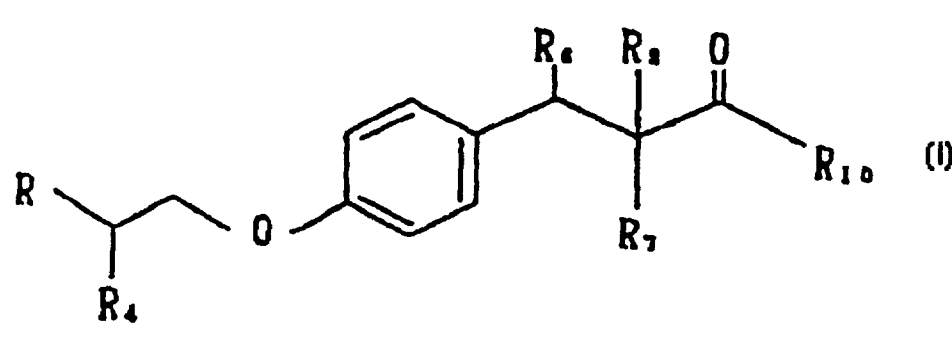
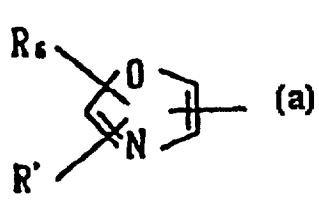
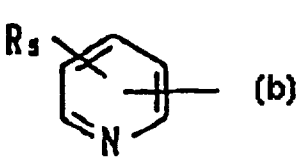
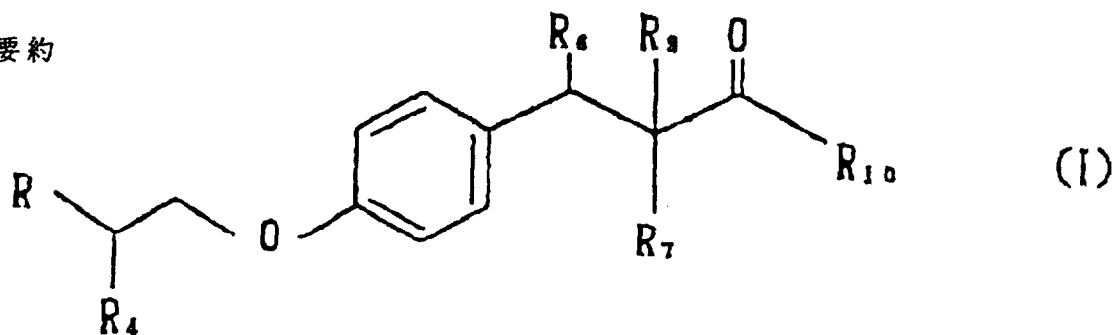


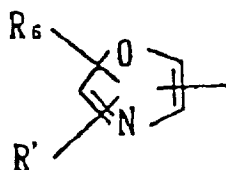


(51) 国際特許分類6 C07D 213/30, 263/32, 413/04, 413/12, A61K 31/42, 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO98/07699 (43) 国際公開日 1998年2月26日(26.02.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02873 (22) 国際出願日 1997年8月19日(19.08.97) (30) 優先権データ 特願平8/217548 1996年8月19日(19.08.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)[JP/JP] 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新海 久(SHINKAI, Hisashi)[JP/JP] 柴田 勉(SHIBATA, Tsutomu)[JP/JP] 大類 論(OHRUI, Satoshi)[JP/JP] 〒569-11 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EF, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND APPLICATIONS THEREOF (54)発明の名称 プロピオン酸誘導体及びその用途  (I)  (a)  (b) (57) Abstract Novel propionic acid derivatives represented by general formula (I) (wherein R represents the group (a) or (b) and R₁ through R₁₀ are each as defined in Claim 1) or medicinally acceptable salts thereof; and medicinal compositions containing the same. These derivatives and salts have excellent hypoglycemic effects and can be expected to reduce the blood lipid level, thus being promising as remedies for diabetes and complications thereof and for related diseases such as hyperlipidemia.		

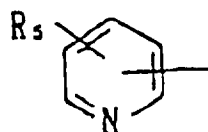
(57) 要約



[式中、Rは



または



R1からR10は請求の範囲1に記載されたとおりである。]で表される新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩、および該誘導体を含む医薬組成物。該プロピオン酸誘導体及びその医薬上許容し得る塩は、優れた血糖低下作用を有し、血中脂質低下作用が期待でき、糖尿病及びその合併症の治療薬並びに高脂血症等の関連疾患の治療薬としての有用性が期待される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ウイエトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

明細書

プロピオン酸誘導体及びその用途

技術分野

本発明は、新規なプロピオン酸誘導体に関するものであり、更に詳しくは、血糖低下作用を有し、血中脂質低下作用も期待でき、糖尿病及びその合併症の治療薬、高脂血症等の関連疾患の治療薬として有用な新規プロピオン酸誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

一般に、インシュリン非依存性糖尿病（N I D D M）の治療は、食事療法、運動療法、インシュリン又は経口的に活性な血糖低下剤投与との組み合わせで行われている。現在、かかる経口的に活性な血糖低下剤としては、トルブタミド、クロロプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド等のようなスルホニル尿素系薬剤、或いはフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミン等のようなビグアナイド系薬剤が知られている。

しかしながら、スルホニル尿素系薬剤においては、強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤且つ遷延性の低血糖を引き起こすことがあり、また慢性的に使用するとその有効性を喪失することがある。また、ビグアナイド系薬剤は、重篤な乳酸－アシドーシスを引き起こしやすい。すなわちこれらの薬剤を使用するにあたっては十分な注意が必要であった。

一方、特開昭 6 1－8 5 3 7 2 号公報には、5－[4－[2－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリル）エトキシ]ベンジル]－2，4－チアゾリジンジオン等のチアゾリジンジオン誘導体が、血糖低下作用を有することが記載されている。

特開平 3－1 7 0 4 7 8 号公報には、5－[4－[2－（2－フェニル－5－メチルオキサゾール－4－イル）エトキシ]ベンジル]－2，4－オキサゾリジンジオン等のオキサゾリジンジオン誘導体が、特開平 7－1 6 5 7 3 5 号公報には、5－[3－[4－[（2－ベンゾ[b]チエン－2－イル－5－メチル－4

ーオキサゾリル) メトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオン等のオキサゾリジンジオン誘導体が血糖低下作用及びコレステロール低下作用を有することが記載されている。

特表平5-507920号公報には、 α -メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンゼンプロパン酸及び α -アセチルチオ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンゼンプロピオン酸エチル等の3-アリール-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体が血糖低下作用を有することが記載されている。さらに同公報には、 α -ヒドロキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンゼンプロパン酸エチルが中間体化合物として記載されている。また特表平5-508654号公報には、N-[(メトキシカルボニル) オキシ] -N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] ウレア等のヒドロキシ尿素誘導体が、血糖低下作用を有することが記載されている。

WO 95/18125号公報には、4-[4-[2-(2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] -3, 5-イソオキサゾリジンジオン等のイソオキサゾリジンジオン誘導体が血糖低下作用を有することが記載されている。

WO 94/13650号公報には、ジメチル 2-[4-[2-[N-(2-ベンゾオキサゾリル) -N-メチルアミノ] エトキシ] フェニルメチル] プロパン-1, 3-ジオエート及びジメチル 2-[4-[2-[N-(2-ベンゾオキサゾリル) -N-メチルアミノ] エトキシ] フェニルメチレン] プロパン-1, 3-ジオエートが血糖低下作用を有することが記載されている。

特開平7-53555号公報には、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] けい皮酸エチルが中間体化合物として記載されている。

特開平7-101945号公報には、(E)-4-[2-(5-エチル-2-

ピリジル) エトキシ] けい皮酸エチルが参考例化合物として記載されている。

上記した化合物は活性的に必ずしも充分満足できるものではなく、又毒性等の副作用の面でもその使用が懸念されるところがあった。また、上記文献には、本発明化合物のごときプロピオン酸誘導体を示唆する記載はみられない。

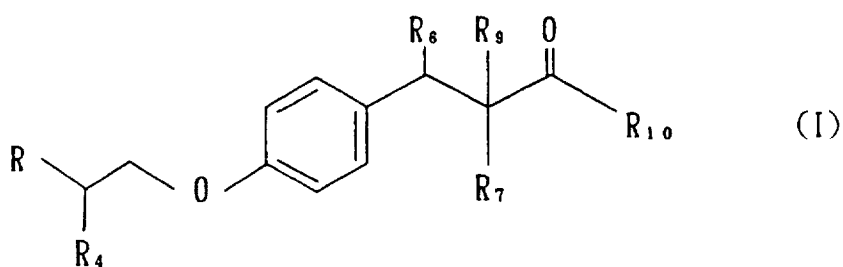
さらに、WO 95/18125号公報には、4-[4-[2-(2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル]-3, 5-イソオキサゾリジンジオン等のイソオキサゾリジンジオン誘導体の中間体として、ジメチル 4-[2-(2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデンマロネート等のマロン酸ジエステル体が記載されている。しかし、これらマロン酸ジエステル体が血糖低下作用を有するとの記載はなく、ましてや血糖低下作用を示唆するデータも全く開示されていない。

発明の開示

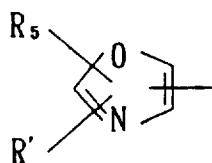
本発明者らは、糖尿病及びその合併症、並びに高脂血症治療薬に有効な化合物を提供すべく鋭意検討した結果、優れた血糖低下作用と血中脂質低下作用を有し、かつ低毒性の新規なプロピオン酸誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

即ち本発明は、下記(1)～(3)に示す新規なプロピオン酸誘導体及び(4)～(7)に示す糖尿病治療剤をはじめとする医薬組成物に関する。

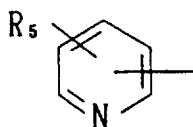
(1) 一般式(I)



[式中、Rは

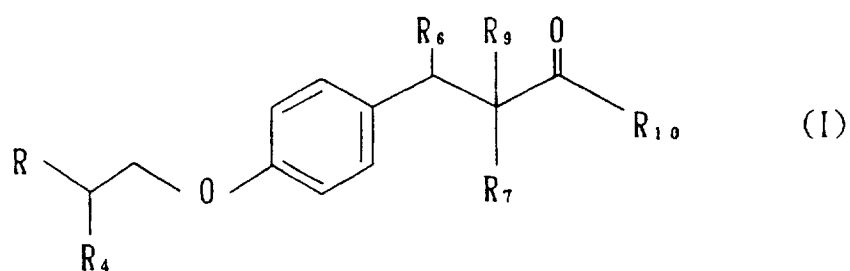


または

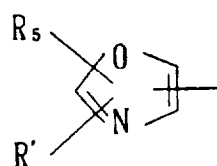


(式中、 R' は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、 R_5 は低級アルキル基である) で表される基であり、 R_4 は水素原子又は低級アルキル基であり、 R_6 は水素原子又は R_9 と一緒になって二重結合を形成し、 R_7 はカルボキシ基、アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は一般式 $-Y-R_8$ (式中、 Y は $-NH-$ 又は酸素原子であり、 R_8 は置換されてもよいアシル基又は置換されてもよいアルコキシカルボニル基である) で表される基であり、 R_9 は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基又は置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、 R_{10} はヒドロキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリールオキシ基又は置換されてもよいアラルキルオキシ基、但し、 R_7 がアルコキシカルボニル基で、且つ R_9 が水素原子である場合、 R_{10} は低級アルコキシ基ではない] で表される新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(2) 一般式 (I)



中のRが



(式中、R' は芳香族炭化水素基又は縮合複素環基であり、R₅は低級アルキル基である)で表される基であり、R₄が水素原子であり、R₆が水素原子であり、R₇がカルボキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基、カルバモイル基、アルコキシアルキル基若しくはアシル基で置換されてもよいカルバモイル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は一般式-Y-R₈。(式中、Yは-NH-又は酸素原子であり、R₈はアシル基又はアルコキシカルボニル基である)で表される基であり、R₉が水素原子又はアルコキシカルボニル基で置換されてもよい低級アルキル基であり、R₁₀がヒドロキシ基、低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、アリールオキシ基又はアラルキルオキシ基である、但し、R₇がアルコキシカルボニル基で、且つR₉が水素原子である場合、R₁₀は低級アルコキシ基ではない上記(1)記載の新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(3) 2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸、
2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ

ゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル、

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ]
ベンジル] マロン酸、

2-メトキシカルボニルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル、

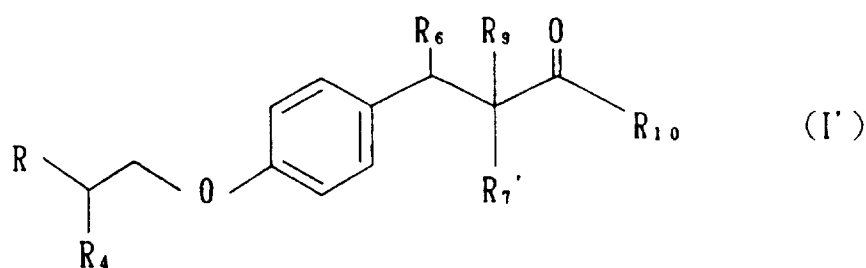
2-メトキシカルボニル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸、

2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル、

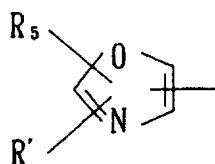
2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸及び

2-ベンジルオキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸からなる群より選ばれる上記(1)又は(2)記載の新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

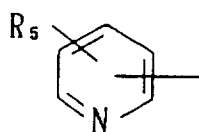
(4) 一般式 (I')



[式中、Rは

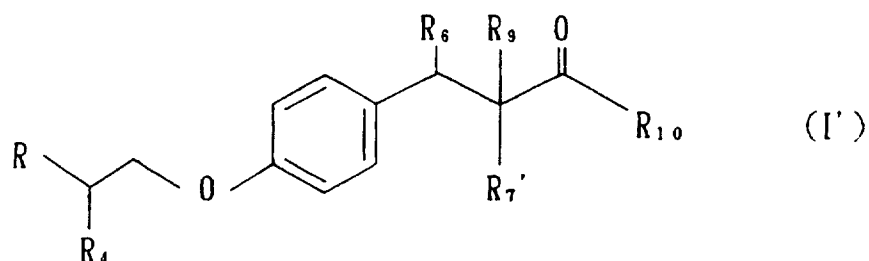


または

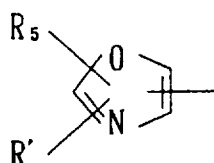


(式中、 R' は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、 R_5 は低級アルキル基である) で表される基であり、 R_4 は水素原子又は低級アルキル基であり、 R_6 は水素原子又は R_7 と一緒になって二重結合を形成し、 R_7' は水素原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は一般式 $-Y-R_8$ (式中、 Y は $-N$ $H-$ 又は酸素原子であり、 R_8 は置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である) で表される基であり、 R_9 は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基又は置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、 R_{10} はヒドロキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリールオキシ基又は置換されてもよいアラルキルオキシ基である] で表されるプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩を含有する医薬組成物。

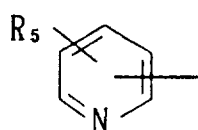
(5) 一般式 (I')



中の R が



または



(式中、 R' は芳香族炭化水素基又は縮合複素環基であり、 R_5 は低級アルキル基である) で表される基であり、 R_4 が水素原子であり、 R_6 が水素原子であり、 R_7 が水素原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基、カルバモイル基、アルコキシアルキル基若しくはアシル基で置換されてもよいカルバモイル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は一般式 $-Y-R_8$ (式中、 Y は $-NH-$ 又は酸素原子であり、 R_8 はアシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である) で表される基であり、 R_9 が水素原子又はアルコキシカルボニル基で置換されてもよい低級アルキル基であり、 R_{10} がヒドロキシ基、低級アルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アシル基若しくは低級アルキルチオカルボニル基で置換されてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基又はアラルキルオキシ基である上記 (4) 記載のプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩を含有する医薬組成物。

(6) 2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸、
2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ

ゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル、
2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ]
ベンジル] マロン酸、
2 - メトキシカルボニルカルバモイル - 3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル、
N - [3 - [4 - [2 - (2 - (ベンゾチオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオニル] 尿素、
3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ]
フェニル] プロピオン酸メチル、
3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ]
フェニル] プロピオンアミド、
N - [3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオニル] カルバミド酸メチル、
S - メチル - 3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル)
エトキシ] フェニル] プロピオニル] チオカーバメイト、
2 - カルバモイル - 2 - メチル - 3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸、
2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ]
ベンジリデン] マロン酸 *tert* - ブチルメチルエステル、
2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ]
ベンジル] マロン酸 *tert* - ブチルメチルエステル及び
4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジ
ルマロン酸ジエチルからなる群より選ばれる上記 (4) 又は (5) 記載のプロピ
オン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩を含有する医薬組成物。

(7) 糖尿病治療剤である上記 (4) ~ (6) のいずれかに記載の医薬組成物。

本明細書で使用されている各定義について説明する。

「芳香族炭化水素基」として、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、及び

ベンジル基等のアラルキル基が例示される。好ましくは、フェニル基、ベンジル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「環式脂肪族炭化水素基」として、炭素原子数 3～7 個の環式脂肪族炭化水素基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基等が例示される。好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

「複素環基」として、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～3 個の複素原子を含む 5～6 員の複素環基又は芳香族複素環基が挙げられる。具体的にはチエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、ジチアゾリル基、ジオキサニル基、ジチオリル基、ピロリジニル基、ジチアジニル基、チアジニル基、モルホリニル基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基等が例示される。好ましくは、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基である。

「縮合複素環基」として、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～3 個の複素原子を含む 5～6 員の複素環、芳香族複素環同士が縮合した環、又はこれら複素環と、4～6 員の芳香族炭化水素環とが縮合した環が挙げられる。具体的にはフロイソキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノイソチアゾリル基、チエノチアゾリル基、チエノチアゾリル基、イミダゾピラゾリル基、シクロペンタピラゾリル基、ピロロピロリル基、シクロペンタチエニル基、チエノチエニル基、オキサジアゾロピラジニル基、

ベンゾフラザニル基、チアジアゾロピリジニル基、トリアゾロチアジニル基、トリアゾロピリミジニル基、トリアゾロピリジニル基、ベンゾトリアゾリル基、オキサゾロピリミジニル基、オキサゾロピリジニル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリミジニル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ピラゾロトリアジニル基、ピラゾロチアジニル基、イミダゾピラジニル基、プリニル基、ピラゾロピリダジニル基、ピラゾロピリミニル基、イミダゾピリジニル基、ピラノピラゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾオキサチオリル基、ベンゾジオキサリル基、ジチオロピリミジニル基、ベンゾジチオリル基、インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、フロピリミジニル基、フロピリジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、チエノピラジニル基、チエノピリミジニル基、チエノジオキシニル基、チエノピリジニル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、シクロペンタオキサジニル基、シクロペンタフラニル基、ベンゾチアジアジニル基、ベンゾトリアジニル基、ピリドオキサジニル基、ベンゾオキサジニル基、ピリミドチアジニル基、ベンゾチアジニル基、ピリミドピリダジニル基、ピリミドピリミジニル基、ピリドピリダジニル基、ピリドピリミジニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾキサチイニル基、ベンゾジオキシニル基、ベンゾジチイニル基、ナフチリジニル基、イソキノリニル基、キノリニル基、ベンゾピラニル基、ベンゾチオピラニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、インドリニル基等が例示される。好ましくは、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチエニル基であり、特に好ましくはベンゾチエニル基である。

「低級」とは基を構成する炭素原子の数が1～6個であることを意味し、好ましくは炭素原子数1～4個である。

「低級アルキル基」とは、炭素原子数1～6個のアルキル基をいい、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、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、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等が挙げられる。好ましいものとしては、炭素原子数1～4個のアルキル基で、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基である。好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基であり、特に好ましくは、メチル基、エチル基である。

「アシル基」は、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トリオイル基、サリチロイル基等が挙げられる。好ましいものとしては、炭素原子数1～4個のアシル基で、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基である。

「低級アルコキシ基」とは、炭素原子数1～6個のアルコキシ基をいい、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましいものとしては、炭素原子数1～4個のアルコキシ基で、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基である。好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、*tert*-ブトキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

「アリールオキシ基」とは、具体的には、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、ビフェニルオキシ基等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」とは、具体的には、ベンジルオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」は、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましいものとしては、炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基で、具体的には、メトキシカルボニ

ル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基である。好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基であり、特に好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

「アリールオキシカルボニル基」とは、具体的には、フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基、ビフェニルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「置換されてもよい」とは、1～3個の置換基により置換されてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよい。置換基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の低級アルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；水酸基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トリオイル基、サリチロイル基等のアシル基；ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等のアシルオキシ基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基等のアラルキルオキシ基；メルカプト基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基等のアルキルチオ基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基等のアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等のジアルキルアミノ基；カルバモイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシ

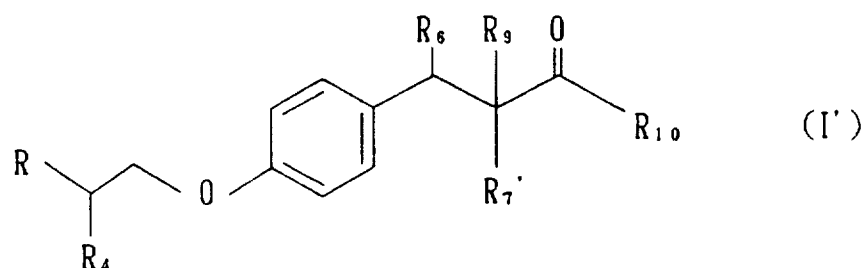
カルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；メチルチオカルボニル基等のアルキルチオカルボニル基；アミド基；トリフルオロメチル基；ホスホリル基；スルホニル基；スルホニルオキシ基；スルファモイル基；メチルホスホンアミド基、エチルホスホンアミド基、プロピルホスホンアミド基、イソプロピルホスホンアミド基等のアルキルホスホンアミド基；メチレンジオキシ基；メトキシホスホリル基、エトキシホスホリル基、プロポキシホスホリル基、イソプロポキシホスホリル基等のアルコキシホスホリル基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等のアルキルスルホニルアミノ基等である。

R_7 における「置換されてもよい」置換基として好ましいものは、低級アルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基であり、 R_7' における「置換されてもよい」置換基として好ましいものは、低級アルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基であり、 R_8 における「置換されてもよい」置換基として好ましいものは、アルコキシカルボニル基であり、 R_{10} における「置換されてもよい」置換基として好ましいものは、低級アルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオカルボニル基である。

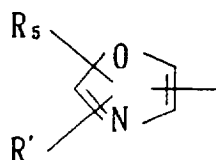
「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式 (I) で示される新規プロピオン酸誘導体と無毒性の塩を形成するものであればいかなるものであってもよい。例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミ

ノ酸塩等を挙げることができる。

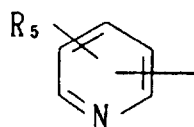
一般式 (I')



[式中、Rは



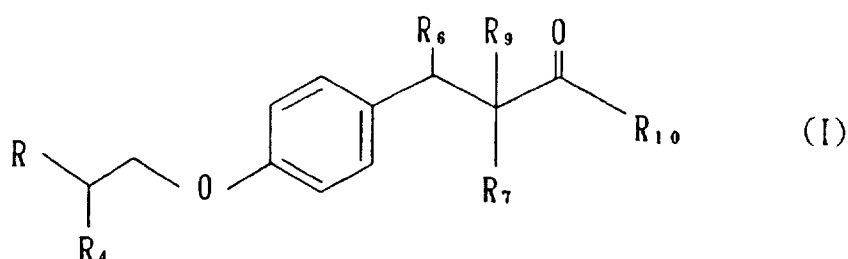
または



(式中、R' は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、R₅は低級アルキル基である)で表される基であり、R₄は水素原子又は低級アルキル基であり、R₆は水素原子又はR₉と一緒に二重結合を形成し、R₇'は水素原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は一般式-Y-R₈。(式中、YはNH基又は酸素原子であり、R₈は置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアラルキルオキシカル

ポニル基である)で表される基であり、 R_9 は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基又は置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、 R_{10} はヒドロキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリールオキシ基又は置換されてもよいアラルキルオキシ基である]で表される誘導体(以下、誘導体(I'))という)は、優れた血糖低下作用、血中脂質低下作用を有し、糖尿病及び高脂血症の予防及び治療薬として有用であるばかりでなく、動脈硬化予防薬としての用途も期待される。誘導体(I')又はその医薬上許容し得る塩類を、医薬製剤として用いる場合は、通常、それ自体公知の薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり誘導体(I')を0.01～1000mg、特に0.05～100mgを投与するのが好ましい。

前記一般式(I)

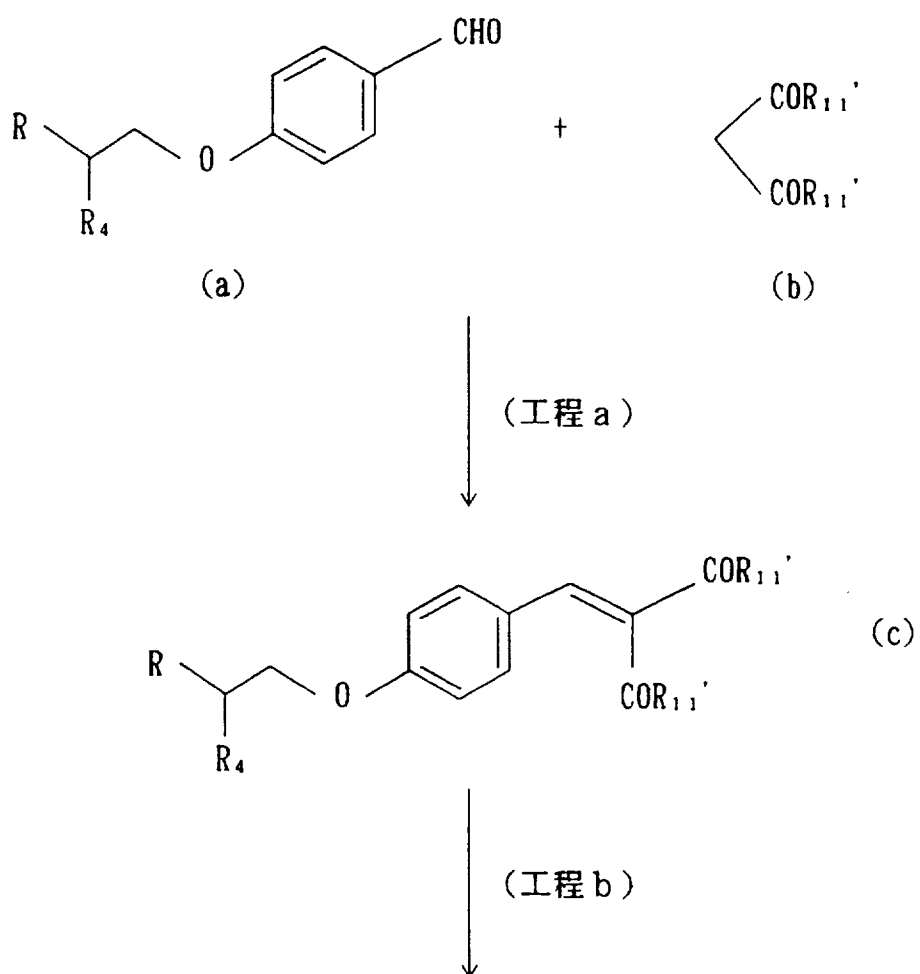


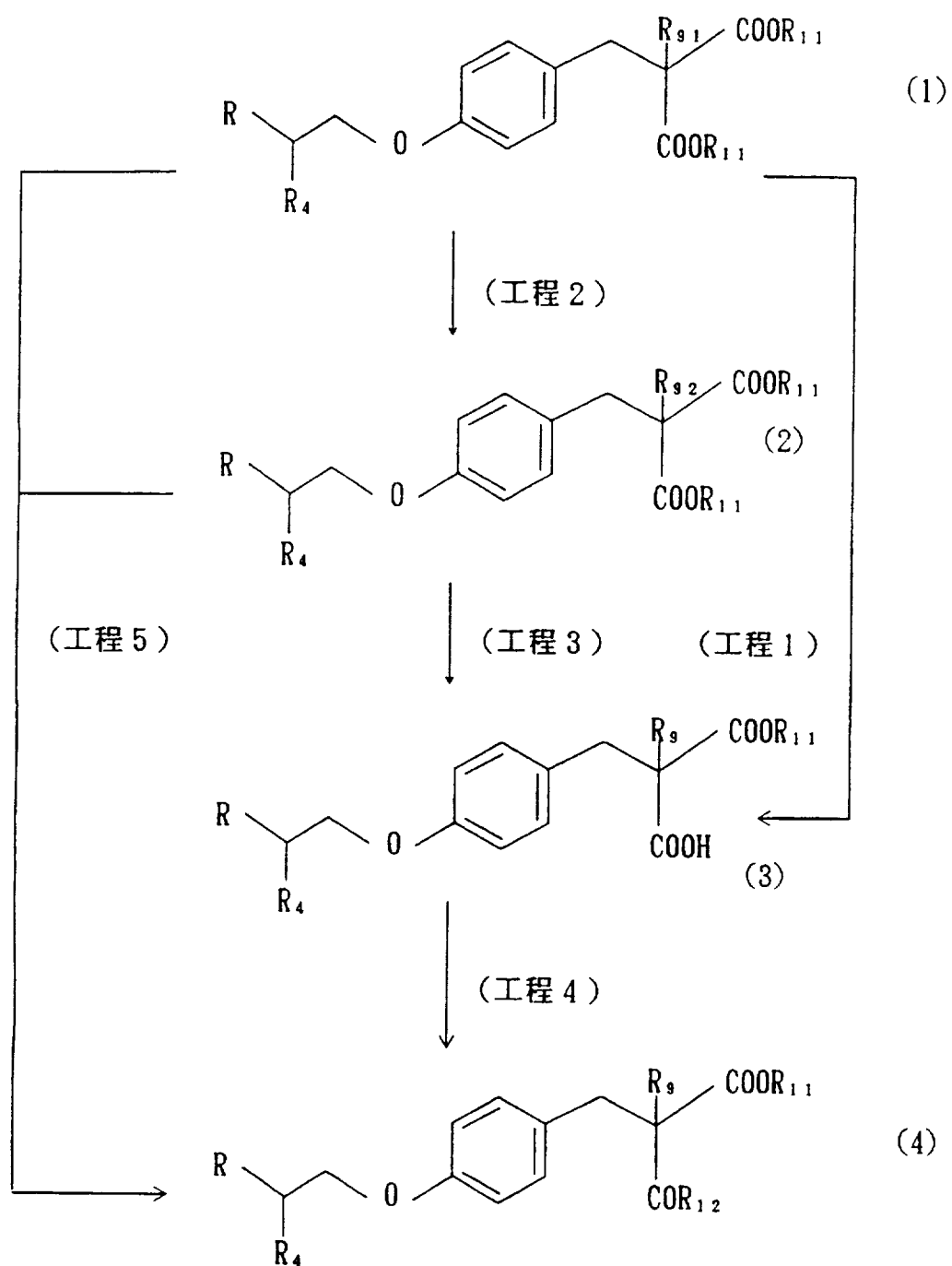
(式中、 R 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_9 及び R_{10} は前記と同義。但し、 R_7 がアルコキシカルボニル基で、且つ R_9 が水素原子である場合、 R_{10} は低級アルコキシ基ではない) で表される誘導体 (以下、誘導体 (I) という) は、その水和物、その溶媒和物 (例えば、エタノール、その他医薬品として許容し得る有機溶媒等)、そのプロドラッグ (例えば、ピバロイルメチルエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ) エチルエステル等) 又はその活性代謝物等が存在するが、それらのいずれも本発明の範囲に属するものである。また、誘導体 (I) は 1 個又は 2 個以上の不斉炭素を有しており、1 個の場合は、純粋な光学活性体、その任意の割合の混合物、或いはラセミ体が存在し、また 2 個以上の場合には、光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或いはそれらの組み合わせ、及び比率が任意の混合物が存在するが、そのいずれも本発明の範囲に属するものである。場合によっては水和物であってもよい。また、誘導体 (I) はその構造からして明らかのように、当然ケト-エノール型互変異性体として存在しえるが、そのいずれも本発明の範囲に属するものである。

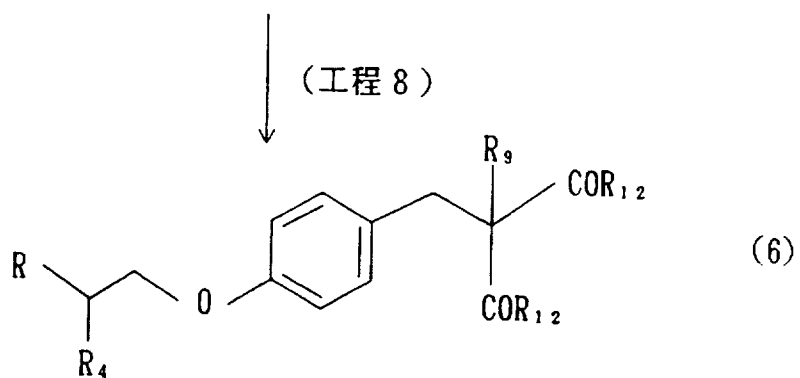
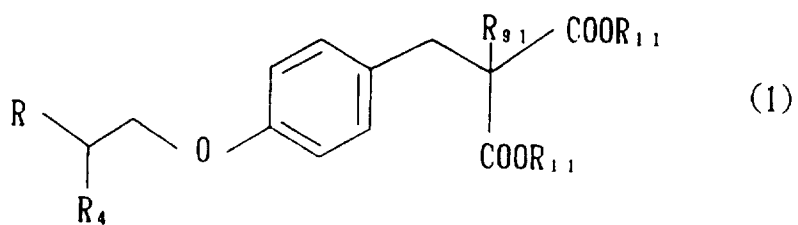
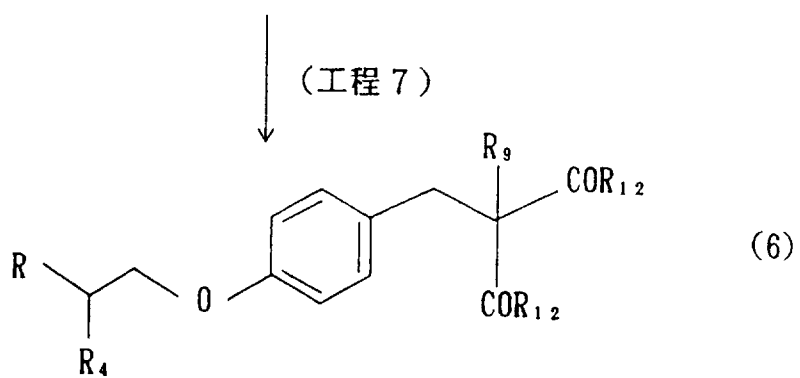
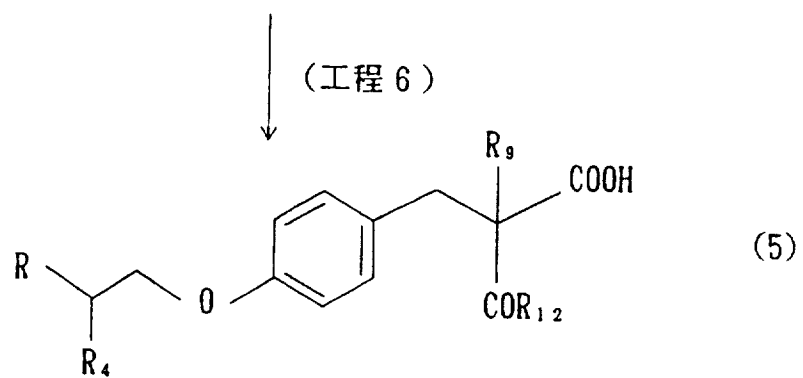
誘導体 (I) は、例えば下記の方法によって合成することができるが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものでないことはもちろんである。

製法 A

R_7 がカルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又は置換されてもよいカルバモイル基である化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。







(式中、 R_{11} は低級アルキル基、ベンジル基又はフェニル基を、 R_{11}' は低級アルキル基、ベンジル基、フェニル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基又は置換されてもよいアミノ基を、 R_{12} は置換されてもよいアミノ基、低級アルキル基、ベンジル基又はフェニル基を、 R_{91} は水素原子を、 R_{92} は低級アルキル基を意味し、 R 、 R_4 、 R_6 及び R_9 は前述のとおりである。)

(工程 a)

化合物(c)は、特開昭63-139182号公報あるいはWO95/18125号公報記載の方法に準じて合成された化合物(a)と化合物(b)とを、系中で酢酸とピペリジンより形成されたピペリジニウムアセテート、エチレンジアンモニウムジアセテート又は酢酸アンモニウム等の触媒を用い、トルエン、ベンゼン等の有機溶媒中で水を系外に除去しながら、加熱還流することにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常室温下～加温下、好ましくは加温下で数十分～数時間反応させる。

(工程 b)

化合物(1)は、化合物(c)を、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、酢酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒を用い、水素雰囲気下にて常温～加熱下で数時間反応することにより合成することができる。

(工程 1)

化合物(3)は、化合物(1)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、

メチルエチルケトン等のケトン類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を1当量加えることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常氷冷下～加温下、好ましくは氷冷下～室温下で数分～数十時間反応させる。

(工程2)

化合物(2)は、化合物(1)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒又は水、塩酸等の無機溶媒等に溶解し、リチウムジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム等の脱プロトン剤を加えた後に、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキル又はブromo酢酸エチル等のハロゲン化酢酸エステル等とを反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常-80℃～加温下、好ましくは-80℃～室温下で数分～数十時間反応させる。

(工程 3)

化合物 (3) は、化合物 (2) を製法 A の (工程 1) と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 4)

化合物 (4) は、化合物 (3) をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒に溶解するか、或いは無溶媒にて、塩化チオニル、塩化オキサリル、三塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化剤を加えた後、必要に応じて、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシメタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒を加え、アンモニア水、メチルカーバメイト、尿素、アルキルアミン (例えば、メチルアミン水溶液、ジメチルアミン等)、アセトアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類又はその他の求核剤とを反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異な

るが、通常 -78°C ～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

また別法として、化合物(3)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒に溶解した後、炭酸水素ナトリウム等の塩基を加え、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキル、ヨウ化ベンジル等のハロゲン化ベンジル、ヨウ化フェニル等のハロゲン化フェニルを加えることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 -78°C ～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

さらに別法として、化合物(3)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド中で、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドや水溶性カルボジイミド塩酸塩等を縮合剤として用い、必要に応じてモレキュラーシーブス4A粉末等の脱水剤を加え、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基及びフェノール、メタノール、エタノール等のアル

コール等の求核試剤とを反応させることにより合成することができる。

さらに本反応は、カルボン酸の反応性誘導体、すなわち対応する活性エステル（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等）、酸アジドあるいは混合酸無水物等を用いることにより、同様の反応を行うことができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 -78°C ～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

（工程5）

化合物（4）は、化合物（1）又は（2）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、アンモニア含有アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジギライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒又は水に溶解する、或いは無溶媒にて、アンモニア水又はアルキルアミン（例えば、メチルアミン水溶液、ジメチルアミン等）等のアミン又はその他の求核剤と反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 0°C ～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

（工程6）

化合物（5）は、化合物（4）を製法Aの（工程1）と同様の方法に付すこと

により合成することができる。

また別法として、化合物（４）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、*n*－ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、*N,N*－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ギ酸、酢酸等の有機酸等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒を用い、水素雰囲気下で反応することによっても合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常氷冷下～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数時間反応させる。

（工程 7）

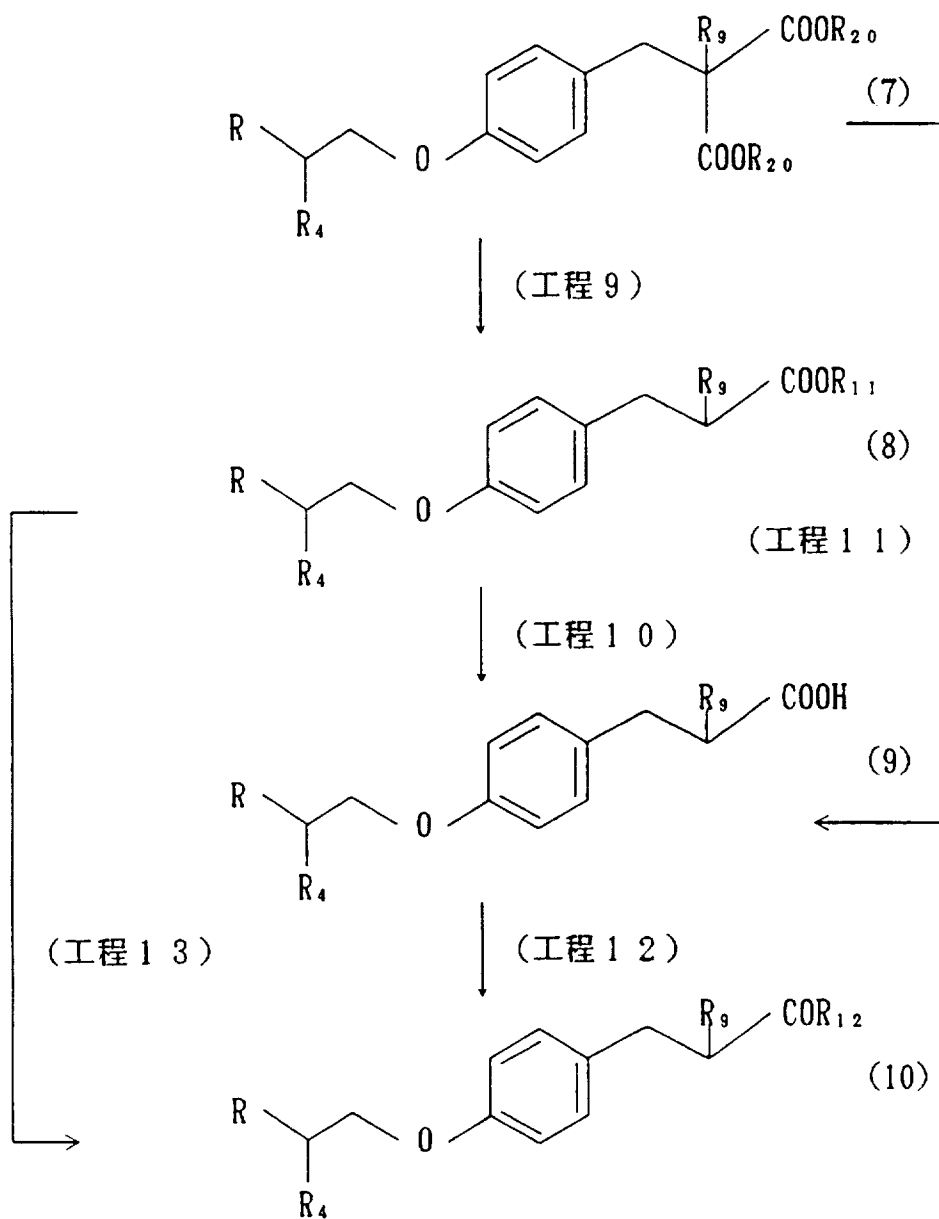
化合物（６）は、化合物（５）を製法 A の（工程 4）と同様の方法に付すことにより合成することができる。

（工程 8）

化合物（６）は、化合物（１）を製法 A の（工程 5）と同様の方法に付すことによっても合成することができる。

製法 B

R_7 が水素原子である化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。



(式中、 R_{20} は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル又はベンジル基を意味し、 R 、 R_4 、 R_6 、 R_9 、 R_{11} 及び R_{12} は前述のとおりである。)

(工程 9)

化合物(8)は、WO 95/18125号公報に記載の方法に準じて合成された化合物(7)をN,N-ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒又は水等の無機溶媒に溶解するか、或いは無溶媒にて、塩化リチウム、塩化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム等のハロゲン化アルキル金属、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアン化アルカリ金属又は酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸テトラメチルアンモニウム(Me_4NOAc)等の酢酸の無機塩を加え、加熱還流することにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常室温下～加温下、好ましくは室温下～250℃で数分～数時間反応させる。

(工程 10)

化合物(9)は、化合物(8)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ギ酸、酢酸等の有機溶媒、水、塩酸、硫酸、臭化水素

酸等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基で処理することにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 0℃～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

(工程 11)

化合物(9)は、化合物(7)をテトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ギ酸、酢酸等の有機溶媒又は水、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機溶媒に溶解するか、或いは無溶媒にて合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常室温下～加温下、無溶媒の場合は加温下で、数分～数時間反応させる。

(工程 12)

化合物(10)は、化合物(9)を製法Aの(工程4)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

化合物(10)はまた、化合物(9)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,

2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ピリジン等の有機溶媒又は水等の無機溶媒に溶解する、或いは無溶媒にて、四塩化スズ、四塩化チタン等のルイス酸、ギ酸、酢酸等のカルボン酸又は塩酸等の酸の存在下に、メチル イソシアネート等のシアン酸アルキル又はメチル チオイソシアネート等のチオシアン酸アルキルを反応させることによって合成することができる。

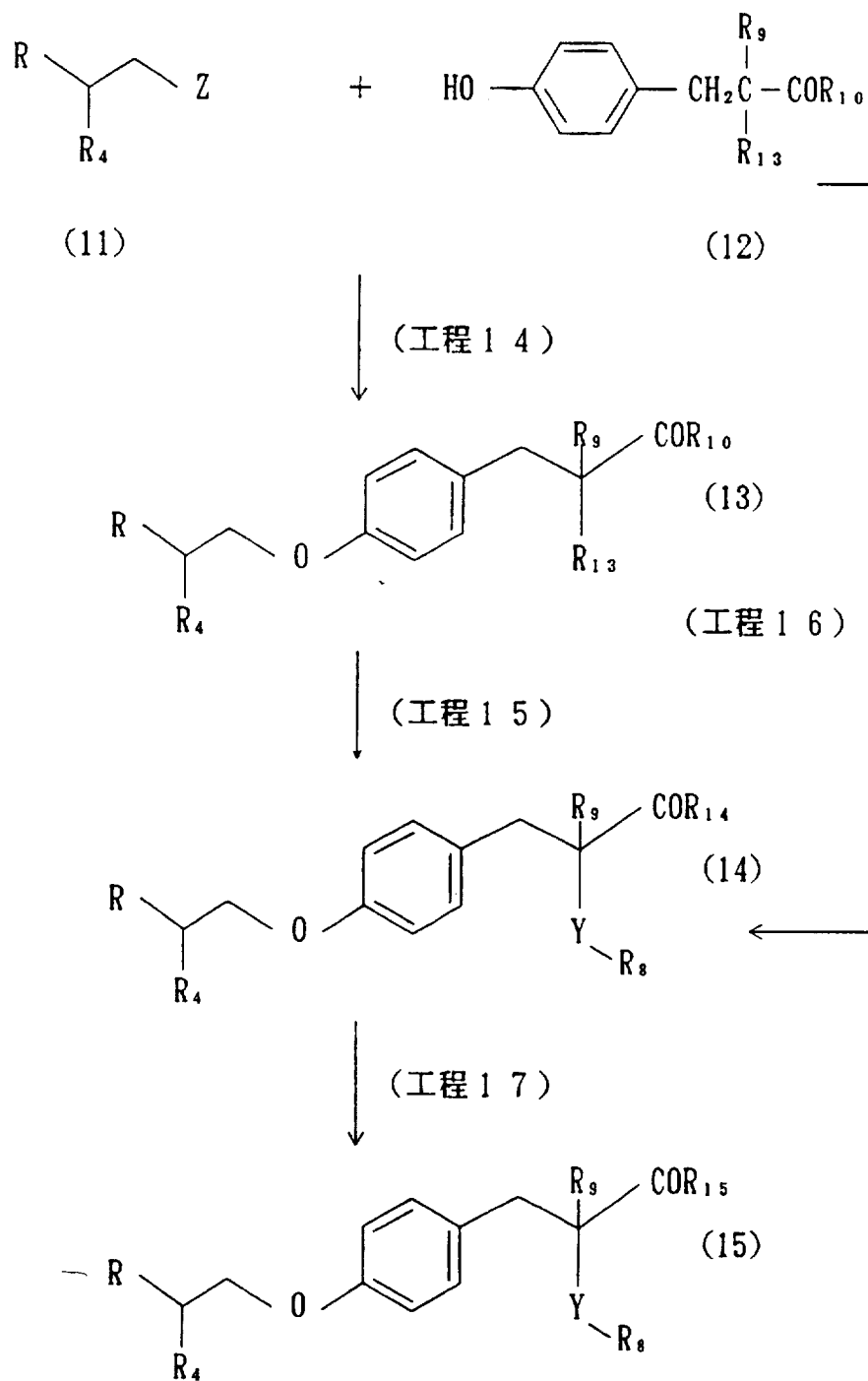
反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常氷冷下～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

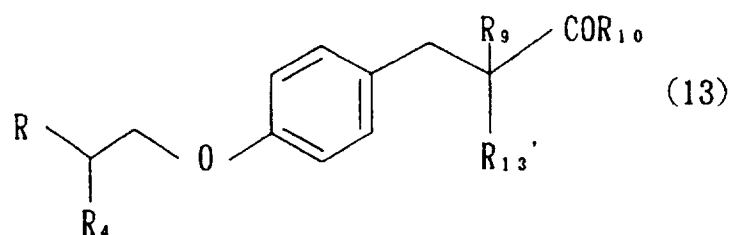
(工程 13)

化合物(10)は、化合物(8)を製法Aの(工程5)と同様の方法に付すことによって合成することができる。

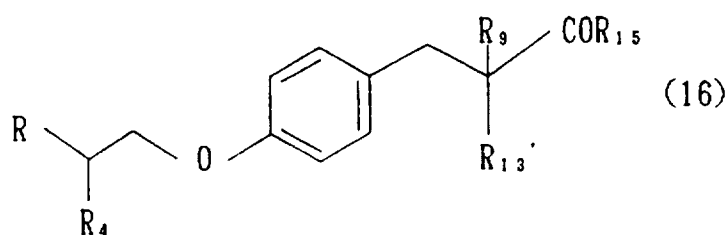
製法C

R_7 が $-Y-R_8$ (式中、Y及び R_8 は前述のとおりである)で表される化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。

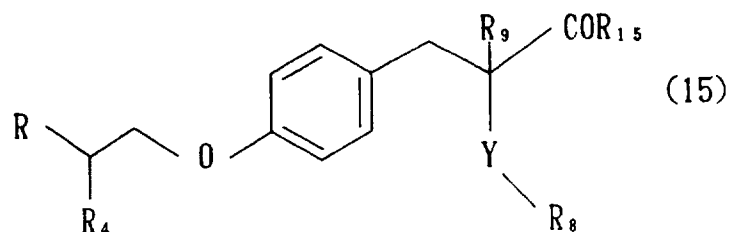




(工程 18)



(工程 19)



(式中、Zはp-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、ハロゲン原子等の脱離基を、 R_{13} は水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基又は一般式 $-Y-R_8$ 。(式中、Y及び R_8 は前述のとおりである)を、 R_{13}' は水素原子、ヒドロキシ基又はアミノ基を、 R_{14} は置換されてもよい低級アルコキシ基を、 R_{15} は置換されてもよいアミノ基を意味し、R、 R_4 、 R_6 、 R_9 及び R_{10} は前述のとおりである。)

(工程 14)

化合物(13)は、化合物(12)〔式中、 R_{13} は水素原子、ヒドロキシ基又はアミノ基であり、他の記号は前記と同義〕をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒等に溶解し、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ若しくはアルカリ土類金属、又はナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコラート、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアルキルアミド等の塩基の存在下、WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成された化合物(11)とを反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常-80℃～加温下で数分～数時間反応させる。

(工程15)

化合物(14)は、化合物(13)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒又は水等の無機溶媒等に

溶解し、通常、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基若しくは水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基の存在下、アセチルクロライド等の酸ハライド等、クロル炭酸メチル等のハロゲン化炭酸エステル、無水酢酸等の酸無水物とを反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 -80°C ～加温下、好ましくは -80°C ～室温下で数分～数十時間反応させる。

(工程16)

化合物(14)は、化合物(12)〔式中、 R_{13} は一般式 $-Y-R_8$ 。(式中、 Y 及び R_8 は前述のとおりである)〕であり、他の記号は前記と同義)を用いる以外は、製法(C)の工程14と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程17)

化合物(15)は、化合物(14)を製法Aの(工程5)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程18)

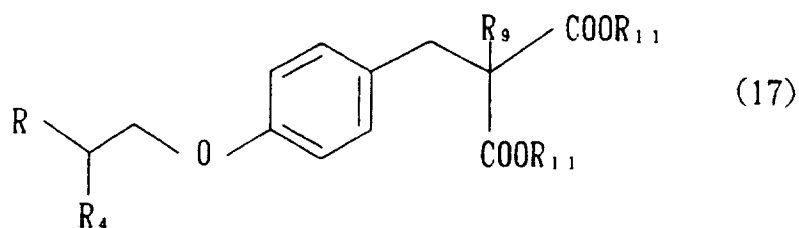
化合物(16)は、化合物(13)を製法Aの(工程5)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程19)

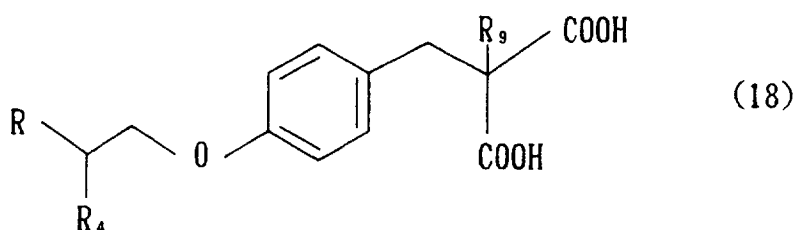
化合物(15)は、化合物(16)を製法Bの(工程15)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

製法D

R_7 がカルボキシ基、 R_{10} がヒドロキシ基である化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。



(工程 20)



(式中、 R 、 R_4 、 R_6 、 R_9 及び R_{11} は前述のとおりである。)

(工程 20)

化合物(18)は、WO95/18125号公報記載の方法に準じて合成された化合物(17)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基で処理することにより合成することができる。

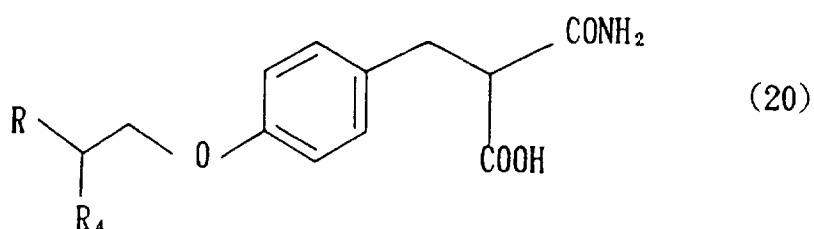
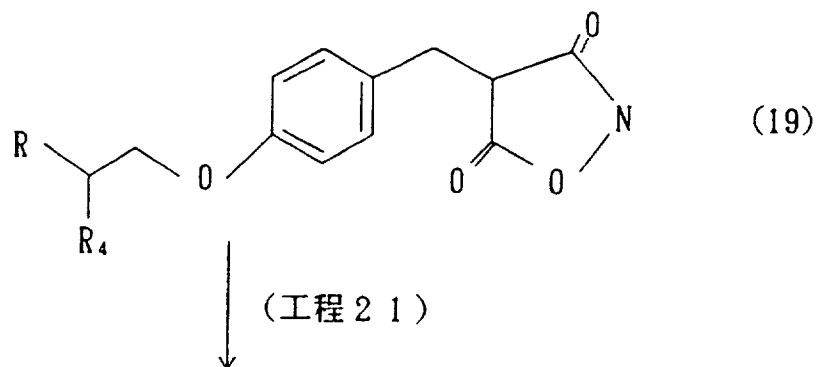
反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 0℃～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数十時間反応させる。

また、化合物(18)〔式中、R₁₁はベンジル基であり、他の記号は前記と同義〕は、WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成された化合物(17)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ギ酸、酢酸等の有機酸等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒を用い、水素雰囲気下、室温下で反応することによっても合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常氷冷下～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数時間反応させる。

製法E

R₇がカルボキシ基、R₁₀がアミノ基で表される化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。



(式中、R、R₄ 及びR₆ は前述のとおりである。)

(工程 21)

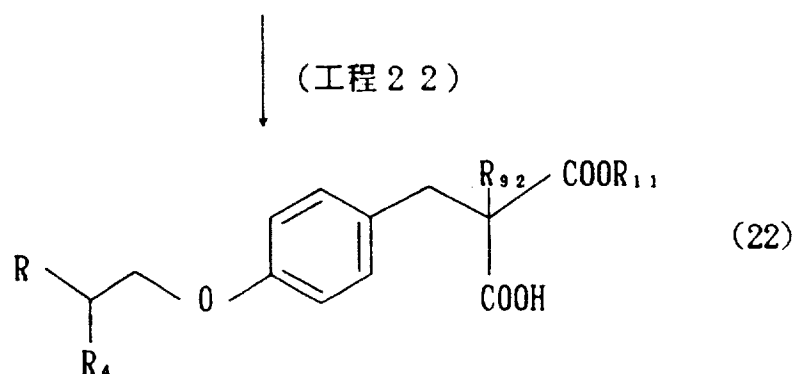
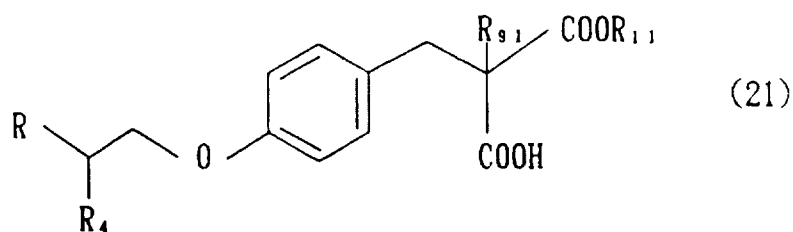
化合物(20)は、WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成された化合物(19)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ギ酸、酢酸等の有機酸等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒を用い、水素雰囲気下、室温下で反応することにより合成すること

ができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常氷冷下～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数時間反応させる。

製法 F

R₇ がカルボキシ基で表される化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。



(式中、 R 、 R_4 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{91} 及び R_{92} は前述のとおりである。)

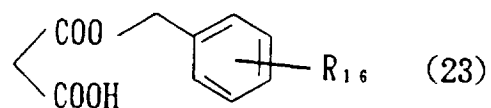
(工程 22)

化合物(22)は、製法Aの(工程1)に準じて合成された化合物(21)を製法Aの(工程2)と同様にして合成することができる。

製法 G

R₇ が置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基で表される化合物をを所望の場合、以下の

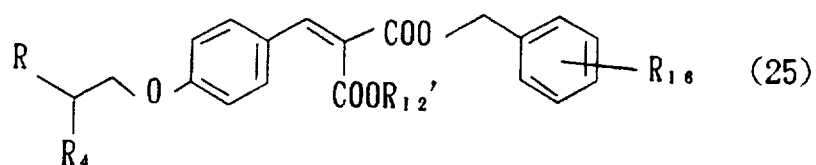
工程により製造できる。



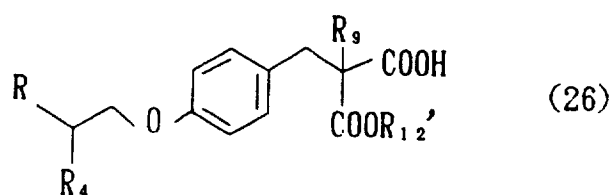
↓ (工程 2 3)



↓ (工程 2 4)



↓ (工程 2 5)



(式中、 R_{16} は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンジル基又はフェニル基を意味し、 R_{12}' は低級アルキ

ル基、ベンジル基又はフェニル基を意味し、 R 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述のとおりである。）

(工程 2 3)

化合物 (2 4) は、化合物 (2 3) を製法 A の (工程 4) と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 2 4)

化合物 (2 5) は、化合物 (2 4) と化合物 (a) とを製法 A の (工程 a) と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 2 5)

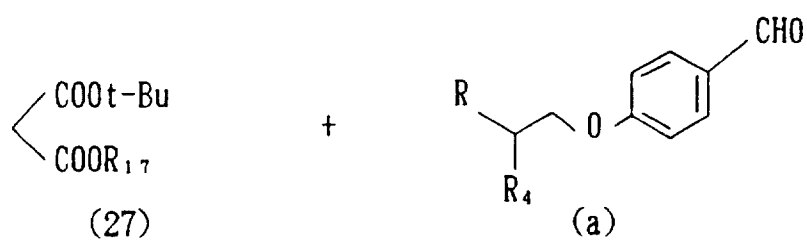
化合物 (2 6) は、化合物 (2 5) をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、 n -ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、 N , N -ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ギ酸、酢酸等の有機酸等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒を用い、水素雰囲気下、室温下で反応することによって合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常氷冷下～加温下、好ましくは室温下～加温下で数分～数時間反応させる。

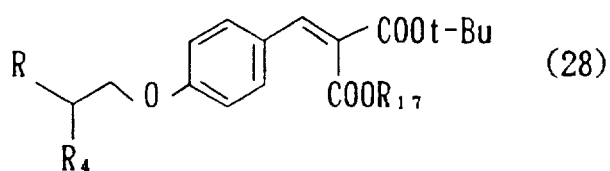
製法 H

R_7 が置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基で表される化合物を所

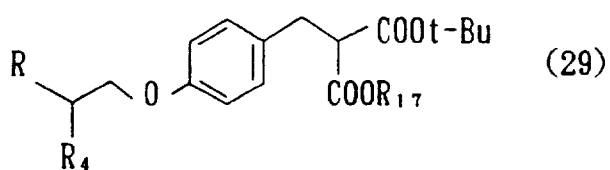
望の場合、以下の工程により製造できる。



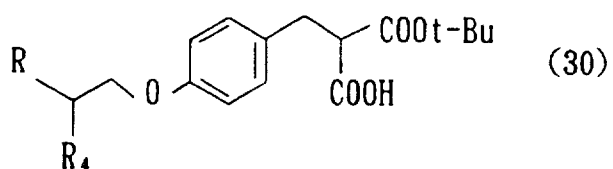
↓ (工程 26)



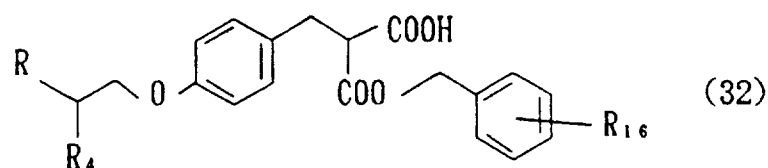
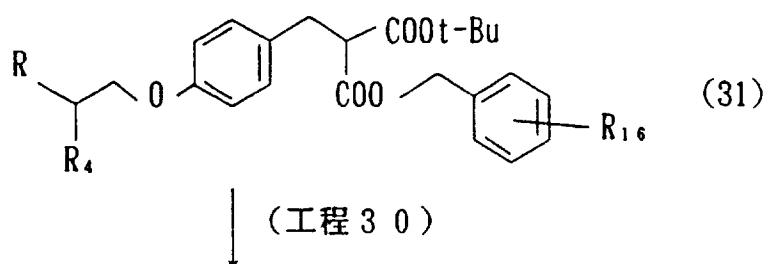
↓ (工程 27)



↓ (工程 28)



↓ (工程 29)



(式中、 R_{17} は低級アルキル基を意味し、 R 、 R_4 、 R_6 、 R_9 及び R_{16} は前述のとおりである。)

(工程 26)

化合物(28)は、化合物(27)と化合物(a)とを製法Aの(工程a)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 27)

化合物(29)は、化合物(28)を製法Gの(工程25)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 28)

化合物(30)は、化合物(29)を製法Aの(工程1)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 29)

化合物(31)は、化合物(30)を製法Aの(工程4)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

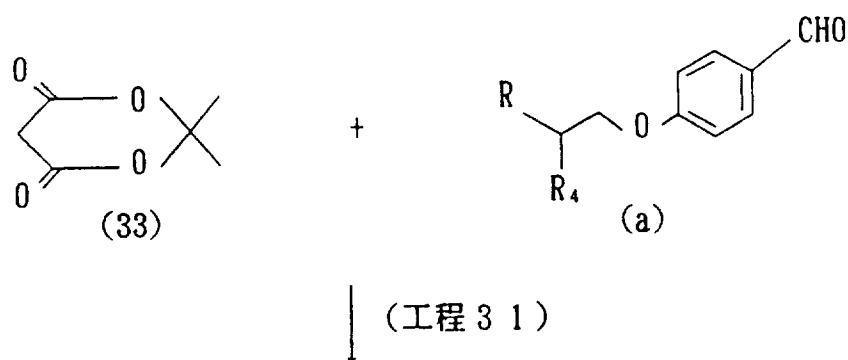
(工程 30)

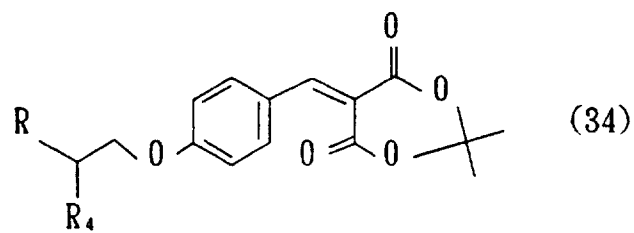
化合物(32)は、化合物(31)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、塩化メチレン、アセトニトリル等の有機溶媒、水、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒に溶解し、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を加える、又はp-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ギ酸あるいは酢酸中で反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常0℃～加温下、数分～数時間反応させる。

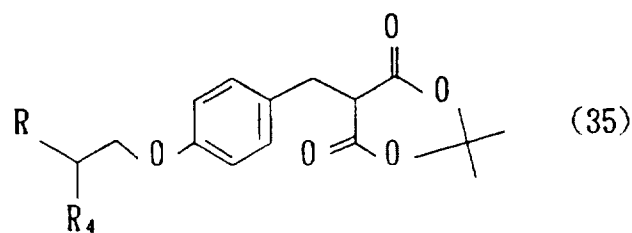
製法 I

R₇ がカルボキシ基、R₁₀が低級アルコキシ基で表される化合物を所望の場合、以下の工程により製造できる。

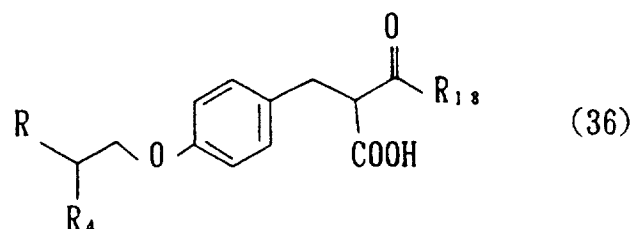




↓ (工程 3 2)



↓ (工程 3 3)



(式中、 R_{18} は置換されてもよい低級アルコキシ基を意味し、 R 、 R_4 、 R_6 及び R_9 は前述のとおりである。)

(工程 3 1)

化合物(34)は、化合物(33)と化合物(a)とを製法Aの(工程a)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 3 2)

化合物(35)は、化合物(34)を製法Gの(工程25)と同様の方法に付すことにより合成することができる。

(工程 3 3)

化合物 (3 6) は、化合物 (3 5) をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、二硫化炭素、ピリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の有機溶媒、水等の無機溶媒又はこれらの混合物等の溶媒中で、アルコール類、アミン類又はそれらのシリル化された化合物等の求核剤と反応させることにより合成することができる。

反応温度、反応時間等の反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によって異なるが、通常 0℃～加温下、数分～数十時間反応させる。

以上の各工程は、必要に応じて、濾過、抽出、洗浄、濃縮、乾燥、精製等の操作を行ってもよい。

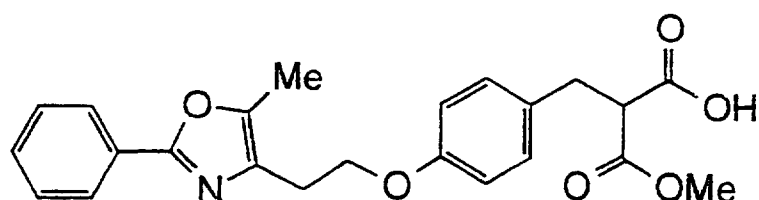
以下本発明を実施例を用いて詳細に説明する。該実施例中%は断らない限り重量%である。なお、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1

2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

WO 95/18125 号公報記載の方法に準じて合成した 2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジメチル (8.46 g、20 mmol) をメタノール (80 ml) 及びテトラヒ

ドロフラン（40 ml）の混合物に溶解し、0℃にて2 N水酸化ナトリウム水溶液（11 ml、22 mmol）を加えた。その後室温にて、1.5時間攪拌した後、溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、酢酸エチルで水層を洗浄した。得られた水層に塩化ナトリウムを加え飽和にした後、1 N塩酸で酸性にした後、酢酸エチル（50 ml）で3回抽出した。抽出した有機層を合わせ、食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固することにより粗標題化合物（8.2 g、収率100%）を得た。得られた粗な化合物（750 mg）を酢酸エチル-ヘキサン（1：2）の混合溶媒から再結晶することにより精製し、標題化合物（540 mg）を白色固体として得た。



mp : 126.0 - 127.1 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

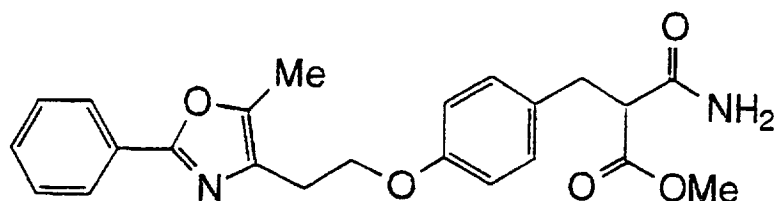
2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.5Hz), 3.19 (2H, d, J=7.5Hz),
3.65 (1H, t, J=7.5Hz), 3.71 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.6Hz),
6.79 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42 (3H, m),
7.95 (2H, m)

実施例 2

2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

実施例1で得られた2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸（2.10 g、5.10 mmol）をベンゼン（20 ml）に溶解し、室温にて塩化チ

オニル (375 μ l、6.12 mmol) を滴下した。該混合物を1.5時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣をアセトン (2 ml) に溶解し、室温にて、28%アンモニア水 (5 ml) に加え、30分間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (50 ml) を加え、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固することにより粗標題化合物 (1.80 g、収率86%) を得た。得られた化合物 (1.50 g) を酢酸エチル-ヘキサン (5:1) の混合溶媒から再結晶することにより、標題化合物 (700 mg、収率40%) を白色粉末として得た。



mp : 154.8 - 155.4 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

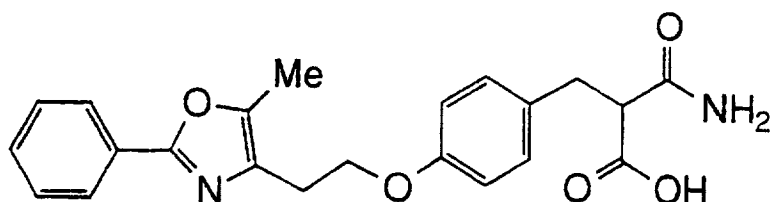
2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.17 (2H, m),
3.47 (1H, dd, J=6.7 and 8.2Hz), 3.65 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz),
5.43 (1H, brs), 6.38 (1H, brs), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz),
7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.42 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 3

2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例2で得られた2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル (1.80 g、4.41 mmol) をメタノール (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、室温にて、2.5N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml、6.16 mmol) を加え、15時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に

10%水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)を加え、酢酸エチル(30 ml)で3回洗浄した。水層に塩化ナトリウムを加え飽和にした後、3N塩酸で酸性にし、析出した白色固体を濾別、水洗し、乾燥して標題化合物(1.70 g、収率98%)を得た。



mp : 138.1 - 138.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

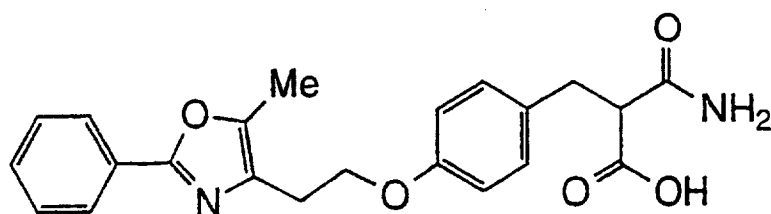
2.35 (3H, s), 2.92 (4H, m), 3.40 (1H, t, J=5.6Hz),
4.17 (2H, t, J=5.0Hz), 6.82 (2H, d, J=6.5Hz), 6.96 (1H, brs),
7.09 (2H, d, J=6.5Hz), 7.40 (1H, brs), 7.49 (3H, m), 7.91 (2H, m),
12.39 (1H, brs)

実施例 4

2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-3,5-イソオキサゾリジンジオン(11.5 g、29.3 mmol)をテトラヒドロフラン(220 ml)に溶解し、5%パラジウム炭素(1.15 g)を加え、室温にて、水素雰囲気下(常圧)で13.5時間激しく攪拌した。反応混合物にメタノール(150 ml)を加え、セライト濾過により触媒を除去し、溶媒を留去した。残渣を2.5N水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)に懸濁し、酢酸エチルで洗浄した。水層に、0°Cにて1N塩酸(150 ml)を加え、析出した白色固体を濾別、水洗し、乾燥して、標題化合物(5.10 g、収率44%)を

得た。



m p : 138.1 - 138.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ p p m, 300 MHz :

2.35 (3H, s), 2.92 (4H, m), 3.40 (1H, t, J=5.6Hz),

4.17 (2H, t, J=5.0Hz), 6.82 (2H, d, J=6.5Hz), 6.96 (1H, brs),

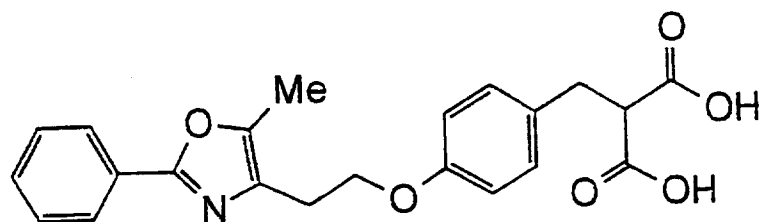
7.09 (2H, d, J=6.5Hz), 7.40 (1H, brs), 7.49 (3H, m), 7.91 (2H, m),

12.39 (1H, brs)

実施例 5

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジメチル(6.00g、14.2mmol)をメタノール(60ml)及びテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、室温にて2N水酸化ナトリウム水溶液(17.7ml、35.5mmol)を加え、68時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に水(100ml)を加え、1N塩酸で酸性にした後、析出した白色固体を濾別、水洗し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、標題化合物(3.00g、収率53%)を白色粉末として得た。



mp : 173.3 - 174.6 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

2.34 (3H, s), 2.90 (4H, m), 3.49 (1H, d, J=8.0Hz),

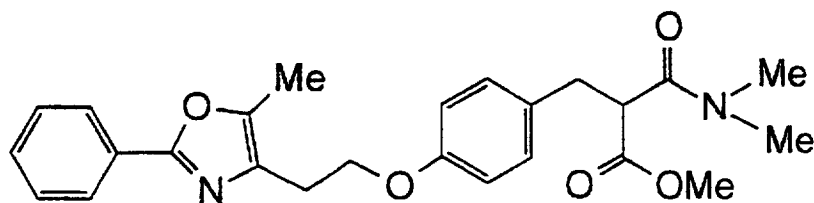
4.16 (2H, t, J=6.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.4Hz),

7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.47 (3H, m), 7.89 (2H, m),

実施例 6

2-ジメチルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

実施例 1 で得られた 2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸 (5.00 g、12.2 mmol) を用いて、実施例 2 と同様にして、標題化合物を黄色油状物として得た。該油状物にヘキサンジエチルエーテルを加え固化させ、標題化合物 (4.77 g、収率 89%) を得た。



mp : 114.5 - 115.4 °C

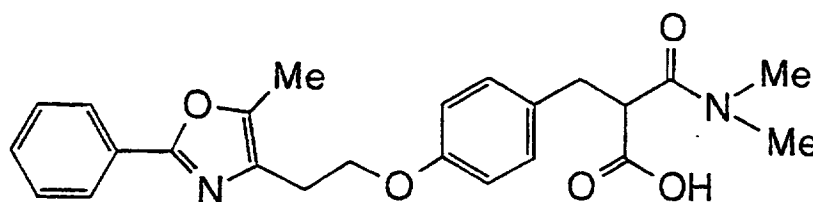
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz),
 3.17 (2H, d, J=7.8Hz), 3.69 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=7.4Hz),
 4.21 (2H, t, J=6.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4Hz),
 7.42 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 7

2-ジメチルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 6 で得られた N, N-ジメチル-2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド (2.75 g, 6.31 mmol) をメタノール (25 ml) に溶解し、室温にて 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml, 7.57 mmol) を加え、12 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、該水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に塩化ナトリウムを加え飽和にした後、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固し、これにジエチルエーテルを加え固化、濾別し標題化合物 (2.50 g, 収率 94%) を黄白色固体として得た。



mp : 48.5 - 49.7 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

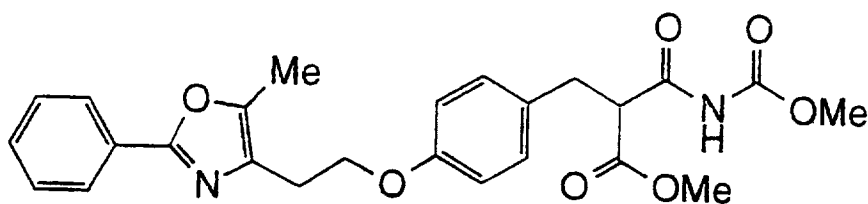
2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.8Hz),
 3.10 (2H, dd, J=10.2 and 13.2Hz), 3.25 (2H, dd, J=4.8 and 13.2Hz),

3.78 (2H, dd, J=5.0 and 10.4Hz), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz),
 6.83 (2H, d, J=8.7Hz), 7.06 (2H, d, J=8.7Hz), 7.43 (3H, m),
 7.97 (2H, m)

実施例 8

2-メトキシカルボニルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

実施例 1 で得られた 2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸 (2.00 g, 4.89 mmol) をベンゼン (15 ml) に溶解し、室温にて塩化チオニル (392 μ l, 5.38 mmol) を加えた。該混合物を 1.5 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣をトルエン (6 ml) に溶解し、室温にてメチルカーバメイト (440 mg, 5.87 mmol) を加え、80~90℃にて 30 分間攪拌した後、溶媒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 (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=30:1) により精製し、さらに得られた白色固体をメタノールから再結晶することにより、標題化合物 (1.40 g, 収率 61%) を得た。



mp : 119.5 - 120.2 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

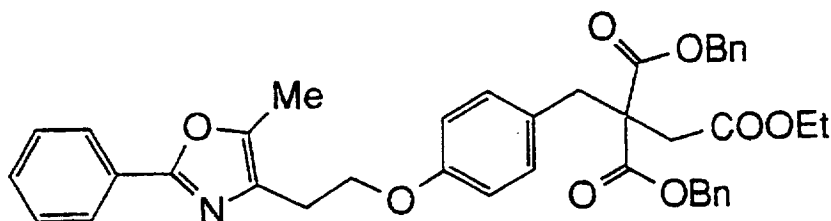
2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.19 (2H, m), 3.69 (3H, s),
 3.74 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.7Hz), 4.32 (2H, t, J=7.9Hz),

6.80 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m),
7.92 (1H, brs), 7.97 (2H, m)

実施例 9

2-エトキシカルボニルメチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジベンジル

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジベンジル(26.0g、45.2mmol)をテトラヒドロフラン(250ml)に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム60%油状物(2.2g、54.2mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に、室温にて、ブromo酢酸エチル(15.3ml、135.6mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を加えた。1時間攪拌した後、さらに水素化ナトリウム60%油状物(1.1g、27.1mmol)及びブromo酢酸エチル(5.1ml、45.2mmol)を加え、1時間攪拌後、さらに水素化ナトリウム60%油状物(2.2g、54.2mmol)を加え1時間攪拌した。反応溶液に、水及び1N硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル(200ml)で3回抽出した。抽出した有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=5:1→3:1)により精製し、油状物として標題化合物(30.2g、収率100%)を得た。



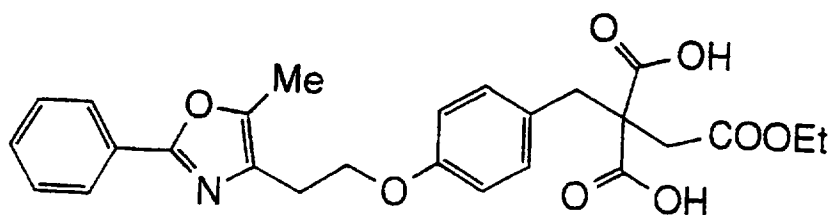
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.20 (3H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.85 (2H, s),
 2.95 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.33 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
 4.18 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=13.1\text{Hz}$),
 5.12 (1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 6.69 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 6.85 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20 - 7.33 (10H, m), 7.41 (3H, m),
 7.98 (2H, m)

実施例 10

2-エトキシカルボニルメチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸

実施例 9 で得られた 2-エトキシカルボニルメチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジベンジル (29.5 g, 44.6 mmol) をメタノール (150 ml) 及びテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (2.0 g) を加え、室温にて、水素雰囲気下 (3.3~3.4 気圧) にて激しく 6 時間攪拌した。攪拌後、セライトを用いて触媒を除去し、溶媒留去し標題化合物 (21.0 g、収率 98%) を橙黄色固体として得た。



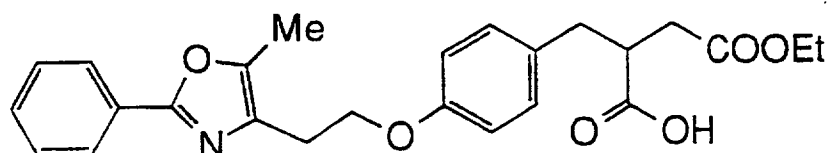
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.17 (3H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.41 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
 3.14 (2H, s), 3.20 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
 4.15 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
 7.07 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (3H, m), 7.94 (2H, m), 8.03 (1H, brs)

実施例 11

2-エトキシカルボニルメチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 10 で得られた 2-エトキシカルボニルメチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸 (21.0 g、43.7 mmol) を、 150°C にて 30 分間加熱した。該反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 40:1 $\rightarrow$ 20:1) により精製し、黄褐色油状物として標題化合物 (15.0 g、収率 79%) を得た。



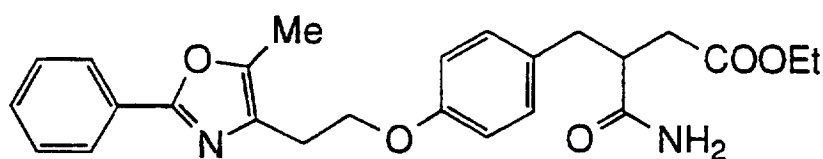
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz:

1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.37 (3H, s),
 2.38 (1H, dd, $J=4.8$ and 16.8Hz), 2.55 - 2.78 (2H, m),
 2.90 - 3.17 (4H, m), 4.09 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44 (3H, m),
 7.97 (2H, m)

実施例 1 2

3-カルバモイル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]酪酸エチル

実施例 1 1 で得られた 2-エトキシカルボニルメチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸 (4.5 g, 10.3 mmol) に、塩化チオニル (30 ml, 411.3 mmol) を加え、40℃にて1時間加熱攪拌した。その後、反応液を濃縮し得られた残渣に、テトラヒドロフラン (25 ml) を加え、0℃にて28%アンモニア水 (15 ml) を加え、10分間攪拌した後、1N硫酸水素ナトリウムで酸性にし、析出した固体 (2.93 g) を濾別し、その一部 (1.30 g) を酢酸エチルから再結晶することにより、標題化合物 (0.70 g、収率35%) を得た。



mp : 141.8 - 142.3 °C

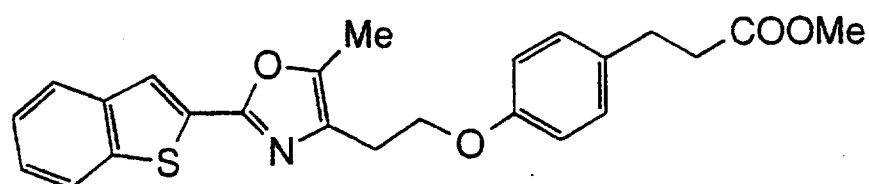
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

1.23 (3H, q, J=7.2Hz), 2.38 (3H, s),
 2.42 (1H, dd, J=3.8 and 16.7Hz), 2.60 - 2.90 (4H, m),
 2.97 (2H, t, J=6.5Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 5.20 (1H, brs),
 5.44 (1H, brs), 6.83 (2H, d, J=9.0Hz), 7.09 (2H, d, J=9.0Hz),
 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 1 3

3-[4-[2-(2-(ベンゾチオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジメチル(2.83g、5.91mmol)をジメチルスルホキシド(25ml)に溶解し、室温にて塩化リチウム(500mg、11.82mmol)及び水(212 μ l、11.82mmol)を加え、45分間加熱還流した。該反応混合物を室温まで冷却し、水(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。抽出した有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、標題化合物(1.98g、収率80%)を得た。



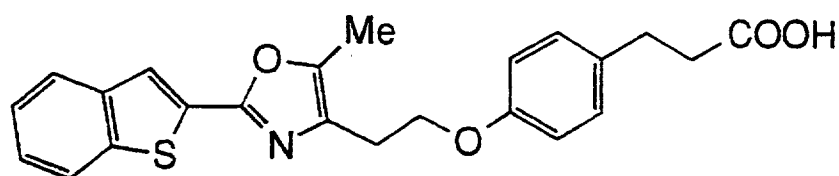
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz:

2.39 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$),
2.97 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$),
6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.37 (2H, m),
7.75 - 7.87 (3H, m)

実施例 14

3-[4-[2-(2-(ベンゾチオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 13 で得られた 3- [4- [2- (2- (ベンゾチオフェン-2-イル) -5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル (1.90 g、4.51 mmol) をメタノール (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、室温にて 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml、5.5 mmol) を加え、13 時間攪拌した。その後、溶媒留去して得られた残渣に水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にし、析出した白色固体を濾別水洗し、乾燥後、白色固体として標題化合物 (1.80 g、収率 98%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 MHz :

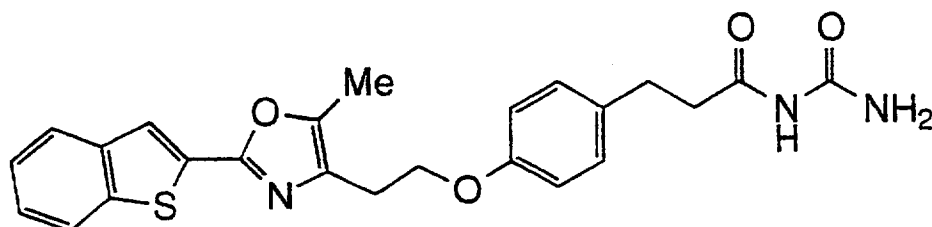
2.37 (3H, s), 2.46 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.73 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$),
 2.91 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 7.11 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43 (2H, m), 7.85 - 8.05 (3H, m),
 12.07 (1H, brs)

実施例 15

N- [3- [4- [2- (2- (ベンゾチオフェン-2-イル) -5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオニル] 尿素

実施例 14 で得られた 3- [4- [2- (2- (ベンゾチオフェン-2-イル) -5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸 (850 mg、2.09 mmol) に、塩化チオニル (2 ml、27.4 mmol) を

加え、60℃にて40分間加熱撹拌した。その後、反応液を濃縮し得られた残渣に、N, N-ジメチルアニリン(10ml)を加え、さらに尿素(250mg、4.17mmol)を加え、150℃にて5時間加熱撹拌した。その後、さらに尿素(250mg、4.17mmol)を加え、150℃にて10時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾別(458mg)し、その一部(260mg)を水、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(9:1)、10%水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、水及びテトラヒドロフランで順次洗浄し、乾燥後、灰白色固体として標題化合物(110mg、収率21%)を得た。



mp : 241.3 - 241.9 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

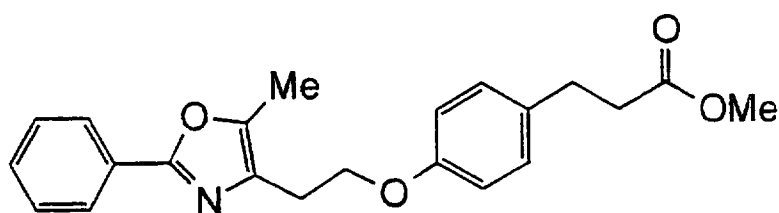
2.37 (3H, s), 2.53 (2H, d, J=7.8Hz), 2.75 (2H, d, J=7.5Hz),
2.91 (2H, d, J=6.6Hz), 4.16 (2H, t, J=6.3Hz), 6.85 (2H, d, J=8.7Hz),
7.10 (2H, d, J=8.7Hz), 7.16 (1H, brs), 7.43 (2H, m), 7.72 (1H, brs),
7.89 - 8.05 (3H, m), 10.11 (1H, brs)

実施例 16

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

水素化ナトリウム60%油状物(2.11g、88.1mmol)を、窒素雰囲気下、n-ヘキサン(10ml)で2回洗浄した後、N, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁し氷冷した。該溶液に3-(p-ヒドロキシフェニル

）プロピオン酸メチル（15.9 g、88.1 mmol）を15分かけて加えた。10分後水素の発泡が終わってから、2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル）p-トルエンスルホン酸エチル（20.0 g、56.0 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（50 ml）溶液を加えた。室温にて、5時間攪拌後、酢酸エチル（500 ml）及び1 N水酸化ナトリウム水溶液（200 ml）を加え分液した。得られた有機層を1 N塩酸（100 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）及び飽和食塩水（100 ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、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（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=85：15）により精製し、標題化合物（14.0 g、収率68%）を白色固体として得た。



m p : 50.2 - 51.7 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz),
2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.65 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz),
6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m),
7.96 (2H, m)

元素分析

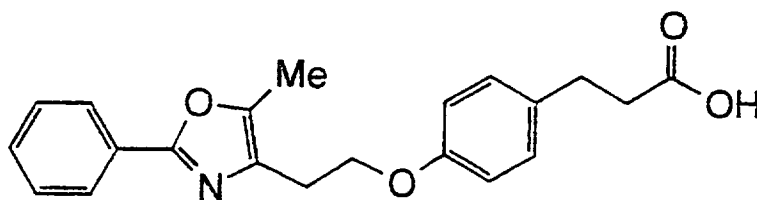
理論値 (%) C:72.31, H:6.34, N:3.83

測定値 (%) C:72.13, H:6.32, N:3.66

実施例 17

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例16で得られた3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル(13.0g、35.6mmol)をメタノール(400ml)に溶解し、攪拌下室温にて、1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、15時間攪拌後溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル(50ml)及び水(200ml)を加え分液し、水層に1N塩酸を加え、酸性とした。析出した固体を濾取し、水(50ml)で洗浄し、減圧乾燥し、標題化合物(12.0g、収率96%)を白色固体として得た。



mp : 141.8 - 144.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5Hz),
2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz),
7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m), 7.96 (2H, m)

元素分析

理論値 (%) C:71.05, H:6.08, N:3.95

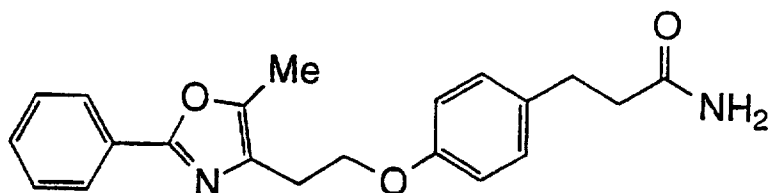
測定値 (%) C:71.22, H:5.83, N:3.63

実施例18

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]

】フェニル】プロピオンアミド

実施例 16 で得られた 3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸メチル (600 mg、1.64 mmol) をアンモニア/メタノール (50 ml) に加え、室温にて 24 時間攪拌した。減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣に酢酸エチル (50 ml) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液した。有機層を水 (50 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、標題化合物 (464 mg、収率 80%) を白色固体として得た。



mp : 139.2 - 140.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz),
2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 5.20 (2H, brs),
6.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz), 7.41 (3H, m),
7.96 (2H, m)

元素分析

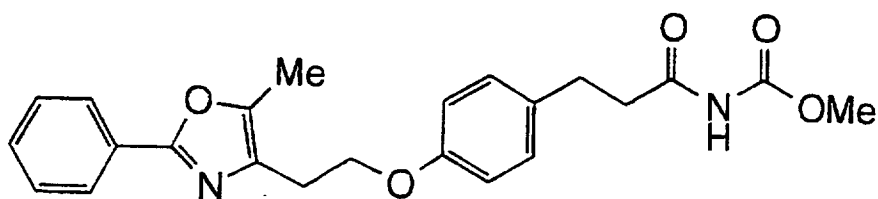
理論値 (%) C:71.98, H:6.33, N:7.99

測定値 (%) C:72.02, H:6.20, N:7.67

実施例 19

N- [3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオニル] カルバミド酸メチル

実施例 17 で得られた 3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸 (1.00 g、2.85 mmol) に塩化チオニル (1.7 ml) を加え、100℃にて1時間加熱攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、得られた残渣をベンゼン (2.3 ml) に溶解した。これにメチル カーバメイト (214 mg、2.85 mmol) を加え、80℃にて5時間加熱攪拌した。反応液に水 (10 ml) 及び酢酸エチル (50 ml) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ジクロロメタン: メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (433 mg、収率37%) を白色固体として得た。



mp : 127.7 - 132.3 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.87 - 3.05 (6H, m), 3.74 (3H, s),

4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz),

7.40 (3H, m), 7.65 (1H, brs), 7.97 (2H, m)

元素分析

理論値 (%) C:67.63, H:5.92, N:6.86

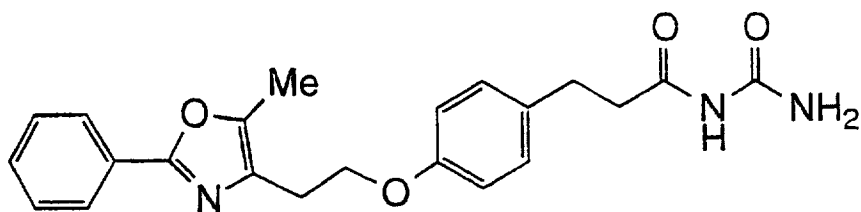
測定値 (%) C:64.96, H:5.51, N:6.14

実施例 20

N- [3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エ

トキシ] フェニル] プロピオニル] 尿素

実施例 17 で得られた 3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸 (1.00 g、2.85 mmol) に塩化チオニル (1.7 ml) を加え、100℃にて1時間加熱攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、得られた残渣に尿素 (257 mg、4.28 mmol) を加え、120℃にて1時間加熱攪拌した。該反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ジクロロメタン: メタノール=10:1) により精製し、標題化合物 (560 mg、収率50%) を白色固体として得た。



mp : 177.1 - 178.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.9Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9Hz),
2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 5.27 (1H, brs),
6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (3H, m),
7.96 (2H, m), 8.16 (1H, brs), 8.56 (1H, brs)

元素分析

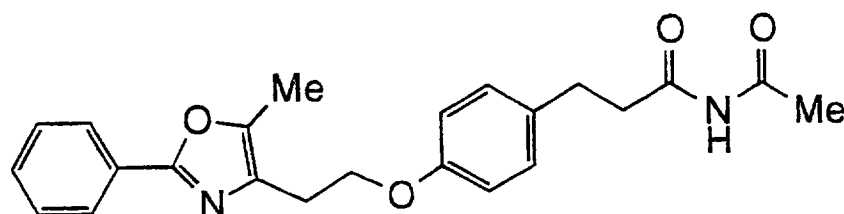
理論値 (%) C:67.16, H:5.89, N:10.68

測定値 (%) C:64.79, H:5.18, N: 8.95

実施例 21

N-アセチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオンアミド

実施例 17 で得られた 3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸 (1.50 g、4.27 mmol) に塩化チオニル (2.0 ml) を加え、100℃にて1時間加熱撹拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、得られた残渣にアセタミド (504 mg、8.54 mmol) を加え、120℃にて1時間加熱撹拌した。反応液にメタノール (5 ml) を加え10分間撹拌し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製し、標題化合物 (541 mg、収率32%) を白色固体として得た。



mp : 127.7 - 128.7 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=6.2Hz),

2.91 (2H, t, J=6.2Hz), 2.98 (2H, t, J=6.6Hz), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz),

6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (3H, m),

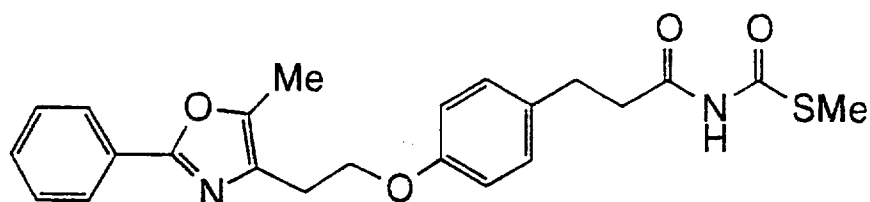
7.98 (2H, m)

実施例 22

S-メチル-3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオニル] チオカーバメイト

実施例 17 で得られた 3- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸 (5.00 g、14.2 mmol) にメチル チオイソシアネート (1.56 g、21.4 mmol) 及びトリ

フルオロ酢酸（5.5 ml、71.2 mmol）を加え、60℃にて3日間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチル（150 ml）及び水（50 ml）を加え分液した。有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）及び飽和食塩水（50 ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝9：1）により精製し、さらに酢酸エチル（20 ml）で洗浄することによって、標題化合物（1.23 g、収率20%）を白色固体として得た。



mp : 127.8 - 128.3 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.95 (4H, m),
4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz),
7.40 (3H, m), 7.96 (2H, m), 8.09 (1H, brs)

元素分析

理論値 (%) C:65.07, H:5.70, N:6.60

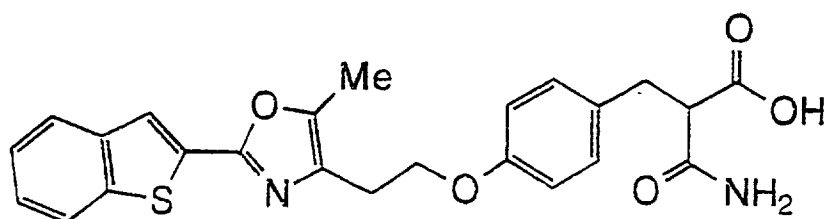
測定値 (%) C:65.06, H:5.54, N:6.63

実施例 23

2-カルバモイル-3-[4-[2-[2-(ベンゾチオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ]フェニル]プロピオン酸

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した5-[4-[2-[2-(ベンゾチオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ]

シ] ベンジル] - イソオキサゾリジン-3, 5-ジオン (1.80 g、4.01 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、5%パラジウム-炭素 (0.18 g) の存在下、室温にて水素添加 (3.5 atm) した。4時間後触媒を濾去し、減圧下にて濾液を濃縮し得られた残渣をジエチルエーテル (20 ml) で洗浄することによって標題化合物 (1.55 g、収率86%) を白色固体として得た。



mp : 148.2 - 149.0 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.85 - 2.95 (4H, m), 3.39 (1H, t, J=7.5Hz),

4.15 (2H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, brs),

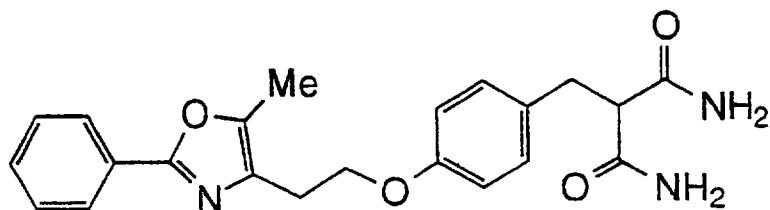
7.09 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40 - 7.45 (3H, m), 7.90 - 8.10 (3H, m)

実施例 24

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロンアミド

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成された2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジメチル (3.00 g、7.08 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1、100 ml) に溶解し、28%アンモニア水 (20 ml) を加え、室温にて5日間攪拌した。これに1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、さらに1時間攪拌した後、減圧下にて溶媒留去し得られた残渣をテトラヒド

ロフラン-酢酸エチル（１：１、１００ｍｌ）及び水（５０ｍｌ）で分液した。有機層を飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することによって、標題化合物（２．５０ｇ、収率９０％）を白色固体として得た。



m p : 222.5 - 223.4 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ p p m, 300 MHz :

2.34 (3H, s), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.22 (1H, t, J=7.5Hz),

4.15 (2H, t, J=6.7Hz), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 6.96 (2H, brs),

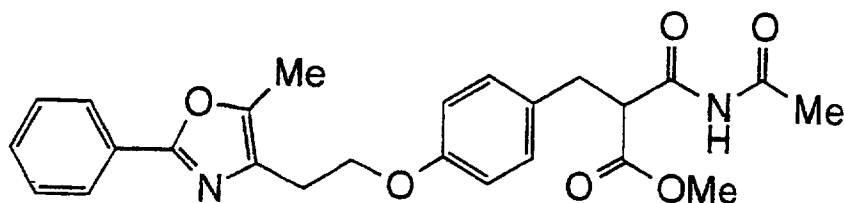
7.07 (2H, d, J=8.4Hz), 7.19 (2H, brs), 7.48 (3H, m), 7.90 (2H, m)

実施例 25

N-アセチル-2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンメチル

実施例1で得られた2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸（２．６３ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）に塩化チオニル（１．０ｍｌ）を加え、６０℃にて１時間加熱攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、得られた残渣にアセタミド（５０４ｍｇ、８．５４ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃にて３０分間加熱攪拌した。反応液に、テトラヒドロフラン-酢酸エチル（１：１、１００ｍｌ）及び水（５０ｍｌ）を加え、分液した。有機層を飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（展開溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製し、標題化合物（1.08 g、収率34%）を白色固体として得た。



mp : 126.5 - 127.9 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

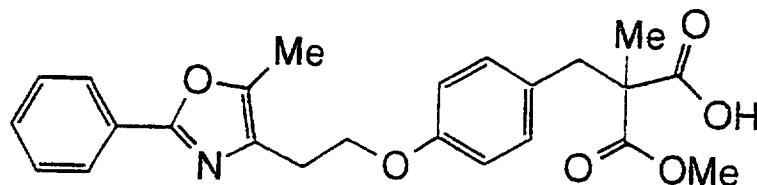
2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz),
3.16 (2H, d, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 3.78 (1H, t, J=7.2Hz),
4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.7Hz), 7.08 (2H, d, J=8.7Hz),
7.40 (3H, m), 7.97 (2H, m), 8.58 (1H, brs)

実施例 26

2-メトキシカルボニル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例1で得られた2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸（4.10 g、10.0 mmol）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に、リチウムジイソプロピルアミド（1.5 Mシクロヘキサン溶液、15.0 ml、22.5 mmol）を、-78 °Cにてアルゴン雰囲気下滴下した。同温度で1時間攪拌後、ヨウ化メチル（2.5 ml、40 mmol）を滴下し、さらに同温度で2時間攪拌後、10%塩化アンモニウム水溶液（20 ml）を加えた。有機層を分層し、水層を酢酸エチル（50 ml）で抽出し、得られた有機層を合わせ、飽和食塩水（10 ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化

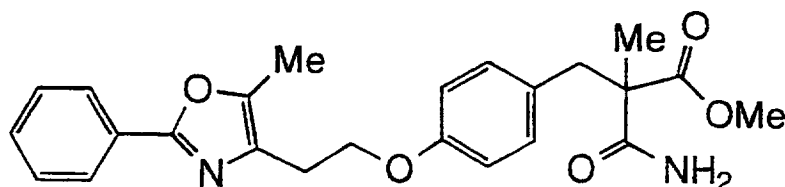
合物の粗生成物（4.78 g）を得た。



実施例 27

2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

実施例 26 で得られた粗 2-メトキシカルボニル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸（4.60 g）に塩化チオニル（1.0 ml）を加え、60℃にて1時間加熱撹拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、得られた残渣をアセトン（10 ml）に溶解し、28%アンモニア水（20 ml）に滴下した。室温にて、30分間撹拌後、酢酸エチル（100 ml）を加え分液した。有機層を飽和食塩水（50 ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=2：3）により精製し、標題化合物（1.22 g、収率28%）を白色固体として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

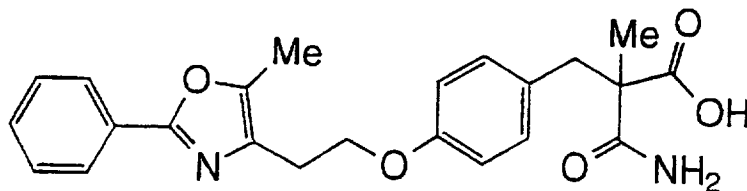
1.41 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.5Hz),

3.03 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 3.27 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 3.71 (3H, s),
 4.21 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.43 (1H, brs), 6.78 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
 6.86 (1H, brs), 7.02 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 28

2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 27 で得られた 2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル (1.17 g, 2.77 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1, 20 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性とした後、水 (50 ml) 及び酢酸エチル (150 ml) を加え、分液した。有機層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することによって、標題化合物 (1.02 g, 収率 90%) を白色固体として得た。



mp : 150.5 - 151.5 °C (分解)

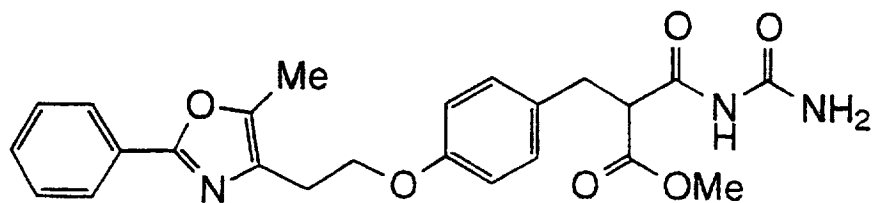
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 MHz :

1.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00 (2H, s)
 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 7.14 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.49 (3H, m), 7.90 (2H, m),
 12.36 (1H, brs)

実施例 29

N-〔2-メトキシカルボニル-3-〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕フェニル〕プロピオニル〕尿素

実施例1で得られた2-メトキシカルボニル-3-〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕フェニル〕プロピオン酸(4.10g、10.0mmol)に塩化チオニル(4.0ml)を加え、60℃にて1時間加熱撹拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、得られた残渣に尿素(900mg、15.0mmol)を加え、100℃にて45分間加熱撹拌した。反応液にクロロホルム(100ml)及び水(50ml)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)により精製し、標題化合物(3.71g、収率82%)を白色固体として得た。



mp : 74.6 - 75.6 °C

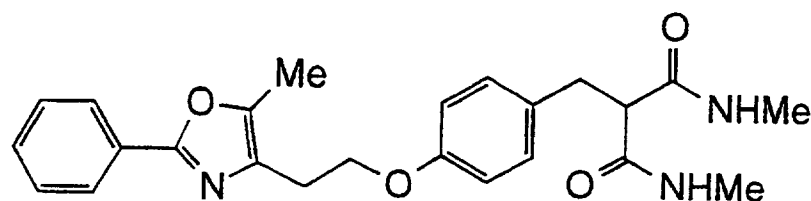
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.95 (2H, d, J=6.6Hz), 3.16 (2H, d, J=7.2Hz),
3.55 (1H, t, J=7.2Hz), 3.68 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.6Hz),
5.32 (1H, brs), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.06 (2H, d, J=8.4Hz),
7.41 (3H, m), 7.96 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.80 (1H, brs)

実施例 30

N, N' -ジメチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロンアミド

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成された2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジメチル(3.00g、7.08mmol)をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1、100ml)に溶解した後、40%メチルアミン水溶液(50ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を、メタノール(500ml)で再結晶することによって、標題化合物(1.80g、収率60%)を白色固体として得た。



mp : 217.2 - 218.8 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.87 (4H, m),

3.15 (1H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, t, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.4Hz),

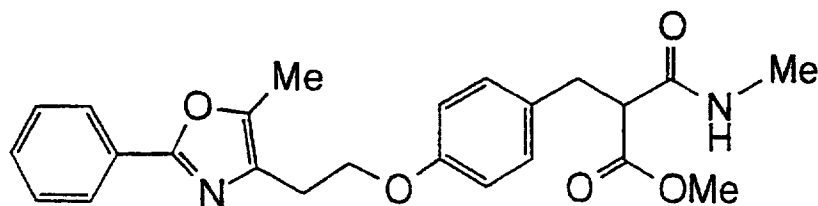
7.01 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (3H, m), 7.64 (2H, m), 7.87 (2H, m)

実施例 31

2-メチルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成された2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ジメチル(3.00g、7.08mmol)をメタノール-テトラヒドロフラ

ン（１：１、１００ｍｌ）に溶解した後、４０％メチルアミン水溶液（５０ｍｌ）を加え、室温にて０．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）により精製し、標題化合物（１．５０ｇ、収率５０％）を白色固体として得た。



m p : 151.2 - 151.8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ p p m, 300 MHz :

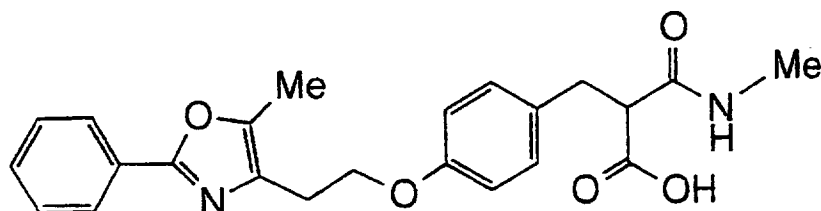
2.36 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.5Hz), 2.96 (2H, d, J=6.6Hz),
3.16 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=6.0 and 7.8Hz), 3.63 (3H, s),
4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 6.35 (1H, brd), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz),
7.05 (2H, d, J=8.7Hz), 7.41 (3H, m), 7.98 (2H, m)

実施例 3 2

２－メチルカルバモイル－３－〔４－〔２－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）エトキシ〕フェニル〕プロピオン酸

実施例 3 1 で得られた ２－メチルカルバモイル－３－〔４－〔２－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリル）エトキシ〕フェニル〕プロピオン酸メチル（１．５０ｇ、３．５５ｍｍｏｌ）をメタノール－テトラヒドロフラン（１：１、４０ｍｌ）に溶解した後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加えて酸性とした後に水（５０ｍｌ）及び酢酸エチル（１００ｍｌ）を加え、分液した。有機層を飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することによって、

標題化合物（1. 40 g、収率96%）を白色固体として得た。



mp : 145.7 - 146.8 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.88 (4H, m),

3.35 (1H, dd, J=8.4 and 15.0Hz), 4.14 (2H, t, J=6.6Hz),

6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (3H, m),

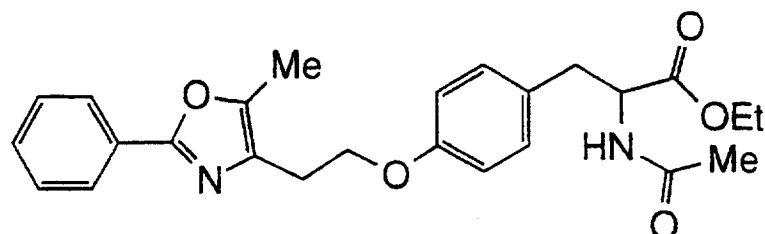
7.88 (3H, m), 12.40 (1H, brs)

実施例 3 3

2-アセチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチル

水素化ナトリウム60%油状物(440mg、11.0mmol)を、窒素雰囲気下にて、n-ヘキサン(5ml)で2回洗浄した後、N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁し、氷冷した。該懸濁液にN-アセチル-L-チロシン エチル エステル(2.51g、10.0mmol)を15分かけて加えた。10分後水素の発泡が終わってから、2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル p-トルエンスルホネート(3.57g、10.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液を加えた。80℃にて、3時間攪拌後、水(50ml)及び酢酸エチル(100ml×2)を加え分液した。得られた有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝98：2)により精製し、標題化合物(1.63g、収率37%)を白色固体として得た。



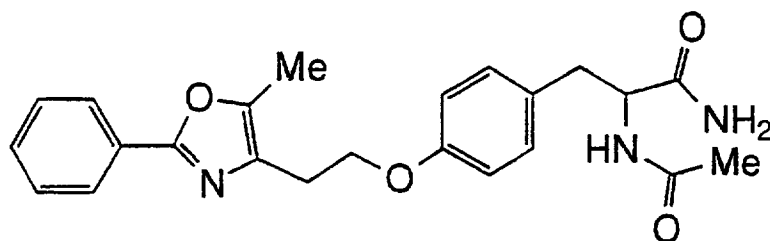
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.97 (3H, s), 2.37 (3H, s),
 2.97 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.05 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
 4.21 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.81 (1H, m), 5.86 (1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$),
 6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 3 4

2-アセチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド

実施例 3 3 で得られた 2-アセチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチル (1.63g、3.73mmol) を、メタノール-テトラヒドロフラン (1:1、50ml) に溶解した後、28%アンモニア水 (20ml) を加え、室温にて 2 日間攪拌した。この反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30ml) を加え、1 時間攪拌した後、減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣を、テトラヒドロフラン-酢酸エチル (1:1、100ml) 及び水 (50ml) で分液した。有機層を飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣 (1.00g) を熱メタノールで洗浄することにより、標題化合物 (560mg、収率 36%) を白色固体として得た。



mp : 223.9 - 225.7 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz :

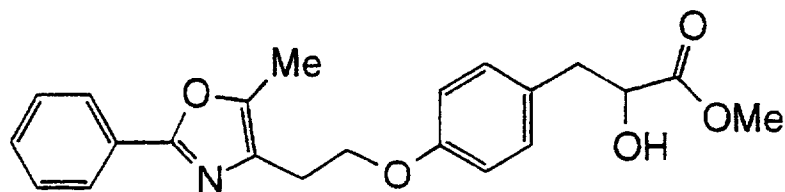
1.73 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J=8.4 and 12.9Hz),
 2.89 (3H, m), 4.15 (2H, t, J=6.6Hz), 4.32 (1H, m),
 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 6.97 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.4Hz),
 7.37 (1H, brs), 7.48 (3H, m), 7.80 - 8.00 (3H, m)

実施例 35

2-ヒドロキシ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル

水素化ナトリウム60%油状物(247mg、6.17mmol)を、窒素雰囲気下にて、n-ヘキサン(5ml)で2回洗浄した後、N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁し、氷冷した。該懸濁液に3-(4-ヒドロキシフェニル)乳酸メチル(1.10g、5.61mmol)を15分かけて加えた。10分後水素の発泡が終わってから、2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メタンスルホン酸エチル(1.74g、6.17mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液を加えた。80℃にて、3時間攪拌後、水(100ml)及び酢酸エチル(100ml×2)を加え、分液した。得られた有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=7:3)により精製し、標題化合物(754mg

、収率 35%) を白色固体として得た。



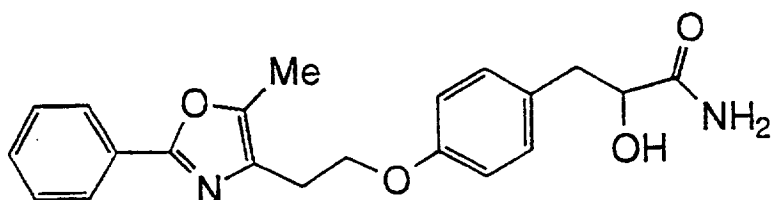
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.66 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.87 - 3.08 (4H, m),
 3.76 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.41 (1H, m),
 6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.42 (3H, m),
 7.97 (2H, m)

実施例 36

2-ヒドロキシ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド

実施例 35 で得られた 2-ヒドロキシ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル (754 mg、1.98 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1、6 ml) に溶解した後、28%アンモニア水 (3 ml) を加え、室温にて 2 日間攪拌した。これに 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン-酢酸エチル (1:1、30 ml) 及び水 (10 ml) で分液した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標題化合物 (700 mg、収率 96%) を白色固体として得た。



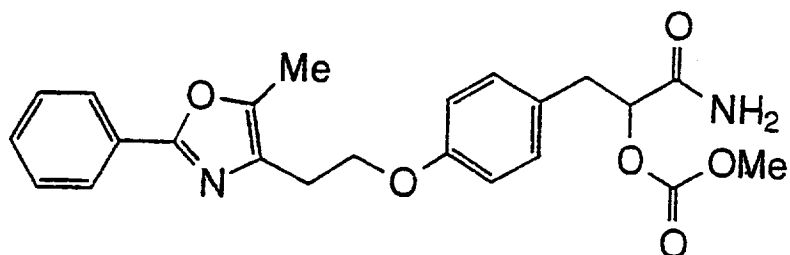
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm, 300 MHz :

2.35 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J=8.1$ and 13.8Hz),
 2.86 (1H, dd, $J=3.6$ and 13.8Hz), 2.90 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
 3.92 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$),
 6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.06 - 7.13 (4H, m), 7.48 (3H, m),
 7.89 (2H, m)

実施例 37

2-メトキシカルボニルオキシ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド

実施例 36 で得られた 2-ヒドロキシ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド (550 mg、1.50 mmol) のジクロロメタン-テトラヒドロフラン (1:1、50 ml) 溶液に、氷冷下にて、クロロギ酸メチル及びトリエチルアミンを反応が完結するまで当量ずつ加えた。さらに 1 時間攪拌後、反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和食塩水、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ジクロロメタン: メタノール = 98:2) により精製し、標題化合物 (110 mg、収率 17%) を白色固体として得た。



mp : 171.3 - 173.6 °C

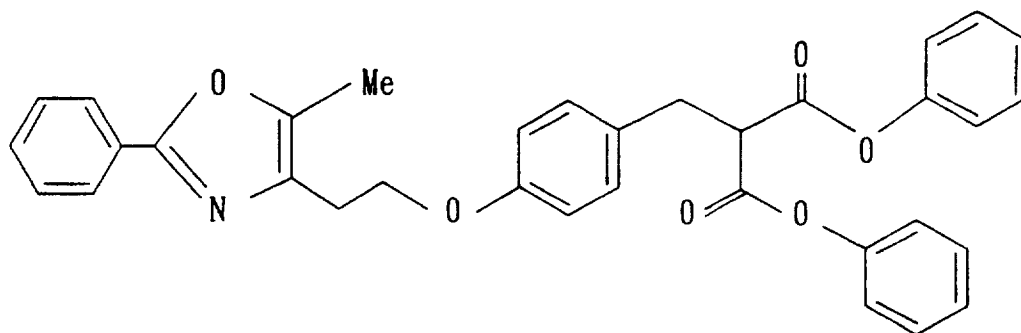
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz),
 3.09 (1H, dd, J=6.6 and 14.5Hz), 3.20 (1H, dd, J=4.2 and 14.5Hz),
 3.76 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz),
 5.22 (1H, dd, J=4.2 and 6.6Hz), 5.36 (1H, brs), 5.91 (1H, brs),
 6.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41 (3H, m),
 7.97 (2H, m)

実施例 38

2- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ
] ベンジル] マロン酸ジフェニル

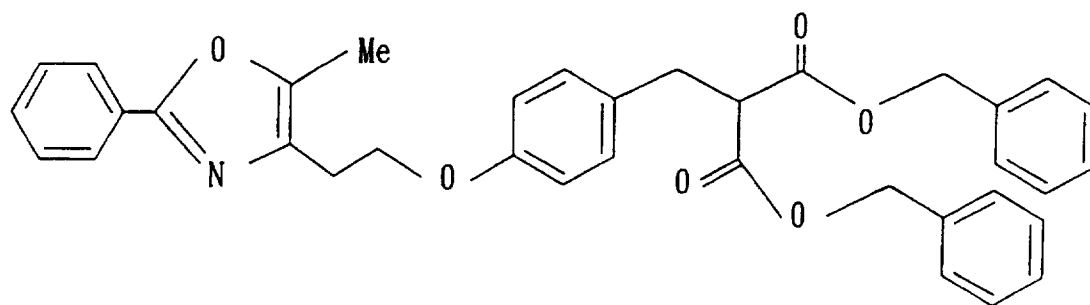
WO 95 / 18125 号公報に記載の方法に準じて、標題化合物を得た。



実施例 39

2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] マロン酸ジベンジル

WO 95 / 18125 号公報に記載の方法に準じて、標題化合物を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.38 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.20 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

3.74 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 5.11 (4H, s),

6.78 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),

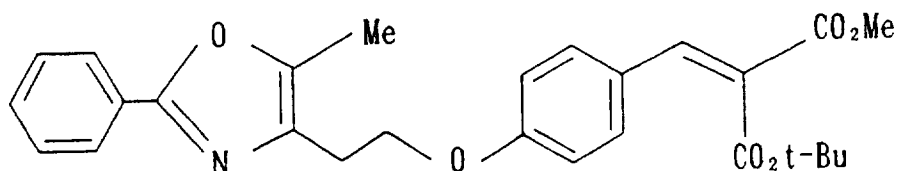
7.15 - 7.35 (10H, m), 7.42 (3H, m), 8.01 (2H, m)

実施例 40

2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデン] マロン酸 *tert*-ブチルメチルエステル

[(5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] ベンズアルデヒド (4.0 g、13.1 mmol) のトルエン溶液に、酢酸 (0.41 ml、6.5 mmol)、ピペリジン (0.64 ml、6.5 mmol) 及びマロン酸 *tert*-ブチルメチルエステル (2.8 ml、15.6 mmol) を加え、ディーンスターク分留管で生成する水を留去しながら、1.5 時間加熱還流撹拌した。反応終了後トルエン (30 ml) を加え水 (20 ml $\times$ 3)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。粗生成

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝75：25）で精製することによって、淡黄色油状の標題化合物（5.4 g、収率89%、1：1の幾何異性体混合物）を得た。

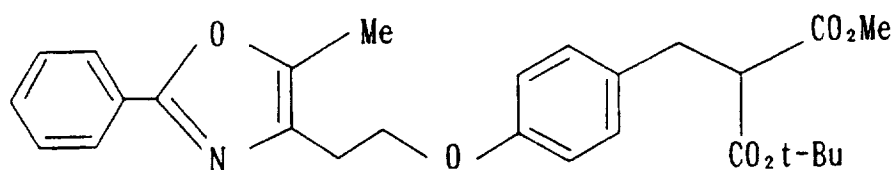
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

1.52, 1.54 (9H, 2s), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.7Hz),
3.82, 3.83 (3H, 2s), 4.27, 4.28 (2H, 2t, J=6.7Hz),
6.88 (2H, 2d, J=8.8Hz), 7.34 - 7.48 (5H, m), 7.56, 7.57 (1H, 2s),
7.98 (2H, m)

实施例 4 1

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ
ベンジル]マロン酸tert-ブチルメチルエステル

10%パラジウム炭素(1.1g)のテトラヒドロフラン(4.0ml)懸濁液に実施例40で得られた2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]マロン酸tert-ブチルメチルエステルのメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(2:1, 36.0ml)を加え、水素加圧下(3気圧)室温で14時間攪拌した。反応終了後、パラジウム炭素触媒をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し黄色油状の標題化合物(5.4g、quant)を得た。



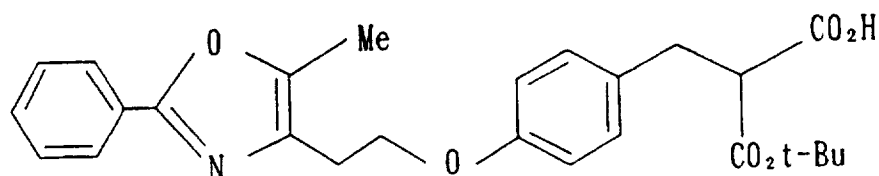
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.39 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$),
 3.51 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 4.23 (2H, m),
 6.80 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42 (3H, m),
 8.01 (2H, m)

実施例 4 2

2-tert-ブチルオキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 4 1 で得られた 2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸 tert-ブチルメチルエステル (5.4 g, 11.5 mmol) のメタノール (30.0 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml, 12.7 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に 0℃で 1 N 塩酸と水を加え、クロロホルム (20 ml × 3) で抽出した。有機層を水 (50 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 2 → クロロホルム: メタノール = 9 : 1) で精製することにより、無色アモルファスの標題化合物 (4.5 g、収率 87%) を得た。



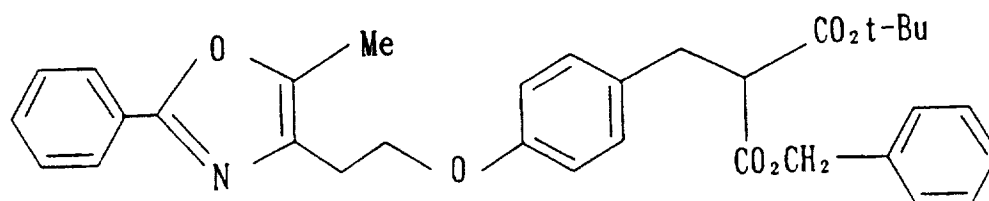
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.40 (9H, s), 2.36 (3H, m), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
 3.14 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 3.56 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
 6.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42 (3H, m),
 7.96 (2H, m)

実施例 43

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ベンジルtert-ブチルエステル

実施例 42 で得られた 2-tert-ブチルオキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸 (1.0 g、2.2 mmol) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に炭酸水素ナトリウム (744 mg、8.9 mmol) とベンジルブロマイド (0.29 ml、2.4 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 ml) を加え水 (15 ml $\times$ 3)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 8:2) で精製することによって無色結晶の標題化合物 (1.1 g、収率 93%) を得た。



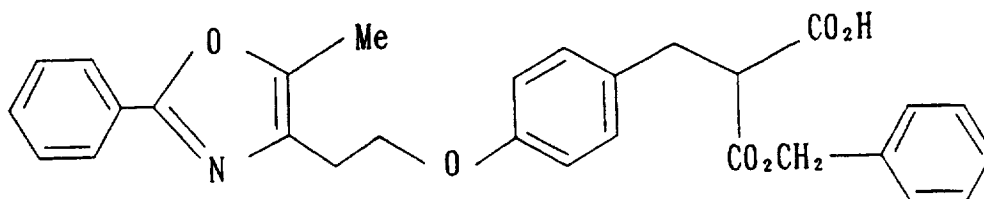
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.33 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$),
 3.11 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 3.56 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.21 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$),
 5.07 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 5.14 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$),
 6.78 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26 - 7.32 (5H, m),
 7.41 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 4 4

2-ベンジルオキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 4 3 で得られた 2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ベンジル tert-ブチルエステル (2.5 g, 4.7 mmol) のクロロホルム (30 ml) 溶液に 0°C でトリフルオロ酢酸 (21.5 ml, 0.28 mol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルム (150 ml) を加え、水 (30 ml $\times$ 4)、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル = 8:2 $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール = 9:1) で精製することによって無色アモルファスの標題化合物 (2.1 g, 収率 92%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

2.32 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$),
 3.67 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.09 (2H, s),
 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 - 7.25 (5H, m),
 7.36 (3H, m), 7.91 (2H, m)

実施例 45

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]
]ベンジリデン]マロン酸イソプロピル 4-ニトロベンジルエステル
 (工程1)

4-ニトロベンジルイソプロピルマロネート

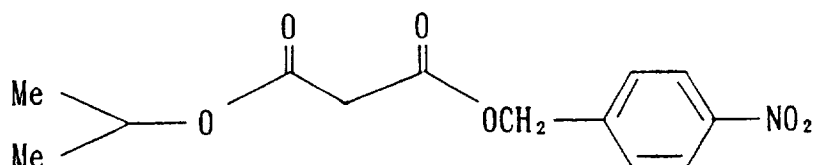
4-ニトロベンジルマロネートのマグネシウム塩 (28 g、56 mmol) に
 1N塩酸 (200 ml)、酢酸エチル (200 ml) を加え分液操作により有機
 層をとり、有機層は飽和食塩水 (50 ml $\times$ 2) で洗浄後、硫酸マグネシウムで
 乾燥した。酢酸エチルを留去し白色固体 (23.2 g、収率 87%) を得た。

得られた固体 (13 g、55 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に懸
 濁し、ジメチルホルムアミド (1 ml) を加えた後、氷冷下オキサリルクロライ
 ド (8.9 g) をゆっくり加えた。室温下 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下
 留去し黄色油状物 (15.5 g) を得た。

得られた油状物 (7.8 g、27.3 mmol) をジクロロメタン (100 ml)

1) に溶解し、氷冷下イソプロピルアルコール (100 ml)、次いでトリエチルアミン (7.6 ml、54.6 mmol) を加え、1 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチル (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) を加え、分液操作し有機層をとり、有機層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧下留去し、得られた茶色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル (75 : 25)〕で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標題化合物 (6.62 g、収率 86%) を黄色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.25 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 5.01 - 5.11 (1H, m),

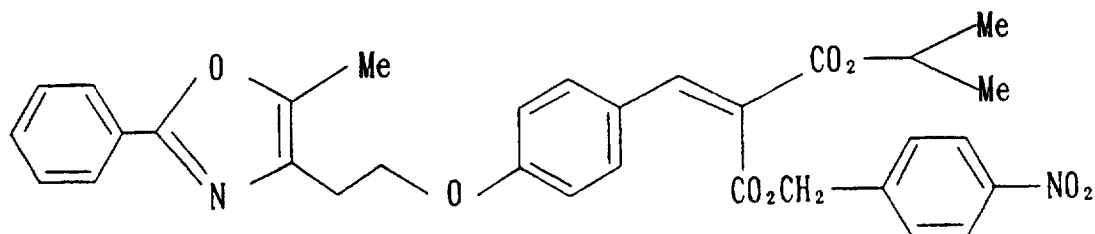
5.28 (2H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

(工程 2)

2-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]マロン酸イソプロピル 4-ニトロベンジルエステル

WO 95/18125 号公報記載の方法に準じて合成した 4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンズアルデヒド (3.59 g、11.7 mmol) のトルエン (40 ml) 溶液に、工程 1 で得られた 4-ニトロベンジルイソプロピルマロネート (4 g、14 mmol)、酢酸 (351 mg) 及びピペリジン (498 mg) を加え、ディーンスターク装置を用いて、水を系外に除去しながら加熱還流した。2 時間後、トルエンを減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢

酸エチル（65：35）で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標題化合物（5.24 g、収率66%）を黄色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.20 - 1.30 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
 4.21 - 4.30 (2H, m), 5.11 - 5.29 (1H, m), 5.37 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$),
 6.79 - 6.92 (2H, m), 7.28 - 7.57 (7H, m), 7.70 (1H, s),
 7.93 - 8.00 (2H, m), 8.18 - 8.26 (2H, m)

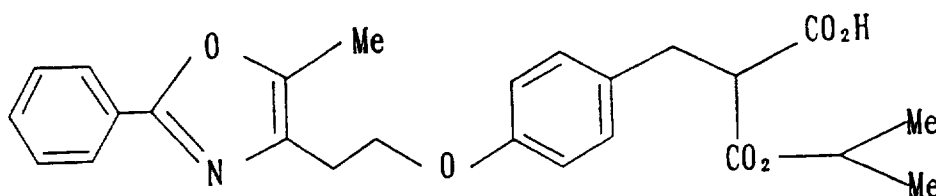
実施例 46

2-イソプロポキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 45 で得られた 2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]マロン酸イソプロピル 4-ニトロベンジルエステル (5 g, 8.77 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (40 ml - 15 ml) 混合溶媒に溶かし、5%パラジウム炭素 (1 g) を加え、室温、加圧 (3 kgf/cm^2) 下、接触水添した。

4 時間後、セライト濾過により触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム：メタノール (9：1) 混合溶媒〕により溶出し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより粗精製物 (600 mg) を黄色油状物として得た。これにイソプロピルエーテル (

2 ml) を加え、析出した結晶を濾取、乾燥し標題化合物 (469 mg、収率 12%) を白色結晶として得た。



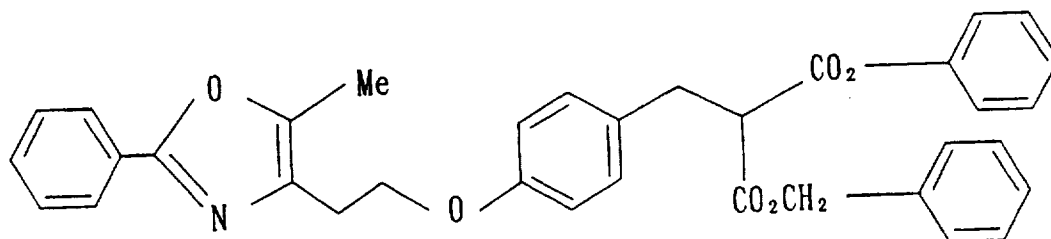
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.16 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.36 (3H, s),
 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.17 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 3.61 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.95 - 5.15 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 7.11 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 - 7.47 (3H, m), 7.94 - 8.01 (2H, m)

実施例 47

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] マロン酸ベンジルフェニルエステル

室温下、ジクロロメタン (12 ml) に実施例 44 で得られた 2-ベンジルオキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸 (1 g、2.06 mmol)、フェノール (194 mg、2.06 mmol)、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (474 mg、2.47 mmol)、ジメチルアミノピリジン (52 mg) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (1 g) を加え、室温下にて 10 時間攪拌した。反応混合液は減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル (75 : 25)〕で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標題化合物 (1.1 g、収率 95%) を無色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

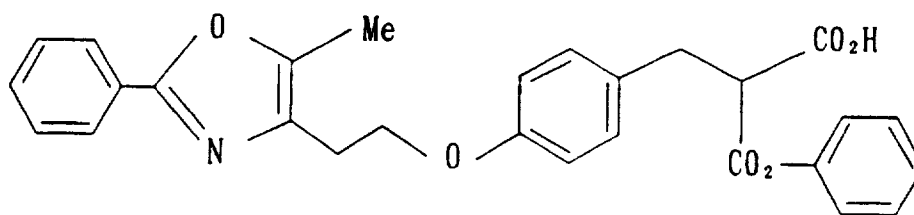
2.37 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.28 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$),
 3.89 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.19 (2H, s),
 6.80 - 6.89 (4H, m), 7.10 - 7.45 (13H, m), 7.92 - 8.00 (2H, m)

実施例 48

2-フェノキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例 47 で得られた 2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸ベンジルフェニルエステル (1 g、1.9 mmol) を酢酸エチル (10 ml) に溶かし、5%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、室温、常圧下接触水添した。

7 時間後、セライト濾過により触媒を除去し、溶媒を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル (4 ml) を加え、析出した結晶を濾取、乾燥し標題化合物 (680 mg、収率 74%) を白色結晶として得た。



mp : 144.4 - 145.8 °C

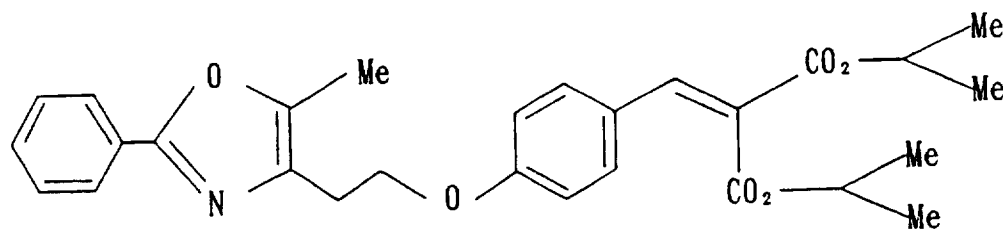
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.29 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
3.88 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
6.97 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16 - 7.42 (8H, m), 7.94 - 8.00 (2H, m)

実施例 49

2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデン] マロン酸ジイソプロピルエステル

WO 95 / 18125 号公報記載の方法に準じて合成した 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンズアルデヒド (3.07 g、10 mmol) のトルエン (40 ml) 溶液にジイソプロピルマロネート (1.88 g、10 mmol)、酢酸 (300 mg) 及びピペリジン (425 mg) を加え、ディーンスターク装置を用いて、水を系外に除去しながら加熱還流した。8 時間後、トルエンを減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル (75 : 25)〕で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標題化合物 (4.2 g、収率 88%) を黄色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.29 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.30 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.37 (3H, s),
2.98 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.08 - 5.30 (2H, m),

6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 - 7.46 (5H, m), 7.60 (1H, s),

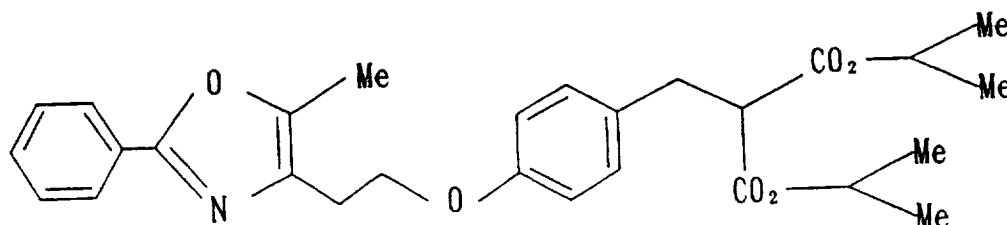
7.93 - 8.00 (2H, m)

実施例 5 0

2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] マロン酸ジイソプロピルエステル

実施例 4 9 で得られた 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデン] マロン酸ジイソプロピルエステル (4 g、8.4 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (400 mg) を加え、室温、加圧 (3 kgf/cm²) 下接触水添した。

8 時間後、セライト濾過により触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル (8:2)) で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標題化合物 (4 g、収率 99%) を淡黄色油状物として得た。



¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz:

1.16 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.20 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.36 (3H, s),

2.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.11 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 3.52 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$),

4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.93 - 5.05 (2H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),

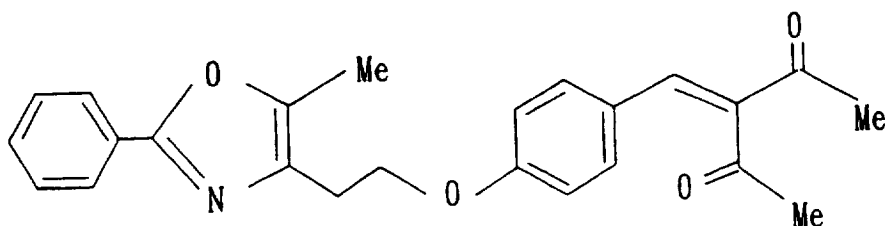
7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35 - 7.48 (3H, m), 7.93 - 8.01 (2H, m)

実施例 5 1

3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ]

〕ベンジリデン〕ペンタン-2, 4-ジオン

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンズアルデヒド(3.07g、10mmol)のトルエン(40ml)溶液に、2, 4-ペンタンジオン(1.2g、12mmol)、酢酸(300mg)及びピペリジン(425mg)を加え、ディーンスターク装置を用いて、水を系外に除去しながら加熱還流した。5時間後、トルエンを減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル(1：1)〕で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標題化合物(2.3g、収率60%)を黄色油状物として得た。



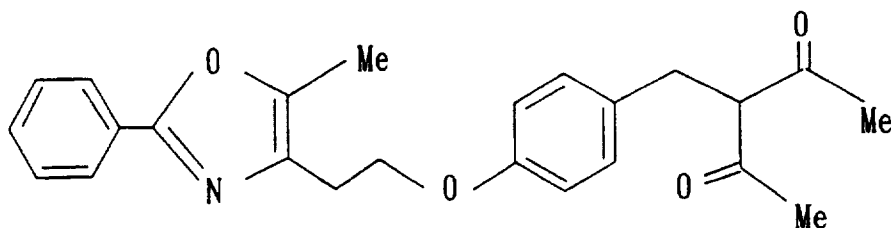
実施例 5 2

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]ペンタン-2, 4-ジオン

実施例 5 1 で得られた 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]ペンタン-2, 4-ジオン(2g、5.1mmol)をメタノール(30ml)に溶解し、5%パラジウム炭素(400mg)を加え、室温、加圧(3kgf/cm²)下接触水添した。

5時間後、セライト濾過により触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル(3：2)〕で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより淡黄色油状の標題化合物(1.74g、収率87%)をケト-エノール互変異性体(ケト体：エノ-

ル体=37:63)として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

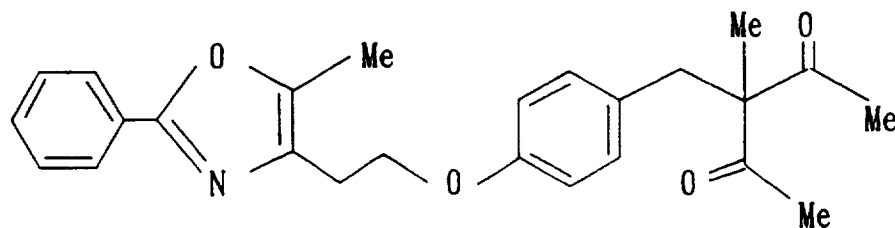
2.06 (3.78H, s), 2.11 (2.22H, s), 2.37 (3H, s), 2.92 - 3.03 (2H, m),
3.08 (0.74H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 3.57 (1.26H, s), 3.95 (0.37H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
4.18 - 4.26 (2H, m), 6.78 - 6.94 (2H, m), 6.99 - 7.08 (2H, m),
7.37 - 7.50 (3H, m), 7.93 - 8.01 (2H, m)

実施例 53

3-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]ペンタノン-2, 4-ジオン

実施例 52 で得られた 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]ペンタン-2, 4-ジオン (750 mg, 1.92 mmol) をアセトン (20 ml) に溶解し、室温下、炭酸カリウム (800 mg) 及びヨウ化メチル (5 ml) を加え加熱還流した。

8 時間後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル (7:3)〕で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標題化合物 (670 mg、収率 86%) を淡黄色油状物として得た。



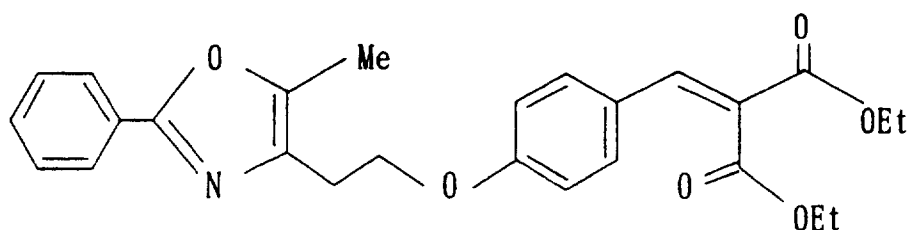
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.27 (3H, s), 2.09 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
3.10 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
6.96 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38 - 7.44 (3H, m), 7.94 - 8.00 (2H, m)

実施例 5 4

4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデンマロン酸ジエチル

WO 95 / 1 8 1 2 5 号公報記載の方法に準じて合成した 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンズアルデヒド (8.0 g、26.0 mmol)、マロン酸ジエチル (4.79 g、29.9 mmol)、酢酸 1.04 ml 及びピペリジン 1.03 ml を加え、ディーンスターク装置を用いて、水を系外に除去しながら加熱還流した。3.5 時間後、トルエンを留去し、得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサンより再結晶することにより、標題化合物 (9.55 g、収率 82%) を淡茶白色結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

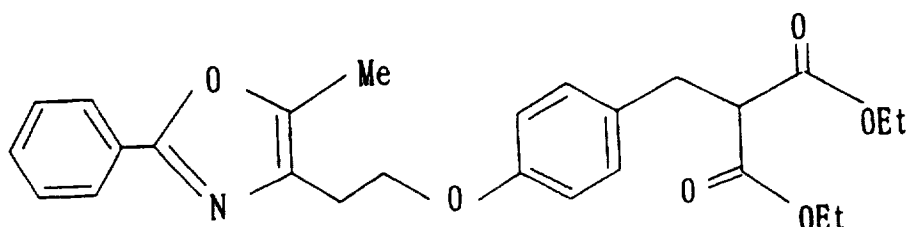
1.31 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
4.19 - 4.39 (6H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 - 7.50 (5H, m),
7.65 (1H, s), 7.97 (2H, m)

実施例 5 5

4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベン

ジルマロン酸ジエチル

実施例 5 4 で得られた 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデンマロン酸ジエチル (9 . 5 5 g 、 2 1 . 3 m m o l) をメタノール (4 8 m l) 及びテトラヒドロフラン (3 2 m l) に溶解し、5 % パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下 (3 . 1 k g f / c m ²) 、常温で激しく攪拌した。1 . 5 時間後、触媒を濾去後、溶媒を留去し粗固体を得た。酢酸エチル - ヘキサンより再結晶することにより、標題化合物 (5 . 2 3 g 、収率 5 5 %) を白色結晶として得た。



m p : 69.8 - 70.5 °C

¹H-NMR (C D C l ₃) δ p p m , 3 0 0 M H z :

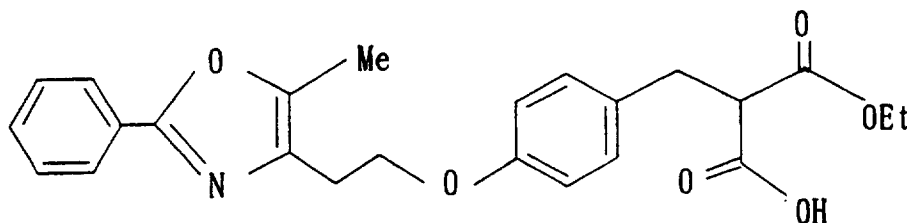
1.27 (6H, t, J=7.1Hz), 2.43 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=6.7Hz),
3.20 (2H, d, J=7.8Hz), 3.64 (1H, t, J=7.8Hz), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz),
4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 4.27 (2H, t, J=6.8Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz),
7.16 (2H, d, J=8.6Hz), 7.47 (3H, m), 8.04 (2H, m)

実施例 5 6

2 - エトキシカルボニル - 3 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸

実施例 5 5 で得られた 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジルマロン酸ジエチル (4 . 6 0 g 、 1 0 . 2 m m o l) をエタノール (5 0 m l) 及びテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合溶媒に溶

解し、室温にて18時間攪拌した後、溶媒を留去し粗固体を得た。水(20ml)及び1N水酸化ナトリウム(30ml)を加え、粗固体を溶解し1N塩酸を0℃で加えた後、酢酸エチル(30ml)で3回抽出した。抽出した有機層を食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固することにより粗標題化合物(4.7g)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=100:1→50:1)により精製、濃縮し標題化合物を得た。これをさらに1N水酸化ナトリウム(10ml)に溶解し、酢酸エチル(30ml)で2回洗浄した後、水層に1N塩酸(15ml)を加え、酢酸エチル(30ml)で3回抽出した。抽出した有機層を食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固することにより標題化合物(2.91g、収率67%)を白色結晶として得た。



m p : 95.1 - 96.0 °C

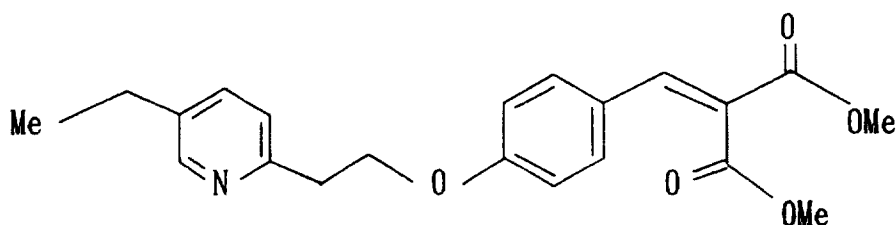
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

1.15 (6H, t, J=7.1Hz), 2.30 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=6.6Hz),
3.12 (2H, d, J=7.6Hz), 3.58 (1H, t, J=7.6Hz), 4.07 - 4.14 (4H, m),
6.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (3H, m),
7.90 (2H, m)

実施例 57

5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジリデン]マロン酸ジメチル

特開昭 63-139182 号公報記載の方法に準じて合成した 5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)]エトキシ]ベンズアルデヒド (8.0 g、31.4 mmol)、マロン酸ジメチル (6.21 g、47.1 mmol)、酢酸 1.0 ml 及びピペリジン 1.0 ml を加え、ディーンスターク装置を用いて、水を系外に除去しながら加熱還流した。40 分後、トルエンを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3 → 1:1 → 1:2) により精製、濃縮し標題化合物 (6.31 g、収率 54%) を褐色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz:

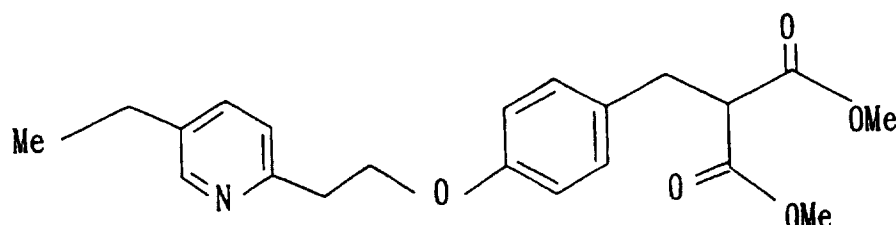
1.26 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.64 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.23 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.38 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
 6.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 7.46 (1H, dd, $J=2.1$ and 8.1Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

実施例 58

5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)]エトキシ]ベンジルマロン酸ジメチル

実施例 57 で得られた 5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)]エトキシ]ベンジリデン]マロン酸ジメチル (6.3 g、17.1 mmol) をメタノール (30 ml) 及びジオキサン (30 ml) に溶解し、水酸化パラジウム 1 g を加え、水素雰囲気下 (3.5 kgf/cm^2)、常温で激しく攪拌した。5.

5 時間後、触媒を濾去後、溶媒を留去し、粗固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）により精製、濃縮し標題化合物（4.60 g、収率73%）を黄褐色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

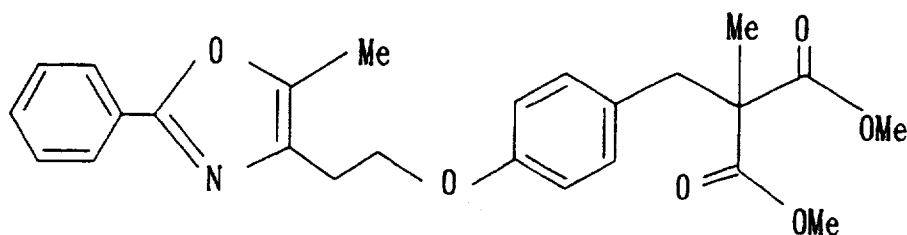
1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.63 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.14 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
3.21 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.61 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.69 (6H, s),
4.31 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.18 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=2.1$ and 7.8Hz),
8.39 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

実施例 59

2-メチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] マロン酸ジメチル

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジルマロン酸ジメチル (4.24 g、10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム60%油状物 (480 mg、12.0 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応溶液に室温下ヨウ化メチル (0.93 ml、15.0 mmol) を加えた。2.5時間後、1N硫酸水素ナトリウム (100 ml) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出した有機層を食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固することにより粗標題化合物を得た。これを

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１→７：１→５：１）により精製、濃縮し標題化合物（２．７１ｇ、収率６２％）を白色固体として得た。



mp : 75.1 - 76.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

1.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 3.15 (2H, s),
3.71 (6H, s), 4.21 (2H, t, J=6.3Hz), 6.79 (2H, d, J=6.6Hz),
6.99 (2H, d, J=6.6Hz), 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

実施例 60

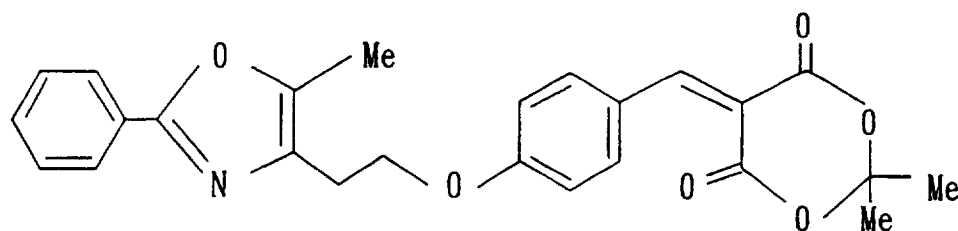
2-メトキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

(工程 1)

5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]メルドラム酸

WO 95/18125号公報記載の方法に準じて合成した4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジルベンズアルデヒド（15.4g、50mmol）のトルエン（200ml）溶液にメルドラム酸（6.49g、45mmol）、酢酸（1.5g）、ピペリジン（2.1g）及びモレキュラーシーブス3A粉末（10g）を加え、室温下攪拌した。5時間後、モレキュラーシーブス3A粉末を濾去し、濾液を10%塩酸（50ml）、飽和

食塩水（50 ml × 3）にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル（100 ml）を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより標題化合物（14.4 g、収率67%）を黄色結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

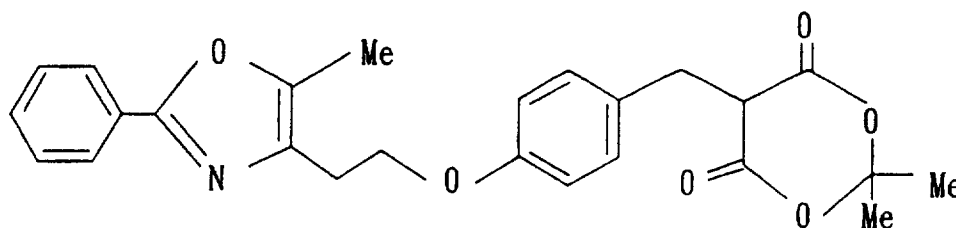
1.78 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
4.37 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 - 7.46 (3H, m),
7.94 - 8.01 (2H, m), 8.21 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

(工程2)

5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]メルドラム酸

工程1で得られた5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]メルドラム酸（14.4 g、33 mmol）をジオキサノール（100 ml - 50 ml）に溶解し、5%パラジウム炭素（3 g）を加え、室温、加圧下（3 kgf/cm²）接触水添した。

4時間後、セライト濾過により触媒を除去し溶媒を減圧濃縮することにより標題化合物（14 g、収率98%）を白色固体として得た。



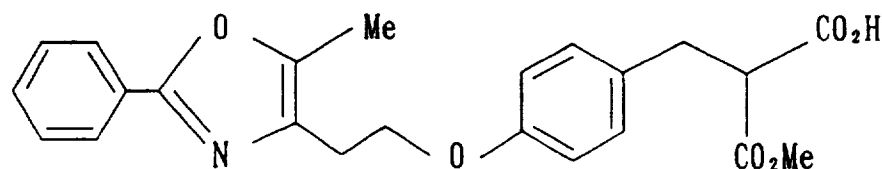
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 MHz :

1.46 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
 3.42 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.21 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
 6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38 - 7.46 (3H, m),
 7.93 - 8.00 (2H, m)

(工程 3)

2-メトキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸

工程 2 で得られた 5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] メルドラム酸 (14.0 g、34.2 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解し、加熱還流下 17 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物 (13.1 g) を白色固体として得た。



参考例 1

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] マロン酸ジメチル

WO 95 / 1 8 1 2 5 号公報に記載の実施例 1' に準じて、標題化合物を得た。

次に、化合物 (I') のインスリン感受性亢進作用について試験した。

試験例 1

3 T 3 - L 1 細胞を用いたインスリン感受性の評価

3 T 3 - L 1 細胞 (American Type Culture Collectionから購入) を $n = x + 3$ で購入して、 $n = x + 8$ まで継代後、液体窒素中で凍結保存したものを解凍し、さらに $n = x + 11$ まで継代した。

0.05%トリプシン-0.53mMエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を添加して細胞を回収し、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) [5%牛胎児血清 (FBS), 5.6mMグルコースを含有する] に懸濁後、24穴プレートに 0.5×10^5 細胞/ウェルの密度で播種し、培養した。2日後、1 μ Mデキサメタゾン及び0.5mMイソブチルメチルキサンチンを添加したDMEM [5%FBS, 5.6mMグルコースを含有する] に交換し、さらに2日間培養した。

被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、インスリン (10 ng/ml) を添加したDMEM [2%FBS, 5.6mMグルコースを含有する] で1000倍に希釈し、最終濃度が0 nM~10 μ Mになるように調製して細胞に添加し、4日間培養した。

培養終了後、1ウェルあたり200 μ lのイソプロパノールを添加し、プローブ型超音波発生機で細胞を破碎した。トリグリセライド量はトリグリセライド測定キットを用い測定した。

化合物の活性は10 μ Mのピオグリタゾン (Pioglitazone) によるトリグリセライド蓄積量を100%としたときのそれぞれの化合物の相対的なトリグリセライド増加量を算出し、トリグリセライドを50%増加させる用量 (EC50) で表示した。

被験化合物は、実施例 1~3、5、8、15、16、18、19、22、28

で得られた化合物、参考例 1 で得られた化合物を用いた。

また、対照化合物として、下記の式で表される公知化合物を用いた。

結果を表 1 に示す。

対照化合物

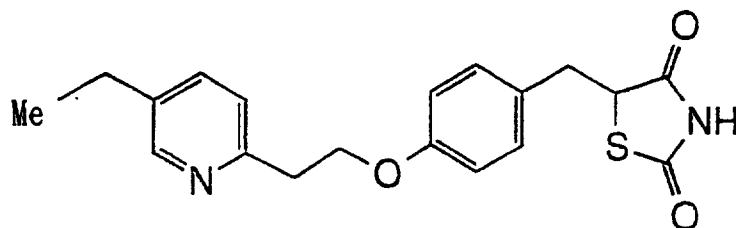


表 1

被験化合物	EC 50 (nM)
実施例 1	0.45
実施例 2	90.0
実施例 3	150.0
実施例 5	7.2
実施例 8	7.0
実施例 15	90.0
実施例 16	53.0
実施例 18	65.0
実施例 19	90.0
実施例 22	90.0
実施例 28	73.0
参考例 1	0.38
対照化合物	180.00

上記試験は、3T3-L1細胞のインスリン感受性が亢進したか否かをみる試験である。インスリンが十分に放出しているにも関わらず、血糖を正常な範囲に低下させない糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）にとってインスリン感受性を亢進させることは、有効な治療であると言われている。

3 T 3 - L 1 細胞にインスリンを作用させると、糖を取り込むばかりでなく、細胞内のトリグリセライドが蓄積することが知られている。従って、インスリンを作用させた後、細胞を破壊し、トリグリセライドの量を測定すれば、インスリン作用の度合及び感受性の度合をみることができる。

よって、上記試験結果から明らかなように本発明化合物は 3 T 3 - L 1 細胞におけるインスリン感受性を顕著に増加させた。

次に、化合物 (I ') の薬理活性作用について試験した。

試験例 2

糖尿病マウスを用いた血清グルコース値の評価

薬理試験には、遺伝的に肥満、高血糖、高インスリン、高脂血症の病態を呈する糖尿病マウス (K K - A y マウス、雄、日本クレア、8 週齢) を用いた。投与開始前にエーテル軽麻酔下で眼窩静脈叢より約 1 0 0 μ l ずつの血液を採取し、後述の方法で血清グルコースを測定した。この値と体重とを指標にして、群間に差が生じないように 1 群 6 匹に分けた。

被験化合物は、実施例 1、5、参考例 1 で得られた化合物及び前記対照化合物を用いた。

これらの被験化合物をそれぞれエタノールに溶解したもの (化合物ごとに 3 種類の濃度のもの) を粉末飼料 (C R F - 1、オリエンタル酵母) に加え、均一になるよう分散混合した後エタノールを揮発させた。この飼料を上記のマウスに 4 日間給餌し、被験化合物 (各 3 用量) を経口的に摂取させた。対照群には、通常の粉末 C R F - 1 飼料を給餌した。

4 日目に上記と同様の方法で約 2 0 0 μ l ずつの血液を採取し、血清を分離 (1 2 0 0 回転、5 分間) して測定に用いた。血清グルコースを、ヘキソキナーゼ法 (リキテックグルコース・H K ・テスト : ベーリンガー・マンハイム山之内) で測定した。測定機として、自動分析装置 C O B A S F A R A I I (ロッシュ社) を用いた。

4 日目の対照群および被験化合物投与群の血清グルコース値から各群のパーセ

ント変化を以下のごとく算出した。

血清グルコースパーセント（％）変化＝

$$\frac{\{ (\text{各群の血清グルコース値}) - (\text{対照群の血清グルコース値}) \}}{(\text{対照群の血清グルコース値})} \times 100$$

さらに、血清グルコースパーセント変化を縦軸に、被験化合物の投与量（mg/kg/日）を横軸（対数）にプロットし、－50％の変化に相当する投与量を読みとり、この値を各被験化合物のED50と定めた。

結果を表2に示す。

表 2

被験化合物	血清グルコース ED50 (mg/kg/日)
実施例 1	0.12
実施例 5	2.70
参考例 1	0.17
対照化合物	10.6

表2に示すように、本発明化合物は糖尿病マウスの血清グルコース値を顕著に低下させた。

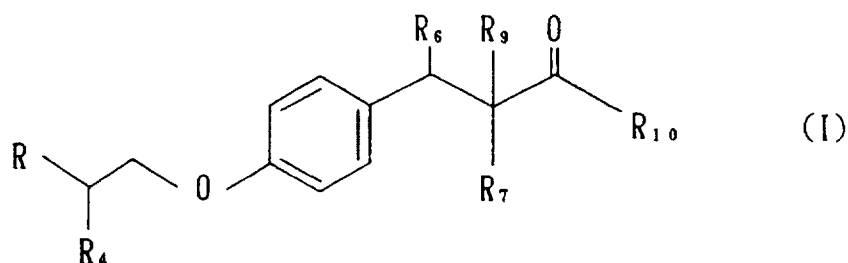
産業上の利用可能性

本発明の化合物及びその塩は、公知化合物或いは他の糖尿病の治療薬に比べ、極めて強力且つ毒性の少ない血糖低下作用を有している。また、糖尿病の治療薬及び高脂血症治療薬として非常に有用であり、さらに、本発明の医薬組成物は、糖尿病合併症、とりわけ動脈硬化の予防に対してもその有用性が期待される。

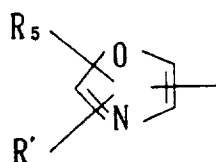
本発明は日本で出願された平成8年特許願第217,548号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

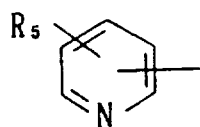
1. 一般式 (I)



[式中、Rは



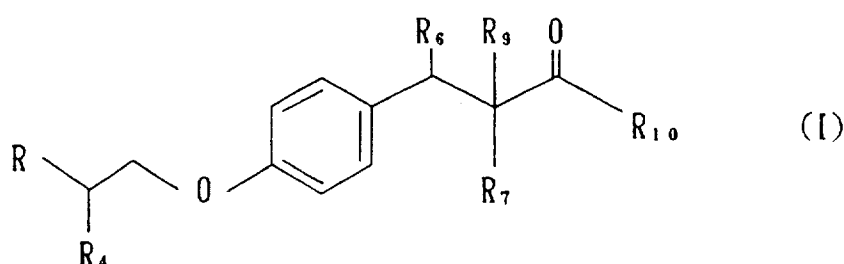
または



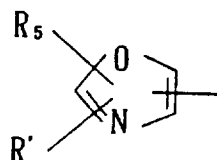
(式中、R' は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、R₅は低級アルキル基である)で表される基であり、R₄は水素原子又は低級アルキル基であり、R₆は水素原子又はR₉と一緒に二重結合を形成し、R₇はカルボキシ基、アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は一般式-Y-R₁₀。(式中、Yは-NH-又は酸素原子であり、R₁₀は置換されてもよいアシル基又は置換されてもよいアルコキシカルボニル基である)で表される基であり、R₉は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基

又は置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、 R_{10} はヒドロキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリールオキシ基又は置換されてもよいアラルキルオキシ基、但し、 R_7 がアルコキシカルボニル基で、且つ R_9 が水素原子である場合、 R_{10} は低級アルコキシ基ではない]で表される新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

2. 一般式 (I)



中のRが



(式中、 R' は芳香族炭化水素基又は縮合複素環基であり、 R_5 は低級アルキル基である)で表される基であり、 R_4 が水素原子であり、 R_6 は水素原子であり、 R_7 がカルボキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基、カルバモイル基、アルコキシアルキル基若しくはアシル基で置換されてもよいカルバモイル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は一般式 $-Y-R_8$ 。(式中、 Y は $-NH-$ 又は酸素原子であり、 R_8 はアシル基又はアルコキシカルボニル基である)で表される基であり、 R_9 が水素原子又はアルコキシカルボニル基で置換されてもよい低級アルキル基であり、 R_{10} がヒドロキシ基、低級アルキル

基で置換されてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、アリアル
オキシ基又はアラルキルオキシ基である、但し、 R_7 がアルコキシカルボニル基
で、且つ R_9 が水素原子である場合、 R_{10} は低級アルコキシ基ではない請求の範
囲第1項記載の新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

3. 2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-
4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸、

2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ
ゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル、

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]
ベンジル]マロン酸、

2-メトキシカルボニルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フ
ェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル、

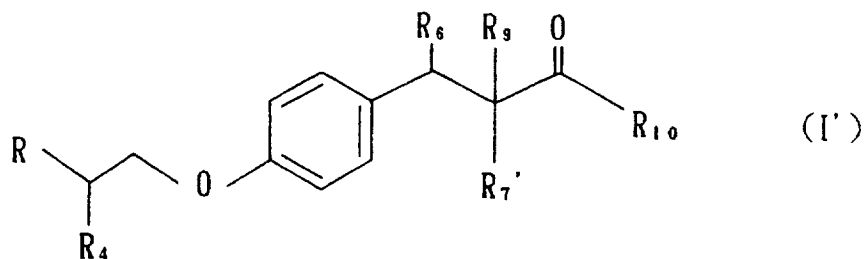
2-メトキシカルボニル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フ
ェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸、

2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル
-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル、

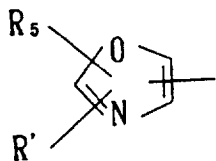
2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル
-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸及び

2-ベンジルオキシカルボニル 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル
-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸からなる群より選ばれ
る請求の範囲第1項又は第2項記載の新規なプロピオン酸誘導体又はその医薬上
許容し得る塩。

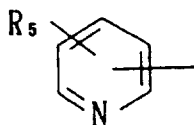
4. 一般式 (I')



[式中、Rは

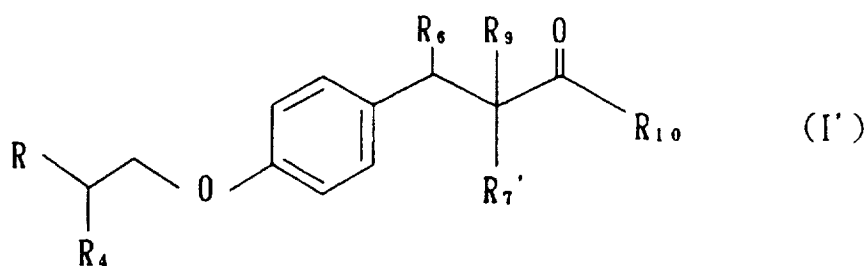


または

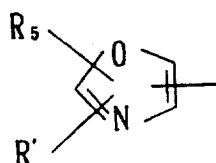


(式中、R' は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、R₅は低級アルキル基である)で表される基であり、R₄は水素原子又は低級アルキル基であり、R₆は水素原子又はR₇と一緒に二重結合を形成し、R₇'は水素原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は一般式-Y-R₈。(式中、Yは-NH-又は酸素原子であり、R₈は置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である)で表される基であり、R₉は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基又は置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、R₁₀はヒドロキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリールオキシ基又は置換されてもよいアラルキルオキシ基である]で表されるプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩を含有する医薬組成物。

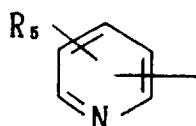
5. 一般式(I')



中のRが



または



(式中、R' は芳香族炭化水素基又は縮合複素環基であり、R₅ は低級アルキル基である) で表される基であり、R₄ が水素原子であり、R₆ が水素原子であり、R₇' が水素原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基、カルバモイル基、アルコキシアルキル基若しくはアシル基で置換されてもよいカルバモイル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は一般式 -Y-R₈ (式中、Y は -NH- 又は酸素原子であり、R₈ はアシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である) で表される基であり、R₉ が水素原子又はアルコキシカルボニル基で置換されてもよい低級アルキル基であり、R₁₀ がヒドロキシ基、低級アルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アシル基若しくは低級アルキルチオカルボニル基で置換されてもよいアミノ基、低級アルコキシ基

、アリアルオキシ基又はアラルキルオキシ基であるプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩を含有する請求の範囲第4項記載の医薬組成物。

6. 2-メトキシカルボニル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸、

2-カルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル、

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸、

2-メトキシカルボニルカルバモイル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル、

N-[3-[4-[2-(2-(ベンゾチオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオニル]尿素、

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル、

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド、

N-[3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオニル]カルバミド酸メチル、

S-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオニル]チオカーバメイト、

2-カルバモイル-2-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸、

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]マロン酸tert-ブチルメチルエステル、

2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]マロン酸tert-ブチルメチルエステル及び

4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジ

ルマロン酸ジエチルからなる群より選ばれるプロピオン酸誘導体又はその医薬上許容し得る塩を含有する請求の範囲第4項又は第5項記載の医薬組成物。

7. 糖尿病治療剤である請求の範囲第4項～第6項のいずれかに記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D213/30, C07D263/32, C07D413/04, C07D413/12,
A61K31/42, A61K31/44

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)

Int. Cl⁶ C07D213/00-30, C07D263/00-32, C07D413/00-12,
A61K31/00-44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN(CA, REG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 95/18125, A1 (Japan Tobacco Inc.), July 6, 1995 (06. 07. 95) & EP, 684242, A1 & JP, 2645677, A	1-2, 4-5, 7 3, 6
EX EA	WO, 96/38415, A1 (Sumitomo Metal Industries, Ltd.), December 5, 1996 (05. 12. 96) & JP, 8-325263, A & AU, 9638415, A	1-2, 4-5, 7 3, 6
A	US, 5306726, A (Pfizer Inc.), April 26, 1994 (26. 04. 94) (Family: none)	1 - 7
A	JP, 7-53555, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), February 28, 1995 (28. 02. 95) (Family: none)	1 - 7

☐ 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 document 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

November 10, 1997 (10. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

November 18, 1997 (18. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁸ C07D213/30, C07D263/32, C07D413/04, C07D413/12, A61K31/42, A61K31/44

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 (IPC))

Int. Cl. ⁸ C07D213/00-30, C07D263/00-32, C07D413/00-12, A61K31/00-44

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

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)
STN(CA, REG)

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 A	W0, 95/18125, A1(日本たばこ株式会社) 6.7月.1995(06.07.95) &EP.684242, A1 &JP.2645677, A	1-2, 4-5, 7 3, 6
EX EA	W0, 96/38415, A1 (住友金属株式会社) 5.12月.1996(05.12.96) &JP.8-325263, A &AU.9638415, A	1-2, 4-5, 7 3, 6
A	US.5306726, A (PHIZER INC.)26.4月.1994(26.04.94) ファミリーなし	1-7
A	JP.7-53555, A (武田薬品工業) 28.2月.1995(28.02.95) ファミリーなし	1-7

☐ 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

「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

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「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)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「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

「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

「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

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.11.97

国際調査報告の発送日

18.11.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

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)

印

4C

9164

齋藤 恵

電話番号 03-3581-1101 内線 3452