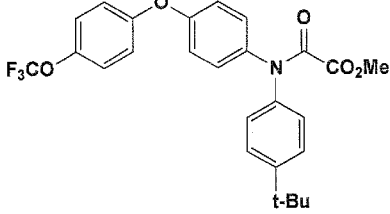
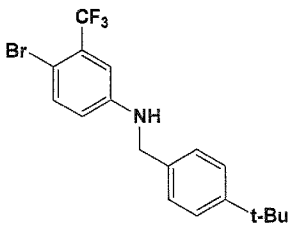
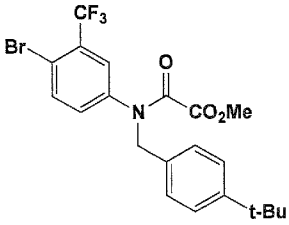
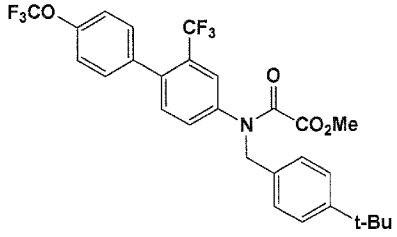
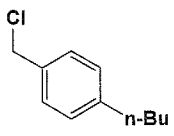
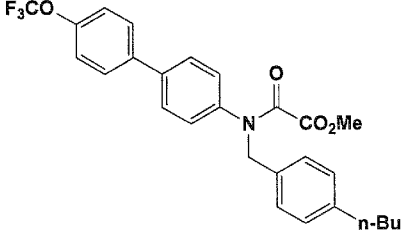
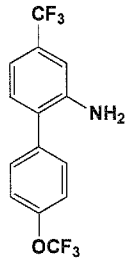
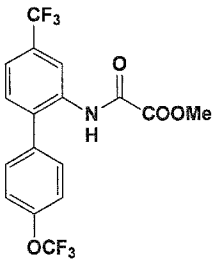
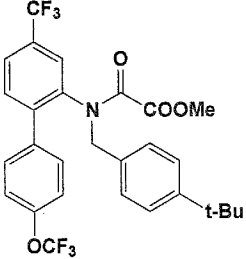
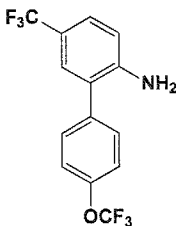
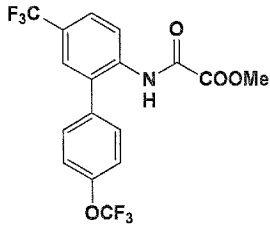
11 (1)		11 (2)	
11 (3)		11 (4)	
13 (1)		14 (1)	
15 (1)		15 (2)	
15 (3)		16 (1)	
17 (1)		18 (1)	
18 (2)		18 (3)	

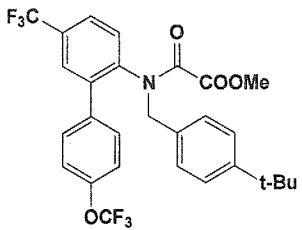
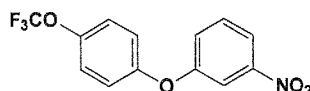
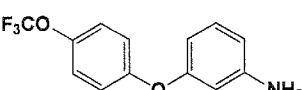
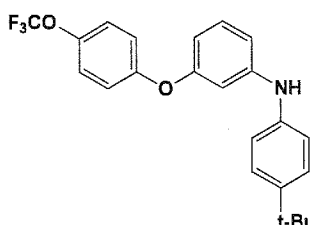
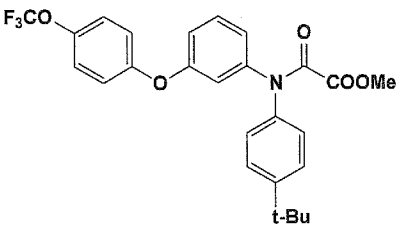
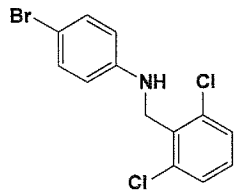
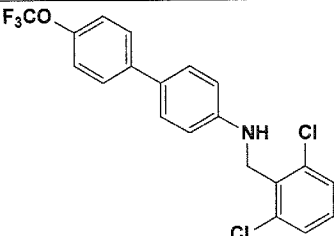
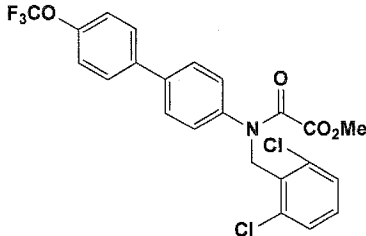
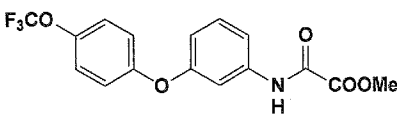
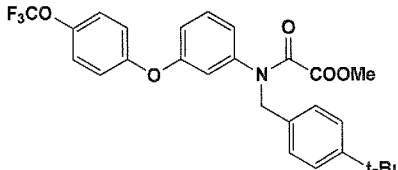
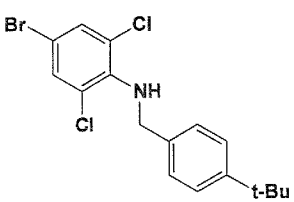
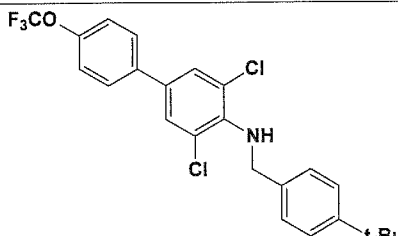
19 (1)		20 (1)	
21 (1)		22 (1)	
23 (1)		24 (1)	
25 (1)		25 (2)	
25 (3)		26 (1)	
26 (2)		26 (3)	

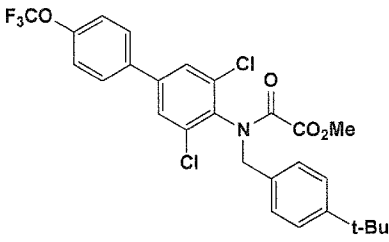
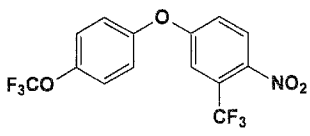
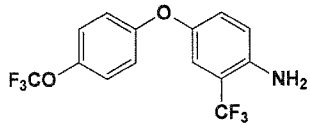
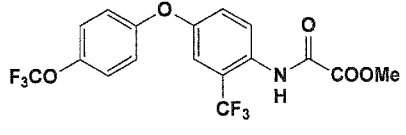
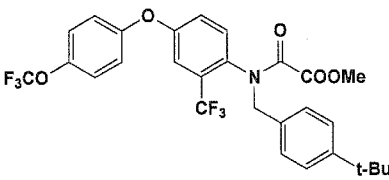
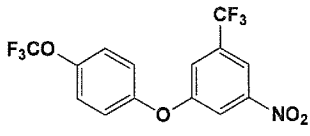
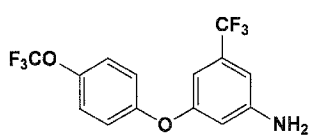
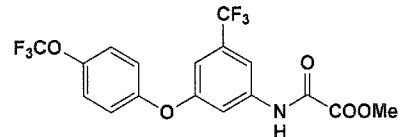
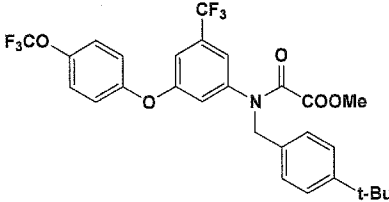
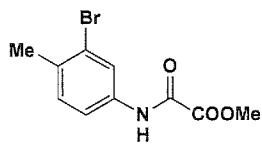
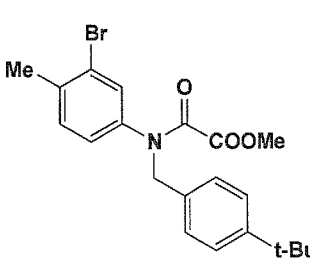
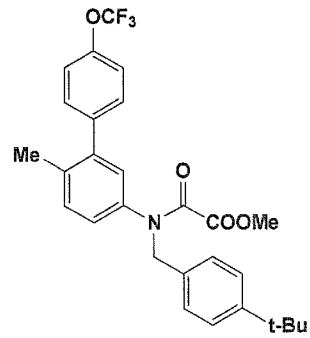
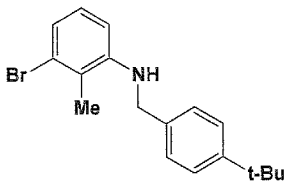
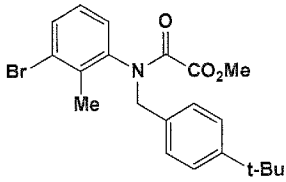
27 (1)		27 (2)	
27 (3)		28 (1)	
28 (2)		29 (1)	
29 (2)		29 (3)	
30 (1)		30 (2)	
30 (3)		31 (1)	

31 (2)		31 (3)	
32 (1)		32 (2)	
32 (3)		32 (4)	
33 (1)		34 (1)	
35 (1)		36 (1)	
36 (2)		37 (1)	

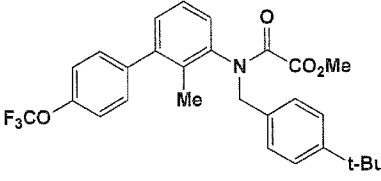
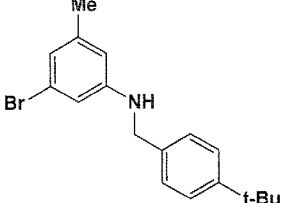
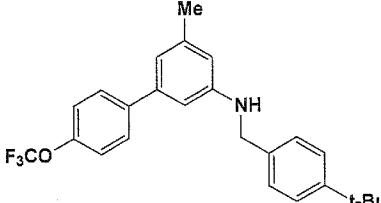
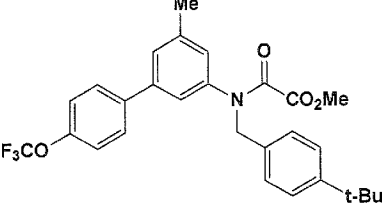
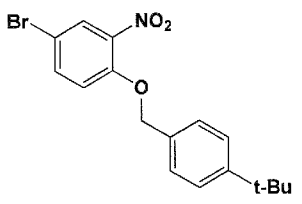
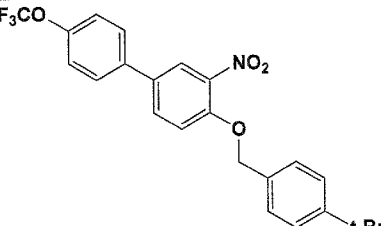
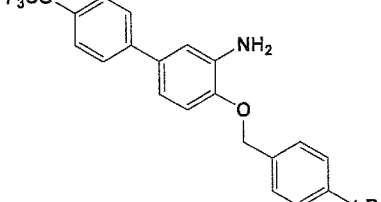
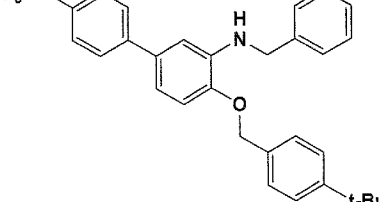
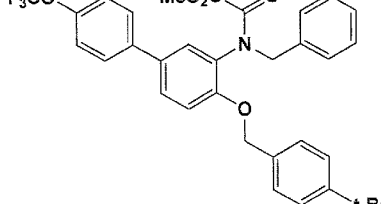
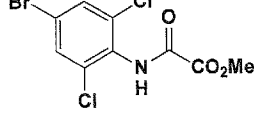
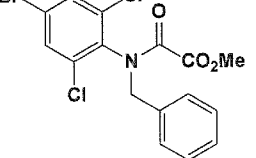
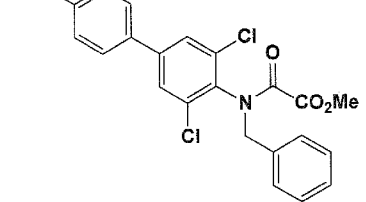
37 (2)		37 (3)	
38 (1)		38 (2)	
38 (3)		39 (1)	
40 (1)		41 (1)	
42 (1)		42 (2)	
43 (1)		44 (1)	

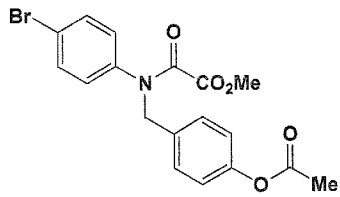
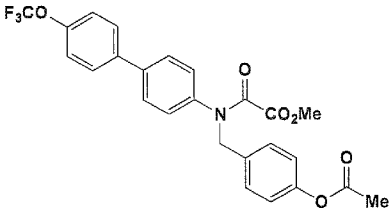
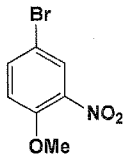
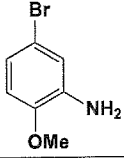
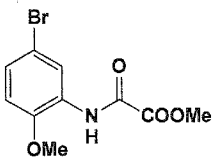
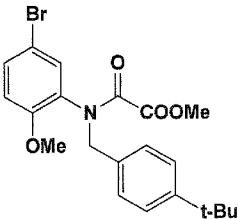
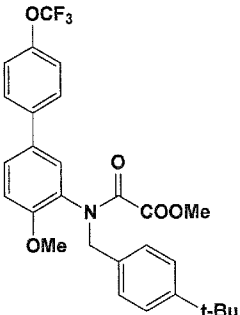
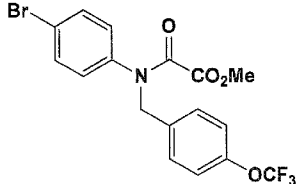
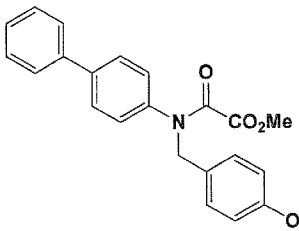
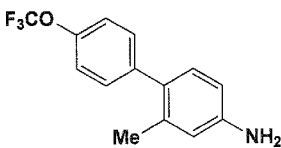
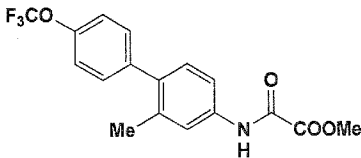
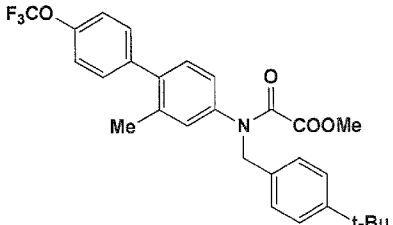
45 (1)		45 (2)	
46 (1)		46 (2)	
46 (3)		47 (1)	
47 (2)		48 (1)	
48 (2)		48 (3)	
49 (1)		49 (2)	

49 (3)		50 (1)	
50 (2)		50 (3)	
50 (4)		51 (1)	
51 (2)		51 (3)	
52 (1)		52 (2)	
53 (1)		53 (2)	

53 (3)		54 (1)	
54 (2)		54 (3)	
54 (4)		55 (1)	
55 (2)		55 (3)	
55 (4)		56 (1)	
56 (2)		56 (3)	
57 (1)		57 (2)	

[表3]

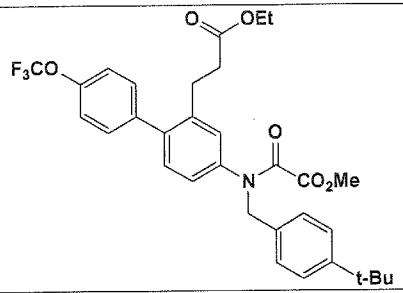
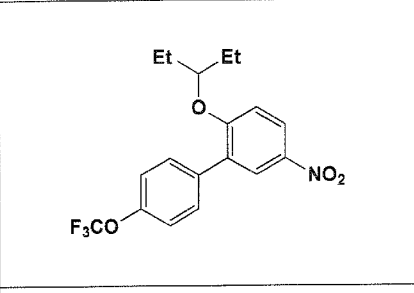
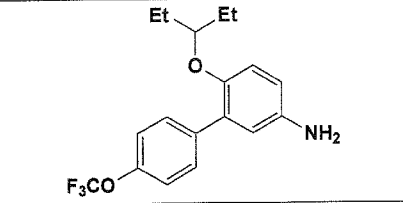
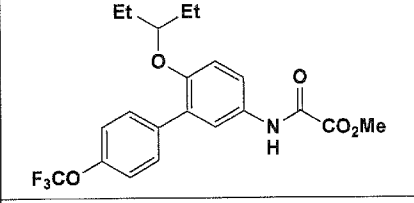
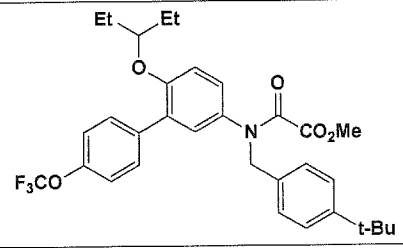
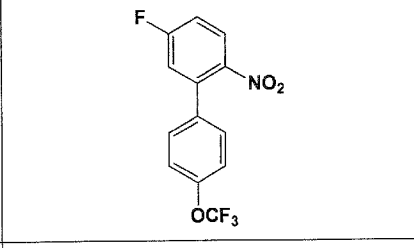
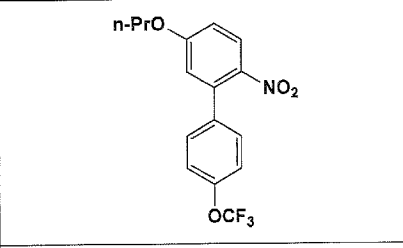
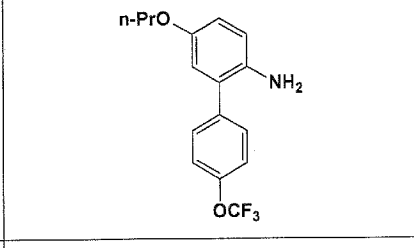
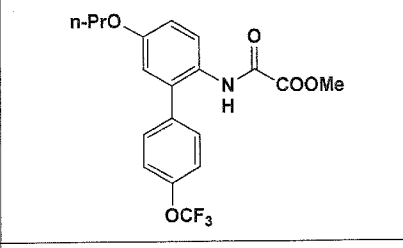
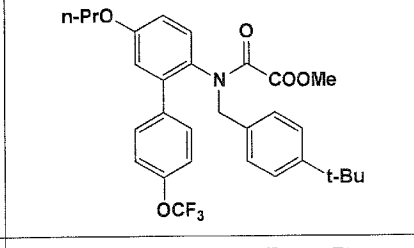
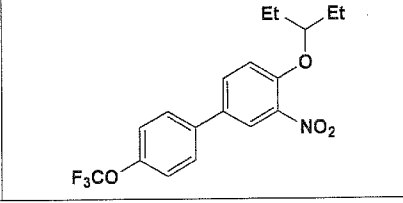
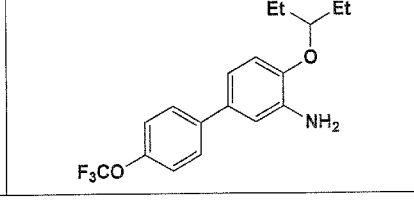
57 (3)		58 (1)	
58 (2)		58 (3)	
59 (1)		59 (2)	
59 (3)		59 (4)	
59 (5)		60 (1)	
60 (2)		60 (3)	

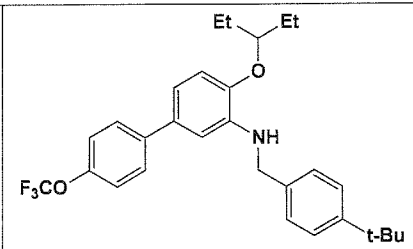
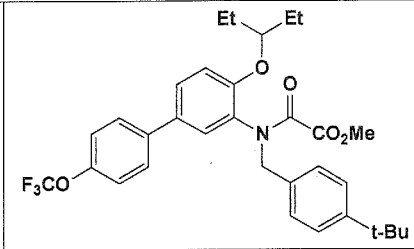
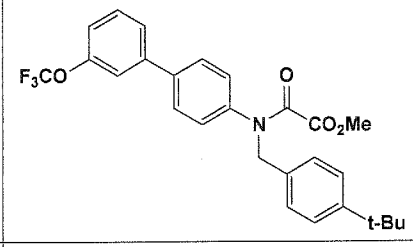
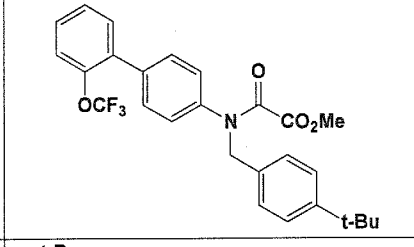
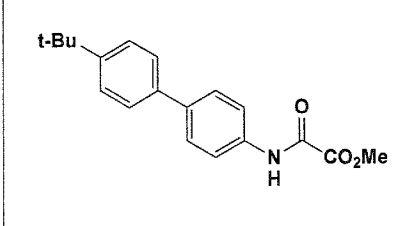
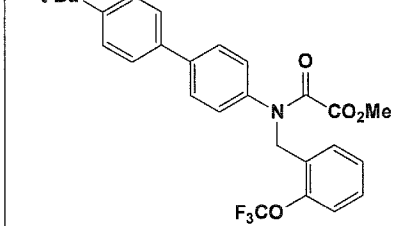
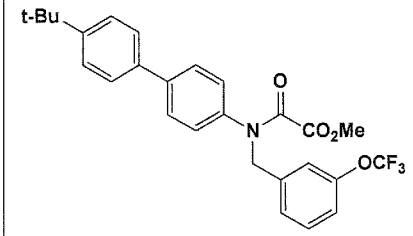
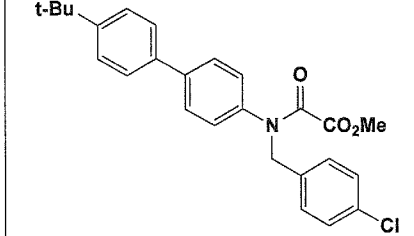
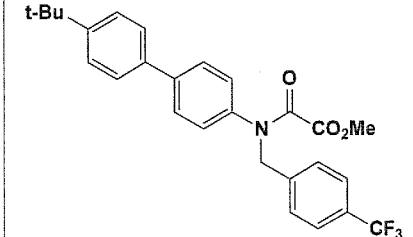
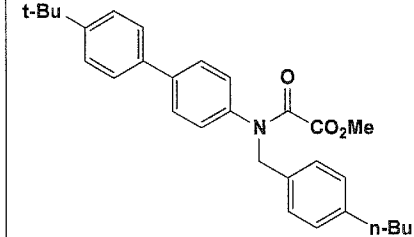
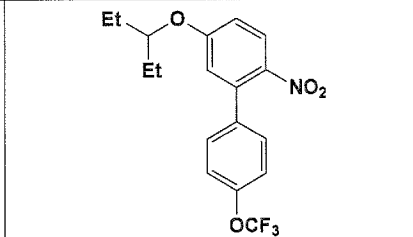
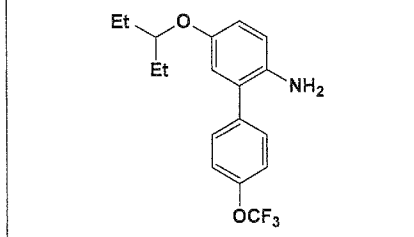
61 (1)		61 (2)	
62 (1)		62 (2)	
62 (3)		62 (4)	
62 (5)		63 (1)	
63 (2)		64 (1)	
64 (2)		64 (3)	

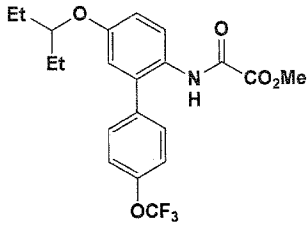
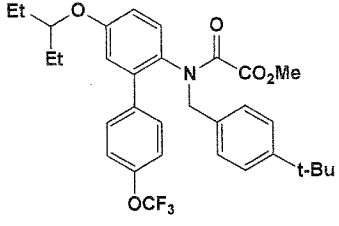
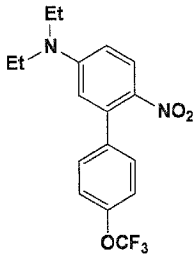
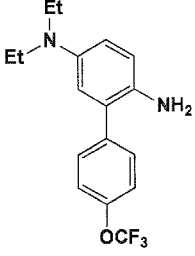
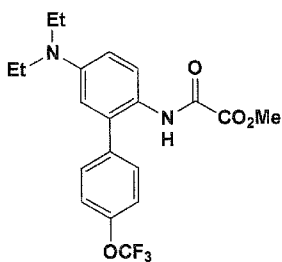
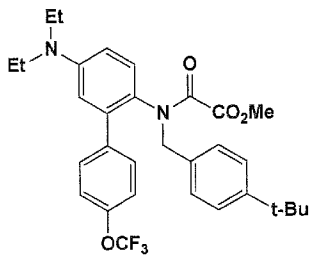
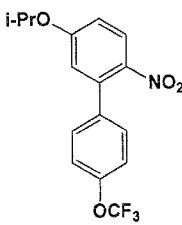
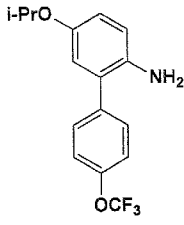
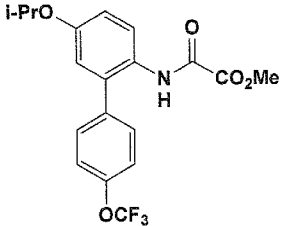
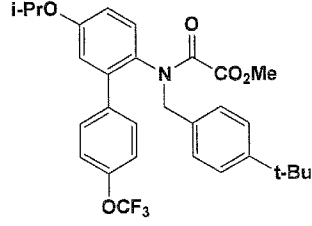
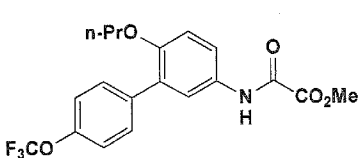
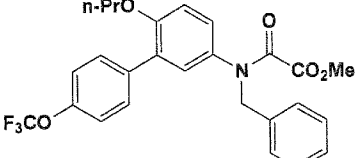
65 (1)		65 (2)	
65 (3)		65 (4)	
65 (5)		66 (1)	
66 (2)		66 (3)	
67 (1)		67 (2)	
67 (3)		67 (4)	
68 (1)		68 (2)	
68 (3)		68 (4)	

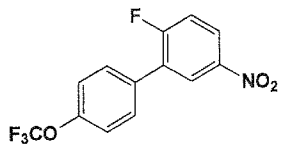
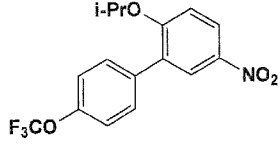
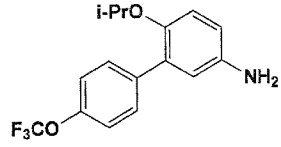
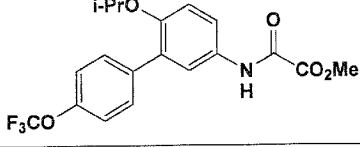
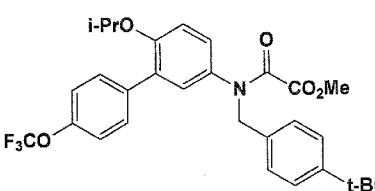
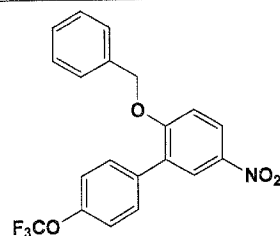
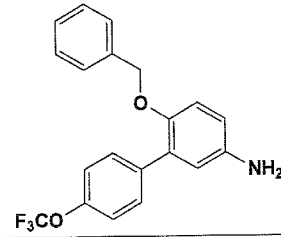
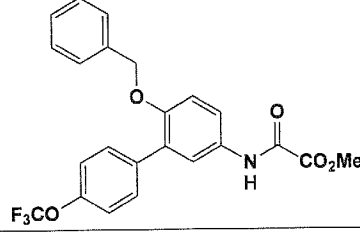
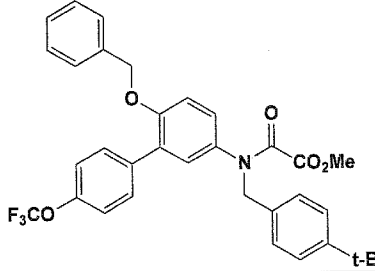
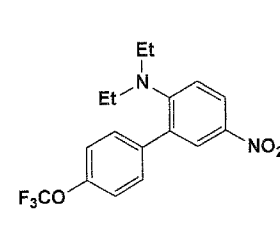
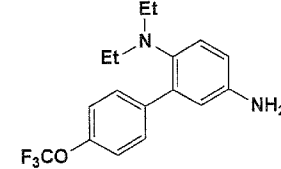
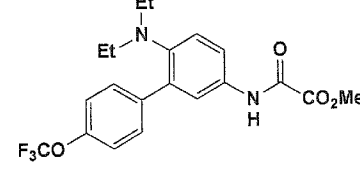
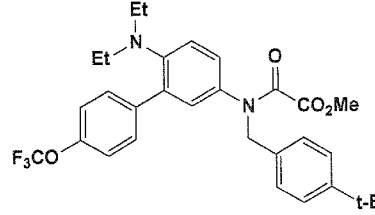
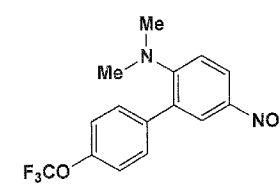
68 (5)		69 (1)	
69 (2)		69 (3)	
69 (4)		70 (1)	
70 (2)		70 (3)	
71 (1)		71 (2)	
71 (3)		71 (4)	
72 (1)		72 (2)	

72 (3)		73 (1)	
73 (2)		73 (3)	
73 (4)		74 (1)	
74 (2)		74 (3)	
74 (4)		75 (1)	
76 (1)		76 (2)	
76 (3)		76 (4)	

76 (5)		77 (1)	
77 (2)		77 (3)	
77 (4)		78 (1)	
78 (2)		78 (3)	
78 (4)		78 (5)	
79 (1)		79 (2)	

79 (3)		79 (4)	
80 (1)		81 (1)	
82 (1)		82 (2)	
83 (1)		84 (1)	
85 (1)		86 (1)	
87 (1)		87 (2)	

87 (3)		87 (4)	
88 (1)		88 (2)	
88 (3)		88 (4)	
89 (1)		89 (2)	
89 (3)		89 (4)	
90 (1)		90 (2)	

91 (1)		91 (2)	
91 (3)		91 (4)	
91 (5)		92 (1)	
92 (2)		92 (3)	
92 (4)		93 (1)	
93 (2)		93 (3)	
93 (4)		94 (1)	

94 (2)		94 (3)	
94 (4)		95 (1)	
95 (2)		95 (3)	
95 (4)		95 (5)	

[0080] 例1: N-(3,5-ジメチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号1)の製造

(1) 4-ブロモ-N-(3,5-ジメチルベンジル)アニリンの製造

3,5-ジメチルベンジルブロミド(1.59g, 7.986mmol)、4-ブロモアニリン(1.374g, 7.986 mmol)、炭酸カリウム(5.519g, 39.93mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(6.5ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、80 °Cで2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製して、標題化合物の淡黄色油状物(2.106g, 57.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (6H, s), 4.00 (1H, brs), 4.20 (2H, s), 6.47–6.53 (2H, m), 6.90–6.98 (3H, m), 7.21–7.26 (2H, m).

[0081] (2) N-(4-ブロモフェニル)-N-(3,5-ジメチルベンジル)オキサミド酸メチルの製造

4-ブromo-N-(3,5-ジメチルベンジル)アニリン(1.49g, 5.13mmol)、トリエチルアミン(1.08ml, 7.70mmol)、及びジクロロメタン(20ml)の混合物に、クロログリオキシル酸メチル(0.566ml, 6.16mmol)を0°Cで滴下し、次いで、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の薄黄色油状物(1.66g, 86 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.59 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.80 (2H, s), 6.90 (1H, s), 6.70–6.92 (2H, m), 7.40–7.46 (2H, m).

[0082] (3) N-(3,5-ジメチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

N-(4-ブromoフェニル)-N-(3,5-ジメチルベンジル)オキサミド酸メチル(707mg, 1.88mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(500mg, 2.44mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(300mg, 0.357mmol)、炭酸カリウム(389mg, 2.82mmol)、ジオキサン(10ml)、及び水(1ml)の混合物を80 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の薄茶色油状物(630mg, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.59 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.85 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.12–7.17 (2H, m), 7.25–7.31 (2H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.53–7.59 (2H, m).

[0083] (4) N-(3,5-ジメチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号1)の製造

N-(3,5-ジメチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(200mg, 0.437mmol)、2N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、及び水(1ml)の混合物を5分間超音波照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(130mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.20 (6H, s), 4.87 (2H, s), 6.78–7.00 (3H, m), 7.30–7.37 (

2H, m), 7.39–7.45 (2H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.70–7.77 (2H, m).

[0084] 例2: N-(4-クロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号2)の製造

(1) 4-ブロモ-N-(4-クロロベンジル)アニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-クロロベンジルクロリド、及び4-ブロモアニリン

収率: 21%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.10 (1H, brs), 4.25–4.31 (2H, m), 6.44–6.51 (2H, m), 7.20–7.34 (6H, m).

[0085] (2) N-(4-ブロモフェニル)-N-(4-クロロベンジル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-N-(4-クロロベンジル)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 96%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.88–6.94 (2H, m), 7.12–7.17 (2H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 7.42–7.48 (2H, m).

[0086] (3) N-(4-クロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-(4-クロロベンジル)オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 28%(薄茶色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.09–7.22 (4H, m), 7.24–7.32 (4H, m), 7.47–7.59 (4H, m).

[0087] (4) N-(4-クロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号2)の製造

下記原料を用いて例1(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 93%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.91 (2H, s), 7.20–7.38 (6H, m), 7.38–7.48 (2H, m), 7.52–7.63 (2H, m), 7.71–7.82 (2H, m).

[0088] 例3: N-(3-メチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号3)の製造

(1) 4-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 98%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32–7.38 (2H, m), 7.62–7.68 (2H, m), 7.69–7.75 (2H, m), 8.29–8.35 (2H, m).

[0089] (2) 4-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

4-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(6.41g, 22.6mmol)、10%白金-活性炭素(150mg)、及びメタノール(50ml)の混合物を水素雰囲気下、16時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して、標題化合物の白色固体(5.48g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (2H, brs), 6.73–6.78 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35–7.40 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m).

[0090] (3) N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

4-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(5.476g, 21.6mmol)、炭酸水素ナトリウム(3.62g, 43.2mmol)、ジクロロメタン(40ml)、及び水(40ml)の混合物に、クロログリオキシル酸メチル(2.98ml, 32.4mmol)のジクロロメタン溶液(10ml)を 0°C でゆつくりと滴下し、次いで、 0°C で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(6.71g, 91.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.87 (3H, s), 7.41–7.48 (2H, m), 7.67–7.73 (2H, m), 7.76–7.82 (2H, m), 7.84–7.91 (2H, m), 10.94 (1H, s).

[0091] (4) N-(3-メチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド

酸メチルの製造

N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(250mg, 0.737mmol)、3-メチルベンジルブロミド(0.299ml, 2.21mmol)、炭酸カリウム(306 mg, 2.21mmol)、18-クラウン-6(20mg, 0.074mmol)、及びアセトニトリル(10ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、50°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(320mg, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.02–7.32 (8H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.52–7.59 (2H, m).

[0092] (5) N-(3-メチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号3)の製造

下記原料を用いて例1(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 93%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.25 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.95–7.23 (4H, m), 7.30–7.38 (2H, m), 7.39–7.44 (2H, m), 7.52–7.60 (2H, m), 7.70–7.77 (2H, m).

[0093] 例4: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号4)の製造

(1) N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 68.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 7.47–7.57 (4H, m), 8.85 (1H, brs).

[0094] (2) N-(4-ブロモフェニル)-N-[(4-tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

ド

収率: 99.0%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (9H, s), 3.58 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0095] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[(4-tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-メトキシフェニルボロン酸

収率: 100%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, m), 3.57 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46-7.52 (4H, m).

[0096] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号4)の製造

N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル(230mg, 0.533mmol)、メタノール(1.5ml)、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)、及びテトラヒドロフラン(1.5ml)の混合物を室温で10 分間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えてpH5-6とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(160mg, 71.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59-7.65 (4H, m).

[0097] 例5: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号5)の製造

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

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[(4-tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-フルオロフェニルボロン酸

収率: 100%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.58 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.09–7.19 (6H, m), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47–7.54 (4H, m).

[0098] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号5)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル

収率: 71.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (9H, s), 4.95 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25–7.36 (6H, m), 7.66–7.73 (4H, m).

[0099] 例6: N-ベンジル-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号6)の製造

(1) N-ベンジル-4-ブロモアニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモアニリン、及びベンジルブロミド

収率: 72.4%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.47–6.52 (2H, m), 7.20–7.37 (7H, m).

[0100] (2) 4-ベンジルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-ベンジル-4-ブロモアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 41.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.14–4.21 (1H, m), 4.38 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.68–6.72 (2H, m), 7.20–7.34 (4H, m), 7.36–7.41 (5H, m), 7.49–7.54 (2H, m).

[0101] (3) N-ベンジル-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 100.0%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25–7.31 (7H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0102] (4) N-ベンジル-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号6)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 57.8%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.00 (2H, s), 7.22–7.33 (7H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0103] 例7: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号7)の製造

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

4-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例3(2)の化合物; 112mg, 0.442mmol)、4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸(87mg, 0.486mmol)、酢酸銅(II)(40mg, 0.221mmol)、トリエチルアミン(0.061ml, 0.884mmol)、及びピリジン(3.0 ml)の混合物を50°Cで2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト濾過した。濾液を1N塩酸(10ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物の薄黄色固体(50mg, 29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 5.73 (1H, s), 7.05–7.12 (4H, m), 7.22–7.27 (2H, m), 7.29–7.36 (2H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.52–7.58 (2H, m).

[0104] (2) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキ

サミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 88% (薄黄色油状物)

本化合物は、回転異性体の混合物(3:2)として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 3.60 (3H, s), 7.20–7.46 (8H, m), 7.51–7.62 (4H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 3.65 (3H, s), 7.20–7.46 (8H, m), 7.51–7.62 (4H, m).

[0105] (3) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号7)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 96%(薄茶色固体)

本化合物は、回転異性体の混合物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25–1.31 (9H, m), 7.06–7.55 (8H, m), 7.66–7.86 (4H, m).

[0106] 例8: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号8)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 100%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.58 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.14–7.20 (4H, m), 7.25–7.34 (4H, m), 7.48–7.59 (4H, m).

- [0107] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号8)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 86.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.91 (2H, s), 7.15–7.60 (8H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

- [0108] 例9: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号9)の製造

(1) 3-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブromoアニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブromid

収率: 66.4%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 4.04 (1H, brs), 4.25 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.51–6.55 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.80–6.83 (1H, m), 7.00 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36–7.39 (2H, m).

- [0109] (2) 3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 86.7%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 4.12 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (1H, s), 6.63–6.67 (1H, m), 6.80–6.81 (1H, m), 6.87–6.91 (1H, m), 7.22–7.29 (3H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52–7.57 (2H, m).

- [0110] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 87.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.55 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.11–7.13 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31–7.34 (2H, m), 7.38–7.44 (3H, m), 7.48–7.52 (1H, m).

[0111] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号9)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 32.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22 (9H, s), 4.95 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26–7.33 (3H, m), 7.38–7.43 (3H, m), 7.51–7.53 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0112] 例10: N-(4-メトキシベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号10)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-メトキシベンジルブロミド

収率: 82.7%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.57 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0113] (2) N-(4-メトキシベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号10)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 55.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.69 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.80–6.89 (2H, m), 7.10–7.38 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0114] 例11: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号11)の製造

(1) 1-ニトロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼンの製造

4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(2.50g, 14.036mmol)、4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.98g, 14.036mmol)、炭酸カリウム(2.90g, 20.982mmol)、及びN,N-ジメチルアセトアミド(15ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、160°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の淡黄色固体(4.18g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.02–7.06 (2H, m), 7.10–7.14 (2H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 8.21–8.25 (2H, m).

[0115] (2) 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

1-ニトロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼン(4.18g, 13.970mmol)、10%白金-活性炭素(270mg)、及びエタノール(40ml)の混合物を水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の黄色油状物(3.54g, 93.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (2H, s), 6.67–6.70 (2H, m), 6.85–6.88 (2H, m), 6.89–6.92 (2H, m), 7.12 (2H, t, $J = 9.0$ Hz).

[0116] (3) N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 96.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 6.97–7.05 (4H, m), 7.16–7.22 (2H, m), 7.62–7.65 (2H, m), 8.85 (1H, brs).

[0117] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 92.0%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.59 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.88–6.91 (2H, m), 6.98–7.01 (2H, m), 7.03–7.06 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30–7.33 (2H, m).

[0118] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号11)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 78.5%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (9H, s), 4.80 (2H, s), 5.83 (1H, brs), 6.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.89–6.97 (4H, m), 7.08–7.13 (4H, m), 7.23 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0119] 例12: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸ナトリウム塩(化合物番号12)の製造

下記原料を用いて例1(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例8(1)の化合物)

収率: 56.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 4.89 (2H, s), 7.18–7.43 (8H, m), 7.54–7.57 (2H, m), 7.72–7.77 (2H, m).

[0120] 例13: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(メチルスルファニル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号13)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(メチルスルファニル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-(メチルスルファニル)フェニルボロン酸

収率: 81.2%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.52 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.11–7.38 (4H, m), 7.28–7.36 (4H, m), 7.45–7.54 (4H, m).

[0121] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(メチルスルファニル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号13)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(メチルスルファニル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 94.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 2.51 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.13–7.18 (2H, m), 7.28–7.36 (6H, m), 7.58–7.66 (4H, m).

[0122] 例14: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-クロロビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号14)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-クロロビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-クロロフェニルボロン酸

収率: 88.0%(淡褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 3.59 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.09–7.54 (12H, m).

- [0123] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-クロロビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号14)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-クロロビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル

収率: 44.0%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.24 (9H, s), 4.89 (2H, s), 7.02-7.74 (12H, m).

- [0124] 例15: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号15)の製造

(1) 5-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-メチルアニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブロモ-2-メチルアニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 71.8%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 2.08 (3H, s), 3.81 (1H, brs), 4.28 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.75-6.92 (2H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J = 4.8$ Hz).

- [0125] (2) N-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-メチルアニリン

収率: 94.8%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.07 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.35 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.07-7.13 (3H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz).

- [0126] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メ

チル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 80.0%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.27 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.11–7.20 (4H, m), 7.24–7.34 (5H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz).

[0127] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号15)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 37.0%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 2.19 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07–7.20 (2H, m), 7.29–7.50 (7H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 1.8, 10.2$ Hz).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 1.97 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.80–7.60 (11H, m).

[0128] 例16: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチルビフェニル-3-イル)オキサミド酸(化合物番号16)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチルビフェニル-3-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例15(2)の化合物)、及びフェニルボロン酸

収率: 98.3%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.13–7.17 (2H, m), 7.23–7.38 (8H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 1.8, 7.5$ Hz).

[0129] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチルビフェニル-3-イル)オキサミド酸(化合物番号16)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチルビフェニル-3-イル)オキサミド酸メチル

収率: 44.3%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.23 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.12–7.16 (2H, m), 7.28–7.41 (8H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.26 (9H, s), 2.00 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.73–7.60 (12H, m).

[0130] 例17: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチル-3'-ニトロビフェニル-3-イル)オキサミド酸(化合物番号17)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチル-3'-ニトロビフェニル-3-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例15(2)の化合物)、及び3-ニトロフェニルボロン酸

収率: 52.1%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.28 (3H, s), 3.51 (3H, s), 4.20 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.11–7.21 (2H, m), 7.29–7.42 (3H, m), 7.45–7.55 (3H, m), 8.13–8.26 (2H, m).

[0131] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチル-3'-ニトロビフェニル-3-イル)オキサミド酸(化合物番号17)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4-メチル-3'-ニトロビフェニル-3-イル)オキサミド酸メチル

収率: 96.5%(淡白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.99 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.12–8.24 (10H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 3.31 (3H, s), 4.54 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.10–8.24 (10H, m).

[0132] 例18: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号18)の製造

(1) 3-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 4.27 (2H, s), 4.59 (1H, s), 6.73–6.75 (1H, m), 6.87–6.89 (1H, m), 7.03–7.05 (1H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.36–7.41 (2H, m).

[0133] (2) N-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(トリフルオロメチル)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 65.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.63 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.09–7.18 (3H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.39–7.42 (1H, m), 7.69–7.71 (1H, m).

[0134] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 75.7%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.59 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.13–7.17 (2H, m), 7.26–7.45 (8H, m), 7.72–7.74 (1H, m).

[0135] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号18)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル

収率: 43.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 4.97 (2H, s), 7.10–7.22 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 7.72–7.90 (4H, m).

[0136] 例19: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号19)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例18(2)の化合物)、及びフェニルボロン酸

収率: 91.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.58 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.13–7.18 (2H, m), 7.26–7.46 (9H, m), 7.75–7.77 (1H, m).

[0137] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号19)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル

収率: 24.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.97 (2H, s), 7.10–7.24 (2H, m), 7.30 (2H, d,

J = 7.8 Hz), 7.38–7.51 (3H, m), 7.53–7.64 (3H, m), 7.69–7.73 (1H, m), 7.74–7.82 (1H, m).

[0138] 例20: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号20)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-メチルフェニルボロン酸

収率: 91.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.05–7.38 (8H, m), 7.38–7.60 (4H, m).

[0139] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号20)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-メチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル

収率: 99.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 2.32 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.06–7.45 (8H, m), 7.51 (4H, d, J = 8.0 Hz).

[0140] 例21: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(3'-ニトロビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号21)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(3'-ニトロビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び3-ニトロフェニルボロン酸

収率: 59.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.61 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.13–7.25 (4H, m), 7.29–7.39 (2H, m), 7.54–7.68 (3H, m), 7.84–7.94 (1H, m), 8.18–8.27 (1H, m), 8.38–8.46 (1H, m).

[0141] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(3'-ニトロビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号21)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(3'-ニトロビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル

収率: 99.9%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 4.91 (2H, s), 7.09–7.27 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 8.06–8.22 (2H, m) 8.36–8.44 (1H, m).

[0142] 例22: N-(4-メチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号22)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-メチルベンジルクロリド

収率: 24.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.06–7.17 (6H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0143] (2) N-(4-メチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号22)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 86.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.98–7.48 (8H, m), 7.48–7.63 (2H, m) 7.73 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0144] 例23: N-(2,4-ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号23)の製造

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

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び2,4-ジクロロベンジルクロリド

収率: 59.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.14–7.42 (7H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0145] (2) N-(2,4-ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号23)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(2,4-ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 98.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.94 (2H, s), 7.33–7.48 (6H, m), 7.53–7.63 (3H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0146] 例24: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメチル)フェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号24)の製造

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

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-(トリフルオロメチル)ボロン酸

収率: 55.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.60 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.18 (4H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62–7.76 (4H, m).

[0147] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメチル)フェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号24)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 99.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.90 (2H, s), 7.09–7.36 (4H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0148] 例25: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号25)の製造

(1) 4-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-メチルアニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-2-メチルアニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 55.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.33 (9H, s), 2.12 (3H, s), 3.82 (1H, brs), 4.30 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.12–7.21 (2H, m), 7.23–7.33 (2H, m), 7.34–7.43 (2H, m).

[0149] (2) N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-メチルアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 80.2%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.13 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.26 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04–7.15 (2H, m), 7.15–7.23 (1H, m), 7.23–7.34 (2H, m), 7.34–7.44 (1H, m).

- [0150] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 66.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.36 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.52-7.61 (2H, m).

- [0151] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号25)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 41.1%(白色固体)

尚、本化合物は回轉異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (9H, s), 2.24 (3H, s), 4.10 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21-7.56 (7H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (9H, s), 1.98 (3H, s), 4.48-4.74 (1H, m), 4.74-4.98 (1H, m), 6.90-7.86 (11H, m).

- [0152] 例26: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号26)の製造

(1) 4-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-クロロアニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-2-クロロアニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブromid

収率: 43.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 4.33 (2H, s), 4.70 (1H, brs), 6.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34–7.43 (3H, m).

[0153] (2) N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-クロロアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 88.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.59 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06–7.18 (2H, m), 7.21–7.36 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

[0154] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 43.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.59 (3H, s), 4.25 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24–7.37 (5H, m), 7.51–7.60 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

[0155] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号26)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 92.1%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (9H, s), 4.06 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.39

(1H, d, J = 14.7 Hz), 7.08–7.22 (2H, m), 7.22–7.39 (3H, m), 7.39–7.58 (3H, m), 7.74–7.88 (3H, m).

Minor isomer: ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.38–4.84 (1H, m), 4.84–5.28 (1H, m), 7.02–7.88 (11H, m).

[0156] 例27: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号27)の製造

(1) N-(2-ブロモフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブロモアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 98.5%(白色固体)

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 7.04–7.61 (3H, m), 8.41–8.44 (1H, m), 9.48 (1H, brs).

[0157] (2) N-(2-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(2-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 25.6%(無色油状物)

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.55 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.56 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.82–6.86 (1H, m), 7.11–7.30 (6H, m), 7.63–7.67 (1H, m).

[0158] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(2-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 80.0%(無色油状物)

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (9H, s), 3.47 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.63 (3H, s), 5.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.82–6.86 (1H, m), 6.91–6.95 (2H, m), 7.17–7.42 (7H, m), 7.59–7.65 (2H, m).

[0159] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号27)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 66.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (9H, s), 3.14 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05–7.36 (6H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0160] 例28: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-シアノビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号28)の製造

(1) N-(4'-シアノビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(4-アミノフェニル)ベンゾニトリル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 80.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.87 (3H, s), 7.77–7.94 (8H, m), 10.98 (1H, brs).

[0161] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-シアノビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4'-シアノビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 77.7%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.60 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.15–7.22 (4H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0162] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-シアノビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号28)の製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-シアノビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル

収率: 48.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.91 (2H, s), 7.12-7.34 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.82-7.92 (4H, m).

[0163] 例29: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号29)の製造

(1) N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 71.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.30 (1H, brs).

[0164] (2) N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 70.2%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 3.61 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0165] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 44.6%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 3.60 (3H, s), 3.99 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.27–7.36 (4H, m), 7.54–7.63 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

[0166] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号29)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 66.7%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.26 (9H, s), 3.86 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 7.08–7.80 (11H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (9H, s), 4.26 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08–7.80 (10H, m).

[0167] 例30: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,4'-ビス(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号30)の製造

(1) N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 80.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 7.47–7.50 (2H, m), 8.36–8.41 (1H, m), 9.21 (1H, brs).

[0168] (2) N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 89.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.61 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.08–7.13 (2H, m), 7.25–7.32 (3H, m), 7.43–7.46 (1H, m).

[0169] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,4'-ビス(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 44.7%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.61 (3H, s), 4.37 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14–7.17 (2H, m), 7.26–7.35 (5H, m), 7.43–7.48 (1H, m), 7.53–7.58 (2H, m).

[0170] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,4'-ビス(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号30)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 47.6%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (9H, s), 4.84 (2H, s), 7.07–7.80 (11H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22 (9H, s), 4.77 (2H, s), 7.07–7.80 (11H, m).

[0171] 例31: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3,5-ジメチルビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号31)の製造

(1) N-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 73.0%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.26 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.32 (1H, brs).

[0172] (2) N-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 89.1%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.88 (6H, s), 3.51 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.11-7.15 (2H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

[0173] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3,5-ジメチルビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 79.4%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.97 (6H, s), 3.51 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.16-7.22 (4H, m), 7.25-7.30 (4H, m), 7.55-7.61 (2H, m).

[0174] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3,5-ジメチルビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号31)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-3,5-ジメチルビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 51.7%(白色固体)

尚、本化合物は回轉異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25 (9H, s), 1.99 (6H, s), 4.55 (2H, s), 7.13-7.77 (10H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 1.85 (6H, s), 4.62 (2H, s), 7.13–7.77 (10H, m).

[0175] 例32: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号32)の製造

(1) 1-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼンの製造

下記原料を用いて例11(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-フルオロ-1-ニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

収率: 94%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.02–7.09 (3H, m), 7.20–7.30 (3H, m), 7.52–7.60 (1H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz).

[0176] (2) 2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼン

収率: 98%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (2H, brs), 6.70–6.78 (1H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 6.93–6.99 (2H, m), 7.01 (1H, dt, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.12–7.18 (2H, m).

[0177] (3) N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 96%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.03–7.26 (6H, m), 8.79 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 9.43 (1H, brs).

[0178] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 93%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (9H, s), 3.62 (3H, s), 4.72 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 6.85–6.93 (2H, m), 6.97–7.10 (2H, m), 7.12–7.28 (7H, m).

[0179] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号32)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル

収率: 84%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 4.64 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.80–6.86 (1H, m), 6.98–7.04 (2H, m), 7.06–7.36 (7H, m), 7.37–7.44 (2H, m), 13.95 (1H, brs).

[0180] 例33: N-ベンジル-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号33)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル(例11(3)の化合物)、及びベンジルブロミド

収率: 92%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.85–6.92 (2H, m), 6.96–7.05 (4H, m), 7.17–7.35 (7H, m).

[0181] (2) N-ベンジル-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号33)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 93%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.89 (2H, s), 5.71 (1H, brs), 6.82–7.02 (6H, m), 7.14–7.23 (4H, m), 7.24–7.31 (3H, m).

[0182] 例34: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号34)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-トリフルオロメチルベンジルクロリド

収率: 37.4%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (3H, s), 5.03 (2H, s), 7.10–7.20 (2H, m), 7.24–7.34 (2H, m), 7.36–7.45 (2H, m), 7.48–7.65 (6H, m).

[0183] (2) N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号34)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 98.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.02 (2H, s), 7.30–7.84 (12H, m).

[0184] 例35: N-(4-フルオロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号35)の製造

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

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-フルオロベンジルクロリド

収率: 67.6%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.96–7.02 (2H, m), 7.10–7.13 (2H, m), 7.20–7.25 (2H, m), 7.26–7.33 (2H, m), 7.48–7.53 (2H, m), 7.54–7.58 (2H, m).

[0185] (2) N-(4-フルオロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号35)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 64.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.89 (2H, s), 7.06–7.12 (2H, m), 7.24–7.34 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0186] 例36: N-ベンジル-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号36)の製造

(1) N-(4-ブロモフェニル)-N-ベンジルオキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル(例4(1)の化合物)、及びベンジルクロリド

収率: 60.2%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.89–6.94 (2H, m), 7.18–7.23 (2H, m), 7.26–7.30 (3H, m), 7.40–7.45 (2H, m).

[0187] (2) N-ベンジル-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-ベンジルオキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 86.5%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.56 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.09–7.12 (2H, m), 7.23–7.31 (4H, m), 7.43–7.54 (7H, m).

[0188] (3) N-ベンジル-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号36)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-ベンジル-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 65.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 4.95 (2H, s), 7.22–7.36 (7H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53–7.56 (4H, m).

[0189] 例37: N-[2-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号37)の製造

(1) 2-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブロモアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 83%(赤褐色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (2H, brs), 6.78 (1H, dd, $J = 1.2, 9.0$ Hz), 6.84 (1H, dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.15–7.21 (1H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.45–7.52 (2H, m).

[0190] (2) 2-[4-(tert-ブチル)フェニル]アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

2-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(633mg, 2.50mmol)、1-ブロモ-4-(tert-ブチル)ベンゼン(533mg, 2.50mmol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(124mg, 0.2mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(72mg, 0.125mmol)、カリウム tert-ブトキシド(1.68g, 15.0mmol)、及びトルエン(10ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。この混合物をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の茶色油状物(857mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 5.44 (1H, s), 6.93–7.04 (3H, m), 7.18–7.38 (7H, m), 7.46–7.52 (2H, m).

[0191] (3) N-[2-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-[4-(tert-ブチル)フェニル]アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 44%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (9H, s), 3.71 (3H, s), 6.53–6.59 (2H, m), 7.00–7.11 (3H, m), 7.13–7.24 (3H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.39–7.51 (3H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (9H, s), 3.58 (3H, s), 6.58–6.65 (2H, m), 7.00–7.11 (3H, m), 7.13–7.24 (3H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.39–7.51 (3H, m).

[0192] (4) N-[2-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号37)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 94%(淡茶色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (9H, s), 6.48–6.56 (2H, m), 7.00–7.62 (10H, m), 14.21 (1H, brs).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18 (9H, s), 6.67–6.73 (2H, m), 7.00–7.62 (10H, m), 14.21 (1H, brs).

[0193] 例38: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号38)の製造

(1) 3-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 83%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (2H, brs), 6.70 (1H, ddd, $J = 1.8, 2.1, 8.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 1.8, 2.1$ Hz), 6.94 (1H, ddd, $J = 0.9, 1.8, 7.5$ Hz), 7.20–7.29 (3H, m), 7.53–7.59 (2H, m).

[0194] (2) 3-[4-(tert-ブチル)フェニル]アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例37(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び1-ブロモ-4-(tert-ブチル)ベンゼン

収率: 90%(茶色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 5.73 (1H, s), 7.00–7.11 (3H, m), 7.17–7.35 (7H, m), 7.54–7.60 (2H, m).

[0195] (3) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 73%(淡茶色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 3.61 (3H, s), 7.20–7.34 (5H, m), 7.36–7.62 (7H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.62 (3H, s), 7.20–7.34 (5H, m), 7.36–7.62 (7H, m).

[0196] (4) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号38)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 71%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, s), 7.17–7.31 (7H, m), 7.35–7.58 (5H, m), 14.17 (1H, brs).

[0197] 例39: N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4

-イル]オキサミド酸(化合物番号39)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド

収率: 81.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.10-7.21 (4H, m), 7.24-7.35 (4H, m), 7.48-7.62 (4H, m).

[0198] (2) N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号39)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 72.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.98 (2H, s), 7.20-7.67 (10H, m), 7.67-7.81 (2H, m).

[0199] 例40: N-[4-(メチルスルファニル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号40)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-(メチルスルファニル)ベンジルクロリド

収率: 34.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.09-7.21 (6H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.46-7.61 (4H, m).

[0200] (2) N-[4-(メチルスルファニル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号40)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 97.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.42 (3H, m), 4.90 (2H, s), 7.06-7.50 (8H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0201] 例41: N-[4-フェニルベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号41)の製造

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

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例3(3)の化合物)、及び4-フェニルベンジルブロミド

収率: 45.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.64 (15H, m).

[0202] (2) N-[4-フェニルベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号41)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 87.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.00 (2H, s), 7.26-7.52 (9H, m), 7.52-7.70 (6H, m), 7.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0203] 例42: N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号42)の製造

(1) N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル(例4(1)の化合物)、及び4-(トリフルオロメチル)ブロミド

収率: 91.8%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.87–6.97 (2H, m), 7.08–7.19 (2H, m), 7.19–7.32 (2H, m), 7.40–7.53 (2H, m).

[0204] (2) N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ボロン酸

収率: 28.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.57 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.01–7.20 (4H, m), 7.22–7.35 (2H, m), 7.38–7.60 (6H, m).

[0205] (3) N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号42)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 93.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 4.94 (2H, s), 7.20–7.66 (12H, m).

[0206] 例43: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号43)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 99.9%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 1.35 (9H, s), 3.56 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30–7.33 (2H, m), 7.42–7.54 (6H, m).

[0207] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号43)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 62.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 1.30 (9H, s), 4.89 (2H, s), 7.14–7.37 (6H, m), 7.42–7.55 (6H, m).

[0208] 例44: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-ブチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号44)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-ブチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 99.9%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (9H, s), 1.54–1.62 (4H, m), 2.65 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.57 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.11–7.14 (2H, m), 7.17–7.20 (2H, m), 7.23–7.27 (2H, m), 7.29–7.33 (2H, m), 7.42–7.49 (2H, m), 7.50–7.73 (2H, m).

[0209] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-ブチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸(化合物番号44)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-(4'-ブチルビフェニル-4-イル)オキサミド酸メチル

収率: 56.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24–1.37 (11H, m), 1.52–1.62 (2

H, m), 2.59 (2H, d, J = 2.7 Hz), 4.90 (2H, s), 7.15–7.35 (8H, m), 7.51–7.57 (4H, m)

.

[0210] 例45: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号45)の製造

(1) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

下記原料を用いて例37(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン(例11(2)の化合物)、及び1-ブromo-4-(tert-ブチル)ベンゼン

収率: 69%(褐色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 5.59 (1H, brs), 6.91–7.08 (8H, m), 7.12–7.19 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m).

[0211] (2) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 90%(淡褐色油状物)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 3.60 (3H, s), 6.96–7.07 (4H, m), 7.16–7.32 (6H, m), 7.36–7.44 (2H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.66 (3H, s), 6.96–7.07 (4H, m), 7.16–7.32 (6H, m), 7.36–7.44 (2H, m).

[0212] (3) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号45)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル

収率: 83%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.28 (9H, s), 7.05–7.19 (4H, m), 7.19–7.50 (8H, m), 14.15 (1H, brs).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.26 (9H, s), 6.93–7.06 (4H, m), 7.19–7.50 (8H, m), 14.15 (1H, brs).

[0213] 例46: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号46)の製造

(1) 4-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 64.3%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 4.28 (2H, s), 4.59 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.26–7.28 (2H, m), 7.34–7.43 (3H, m).

[0214] (2) N-[4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 76.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.60 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.08–7.13 (3H, m), 7.31–7.34 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0215] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 8.8%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.65 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.81–6.84 (2H, m), 7.05–7.11 (2H, m), 7.16–7.41 (7H, m).

[0216] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号46)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 62.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 4.93 (2H, s), 7.18–7.24 (2H, m), 7.30–7.35 (3H, m), 7.40–7.44 (4H, m), 7.58–7.61 (1H, m), 7.73 (1H, brs).

[0217] 例47: N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号47)の製造

(1) 4-ブチルベンジルクロリドの製造

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

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

[0218] (2) N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

合物)、及び4-ブチルベンジルクロリド

収率: 83.6%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89–0.95 (3H, m), 1.30–1.39 (2H, m), 1.52–1.57 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.58 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.09–7.16 (6H, m), 7.26–7.30 (2H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 7.54–7.60 (2H, m).

[0219] (3) N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号47)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 84.2%(淡桃固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, t, $J = 4.5$ Hz), 1.20–1.33 (2H, m), 1.45–1.50 (2H, m), 3.30–3.37 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.06–7.22 (4H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71–7.76 (2H, m).

[0220] 例48: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号48)の製造

(1) 2-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 99%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (2H, brs), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29–7.36 (3H, m), 7.37–7.44 (1H, m), 7.44–7.51 (2H, m).

[0221] (2) N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 99%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 7.38–7.47 (5H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 8.76–8.79 (1H, m), 9.02 (1H, brs).

[0222] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 73%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (9H, s), 3.43 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.66 (3H, s), 5.20 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.82–6.98 (3H, m), 7.16–7.58 (2H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.60–7.69 (3H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (9H, s), 3.43 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.90 (3H, s), 5.20 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.82–7.69 (11H, m).

[0223] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号48)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 93%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.21 (9H, s), 3.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.83–6.94 (2H, m), 7.00–7.09 (1H, m), 7.15–7.44 (3H, m), 7.60–7.87 (5H, m), 14.67 (1H, brs).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22 (9H, s), 4.01–4.18 (1H, m), 4.57–4.70 (1H, m), 6.84–7.87 (11H, m), 14.67 (1H, brs).

[0224] 例49: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)

ル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号49)の製造

(1) 2-アミノ-4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)アニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
ボロン酸

収率: 98%(淡褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.02 (2H, brs), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29–7.36 (3H, m), 7.37–7.44 (1H, m), 7.44–7.51 (2H, m).

[0225] (2) N-[4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸
メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル、及びクロロ
グリオキシル酸メチル

収率: 94%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.92 (3H, s), 7.38–7.50 (4H, m), 7.54–7.58 (1H, m), 7.67–7.75 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.08 (1H, brs).

[0226] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビ
フェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド
酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 84%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 (9H, s), 3.50 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 5.14 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.85–7.00 (3H, m), 7.15–7.51 (5H, m), 7.55–7.67 (3H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (9H, s), 3.50 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.14 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.85–7.67 (11H, m).

[0227] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号49)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4'-トリフルオロメトキシ-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 94%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 3.42 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.89-6.98 (2H, m), 7.17-7.42 (3H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.70-7.86 (4H, m), 14.48 (1H, brs).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.12-4.30 (1H, m), 4.47-4.70 (1H, m), 6.89-7.86 (11H, m), 14.48 (1H, brs).

[0228] 例50: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号50)の製造

(1) 1-ニトロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼンの製造

下記原料を用いて例11(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1,3-ジニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

収率: 74%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05-7.11 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.4, 8.4$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.98 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.4, 8.4$ Hz).

[0229] (2) 3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1-ニトロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼン

収率: 98%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (2H, brs), 6.33 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.39 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.4, 8.1$ Hz), 6.45 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.4, 8.1$ Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.13-7.20 (2H, m).

[0230] (3) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

下記原料を用いて例37(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及び1-ブロモ-4-(tert-ブチル)ベンゼン

収率: 69%(橙色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 5.69 (1H, brs), 6.48 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.1, 8.4$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.76 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.4, 8.4$ Hz), 6.98–7.06 (4H, m), 7.13–7.22 (3H, m), 7.27–7.32 (2H, m).

[0231] (4) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 84%(淡黄色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, m), 3.58 (3H, s), 6.87–7.25 (9H, m), 7.29–7.44 (3H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, m), 3.66 (3H, s), 6.87–7.25 (9H, m), 7.29–7.44 (3H, m).

[0232] (5) N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号50)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 94%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, s), 6.90–7.35 (6H, m), 7.36–7.50 (6H, m), 14.24

(1H, brs).

[0233] 例51: N-(2,6ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号51)の製造

(1) 5-ブromo-N-(2,6-ジクロロベンジル)アニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-アニリン、及び2,6-ジブromoベンジルクロリド

収率: 41.0%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (1H, brs), 4.55 (2H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0234] (2) 4-(2,6ジクロロベンジル)アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-N-(2,6-ジクロロベンジル)アニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 36.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.13 (1H, brs), 4.64 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.34 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m).

[0235] (3) N-(2,6ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-(2,6ジクロロベンジル)アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.56 (3H, s), 5.38 (2H, s), 7.06-7.12 (1H, m), 7.15-7.22 (4H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m).

[0236] (4) N-(2,6ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号51)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(2,6ジクロロベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号51)の製造

サミド酸メチル

収率: 67.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.24 (2H, s), 7.23–7.27 (3H, m), 7.35–7.42 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0237] 例52: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号52)の製造

(1) N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン(例50(2)の化合物)、及びクログリオキシル酸メチル

収率: 71%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 6.80–6.88 (1H, m), 7.00–7.07 (2H, m), 7.17–7.24 (2H, m), 7.33–7.42 (3H, m), 8.84 (1H, brs).

[0238] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 93%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.60 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.73 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.84–6.98 (4H, m), 7.11–7.23 (4H, m), 7.25–7.32 (3H, m).

[0239] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号52)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 90.8%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.88 (2H, s), 6.88 (1H, brs), 6.95–7.12 (6H,

m), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.35-7.40 (3H, m).

[0240] 例53: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号53)の製造

(1) 4-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2,6-ジクロロアニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-2,6-ジクロロアニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブromide

収率: 20.2%(赤色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 4.23 (1H, brs), 4.44 (2H, s), 7.29-7.38 (6H, m).

[0241] (2) 4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブromo-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2,6-ジクロロアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルboronic acid

収率: 42.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 4.34 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.34-7.41 (4H, m), 7.45 (2H, s), 7.50-7.53 (2H, m).

[0242] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリoxilic acidメチル

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (9H, s), 3.68 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.49 (2H, s), 7.55-7.58 (2H, m).

[0243] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号53)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号53)の製造

ニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 31.3%(淡橙色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 4.80 (2H, s), 7.17–7.29 (4H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 7.76–7.77 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 4.73 (2H, s), 7.17–7.29 (4H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 7.76–7.77 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0244] 例54: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸(化合物番号54)の製造

(1) 1-ニトロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造

下記原料を用いて例11(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

収率: 88%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10–7.19 (3H, m), 7.29–7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0245] (2) 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1-ニトロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

収率: 99%(灰色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.10 (2H, brs), 6.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.88–6.94 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.12–7.19 (3H, m).

[0246] (3) N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 95%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 7.18–7.27 (3H, m), 7.32 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.22 (1H, brs).

[0247] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 94%(無色油状物)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.62 (3H, s), 3.65 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 7.02–7.08 (2H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.21–7.37 (5H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.94 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.89–6.96 (1H, m), 7.02–7.08 (2H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.21–7.37 (5H, m).

[0248] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸(化合物番号54)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチル

収率: 91%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 4.05 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.39 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12–7.23 (5H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.40–7.48 (3H, m), 14.00 (1H, brs).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (9H, s), 4.42 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12–7.23 (5H, m), 7.30–7.36 (2H, m),

7.40–7.48 (3H, m), 14.00 (1H, brs).

[0249] 例55: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸(化合物番号55)の製造

(1) 1-ニトロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造

下記原料を用いて例11(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1,3-ジニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

収率: 75%(橙色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.09–7.16 (2H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.57 (1H, brs), 7.95 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 8.22 (1H, brs).

[0250] (2) 3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1-ニトロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン

収率: 99%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (2H, brs), 6.42 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.61 (1H, brs), 6.65 (1H, brs), 7.00–7.05 (2H, m), 7.18–7.24 (2H, m).

[0251] (3) N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 7%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 7.04–7.10 (3H, m), 7.22–7.29 (2H, m), 7.57–7.63 (2H, m), 8.96 (1H, brs).

[0252] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 85%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.64 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.86 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.92–7.00 (2H, m), 7.02 (1H, brs), 7.07–7.14 (2H, m), 7.12 (1H, brs), 7.20–7.26 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m).

[0253] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸(化合物番号55)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸メチル

収率: 71%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 4.92 (2H, s), 7.04–7.17 (5H, m), 7.26–7.47 (6H, m), 14.45 (1H, brs).

[0254] 例56: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号56)の製造

(1) N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-4-メチルアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 92.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.79 (1H, brs).

[0255] (2) N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 83.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 7.07–7.21 (3H, m), 7.27 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.28–7.38 (2H, m).

[0256] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 73.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 7.08–7.27 (7H, m), 7.27–7.37 (2H, m).

[0257] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号56)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 56.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.90–7.22 (4H, m), 7.22–7.33 (3H, m), 7.33–7.50 (4H, m).

[0258] 例57: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号57)の製造

(1) 3-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-メチルアニリンの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-2-メチルアニリン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 45.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 1.55 (1H, brs), 2.27 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.61–6.64 (1H, m), 6.94 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.98–7.00 (1H, m), 7.28–7.31 (2H, m), 7.37–

7.40 (2H, m).

[0259] (2) N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-2-メチルアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 95.2%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.24 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.24 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.73-6.76 (1H, m), 6.94 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.10-7.12 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m).

[0260] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 81.0%(茶色油状物)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.02 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.34 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.10-7.13 (10H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.05 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 7.08-7.23 (7H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz).

[0261] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号57)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 23.8%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.26 (9H, s), 2.07 (3H, s), 4.11 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.89–6.93 (1H, m), 7.08–7.18 (3H, m), 7.25–7.43 (7H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 1.73 (3H, s), 4.64 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.89–6.93 (1H, m), 7.08–7.18 (3H, m), 7.25–7.43 (7H, m).

[0262] 例58: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号58)の製造

(1) 3-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-メチルアニリンの製造

下記原料を用いて例37(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 1,3-ジブロモ-5-メチルベンゼン、及び4-(tert-ブチル)ベンジルアミン

収率: 84.2%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.95 (1H, brs), 4.24 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.25–7.29 (2H, m), 7.37–7.39 (2H, m).

[0263] (2) 3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-5-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-メチルアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 90.9%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 2.33 (3H, s), 4.03 (1H, brs), 4.33 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.22–7.25 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51–7.58 (2H, m).

[0264] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-5-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 89.3%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.90–6.95 (2H, m), 7.16–7.19 (2H, m), 7.21–7.26 (2H, m), 7.30 (1H, brs), 7.32–7.34 (2H, m), 7.38–7.41 (2H, m).

[0265] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号58)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル

収率: 19.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.29 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.11–7.48 (3H, m), 7.26–7.43 (6H, m), 7.63–7.67 (2H, m).

[0266] 例59: N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号59)の製造

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

4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド(6.252g, 27.522mmol)、4-ブロモ-2-ニトロフェノール(5.0g, 22.934mmol)、炭酸カリウム(12.679g, 91.736mmol)、及びジメチルホルムアミド(40ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、50°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで洗浄して、標題化合物の白色固体(8.1g, 97.0%)を得た。

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

[0267] (2) 4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 74.6%(淡黄色固体)

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

[0268] (3) 3-アミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 83.5%(淡黄色固体)

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

[0269] (4) 3-ベンジルアミノ-4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 93%(黄色油状物)

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

[0270] (5) N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 31%(白色固体)

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

[0271] (6) N-ベンジル-N-[4-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号59)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 67%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

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

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

[0272] 例60: N-ベンジル-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号60)の製造

(1) N-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2,6-ジクロロ-4-ブロモアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 93.0%(桃色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 7.58 (2H, s), 8.51 (1H, brs).

[0273] (2) N-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニル)-N-ベンジルオキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニル)オキサミド酸メチル、及びベンジルブロミド

収率: 99.9%(赤色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.21–7.29 (5H, m), 7.47 (2H, s).

[0274] (3) N-ベンジル-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブromo-2,6-ジクロロフェニル)-N-ベンジルオキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 91.6%(赤色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.22-7.32 (7H, m), 7.49 (2H, s), 7.54-7.58 (2H, m).

[0275] (4) N-ベンジル-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号60)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-ベンジル-N-[3,5-ジクロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 94.5%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.76 (2H, s), 7.17-7.22 (4H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.72 (2H, s), 7.17-7.22 (4H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m).

[0276] 例61: N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号61)の製造

(1) N-(4-アセトキシベンジル)-N-(4-ブromoフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブromoフェニル)オキサミド酸メチル(例4(1)の化合物)、及び酢酸 4-(クロロメチル)フェニル

収率: 43.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.89-6.98 (2H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

[0277] (2) N-(4-アセトキシベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-アセトキシベンジル)-N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)ボロン酸

収率: 26.3%(淡茶油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.20–7.38 (4H, m), 7.42–7.67 (4H, m).

[0278] (3) N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-[4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号61)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 90.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.79 (2H, s), 6.54–6.74 (2H, m), 6.90–7.36 (4H, m), 7.36–7.48 (2H, m), 7.48–7.65 (2H, m), 7.68–7.84 (2H, m), 9.31 (1H, s).

[0279] 例62: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メトキシフェニル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号62)の製造

(1) 4-ブロモ-2-ニトロアニソールの製造

水素化ナトリウム(400mg, 9.17mmol)のジメチルホルムアミド(12ml)懸濁液に、4-ブロモ-2-ニトロフェノール(1.00g, 4.59mmol)をアルゴン雰囲気下、室温で少量ずつ加え、次いで、室温で30分間攪拌した。この混合物にヨウ化メチル(1.30g, 9.174mmol)のジメチルホルムアミド(4ml)溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の淡黄色固体(658mg, 61.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 2.5, 9.1$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

[0280] (2) 2-メトキシ-5-ブロモアニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-2-ニトロアニソール

収率: 52.1%(茶色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.74 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

[0281] (3) N-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-メトキシ-5-ブロモアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 91.0%(淡茶色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.5, 8.5$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.44 (1H, brs).

[0282] (4) N-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 77.8%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.60 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.08-7.17 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz).

[0283] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 36.5%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.54 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.30 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.22 (4H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz).

[0284] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号62)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 74.3%(淡橙色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.14-4.50 (1H, m), 5.06-5.42 (1H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.46-7.56 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (9H, s), 3.76 (3H, s), 4.56-4.88 (2H, m), 6.90-7.64 (11H, m).

[0285] 例63: N-(ビフェニル-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号63)の製造

(1) N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル(例4(1)の化合物)、及び4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルクロリド

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.13-7.16 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m).

[0286] (2) N-(ビフェニル-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸メチル、及びフェニルボロン酸

収率: 80.7%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.10–7.17 (4H, m), 7.28–7.31 (2H, m), 7.37–7.47 (3H, m), 7.54–7.58 (4H, m).

[0287] (3) N-(ビフェニル-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号63)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 66.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.93 (2H, s), 7.30–7.35 (6H, m), 7.41–7.46 (3H, m), 7.53–7.56 (2H, m), 7.60–7.63 (2H, m).

[0288] 例64: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号64)の製造

(1) 4-アミノ-2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブロモ-3-メチルアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 92%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 3.68 (2H, brs), 6.56–6.63 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.18–7.32 (4H, m).

[0289] (2) N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-アミノ-2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 95%(淡橙色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.20–7.36 (5H, m), 7.52–7.57 (2H, m), 8.86 (1H, brs).

[0290] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル、
及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 93%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17–7.36 (8H, m).

[0291] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号64)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 94%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 2.12 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.06–7.27 (5H, m), 7.29–7.48 (6H, m), 14.08 (1H, brs).

[0292] 例65: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号65)の製造

(1) 2-クロロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ブロモ-4-クロロ-ニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 99.9%(茶色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33–7.36 (2H, m), 7.48–7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0293] (2) 5-ニトロ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

水素化ナトリウム(206mg, 4.72mmol)のジメチルホルムアミド(4ml)懸濁液に、1-プロパノール(284mg, 4.72mmol)をアルゴン雰囲気下、0°Cでゆっくりと滴下し、次いで、室温で30分間攪拌した。この混合物に、2-クロロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフ

エニル(1.00g, 3.15mmol)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液を0℃でゆっくりと滴下し、次いで、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製して、標題化合物の淡黄色固体(586g, 54.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.75–1.85 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.01–7.04 (1H, m), 7.26–7.30 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 8.22–8.26 (2H, m).

[0294] (3) 5-アミノ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ニトロ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 97.7%(黒色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.61–1.70 (2H, m), 3.49 (2H, brs), 3.80 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.64–6.69 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20–7.23 (2H, m), 7.53–7.58 (2H, m).

[0295] (4) 5-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 12.0%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (9H, s), 1.60–1.71 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.09–4.16 (1H, m), 4.27 (2H, s), 6.60–6.63 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20–7.23 (2H, m), 7.30–7.33 (2H, m), 7.37–7.40 (2H, m), 7.53–7.56 (2H, m).

[0296] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.30 (9H, s), 1.70–1.79 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.89–3.94 (2H, m), 4.88 (2H, s), 6.84–6.87 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 2.4$, 8.4 Hz), 7.15–7.19 (4H, m), 7.31–7.39 (4H, m).

[0297] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号65)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 69.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (9H, s), 1.61–1.68 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.81 (2H, s), 6.96–7.13 (4H, m), 7.19–7.22 (1H, m), 7.28–7.37 (4H, m), 7.44–7.54 (2H, m).

[0298] 例66: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号66)の製造

(1) 5-アミノ-2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-クロロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例65(1)の化合物)

収率: 94.5%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (2H, brs), 6.61–6.65 (2H, m), 7.21–7.27 (3H, m), 7.43–7.46 (2H, m).

[0299] (2) 5-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 24.5%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 4.07 (1H, brs), 4.28 (2H, s), 6.55–6.58 (2H, m), 7.22–7.30 (5H, m), 7.37–7.40 (2H, m), 7.42–7.45 (2H, m).

[0300] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 76.2%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.61 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 7.13–7.16 (2H, m), 7.21–7.34 (6H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0301] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号66)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 76.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (9H, s), 4.91 (2H, s), 7.10–7.18 (2H, m), 7.22–7.33 (4H, m), 7.43–7.54 (5H, m).

[0302] 例67: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号67)の製造

(1) 4-メチル-1-ニトロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼンの製造

2-メチル-5-ニトロフェノール(765mg, 5.00mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸(1.24g, 6.00mmol)、酢酸銅(II)(999mg, 5.50mmol)、トリエチルアミン(3.48ml, 25.0mmol)、モレキュラーシーブス4A、及びジクロロメタン(20.0ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=

20:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(323mg, 20.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 6.96–7.03 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz).

[0303] (2) 4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-メチル-1-ニトロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゼン

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 3.58 (2H, brs), 6.26 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 6.86–6.92 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10–7.13 (2H, m).

[0304] (3) N-[4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 98.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.89–6.96 (2H, m), 7.14–7.20 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz), 8.78 (1H, brs).

[0305] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 37.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.75–6.80 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 7.09–7.16 (4H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24–7.29 (2H, m).

[0306] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]

フェニル]オキサミド酸(化合物番号67)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 27.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 2.12 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.85–6.91 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31–7.37 (3H, m).

[0307] 例68: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号68)の製造

(1) 4-フルオロ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 99.9%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33–7.43 (3H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 7.79–7.84 (1H, m), 8.23 (1H, dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz).

[0308] (2) 3-ニトロ-4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-フルオロ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び1-プロパノール

収率: 64.4%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.83–1.96 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29–7.32 (2H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0309] (3) 3-アミノ-4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ニトロ-4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 95.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.81–1.89 (2H, m), 3.90 (2H, brs), 4.00 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88–6.93 (2H, m), 7.22–7.24 (2H, m), 7.51–7.54 (2H, m).

[0310] (4) N-[4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-アミノ-4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 97.0%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.89–1.96 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25–7.33 (3H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 8.68 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.62 (1H, brs).

[0311] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 88.7%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.28 (9H, s), 1.76–1.83 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.89–3.99 (2H, m), 4.39 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.94–6.97 (2H, m), 7.13–7.20 (4H, m), 7.26–7.33 (4H, m), 7.41–7.45 (1H, m).

[0312] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号68)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 55.6%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.21 (9H, s), 1.69–1.76 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.40–4.44 (1H, m), 5.18–5.23 (1H, m), 7.09–7.14 (2H, m), 7.25–7.38 (6H, m), 7.46–7.55 (3H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.97–1.04 (3H, m), 1.27 (9H, s), 1.69–1.76 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.75–4.82 (1H, m), 5.18–5.23 (1H, m), 7.00–7.14 (2H, m), 7.25–7.38 (6H, m), 7.46–7.55 (3H, m).

[0313] 例69: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号69)の製造

(1) 4-ブトキシ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-フルオロ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例68(1)の化合物)、及び1-ブタノール

収率: 30.9%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.50–1.58 (2H, m), 1.80–1.88 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29–7.32 (2H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0314] (2) 3-アミノ-4-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-ブトキシ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 98.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.47–1.59 (2H, m), 1.78–1.87 (2H, m), 3.90 (2H, brs), 4.04 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88–6.93 (2H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.50–7.56 (2H, m).

[0315] (3) N-[4-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 94.0%(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.53–1.61 (2H, m), 1.84–1.91 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.25–7.33 (3H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 8.68 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.61 (1H, brs).

[0316] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 86.6%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.28 (9H, s), 1.45–1.55 (2H, m), 1.73–1.79 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.95–3.99 (2H, m), 4.38 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.94–6.97 (2H, m), 7.13–7.20 (4H, m), 7.26–7.33 (4H, m), 7.41–7.45 (1H, m).

[0317] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号69)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 80.4%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (9H, s), 1.40–1.48 (2H, m), 1.69–1.74 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.40–4.44 (1H, m), 5.18–5.23 (1H, m), 7.09–7.14 (2H, m), 7.25–7.38 (6H, m), 7.46–7.55 (3H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (9H, s), 1.40–1.48 (2H, m), 1.69–1.74 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.78–4.84 (1H, m), 5.18–5.23 (1H, m), 7.00–7.14 (2H, m), 7.25–7.38 (6H, m), 7.46–7.55 (3H, m).

[0318] 例70: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2,4-ジメトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフ

エニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号70)の製造

(1) N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-クロロ-2,4-ジメトキシアニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 52.4%(淡紫色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.54 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.26 (1H, brs).

[0319] (2) N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 87.8%(淡紫色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0320] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2,4-ジメトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(800mg, 1.91mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸(549mg, 2.67mmol)、酢酸パラジウム(II)(21mg, 0.095mmol)、フッ化カリウム(332mg, 5.72mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホフィノ)ビフェニル(57mg, 0.191mmol)、及びテトラヒドロフラン(3.0ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の淡黄色油状物(140mg, 14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 3.55 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.20 (1H

, d, J = 13.8 Hz), 5.43 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.51 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.09–7.15 (4 H, m), 7.19–7.24 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m).

[0321] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2,4-ジメトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号70)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2,4-ジメトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 69.5%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.25 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.66 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.11 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.28–7.35 (6H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (9H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.28–4.38 (1H, m), 5.05–5.11 (1H, m), 6.61–7.34 (10H, m).

[0322] 例71: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号71)の製造

(1) 4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニトロベンゼンの製造

下記原料を用いて例11(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

収率: 99.9%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.83–6.87 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.05–7.12 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz).

[0323] (2) 4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリンの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニトロベンゼン

収率: 99.9%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (2H, brs), 6.80–6.84 (2H, m), 6.94–7.01 (3H, m), 7.17–7.20 (2H, m).

[0324] (3) N-[4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]アニリン、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 64.1%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.05–7.13 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$ Hz), 7.22–7.26 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.40 (1H, brs).

[0325] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 99.9%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (9H, s), 3.66 (3H, s), 4.72 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.87–6.90 (2H, m), 6.95–7.01 (2H, m), 7.13–7.16 (2H, m), 7.19–7.24 (2H, m), 7.26–7.28 (2H, m).

[0326] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸(化合物番号71)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]オキサミド酸メチル

収率: 21.3%(淡橙色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (9H, s), 3.33 (2H, s), 6.18–6.82 (1H, m), 6.96–6.99 (1H, m), 7.03–7.14 (3H, m), 7.20–7.40 (6H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (9H, s), 4.75 (2H, s), 6.18–6.82 (1H,

m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.03-7.14 (3H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

[0327] 例72: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号72)の製造

(1) 2-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)-5-クロロビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブロモ-4-クロロアニリン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 95.3%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (2H, brs), 6.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m).

[0328] (2) 2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-5-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)-5-クロロビフェニル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 94.3%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 3.84 (1H, brs), 4.28 (2H, s), 6.93-6.95 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m).

[0329] (3) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-5-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 95.6%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (9H, s), 3.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 5.11 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.59-7.62 (2H, m).

[0330] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号72)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-クロロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 61.5%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (9H, s), 3.09 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.85–6.88 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19–7.21 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.43–7.46 (2H, m), 8.05–8.08 (2H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (9H, s), 3.89–3.94 (1H, m), 4.55–4.61 (1H, m), 6.93–6.97 (2H, m), 7.09–7.12 (2H, m), 7.19–7.46 (5H, m), 8.05–8.08 (2H, m).

[0331] 例73: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号73)の製造

(1) 2-ブトキシ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-クロロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例65(1)の化合物)、及び1-ブタノール

収率: 87.6%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.39–1.46 (2H, m), 1.72–1.81 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.26–7.30 (2H, m), 7.55–7.58 (2H, m), 8.22–8.26 (2H, m).

[0332] (2) 5-アミノ-2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブトキシ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの

収率: 91.9%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31–1.41 (2H, m), 1.58–1.67 (2H, m), 3.48 (2H, brs), 3.83 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.64–6.68 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20–7.23 (2H, m), 7.53–7.55 (2H, m).

[0333] (3) N-[2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 78.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.36–1.43 (2H, m), 1.66–1.73 (2H, m), 3.95–3.99 (5H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23–7.27 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.54–7.57 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 8.80 (1H, brs).

[0334] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 76.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (9H, s), 1.36–1.44 (2H, m), 1.66–1.73 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.88 (2H, s), 6.85–6.88 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 7.15–7.20 (4H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.35–7.38 (2H, m).

[0335] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号73)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ブトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 75.9%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (9H, s), 1.29–1.36 (2H, m), 1.56–1.65 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.84 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12–7.14 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.28–7.37 (4H, m), 7.48–7.51 (2H, m).

[0336] 例74: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号74)の製造

(1) 4-ペンチロキシ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-フルオロ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例68(1)の化合物)、及び1-ペンタノール

収率: 74.9%(褐色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.39–1.54 (4H, m), 1.82–1.91 (2H, m), 4.11–4.17 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29–7.32 (2H, m), 7.55–7.58 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0337] (2) 3-アミノ-4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ニトロ-4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 76.8%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.37–1.55 (4H, m), 1.80–1.87 (2H, m), 3.89 (2H, brs), 4.01–4.05 (2H, m), 6.82–6.93 (3H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m).

[0338] (3) N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-アミノ-4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 84.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40–1.52 (4H, m), 1.86–1.95 (2H, m)

), 3.99 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25–7.33 (3H, m), 7.58–7.61 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.60 (1H, brs).

- [0339] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 50.0%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.28 (9H, s), 1.40–1.49 (4H, m), 1.74–1.81 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.93–3.99 (2H, m), 4.37 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.40 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.94–6.97 (2H, m), 7.13–7.20 (4H, m), 7.27–7.31 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz).

- [0340] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号74)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 80.4%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90–0.99 (3H, m), 1.21 (9H, s), 1.32–1.50 (4H, m), 1.72–1.78 (2H, m), 3.32–3.40 (1H, m), 4.03–4.07 (2H, m), 4.73–4.78 (1H, m), 7.05–7.09 (3H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 7.35–7.38 (3H, m), 7.43–7.46 (1H, m), 7.51–7.54 (2H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90–0.99 (3H, m), 1.21 (9H, s), 1.32–1.50 (4H, m), 1.72–1.78 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.21–4.26 (1H, m), 5.22–5.26 (1H, m), 6.94–6.95 (1H, m), 7.05–7.54 (10H, m).

- [0341] 例75: N-ベンジル-N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号75)の製造

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

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル(例74(3)の化合物)、及びベンジルブロミド

収率: 30.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.34-1.50 (4H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 4.48 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.19-7.29 (7H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz).

[0342] (2) N-ベンジル-N-[4-ペンチロキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号75)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 43.4%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90-0.95 (3H, m), 1.32-1.50 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 3.28-3.30 (1H, m), 4.03-4.07 (2H, m), 4.83-4.88 (1H, m), 7.05-7.26 (6H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.44-7.55 (3H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90-0.95 (3H, m), 1.32-1.50 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.21-4.26 (1H, m), 5.22-5.26 (1H, m), 7.02-7.26 (6H, m), 7.35-7.55 (6H, m).

[0343] 例76: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-(2-カルボキシエチル)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号76)の製造

(1) 4-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-カルバルデヒドの製造

下記原料を用いて例70(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

酸

収率: 39.3%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39-7.48 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.00 (1H, s).

[0344] (2) (E)-3-[4-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]プロペン酸エチルの製造

水素化ナトリウム(95mg, 2.19mmol)に、ホスホノ酢酸トリエチル(492mg, 2.19mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を、アルゴン雰囲気下、室温でゆっくりと滴下し、次いで、室温で30分間攪拌した。この混合物に、4-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-カルバルデヒド(488mg, 1.56mmol)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を、0°Cでゆっくりと滴下し、次いで、室温で3時間攪拌した。反応混合物に少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。テトラヒドロフランを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノールで洗浄して、標題化合物の白色固体(176mg, 29.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.33-7.38 (4H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0345] (3) 3-[4-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]プロパン酸エチルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: (E)-3-[4-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]プロペン酸エチル

収率: 96.8%(黒色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.37-2.42 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.35 (2H, brs), 4.02-4.10 (2H, m), 6.59 (1H, dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20-7.23 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m).

[0346] (4) N-[2-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]

]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-アミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]プロパン酸エチル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 80.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.25 (3H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.96-4.10 (5H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.33 (4H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 8.90 (1H, brs).

[0347] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 72.7%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (9H, s), 2.28 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.61 (3H, s), 4.04 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.93 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.27-7.35 (6H, m).

[0348] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-(2-カルボキシエチル)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号76)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 80.4%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (9H, s), 2.30 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.93 (2H, s), 7.11-7.23 (5H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.40-7.44 (4H, m), 12.12 (1H, brs).

[0349] 例77: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメト

キシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号77)の製造

(1) 5-ニトロ-2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-クロロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例65(1)の化合物)、及び
3-ペンタノール

収率: 43.4%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.64-1.70 (4H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 8.19-8.23 (2H, m).

[0350] (2) 5-アミノ-2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ニトロ-2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 99.9%(黒色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.44-1.54 (4H, m), 3.48 (2H, brs), 3.81-3.88 (1H, m), 6.62-6.67 (2H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m).

[0351] (3) N-[2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクログリオキシル酸メチル

収率: 99.3%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.55-1.61 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.09-4.13 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.53-7.67 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 8.79 (1H, brs).

[0352] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキ

サミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 84.0%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.30 (9H, s), 1.55–1.61 (4H, m), 3.56 (3H, s), 4.10–4.14 (1H, m), 4.88 (2H, s), 6.82–6.86 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 2.7$, 8.7 Hz), 7.15–7.19 (4H, m), 7.31–7.38 (4H, m).

[0353] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号77)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 81.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.80 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.24 (9H, s), 1.50–1.56 (4H, m), 4.17–4.22 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.93–6.97 (1H, m), 7.11–7.19 (4H, m), 7.28–7.36 (4H, m), 7.51–7.54 (2H, m).

[0354] 例78: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号78)の製造

(1) 5-フルオロ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ブロモ-4-フルオロニトロベンゼン、及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸

収率: 37.4%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10–8.01 (7H, m).

[0355] (2) 2-ニトロ-5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-フルオロ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び1-プロパノール

収率: 88.2%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.78–1.92 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.7$, 9.3 Hz), 7.21–7.35 (4H, m),

8.02 (1H, d, J = 9.3 Hz).

[0356] (3) 2-アミノ-5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ニトロ-5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 99.9%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71-1.84 (2H, m), 3.45 (2H, brs), 3.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.46-7.52 (2H, m).

[0357] (4) N-[5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 41.0%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75-1.88 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 3.0, 9.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.74 (1H, brs).

[0358] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 91.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27 (9H, s), 1.77-2.04 (2H, m), 3.40 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.65 (3H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.07 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.90-6.96 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.59-7.65 (2H, m).

[0359] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号78)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 43.5%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.21 (9H, s), 1.64–1.76 (2H, m), 3.05 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.91 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 3.0, 8.4$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17–7.21 (2H, m), 7.37–7.42 (2H, m), 8.04–8.08 (2H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.93–4.55 (18H, m), 6.78–6.91 (5H, m), 7.06–7.10 (2H, m), 7.25–7.29 (2H, m), 7.32–7.36 (2H, m).

[0360] 例79: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号79)の製造

(1) 3-ニトロ-4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-フルオロ-3-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例68(1)の化合物)、及び3-ペンタノール

収率: 85.0%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.72–1.81 (4H, m), 4.31–4.35 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27–7.31 (2H, m), 7.53–7.58 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

[0361] (2) 3-アミノ-4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-ニトロ-4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 84.8%(褐色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.68–1.77 (4H, m), 3.89 (2H, brs), 4.16–4.20 (1H, m), 6.81–6.92 (3H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m).

[0362] (3) 3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-アミノ-4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 74.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95–1.04 (6H, m), 1.29 (9H, s), 1.67–1.81 (4H, m), 4.18–4.40 (3H, m), 4.74–4.79 (1H, m), 6.77–6.81 (2H, m), 6.89–6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz), 7.17–7.50 (6H, m).

[0363] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]アミノ-4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 99.9%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94–1.02 (6H, m), 1.29 (9H, s), 1.57–1.78 (4H, m), 3.52 (3H, s), 4.22–4.32 (2H, m), 5.46–5.51 (1H, m), 6.92–6.95 (2H, m), 7.13–7.21 (4H, m), 7.26–7.31 (4H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz).

[0364] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸(化合物番号79)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[4-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]オキサミド酸メチル

収率: 45.9%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.88–0.96 (6H, m), 1.20 (9H, s), 1.57–1.64

(4H, m), 4.26–5.30 (3H, m), 7.06–7.08 (2H, m), 7.23–7.52 (9H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.88–0.96 (6H, m), 1.20 (9H, s), 1.57–1.64 (4H, m), 4.26–5.30 (3H, m), 6.92–7.08 (2H, m), 7.23–7.52 (9H, m).

[0365] 例80: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号80)の製造

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

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び3-(トリフロオロメチル)フェニルボロン酸

収率: 96.0%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.59 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.15–7.25 (5H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.38–7.55 (5H, m).

[0366] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号80)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 58.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 4.95 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31–7.40 (5H, m), 7.58 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.60–7.63 (1H, m), 7.68–7.74 (3H, m).

[0367] 例81: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号81)の製造

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

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル(例4(2)の化合物)、及び2-(トリフロオロメチル)フェニルボロン酸

収率: 88.3%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.53 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.11–7.20 (4H, m), 7.29–7.44 (8H, m).

[0368] (2) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号81)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 59.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 4.95 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29–7.35 (4H, m), 7.44–7.55 (6H, m).

[0369] 例82: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号82)の製造

(1) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例70(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブロモフェニル)オキサミド酸メチル(例4(1)の化合物)、及び4-(tert-ブチル)フェニルボロン酸

収率: 47.5%(灰色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 3.99 (3H, s), 7.45–7.54 (4H, m), 7.59–7.72 (4H, m), 8.88 (1H, brs).

[0370] (2) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル、及び2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド

収率: 91.1%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.58 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.11–7.21 (3H, m), 7.27–7.35 (2H, m), 7.43–7.54 (7H, m).

[0371] (3) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号82)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 68.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 5.06 (2H, s), 7.27-7.49 (8H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.62-7.67 (2H, m).

[0372] 例83: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号83)の製造

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

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例82(1)の化合物)、及び3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド

収率: 82.2%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.57 (3H, s), 4.99 (2H, s), 7.07-7.17 (4H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.44-7.56 (6H, m).

[0373] (2) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号83)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 69.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 5.04 (2H, s), 7.18-7.21 (1H, m), 7.24-7.32 (4H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m).

[0374] 例84: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-(4-クロロベンジル)オキサミド酸(化合物番号84)の製造

(1) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-(4-クロロベンジル)オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例82(1)の化合物)、及び4-クロロベンジルクロリド

収率: 51.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.56 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.06–7.11 (2H, m), 7.17–7.22 (2H, m), 7.25–7.29 (2H, m), 7.44–7.55 (6H, m).

[0375] (2) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-(4-クロロベンジル)オキサミド酸(化合物番号84)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-(4-クロロベンジル)オキサミド酸メチル

収率: 71.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 4.97 (2H, s), 7.24–7.29 (4H, m), 7.37–7.43 (2H, m), 7.44–7.49 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 7.63–7.69 (2H, m).

[0376] 例85: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号85)の製造

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

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例82(1)の化合物)、及び4-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド

収率: 52.4%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.58 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.09–7.14 (2H, m), 7.37–7.41 (2H, m), 7.44–7.59 (8H, m).

[0377] (2) N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号85)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

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

収率: 73.6%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 5.08 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.44-7.50 (4H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0378] 例86: N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号86)の製造

(1) N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル(例82(1)の化合物)、及び4-ブチルベンジルクロリド(例47(1)の化合物)

収率: 32.8%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22-1.41 (11H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.55 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.08-7.17 (6H, m), 7.43-7.53 (6H, m).

[0379] (2) N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸(化合物番号86)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-(4-ブチルベンジル)-N-[4'-(tert-ブチル)ビフェニル-4-イル]オキサミド酸メチル

収率: 58.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.21-1.34 (11H, m), 1.46-1.56 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.93 (2H, s), 7.09-7.16 (4H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.61-7.67 (2H, m).

[0380] 例87: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号87)の製造

(1) 2-ニトロ-5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-フルオロ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例78(1)の化合物)、及び3-ペンタノール

収率: 91.4%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.68-1.77 (4H, m), 4.24-4.27 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 7.24-7.35 (4H, m), 8.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0381] (2) 2-アミノ-5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ニトロ-5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 96.3%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.61-1.70 (4H, m), 3.46 (2H, brs), 3.94-3.99 (1H, m), 6.69-6.72 (2H, m), 6.79 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.48-7.51 (2H, m).

[0382] (3) N-[5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクログリオキシル酸メチル

収率: 91.0%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.64-1.71 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.11-4.15 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.74 (1H, brs).

[0383] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキ

サミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 94.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.97 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.62-1.70 (4H, m), 3.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.08-4.15 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m).

[0384] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号87)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-(1-エチルプロポキシ)-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 76.1%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85-0.91 (6H, m), 1.18-1.21 (9H, m), 1.55-1.62 (4H, m), 3.07 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 8.04-8.07 (2H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85-0.91 (6H, m), 1.18-1.21 (9H, m), 1.55-1.62 (4H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 4.47-4.44 (1H, m), 6.77-6.98 (3H, m), 7.07-7.41 (6H, m), 8.04-8.07 (2H, m).

[0385] 例88: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号88)の製造

(1) 5-ジエチルアミノ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

5-フルオロ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例78(1)の化合物)(700mg, 2.32mmol)、ジエチルアミン(339mg, 4.64mmol)、炭酸カリウム(320mg, 2.32mmol)、及びアセトニトリル(5ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、100°Cで10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の黄色固体(580mg, 70.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.45 (4H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 7.23–7.33 (4H, m), 8.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0386] (2) 2-アミノ-5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ジエチルアミノ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 87.5%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (6H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.24 (4H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.35 (2H, brs), 6.57 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.66–6.75 (2H, m), 7.26–7.29 (2H, m), 7.48–7.52 (2H, m).

[0387] (3) N-[5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 89.5%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (6H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.37 (4H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 7.31–7.34 (2H, m), 7.37–7.43 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.63 (1H, brs).

[0388] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 90.7%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.27 (9H, s), 3.30–3.39 (5H, m), 3.65

(3H, s), 5.00 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.40 (1H, dd, J = 3.0, 9.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.96–6.99 (2H, m), 7.19–7.22 (2H, m), 7.25–7.30 (2H, m), 7.60–7.62 (2H, m).

[0389] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号88)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 75.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.06 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.22 (9H, s), 3.31–3.36 (5H, m), 4.80 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.53–6.56 (2H, m), 6.76–6.78 (1H, m), 6.92–6.94 (2H, m), 7.23–7.36 (2H, m), 7.46–7.48 (2H, m), 7.71–7.74 (2H, m).

[0390] 例89: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号89)の製造

(1) 2-ニトロ-5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-フルオロ-2-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例78(1)の化合物)、及び2-プロパノール

収率: 99.9%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.63–4.69 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.24–7.34 (4H, m), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz).

[0391] (2) 2-アミノ-5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ニトロ-5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 92.1%(黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24–1.34 (6H, m), 3.47 (2H, brs), 4.36–4.44 (1H, m), 6.69–6.72 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.25–7.30 (2H, m), 7.46–7.51 (2H, m).

[0392] (3) N-[5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-アミノ-5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 74.0%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.52-4.60 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.74 (1H, brs).

[0393] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチルの製造、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 99.9%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (9H, s), 1.32-1.35 (6H, m), 3.40 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.65 (3H, s), 4.50-4.56 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m).

[0394] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸(化合物番号89)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[5-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル]オキサミド酸メチル

収率: 40.1%(白色固体)

尚、本化合物は回転異性体の混合物として得られた。

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15-1.27 (15H, m), 3.03 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.56-4.64 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 6

.78 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.84-6.87 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, m).

Minor isomer : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15-1.27 (15H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 4.47-4.51 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 3.0, 8.7 Hz), 6.76-6.78 (1H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07-7.41 (4H, m), 8.05-8.08 (2H, m).

[0395] 例90: N-ベンジル-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号90)の製造

(1) N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例65(3)の化合物)、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 75.3%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68-1.81 (2H, m), 3.93 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.97 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.80 (1H, brs).

[0396] (2) N-ベンジル-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル、及びベンジルブロミド

収率: 80.3%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.68-1.77 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.92 (2H, s), 6.82-6.85 (1H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.19-7.33 (7H, m), 7.39-7.42 (2H, m).

[0397] (3) N-ベンジル-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号90)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-ベンジル-N-[2-プロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 57.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.60–1.67 (2H, m), 3.88–3.92 (2H, m), 4.84 (2H, s), 6.93–7.04 (2H, m), 7.15–7.30 (6H, m), 7.36–7.38 (2H, m), 7.54–7.57 (2H, m).

[0398] 例91: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号91)の製造

(1) 2-フルオロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(トリフルオロメトキシ)ボロン酸、及び3-ブロモ-4-フルオロニトロベンゼン

収率: 70.8%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30–7.37 (3H, m), 7.60–7.63 (2H, m), 8.23–8.29 (1H, m), 8.36–8.39 (1H, m).

[0399] (2) 5-ニトロ-2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-フルオロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及び2-プロパノール

収率: 99.9%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.68–4.76 (1H, m), 7.01–7.04 (1H, m), 7.25–7.29 (2H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 8.20–8.24 (2H, m).

[0400] (3) 5-アミノ-2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-ニトロ-2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 99.9%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.50 (2H, brs), 4.06–4.14 (1H, m), 6.62–6.67 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20–7.23 (2H, m), 7.53–7.58 (2H, m).

[0401] (4) N-[2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチ

ルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 73.2%(紫色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.97 (3H, s), 4.41-4.49 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.55-7.59 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 8.80 (1H, brs).

[0402] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 89.1%(褐色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.33 (15H, m), 3.56 (3H, s), 4.46-4.54 (1H, m), 4.88 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.16-7.19 (4H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.35-7.38 (2H, m).

[0403] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号91)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-イソプロポキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 44.1%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20-1.24 (15H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 4.87 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10-7.19 (4H, m), 7.34-7.38 (4H, m), 7.46-7.49 (2H, m).

[0404] 例92: N-[2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号92)の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例65(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-フルオロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例91(1)の化合物)、及びベンジルアルコール

収率: 81.4%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.23 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26–7.37 (7H, m), 7.58–7.61 (2H, m), 8.20–8.25 (2H, m).

[0405] (2) 5-アミノ-2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 94.1%(黄褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.51 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 6.60–6.69 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21–7.32 (7H, m), 7.54–7.57 (2H, m).

[0406] (3) N-[2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 78.4%(薄橙色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26–7.36 (7H, m), 7.54–7.66 (4H, m), 8.81 (1H, brs).

[0407] (4) N-[2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 70.1%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 3.55 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 7.14–7.19

(4H, m), 7.24–7.41 (9H, m).

- [0408] (5) N-[2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸(化合物番号92)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-ベンジルオキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]-N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]オキサミド酸メチル

収率: 47.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.25 (9H, s), 4.89 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.04–7.24 (5H, m), 7.32–7.38 (9H, m), 7.49–7.53 (2H, m).

- [0409] 例93: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号93)の製造

(1) 2-ジエチルアミノ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例88(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-フルオロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例91(1)の化合物)、及びジエチルアミン

収率: 40.1%(黄色油状)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.04 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26–7.03 (2H, m), 7.51–7.56 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz).

- [0410] (2) 5-アミノ-2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ジエチルアミノ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 95.1%(黄緑色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.76 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (2H, brs), 6.60–6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17–7.20 (2H, m), 7.51–7.56 (2H, m).

- [0411] (3) N-[2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリ
オキシル酸メチル

収率: 85.6%(淡緑色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.85 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.97 (3H, s),
7.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 8.79 (1H, brs).

[0412] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフ
フェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸
メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 88.1%(無色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (9H, s), 2.83 (4H, q, $J = 7.2$ Hz),
3.54 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.96-6.97 (2H, m), 7.15-7.18
(4H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m).

[0413] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフ
フェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号93)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジエチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビ
フェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 64.7%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.79 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (9H, s), 2.78 (4H, q, $J = 7.2$
Hz), 4.87 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.32-7.38 (4H, m),
7.48-7.50 (2H, m), 13.93 (1H, brs).

[0414] 例94: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビ
フェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号94)の製造

(1) 2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例88(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-フルオロ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル(例91(1)の化合物)、及びジメチルアミン塩酸塩

収率: 99.9%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (6H, s), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26–7.30 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz).

[0415] (2) 5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 99.9%(青色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (6H, s), 3.50 (2H, brs), 6.60 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19–7.22 (2H, m), 7.56–7.60 (2H, m).

[0416] (3) N-[2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 82.1%(緑色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (6H, s), 3.97 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23–7.26 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.56–7.63 (3H, m), 8.78 (1H, brs).

[0417] (4) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 66.8%(褐色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.51 (6H, s), 3.56 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.74 (1H

, d, J = 2.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.16–7.20 (4H, m), 7.30–7.33 (2H, m), 7.40–7.43 (2H, m).

- [0418] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号94)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 85.5%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (9H, s), 2.45 (6H, s), 4.85 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10–7.15 (3H, m), 7.32–7.35 (2H, m), 7.37–7.40 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 13.88 (1H, brs).

- [0419] 例95: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号95)の製造

- (1) 2-フルオロ-5-ニトロ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 4-(トリフルオロメトキシ)ボロン酸、及び5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルニトロベンゼン

収率: 97.9%(橙色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.31–7.35 (2H, m), 7.57–7.61 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 7.5 Hz).

- [0420] (2) 2-ジメチルアミノ-4-メチル-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例88(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-フルオロ-5-ニトロ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びジメチルアミン塩酸塩

収率: 99.9%(黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (9H, s), 6.75 (1H, s), 7.24–7.29 (2H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.99 (1H, s).

- [0421] (3) 5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニルの製造

下記原料を用いて例3(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 2-ジメチルアミノ-4-メチル-5-ニトロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル

収率: 93.5%(淡黄色油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.48 (6H, s), 3.55 (2H, brs), 6.58 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.18–7.29 (2H, m), 7.52–7.59 (2H, m).

[0422] (4) N-[2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例3(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル、及びクロログリオキシル酸メチル

収率: 70.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (6H, s), 3.84 (3H, s), 6.97 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.37–7.42 (2H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 10.26 (1H, brs).

[0423] (5) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチルの製造

下記原料を用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル、及び4-(tert-ブチル)ベンジルブロミド

収率: 77.2%(白色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.50 (6H, s), 3.51 (3H, s), 4.12 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.09–7.16 (4H, m), 7.23–7.31 (4H, m).

[0424] (6) N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸(化合物番号95)の製造

下記原料を用いて例4(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-N-[2-ジメチルアミノ-4-メチル-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-5-イル]オキサミド酸メチル

収率: 52.6%(白色固体)

Major isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.45 (6H, s), 4.14 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.37 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.08–7.14 (2H, m), 7.27–7.42 (6H, m).

Minor isomer: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.44 (6H, s), 4.38–4.47 (1H, m), 4.83–4.92 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.08–7.42 (8H, m).

[0425] 試験例1: ヒトPAI-1阻害活性

[方法]

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

<pH7.5 トリスバッファの組成>

50mM トリス

150mM NaCl

$10\ \mu\text{g/ml}$ BSA

0.01% Tween80 (SIGMA-ALDRICH Corporation)

[0426] [結果]

以下に、ヒトPAI-1活性の阻害率を示す。

[表4]

化合物番号	ヒト PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	25 μ M	10 μ M	5 μ M	2.5 μ M
1	NT	62	27	15
2	NT	49	22	14
3	NT	31	15	NT
4	NT	43	16	NT
5	NT	43	21	16
6	NT	12	6	NT
7	NT	89	58	26
8	NT	95	75	43
9	NT	96	82	42
10	34	10	NT	NT
11	82	32	NT	NT
12	NT	92	80	45
13	75	14	NT	NT
14	67	6	NT	NT
15	79	47	16	NT
16	61	5	NT	NT
17	61	4	NT	NT
18	66	59	25	NT
19	77	31	6	NT
20	52	5	NT	NT
21	33	3	NT	NT
22	22	1	NT	NT
23	76	22	3	NT
24	74	35	7	NT
25	90	73	33	NT
26	92	80	38	NT
27	98	55	17	NT
28	34	3	NT	NT
29	87	75	33	NT
30	90	80	35	NT
31	93	88	41	NT
32	93	54	20	NT
33	20	3	NT	NT
34	81	38	15	NT

35	38	15	7	NT
36	67	25	10	NT
37	96	56	25	NT
38	>99	61	26	NT
39	92	45	21	NT
40	68	26	14	NT
41	>99	62	27	11
42	>99	74	30	16
43	>99	84	37	15
44	96	79	40	15
45	96	64	27	14
46	84	79	44	15
47	87	75	37	12
48	NT	94	63	29
49	84	91	59	26
50	94	73	38	18
51	81	44	22	9
52	94	89	58	30
53	90	95	63	30
54	91	92	61	26
55	87	94	66	28
56	91	94	65	32
57	91	83	43	18
58	88	88	56	23
59	NT	91	64	29
60	71	36	19	NT
61	31	11	10	NT
62	89	85	56	26
63	29	11	NT	NT
64	85	86	59	30
65	89	87	81	46
66	NT	91	76	35
67	88	92	75	40
68	91	91	73	38
69	NT	95	87	53
70	91	91	65	32
71	87	92	74	46
72	94	95	80	52

73	NT	89	81	51
74	NT	84	84	57
75	93	94	77	48
76	64	35	18	3
77	73	92	90	66
78	85	95	79	46
79	NT	89	83	55
80	92	89	64	37
81	82	89	64	35
82	98	94	70	39
83	97	91	69	42
84	>99	85	58	32
85	98	80	50	17
86	89	92	78	46
87	NT	90	79	49
88	NT	98	89	65
89	94	98	81	49
90	94	70	39	19
91	NT	96	87	57
92	NT	95	78	45
93	NT	84	93	71
94	NT	93	87	55
95	NT	92	90	63

NT: 測定せず

[0427] 試験例2: ヒトPAI-1阻害活性

[方法]

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

<pH7.4 HEPESバッファの組成>

0.1M HEPES

0.1M NaCl

1mM EDTA

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

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

[0428] [結果]

以下に、ヒトPAI-1活性の阻害率を示す。

[表5]

化合物番号	ヒト PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M	0.1 μ M
8	86	19	3	1
9	84	18	2	0
18	97	30	3	0
26	99	35	7	0
48	99	33	0	0
52	76	18	8	4
54	96	26	0	0
56	96	21	10	0
59	>99	68	19	1
65	>99	34	9	0
66	>99	22	9	0
68	97	33	0	0
69	97	60	2	4
70	95	27	3	2
72	>99	35	1	0
73	>99	34	5	2
74	98	63	7	0
77	>99	38	1	6
78	>99	33	8	11
79	>99	64	13	9
86	>99	66	13	3
88	99	36	1	10
91	96	43	16	9
92	98	64	15	5
93	98	48	10	0
94	96	40	2	4
95	95	54	18	7

[0429] 上記の結果から、ヒトPAI-1活性を50%阻害する本願化合物の濃度(IC₅₀)を求めた。

結果を下記の表に示す。

[表6]

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
8	1.63
9	1.71
18	1.25
26	1.17
48	1.14
52	1.84
54	1.32
56	1.40
59	0.66
65	1.15
66	1.14
68	1.18
69	0.88
70	1.32
72	1.06
73	1.13
74	0.82
77	1.04
78	1.08
79	0.74
86	0.73
88	1.13

[0430] 試験例3: ラットPAI-1阻害活性

[方法]

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

[0431] [結果]

以下に、ラットPAI-1活性の阻害率を示す。

[表7]

化合物番号	ラット PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	10 μ M	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M
8	90	46	14	2
9	>99	50	16	1
18	88	85	22	0
26	87	70	14	0
48	97	61	12	0
52	97	49	6	0
54	94	76	11	0
56	>99	71	23	0
59	>99	>99	38	7
65	76	85	17	3
66	89	83	27	2
68	>99	84	14	0
69	>99	93	32	9
70	>99	66	11	0
72	96	76	8	0
73	70	81	26	2
74	>99	98	39	5
77	75	84	37	0
78	89	84	12	4
79	>99	97	35	0
86	88	90	29	3
88	81	82	12	0
91	87	78	17	4
92	67	73	40	8
93	78	90	26	8
94	97	77	8	0
95	97	84	16	2

[0432] 上記の結果から、ラットPAI-1活性を50%阻害する本願化合物の濃度(IC₅₀)を求めた。結果を下記の表に示す。

[表8]

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
8	3.13
9	2.76
18	1.61
26	2.16
48	2.45
52	3.04
54	2.04
56	1.87
59	1.11
65	1.72
66	1.55
68	1.79
69	1.28
70	2.30
72	2.14
73	1.82
74	1.14
77	1.42
78	1.84
79	1.18
86	1.39
88	1.89

[0433] 試験例4: ヒトPAI-1阻害活性

[方法]

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

Buffer Bに、DMSOで溶解した本願化合物の溶液(最終DMSO濃度: 0.2%)と組換えヒトPAI-1 (Molecular Innovations, Inc.)とを最終濃度がそれぞれ0.1~3.0 μMと50ng/mlになるように添加して混合し、氷で冷やしながら15分間インキュベートした。この混合溶液を洗浄した96ウェルプレートに100 μl/wellで添加し、60分間室温でインキュ

ベートした。なお、検量線用スタンダードとして、洗浄した96ウェルプレートに本願化合物を含まないPAI-1溶液(最終濃度が100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56ng/mlの溶液)を100 μ l/wellで添加し、60分間室温でインキュベートしたものを準備した。

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

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

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

<Buffer Aの組成>

0.1 M Tris-HCl

150 mM NaCl

pH 7.7

<Buffer Bの組成>

50 mM sodium phosphate

0.1 M NaCl

1 mM EDTA

pH 6.6

<Buffer Cの組成>

50 mM sodium phosphate

100 mM NaCl

pH 7.4

<Buffer Dの組成>

0.01 M Tris-HCl

0.25 M NaCl

pH 8.0

<Wash Bufferの組成>

0.05% Tween 20

0.1% BSA in Buffer A

<p-Nitrophenyl Phosphate溶液の組成>

1 M Diethanolamine

0.5 mM MgCl_2

p-Nitrophenyl phosphate

pH 9.8

[0434] [結果]

以下に、ヒトPAI-1活性の阻害率を示す。

[表9]

化合物番号	ヒト PAI-1 活性の阻害率 (%)			
	本願化合物の濃度			
	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M	0.1 μ M
8	19	15	5	0
9	15	3	1	0
18	32	10	6	0
54	32	7	0	0
56	29	9	9	4
65	49	20	10	0
66	53	37	15	6
69	70	30	16	0
70	55	9	0	0
74	56	22	6	0
77	73	34	21	12
78	33	4	6	0
79	73	41	18	8
86	40	17	0	0
88	36	6	0	0

[0435] 試験例5: 抗血栓作用(ラットAVシャントモデル)

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

[方法]

(1) 被験化合物投与液の調製

被験化合物の必要量を秤量し、0.5% CMC(carboxymethylcellulose)-Na水溶液を少量ずつ加えて懸濁し、メスシリンダーを用いてそれぞれ最終濃度が2mg/ml及び6mg/mlとなるように溶液を調製した(それぞれ、10mg/kg及び30mg/kg投与液である)。1クール分として5ml調製した。

(2) 投与

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

[0436] (3) AVシャントモデルの作製及び血栓重量の測定

8cmの7号ポリエチレン製チューブ(ヒビキ社製)内に6.5cmの絹糸(松田医科; 1-0

号)を通し、その両端に5号チューブ(1.5cm)を介して3号チューブ(12.5cm)を接続し、シャント用カテーテルを作製した。絹糸を通した接続部には、血液が漏れないようパラフィルムを巻いた。

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

[0437] (4) 統計学的処理方法

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

[0438] [結果]

以下に結果を示す。

[表10]

被験化合物	投与量 (mg/kg/day)	例数	血栓重量 (mg)
Vehicle (0.5% CMC-Na)	---	5	72.7±2.7
化合物番号 8	10	5	56.7±3.8 **

** p<0.01

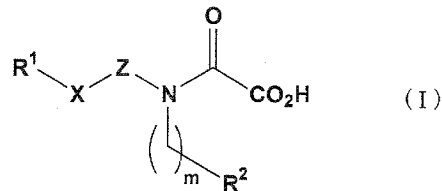
産業上の利用の可能性

[0439] 本発明の化合物は、PAI-1阻害作用を有しており、PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

[1] 下記式(I):

[化1]



[式中、

R^1 は C_{6-10} アリール基; 又はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルスルファニル基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基を表し、

R^2 は C_{6-10} アリール基; 又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基及びフェニル基からなる群から選ばれる基で置換された C_{6-10} アリール基を表し、

、

Xは単結合又は酸素原子を表し、

Zはフェニレン基又は置換されたフェニレン基を表し、

mは0又は1を表す]

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

[2] Zがフェニレン基; 又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキル置換 C_{7-12} アラルキルオキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されたフェニレン基である請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

[3] 請求項1又は2に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むPAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬。

[4] 請求項1又は2に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの

水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むPAI-1阻害剤。

- [5] PAI-1阻害剤の製造のための請求項1又は2に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用。
- [6] PAI-1発現又はPAI-1活性亢進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬を製造するための請求項1又は2に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/069841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C271/02(2006.01)i, A61K31/196(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K35/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P19/04(2006.01)i, C07C271/28(2006.01)i, C07D307/91(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C271/02, A61K31/196, A61K31/343, A61K35/00, A61P3/04, A61P7/02, A61P19/04, C07C271/28, C07D307/91 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-516061 A (Appllied Research Systems ARS Holding N.V.), 02 June, 2005 (02.06.05), Claims; Par. Nos. [0024] to [0066]; examples & WO 2003/064376 A1 & EP 1470102 A1 & US 2005/124656 A1	1,2
X	WO 2005/082347 A1 (Appllied Research Systems ARS Holding N.V.), 09 September, 2005 (09.09.05), Claims; pages 5 to 9; examples & EP 1732534 A1	1,2
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 November, 2007 (22.11.07)		Date of mailing of the international search report 04 December, 2007 (04.12.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/069841

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-531455 A (Abbott Laboratories), 14 October, 2004 (14.10.04), Claims; Par. Nos. [0020] to [0074]; examples & WO 2002/018323 A2 & EP 1313696 A2 & US 2002/35137 A1	1, 2
A	WO 1996/016940 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 June, 1996 (06.06.96), Claims & EP 798295 A1 & US 5869501 A & JP 3004362 B2	3-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. C07C271/02(2006.01)i, A61K31/196(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K35/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P19/04(2006.01)i, C07C271/28(2006.01)i, C07D307/91(2006.01)n			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. C07C271/02, A61K31/196, A61K31/343, A61K35/00, A61P3/04, A61P7/02, A61P19/04, C07C271/28, C07D307/91			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 7 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 7 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 7 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			
CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2005-516061 A（アプライド リサーチ システムズ エーアールエス ホールディング ナームロゼ フェンノートシャップ） 2005.06.02, 特許請求の範囲、段落【0024】～【0066】、実施例 & WO 2003/064376 A1 & EP 1470102 A1 & US 2005/124656 A1		1, 2
X	WO 2005/082347 A1 (Appllied Research Systems ARS Holding N.V.) 2005.09.09, 特許請求の範囲、第5頁～第9頁、実施例 & EP 1732534 A1		1, 2
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 2 2 . 1 1 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 0 4 . 1 2 . 2 0 0 7	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 福島 芳隆 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3	4 H 3 7 7 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2004-531455 A (アボット・ラボラトリーズ) 2004. 10. 14, 特許請求の範囲、段落【0020】～【0074】、実施例 & WO 2002/018323 A2 & EP 1313696 A2 & US 2002/35137 A1	1, 2
A	WO 1996/016940 A1 (山之内製薬株式会社) 1996. 06. 06, 特許請求の範囲 & EP 798295 A1 & US 5869501 A & JP 3004362 B2	3-6