

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年12月9日 (09.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/106276 A1

(51) 国際特許分類: C07C 59/68, 65/26, 69/736, C07D  
209/12, 277/44, 277/64, 307/80, A61K 31/192, 31/343,  
31/427, 31/428, A61P 3/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007770

(22) 国際出願日: 2004年5月28日 (28.05.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-153986 2003年5月30日 (30.05.2003) JP  
特願2004-139144 2004年5月7日 (07.05.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町  
四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 安間 常雄

(YASUMA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒5670011 大阪府茨木  
市高田町20-5 Osaka (JP). 根来 伸行 (NEGORO,  
Nobuyuki) [JP/JP]; 〒5620042 大阪府箕面市百楽  
荘4-4-35 Osaka (JP). 深津 考司 (FUKATSU,  
Kohji) [JP/JP]; 〒6511212 兵庫県神戸市北区筑紫が丘  
5丁目8-4 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

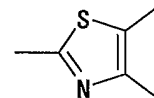
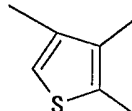
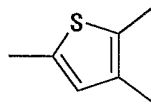
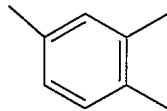
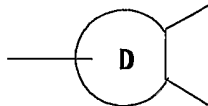
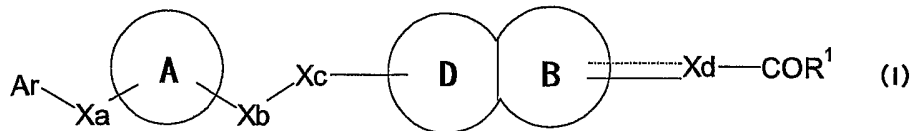
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI,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

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

[続葉有]

(54) Title: CONDENSED RING COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮合環化合物



(57) Abstract: A novel condensed ring compound having the activity of regulating GPR40-receptor function and being useful as an insulin secretion promoter or as a preventive/therapeutic agent for diabetes mellitus, etc. More specifically, a condensed ring compound of the formula: (I) [wherein: Ar is a substituted or unsubstituted cyclic group; ring A is a further substituted or unsubstituted ring (provided that the ring is none of thiazole, oxazole, imidazole and pyrazole); each of Xa and Xb independently is a bond or a spacer of 1 to 5 main chain atoms; Xc is O, S, SO or SO<sub>2</sub>; is or ; ring B is a 5 to 7-membered ring; Xd is a bond, CH or CH<sub>2</sub>; ..... is a single bond when Xd is a bond or CH<sub>2</sub>, and a double bond when Xd is CH; and R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted hydroxyl] or a salt thereof.

[続葉有]

WO 2004/106276 A1



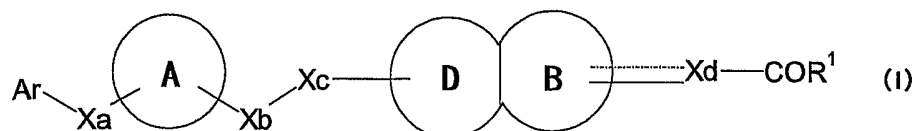
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

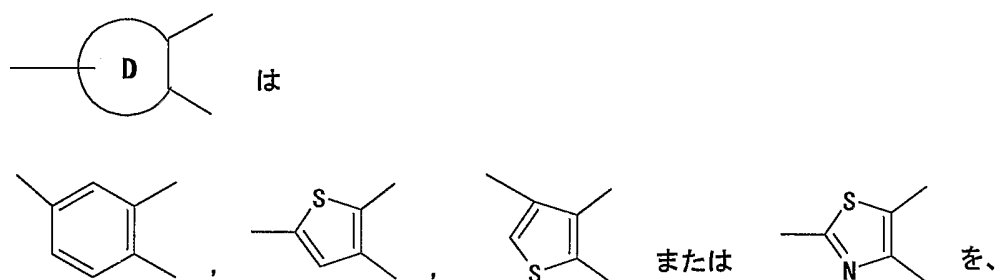
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な新規縮合環化合物、より詳細には、式



[式中、Arは置換されていてもよい環状基を、環Aはさらに置換されていてもよい環（但し、該環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない）を、XaおよびXbは独立して、結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、Xcは0、S、SOまたはSO<sub>2</sub>を、



環Bは5ないし7員環を、Xdは結合手、CHまたはCH<sub>2</sub>を、  
 .....は、Xdが結合手またはCH<sub>2</sub>であるとき単結合を、XdがCHであるとき二重結合を、  
 R<sup>1</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。] またはその塩を提供する。

## 明細書

## 縮合環化合物

## 技術分野

本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有する新規な縮合環化合物に関する。

## 背景技術

ヒト由来のGPR40のアミノ酸配列およびそれをコードするDNAが記載されている (WO2000/22129号およびBiochem Biophys Res Commun. 1997, Oct 20; 239 (2))。

10 芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。

アルカン酸誘導体が知られている (特開2002-265457号)。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なイソオキサゾール誘導体が知られている (特開2002-212171号)。

15 血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用な含窒素5員複素環化合物が知られている (特開2001-226350号)。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なアルコキシミノアルカン酸誘導体が知られている (特開2001-199971号)。

20 血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシミノアルカン酸誘導体が知られている (特開2000-198772号)。

レチノイド関連受容体機能調節作用を有し、糖尿病性合併症などの予防・治療に有用な1,3-アゾール誘導体が知られている (特開2000-80086号)。

25 血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシミノアルカン酸誘導体が知られている (特開2000-34266号)。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキサゾール誘導体が知られている (特開平09-323983号)。

血糖および血中脂質低下作用を有するベンゾフラン誘導体が知られている（特開平08-311065号）。

脂肪酸がGPR40に結合することが報告されている（WO02/057783）。

5

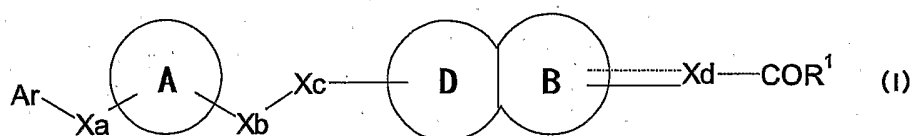
### 発明の開示

本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な新規縮合環化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式（I）で表わされる化合物  
10 がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

15 すなわち、本発明は、

[1] 式

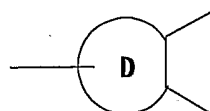


[式中、Ar は置換されていてもよい環状基を、

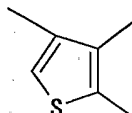
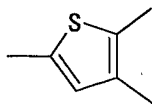
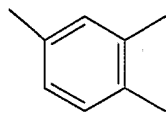
20 環 A はさらに置換されていてもよい環（但し、該環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない）を、

Xa および Xb は独立して、結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

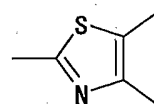
Xc は 0、S、SO または SO<sub>2</sub> を、



は



または



を、

環 B は 5 ないし 7 員環を、

Xd は結合手、CH または CH<sub>2</sub> を、

..... は、Xd が結合手または CH<sub>2</sub> であるとき単結合を、Xd が CH であるとき二

5 重結合を、

R<sup>1</sup> は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

ただし、

(i) 環 A がベンゼンであるとき、Ar で示される環状基はキノリニル基でなく、

(ii) 環 B が 5 ないし 7 員芳香環であるとき、環 A で示される環はチオフェンま

10 たはフランでなく、

(iii) 環 B がベンゼンであるとき、環 A で示される環は 5 員芳香族複素環でなく、

(iv) 環 B がシクロヘキサンであるとき、Xd は結合手でない。] で表わされる化

合物 [ただし、

[6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン] 酢酸；

15 [6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン] 酢酸メチル；

[7-(4-ビフェニル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン] 酢酸；および

[7-(4-ビフェニル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン] 酢酸メチルを除く] またはその塩 (以下、化合物 (I) と略記する場合

20 もある) ；

[2] 化合物 (I) のプロドラッグ；

[3] Ar で示される環状基が芳香族炭化水素基である化合物 (I) ；

[4] Xa が結合手である化合物 (I) ；

[5] 環 A がベンゼンである化合物 (I) ；

[6] Xb が  $-CH_2-$  である化合物 (I) ;

[7] Xc が 0 である化合物 (I) ;

[8]



5 である化合物 (I) ;

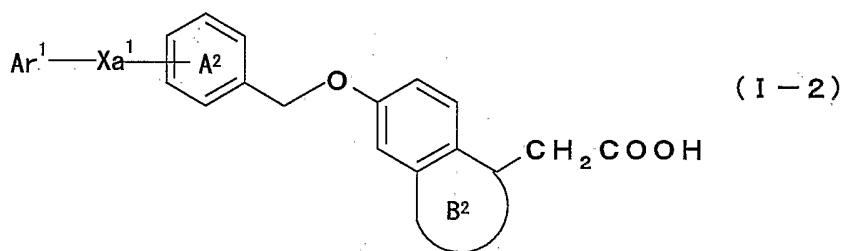
[9] 環 B が 5 ないし 7 員非芳香環である化合物 (I) ;

[10] 環 B がシクロペンタンまたはテトラヒドロフランである前記 [9] 記載の化合物 ;

[11] Xd が  $CH_2$  である化合物 (I) ;

10 [12]  $R^1$  がヒドロキシ基である化合物 (I) ;

[13] 式



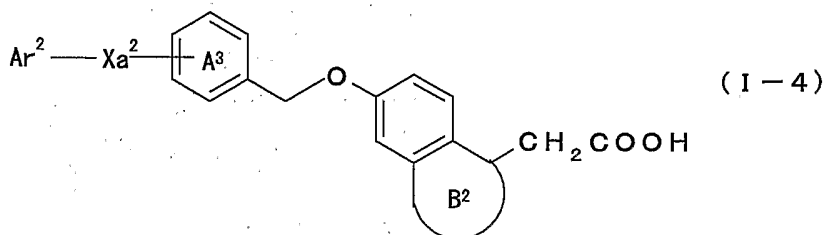
[式中、 $Ar^1$  は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいインダニル基を、

15  $Xa^1$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

環  $A^2$  はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

環  $B^2$  は 5 ないし 7 員環を示す。] で表わされる化合物 (I) ;

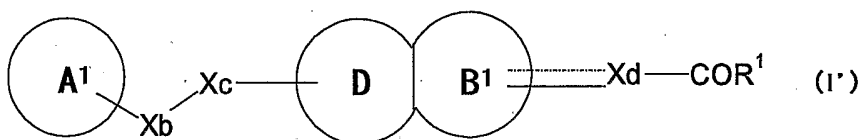
[14] 式



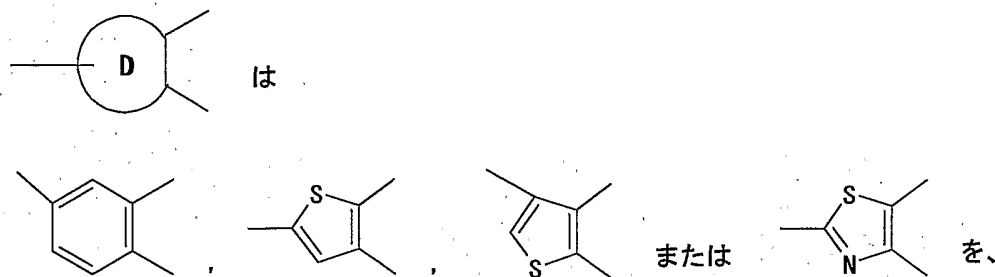
[式中、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよいチアゾリル基を、  
Xa<sup>2</sup>は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、  
環A<sup>3</sup>はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、  
環B<sup>2</sup>は5ないし7員環を示す。]で表わされる化合物(I)；

- 5 [15] 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；  
[16] 糖尿病の予防・治療剤である前記[15]記載の医薬；  
[17] 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤；

[18] 式



[式中、環A<sup>1</sup>は置換されていてもよい環を、  
Xbは結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、  
Xcは0、S、SOまたはSO<sub>2</sub>を、



- 15 環B<sup>1</sup>は5ないし7員非芳香環を、  
Xdは結合手、CHまたはCH<sub>2</sub>を、  
.....は、Xdが結合手またはCH<sub>2</sub>であるとき単結合を、XdがCHであるとき二重結合を、

- 20 R<sup>1</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩(以下、化合物(I'))と略記する場合もある)またはそのプロドラッグを含有してなるGPR40受容体機能調節剤；

[19] 哺乳動物に対して、化合物(I')またはそのプロドラッグの有効量を

投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるGPR40受容体機能調節方法；

[20] GPR40受容体機能調節剤の製造のための、化合物(I')またはそのプロドラッグの使用；を提供する。

5

#### 発明の詳細な説明

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基」、  
10 「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」、「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基」などが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばメ  
15 チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えば  
20 ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば  
2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニル-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例  
25 えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>6-14</sub>アリール基」としては、特に断りのない限り、例えば  
フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、

4-ビフェニル、2-アンスリルなどが挙げられる。該C<sub>6-14</sub>アリアルは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC<sub>6-14</sub>アリアルとしては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>7-16</sub>アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチルなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルコキシ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリアルオキシ基」、「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基」などが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。また、本明細書中の「C<sub>1-10</sub>アルコキシ基」としては、上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基に加えて、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>6-14</sub>アリアルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられ

る。

本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

5 本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」などが挙げられる。

10 本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが挙げられる。また、本明細書中の「 $C_{1-10}$ アルキルチオ基」としては、上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

15 本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。

20 本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環  
25 式）複素環基、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、

ピリジル (例: 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル (例: 2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル (例: 2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、ピラジニル、ピリミジニル (例: 2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル (例: 1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル (例: 1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル (例: 1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル (例: 1-トリアゾリル、2-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリダジニル (例: 3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル (例: 3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、イソキサゾリル (例: 3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、インドリル (例: 1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル (例: 1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾ [b] チエニル (例: 2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル)、ベンゾ [b] フラニル (例: 2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル)、キノリル (例: 2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル (例: 1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル) などの芳香族複素環基; 例えばピロリジニル (例: 1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル (例: 2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル (例: 1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル (例: 1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル (例: 1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリニル (例: 2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル)、チオモルホリニル (例: 2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル)、テトラヒドロピラニルなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限

り、例えばアセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル等が挙げられる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

- 5 本明細書中の「 $C_{3-8}$ シクロアルキルカルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばシクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールカルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

- 10 本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルカルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルアセチル、2-フェニルプロパノイル等が挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールオキシカルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

- 15 本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「含窒素複素環カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル等が挙げられる。

- 20 本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

- 25 本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチ

ルスルフィニルなどが挙げられる。

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばカルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 $C_{6-14}$ アリーロキシカルボニル基（例：フェノキシカルボニル等）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが挙げられる。

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリール基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{7-16}$ アラルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「N-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>6-14</sub>アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」及び上記「C<sub>6-14</sub>アリール基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-フェニルアミノなどが挙げられる。

- 5 本明細書中の「N-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>7-16</sub>アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」及び上記「C<sub>7-16</sub>アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノなどが挙げられる。

- 10 本明細書中の「モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

- 15 本明細書中の「モノ-又はジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>6-14</sub>アリール基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

- 20 本明細書中の「モノ-又はジ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、シクロプロピルカルバモイル等が挙げられる。

- 25 本明細書中の「モノ-又はジ-C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>7-16</sub>アラルキル基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、ベンジルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原

子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノー又はジ-5 ー5ないし7員複素環-カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノー又はジ-置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

10 本明細書中の「モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリール基」でモノー又はジ-置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

15 本明細書中の「モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{7-16}$ アラルキル基」でモノー又はジ-置換されたスルファモイル基が挙げられる。例えば、ベンジルスルファモイル等が挙げられる。

20 本明細書中の「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」、「置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基」、「置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基（置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を含む）」および「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルチオ基（置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基を含む）」としては、例えば  
 (1) ハロゲン原子；(2) ヒドロキシ基；(3) アミノ基；(4) ニトロ基；  
 25 (5) シアノ基；(6) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-C

- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、
- 5 モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）； (7) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基；
- (8) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基； (9) モノー又はジ- $C_{7-16}$
- 10 アラルキル-アミノ基； (10) N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基； (11) N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基；
- (12)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基； (13) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； (14)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基； (15)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； (16)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； (17) エステル化されていてもよいカルボキシル基； (18)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基； (19)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル基； (20)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基； (21) カルバモイル基； (22) チオカルバモイル基； (23) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基； (24) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基；
- (25) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基； (26) カルボキシル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）； (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- 25  $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、

スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリアルオキシ基；(28) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリアル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリアル基；(29) 複素環オキシ基；(30) スルファモイル基；(31) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基；(32) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-スルファモイル基；(33) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリアル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、

「 $C_{1-6}$ アルキル基」、 「 $C_{2-6}$ アルケニル基」、 「 $C_{2-6}$ アルキニル基」、

「 $C_{1-10}$ アルコキシ基 ( $C_{1-6}$ アルコキシ基を含む)」および「 $C_{1-10}$ アルキルチオ基 ( $C_{1-6}$ アルキルチオ基を含む)」が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ基」および「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」としては、例えば (1) ハロゲン原子；

10 (2) ヒドロキシ基； (3) アミノ基； (4) ニトロ基； (5) シアノ基； (6) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基； (7) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基； (8) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基； (9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール

15 基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール

20 -カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基； (10) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されて

25 いてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイ

ル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基； (11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基； (12) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）； (13) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基； (14) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基； (15) モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基； (16)  $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$

アリール-アミノ基； (17)  $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基； (18)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基； (19) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； (20)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基； (21)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； (22)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； (23) エステル化されていてもよいカルボキシ基； (24)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基； (25)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル基； (26)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基； (27) カルバモイル基； (28) チオカルバモイル基； (29) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基； (30) モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基； (31) モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基； (32) スルファモイル基； (33) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基； (34) モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基； などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、

「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、 「 $C_{6-14}$ アリール基」、 「 $C_{7-16}$ アラルキル基」、 「複素環基」、 「複素環オキシ基」、 「 $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、 「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」、 「複素環チオ基」、 「 $C_{6-14}$ アリールチオ基」 および 「 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」 が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限り、 (1) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基； (2) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基； (3) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基； (4) 置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基； (5) 置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基； (6) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； (7) 置換されていてもよいアシル基； (8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）； (9) スルファモイル基； (10) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基； (11) モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が2個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していても

よい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限り、式： $-COR^2$ 、 $-CO-OR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SOR^2$ 、 $-PO(OR^2)(OR^3)$ 、 $-CO-NR^{2a}R^{3a}$ 及び $-CS-NR^{2a}R^{3a}$  [式中、 $R^2$ および $R^3$ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

$R^{2a}$ および $R^{3a}$ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基などが挙げられる。

「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、ホルミル基；カルボキシル基；カルバモイル基； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基； $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基； $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル基； $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基； $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基； $C_{6-14}$ アリールオキシ-カル

ボニル基； $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基；モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基；モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールカルバモイル基；モノー又はジ- $C_{3-8}$ シクロアルキルカルバモイル基；モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキルカルバモイル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；ニトロ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル基；含窒素複素環カルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{6-14}$ アリールスルフィニル基；チオカルバモイル基；スルファモイル基；モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル基；モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールスルファモイル基；モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキルスルファモイル基；などが挙げられる。

10 以下に、式 (I) および (I') 中の各記号の定義について詳述する。

Ar は置換されていてもよい環状基を示す。ここで、「環状基」としては、例えば $C_{3-8}$ シクロアルキル基、芳香族炭化水素基（例、 $C_{6-14}$ アリール基）、複素環基などが挙げられる。「環状基」の好適な具体例としては、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、インダニルなどが挙げられる。

Ar で示される環状基は、好ましくは芳香族炭化水素基（例、 $C_{6-14}$ アリール基）であり、さらに好ましくはフェニルである。

Ar で示される環状基は、置換可能な位置に置換基を、例えば1～5個、好ましくは1～3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。環状基が置換基を2以上有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

置換基は、好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{6-14}$ アリール基；ヒドロキシ基； $C_{3-8}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基；複素環オキシ基（好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ）； $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；カ

ルボキシル基； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基； $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基；などである。

環 A および環 A<sup>1</sup> で示される「環」としては、例えば芳香族炭化水素、芳香族複素環などの芳香環；脂環式炭化水素、非芳香族複素環などの非芳香環が挙げられる。

芳香族炭化水素としては、例えば炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素が挙げられる。該芳香族炭化水素の好適な例としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレンなどが挙げられる。

芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環または縮合芳香族複素環が挙げられる。該縮合芳香族複素環としては、例えばこれら 5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環とが縮合した環等が挙げられる。

芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピリジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられる。

脂環式炭化水素としては、炭素数 3 ~ 12 の飽和または不飽和の脂環式炭化水素、例えばシクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエンなどが挙げられる。

シクロアルカンの好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルカン、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘ

プタン、シクロオクタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスクロ [3. 2. 2] ノナン、ビスクロ [3. 3. 1] ノナン、ビスクロ [4. 2. 1] ノナン、ビスクロ [4. 3. 1] デカンなどが挙げられる。

- 5 シクロアルケンの好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルケン、例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンなどが挙げられる。

シクロアルカジエンの好適な例としては、炭素数 4～10 のシクロアルカジエン、例えば 2, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエンなどが挙げられる。

- 10 非芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環または縮合非芳香族複素環が挙げられる。該縮合非芳香族複素環としては、例えばこれら 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環と、  
1 ないし 2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む  
15 5 員環とが縮合した環等が挙げられる。

- 非芳香族複素環の好適な例としては、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テ  
20 トラヒドロフラン、アゼパン、オキセパン、テトラヒドロピリジンなどが挙げられる。

- 上記した環のなかでも、ベンゼン、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インドールなどの芳香環が好ましく、特にベンゼン  
25 が好ましい。

ただし、環 A で示される環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない。

環 A および環 A<sup>1</sup> で示される「環」は、置換可能な位置に置換基を、例えば 1

～5個、好ましくは1～3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。環が置換基を2以上有する場合、各置換基は同一でも異なっているもよい。

- 5 置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、C<sub>7-16</sub>アラルキル基、C<sub>6-14</sub>アリー  
ル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基などである。

環Aは、好ましくはベンゼンである。

また、環A<sup>1</sup>で示される「環」は、式：Ar-Xa-（記号は前記と同意義を示す）で示される置換基を有していてもよい。

- 10 環A<sup>1</sup>は、好ましくは式：Ar-Xa-（記号は前記と同意義を示す）で示される置換基を有する環Aである。

XaおよびXbは独立して、結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを示す。

- 15 例えばXaが主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーである場合、該「主鎖」とはArと環Aとを結ぶ2価の直鎖を意味し、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

同様に、Xbが主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーである場合、該「主鎖」とは環AとXcを結ぶ2価の直鎖を意味し、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

- 20 上記「主鎖」は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、酸素原子、硫黄原子、窒素原子など）から選ばれる1～5個の原子からなり、飽和でも不飽和であってもよい。また、炭素原子および硫黄原子は酸化されていてもよい。

「主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサー」としては、例えば



- 25 (2)  $-(CH_2)_{k_1}-Q-(CH_2)_{k_2}-$  [k<sub>1</sub>およびk<sub>2</sub>は独立して0～4の整数、かつk<sub>1</sub>+k<sub>2</sub>=0～4の整数を；QはO、S(O)<sub>k<sub>3</sub></sub> (k<sub>3</sub>は0～2の整数を示す)、COまたはN(R<sup>4</sup>) (R<sup>4</sup>は水素原子または置換基を示す)を示す]；

(3)  $-(\text{CH}_2)_{k_4}-\text{NR}^4\text{CO}-(\text{CH}_2)_{k_5}-$  ( $k_4$  および  $k_5$  は独立して 0~3 の整数、かつ  $k_4+k_5=0\sim 3$  の整数を、 $\text{R}^4$  は前記と同意義を示す) などが挙げられる。

$\text{R}^4$  で示される置換基としては、前記「置換されていてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。なかでも、置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{7-16}$  アラルキル基など) および  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基が好ましい。

「主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサー」の具体例としては、

(1a)  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

10 (2a)  $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

(2b)  $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

(2c)  $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ；

15 (2d) N原子上に  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{7-16}$  アラルキル基および  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

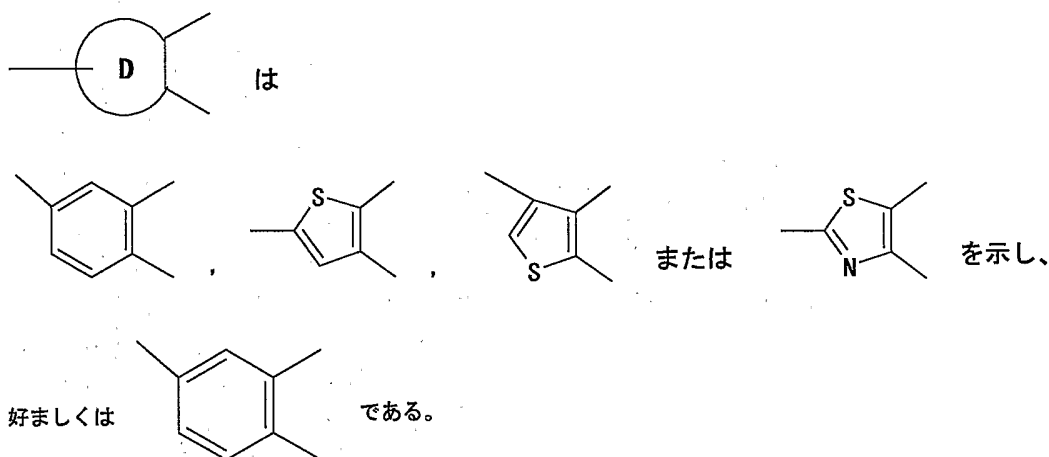
(3a)  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ ；などが挙げられる。

20 Xa は、好ましくは結合手； $-\text{O}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CO}-$ ； $-\text{CH}_2\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2\text{S}-$ ；N原子上に  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基および  $\text{C}_{7-16}$  アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ； $-\text{OCH}_2-$ ； $-\text{SCH}_2-$ ；N原子上に  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基および  $\text{C}_{7-16}$  アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ；N原子上に  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基および  $\text{C}_{7-16}$  アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ ；などである。Xa は、さらに好ましくは結合手である。

Xb は、好ましくは $-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2$

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; N原子上にC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基およびC<sub>7-16</sub>アラルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; などである。Xb は、さらに好ましくは-CH<sub>2</sub>-である。

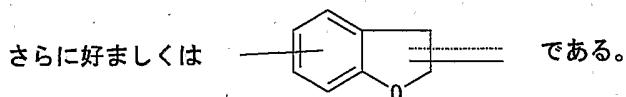
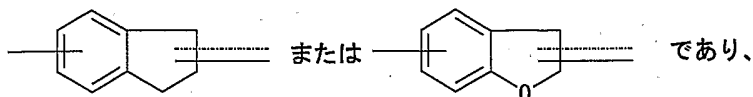
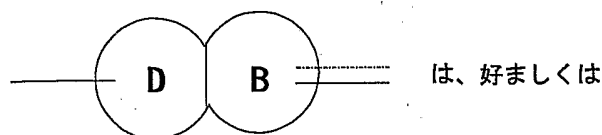
Xc は0、S、SO またはSO<sub>2</sub>を示し、好ましくは0である。



環 B で示される「5 ないし 7 員環」としては、例えば環 A として例示した環のうち、5 ないし 7 員環であるものが挙げられる。なかでも、炭素数 5~7 のシクロアルカン (好ましくはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン)、炭素数 5~7 のシクロアルケン (好ましくはシクロペンテン、シクロヘキセン)、5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環 (好ましくはテトラヒドロフラン、オキサパン) などの 5 ないし 7 員非芳香環が好ましい。

環 B は、さらに好ましくはシクロペンタンまたはテトラヒドロフランであり、特に好ましくはテトラヒドロフランである。

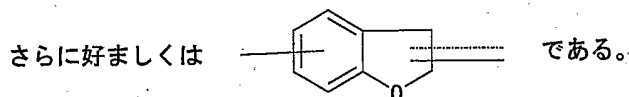
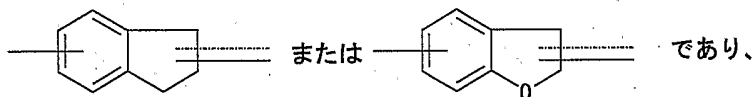
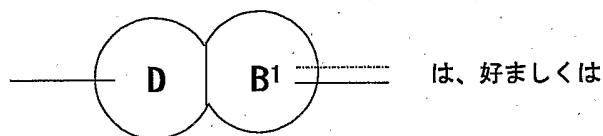
環 D と環 B との好適な組合せとしては、環 D がベンゼン、かつ環 B がシクロペンタンまたはテトラヒドロフラン (環 B は好ましくはテトラヒドロフラン) である場合が挙げられる。すなわち、



環 B<sup>1</sup> で示される「5 ないし 7 員非芳香環」としては、前記環 B として例示したものが挙げられる。

環 B<sup>1</sup> は、好ましくはシクロペンタンまたはテトラヒドロフランであり、さらに好ましくはテトラヒドロフランである。

環 D と環 B<sup>1</sup> との好適な組合せとしては、環 D がベンゼン、かつ環 B<sup>1</sup> がシクロペンタンまたはテトラヒドロフラン（環 B<sup>1</sup> は好ましくはテトラヒドロフラン）である場合が挙げられる。すなわち、



10 Xd は結合手、CH または CH<sub>2</sub> を示し、好ましくは CH<sub>2</sub> である。

R<sup>1</sup> は好ましくはヒドロキシ基または C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、さらに好ましくはヒドロキシ基である。

式 (I) において、

- (i) 環 A がベンゼンであるとき、Ar で示される環状基はキノリニル基でなく、
- 15 (ii) 環 B が 5 ないし 7 員芳香環であるとき、環 A で示される環はチオフェンまたはフランでなく、
- (iii) 環 B がベンゼンであるとき、環 A で示される環は 5 員芳香族複素環でなく、
- (iv) 環 B がシクロヘキサンであるとき、Xd は結合手でない。

また、式 (I) で表される化合物は、

[6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン] 酢酸；

[6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン] 酢酸メチル；

5 [7-(4-ビフェニル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン] 酢酸；および

[7-(4-ビフェニル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン] 酢酸メチルを含まない。

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

- 10 Ar が、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基； $C_{6-14}$  アリール基；ヒドロキシ基； $C_{3-8}$  シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルコキシ基；複素環オキシ基（好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ）； $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基；カルボキシル基；
- 15  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基； $C_{6-14}$  アリール-カルボニル基；などから選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基（好ましくは  $C_{6-14}$  アリール基；さらに好ましくはフェニル）；

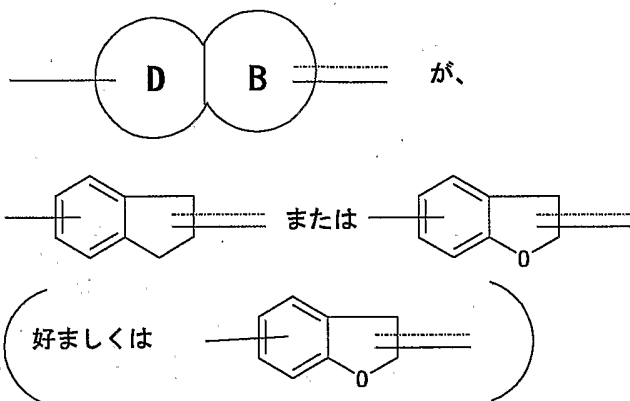
- 環 A が、ハロゲン原子、 $C_{7-16}$  アラルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基などから選ばれる 1～3 個の置換基
- 20 を有していてもよい芳香環（好ましくは、ベンゼン、フラン、チオフェン、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インドール；さらに好ましくはベンゼン）；

- Xa が、結合手；-O-；-S-；-CH<sub>2</sub>-；-CO-；-CH<sub>2</sub>O-；-CH<sub>2</sub>S-；N原子上に  $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{7-16}$  アラルキル基から選ばれる
- 25 置換基を有していてもよい -CH<sub>2</sub>NH-；-OCH<sub>2</sub>-；-SCH<sub>2</sub>-；N原子上に  $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{7-16}$  アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい -NH-CH<sub>2</sub>-；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-；または N原子上に  $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{7-16}$  アラルキル基から選ばれる置換基を

有していてもよい  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$  (好ましくは結合手) ;

Xb が、 $-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ;  
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ;  
 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ; または N 原子上に  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基および  $\text{C}_{7-16}$  アルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい  $-\text{NH}-\text{C}$   
 $\text{H}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (好ましくは  $-\text{CH}_2-$ ) ;

Xc が 0 ;

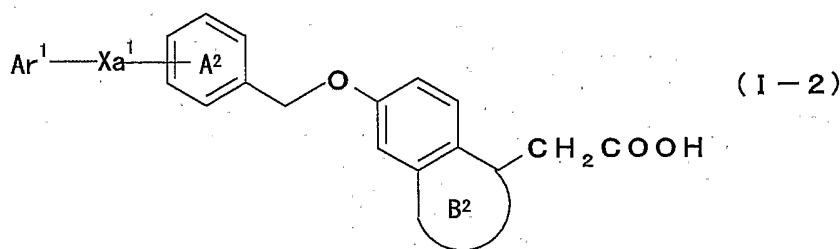


Xd が  $\text{CH}_2$  ; かつ

10  $\text{R}^1$  がヒドロキシ基または  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基 (好ましくはヒドロキシ基) ; である化合物。

[化合物 B]

式



15 [式中、 $\text{Ar}^1$  は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいインダニル基を、

$\text{Xa}^1$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

環  $\text{A}^2$  はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

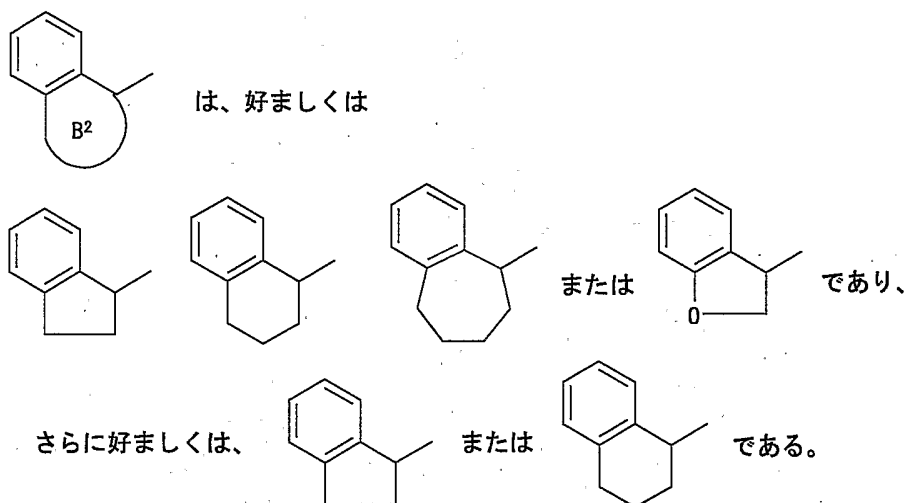
環 B<sup>2</sup>は5ないし7員環を示す。] で表わされる化合物（以下、化合物（I-2）と略記する場合もある）。

ここで、Ar<sup>1</sup>は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基およびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基またはインダニル基である。なかでもハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基およびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

Xa<sup>1</sup>は、好ましくは結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CO-、-CONH-、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-、-C=C-などである。特に、結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-が好ましい。

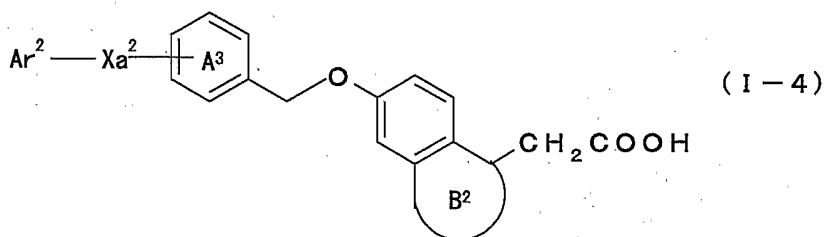
環 A<sup>2</sup>は、好ましくはさらにC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環である。

式（I-2）および後述の式（I-4）、（I-1）および（I-3）において、



[化合物 C]

式



- 5 [式中、Ar<sup>2</sup> は置換されていてもよいチアゾリル基を、Xa<sup>2</sup> は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、環 A<sup>3</sup> はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、環 B<sup>2</sup> は 5 ないし 7 員環を示す。] で表わされる化合物 (以下、化合物 (I-4) と略記する場合もある)。
- 10 ここで、Ar<sup>2</sup> は、好ましくは C<sub>6-14</sub> アリール基および C<sub>1-6</sub> アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基 (例、2-チアゾリル基) である。Xa<sup>2</sup> は、好ましくは -N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- または -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (R<sup>5</sup> は水素原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基を、m は 0 ないし 3 の整数を示す) が好ましく、なかでも -N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- が好ましい。
- 15 R<sup>5</sup> としては、メチル、エチル、プロピルなどの C<sub>1-3</sub> アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。
- 環 A<sup>3</sup> は、好ましくはベンゼン環である。

## [化合物D]

{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナ  
フタレン-1-イル}酢酸 (実施例11) ;

8-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-  
5 ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (実施例13) ;

{5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデ  
ン-1-イル}酢酸 (実施例17) ;

{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフ  
ラン-3-イル}酢酸 (実施例33) ;

10 (6-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラ  
ン-3-イル)酢酸 (実施例47) ;

[6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-  
ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (実施例66) ;

(6-{[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ}-  
15 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (実施例70) ;

(6-{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキ  
シ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (実施例72) ;

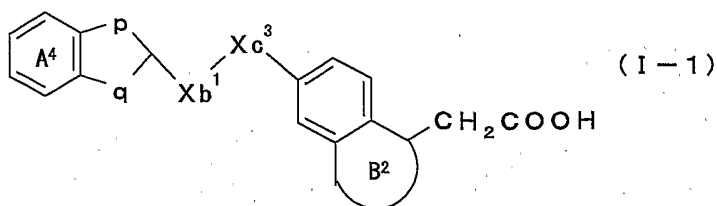
(6-{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキ  
シ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸カルシウム (実施例73) ;

20 および

(6-{[6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ}-2,3-  
ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (実施例75)。

本発明は、さらに後述の式(I-1)で表わされる化合物、および式(I-  
3)で表わされる化合物を提供する。

25 式



[式中、環 A<sup>4</sup>は置換されていてもよいベンゼン環を、

p および q は独立して置換されていてもよい炭素数 0 ないし 4 の炭素鎖を、

Xb<sup>1</sup> は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

5 Xc<sup>3</sup> は 0、S、SO または SO<sub>2</sub> を、

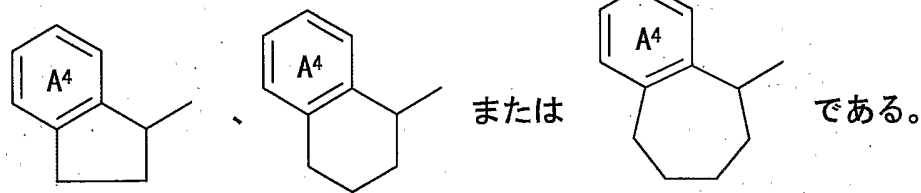
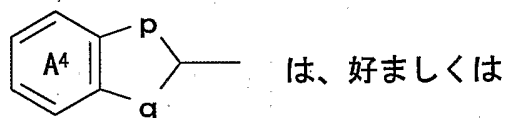
環 B<sup>2</sup> は 5 ないし 7 員環を示す。] で表わされる化合物またはその塩（以下、化合物 (I-1) と略記する場合もある）。

ここで、環 A<sup>4</sup> は好ましくは、(1) ハロゲン原子、(2) C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(3) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(4) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルまたは C<sub>1-6</sub>

10 アルコキシで置換されていてもよい C<sub>6-14</sub>アリール基、(5) C<sub>6-14</sub>アリール

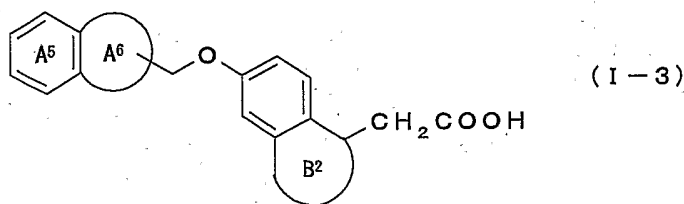
オキシ基および (6) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環である。



Xb<sup>1</sup> は好ましくは結合手である。

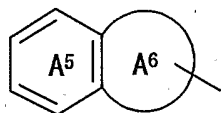
15 Xc<sup>3</sup> は好ましくは 0 である。

式

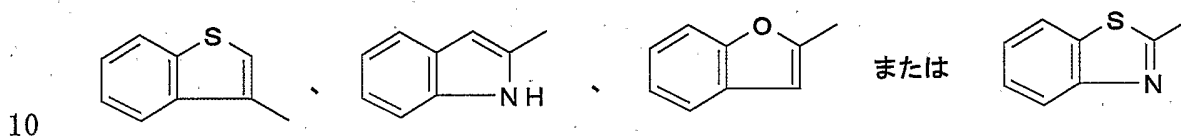


[式中、環 A<sup>5</sup>は置換されていてもよいベンゼン環を、  
環 A<sup>6</sup>は置換されていてもよい5員複素環を、  
環 B<sup>2</sup>は5ないし7員環を示す。] で表わされる化合物またはその塩（以下、化合物（I-3）と略記する場合もある）。

5      ここで、



は、好ましくはハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、



である。

本発明で用いられる化合物（化合物（I）、化合物（I'）、化合物（I-1）、化合物（I-2）、化合物（I-3）、化合物（I-4）等）の塩としては、  
例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、  
15      塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルア  
20      ミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

- 5 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

上記した塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

- 10 本発明で用いられる化合物またはその塩（化合物（I）、化合物（I'）、化合物（I-1）、化合物（I-2）、化合物（I-3）、化合物（I-4）等）（以下、本発明化合物と略記する場合がある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明化合物に変化する化合物をいう。

- 15 本発明化合物のプロドラッグとしては、本発明化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル  
20 化された化合物等）；本発明化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明化合物のカルボ  
25 キシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキ

シルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等  
が挙げられ、なかでも本発明化合物のカルボキシ基がメチル、エチル、tert-  
ブチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。  
これらの化合物は自体公知の方法によって本発明化合物から製造することができ  
5 る。

また、本発明化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開  
発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で  
本発明化合物に変化するものであってもよい。

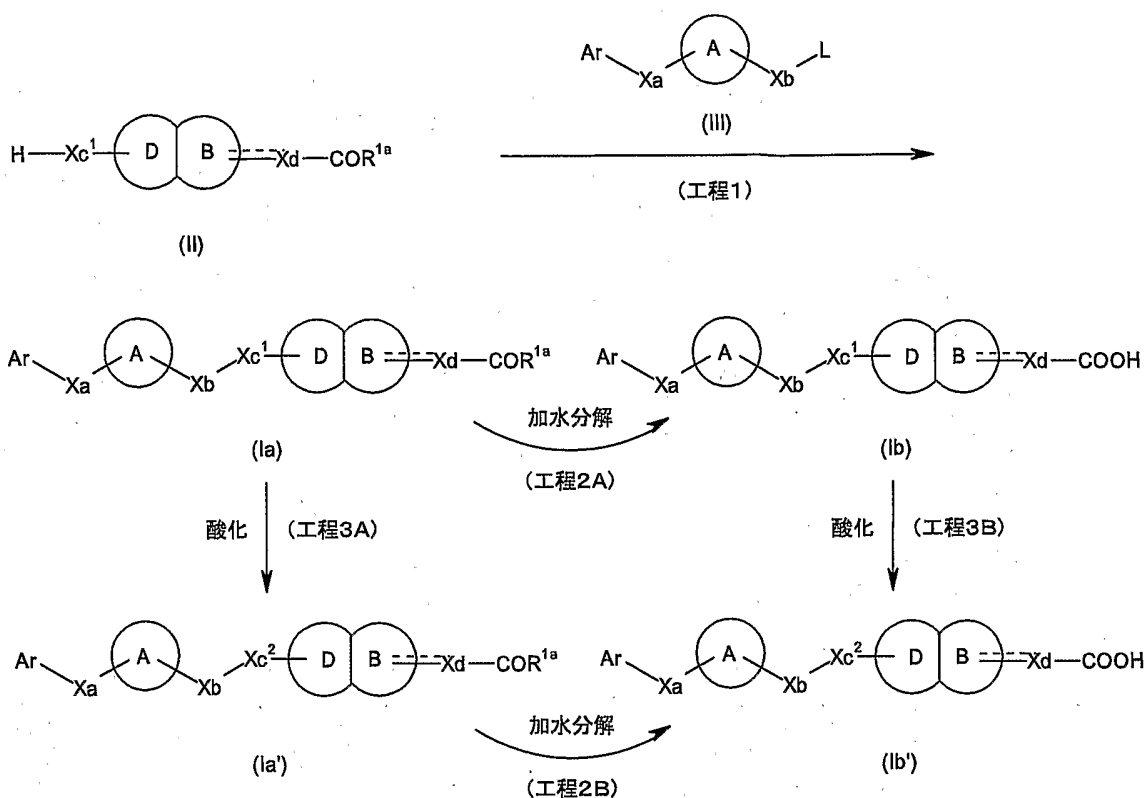
以下に、本発明化合物の製造法を説明する。

10 以下の反応式における略図中の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義  
を示す。反応式中の各化合物は、反応を阻害しない限り、塩を形成している場合  
も含み、該塩としては、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様の  
ものが挙げられる。

各反応で得られた化合物は、反応液のままあるいは粗製物として次反応に用い  
15 ることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方  
離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど)により容易に精製するこ  
ともできる。

化合物(I)(例えば下式(Ia)、(Ia')、(Ib)および(Ib'))で表され  
る化合物(それぞれ化合物(Ia)、化合物(Ia')、化合物(Ib)、化合物  
20 (Ib'))と略す)は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準  
じた方法に従って製造することができる。

反応式1



[式中、Xc<sup>1</sup>はOまたはSを、Xc<sup>2</sup>はSOまたはSO<sub>2</sub>を、R<sup>1a</sup>は置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を、Lはヒドロキシ基もしくは脱離基を示す]

- Lで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基 (例：メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ基 [例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ基 (例：フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ) など。好ましくは、フェニルスルホニルオキシ基、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基など]、アシルオキシ基 (例：トリクロロアセトキシ、トリフルオロアセトキシ) などが挙げられる。

<工程1>化合物 (Ia) は、式 (II) で表される化合物と式 (III) で表される化合物 (それぞれ化合物 (II)、化合物 (III) と略す) とを反応させることにより製造することができる。

(i) Lがヒドロキシ基の場合、化合物(Ia)は、化合物(II)と化合物(III)とを光延反応(例えばシンセシス(Synthesis)、1-27頁、1981年などに記載)に付すことにより製造することができる。該反応では、化合物(II)と化合物(III)とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

該アゾジカルボキシラート類およびホスフィン類の使用量は、それぞれ化合物(II)1モルに対し、約1~約5モル、好ましくは約1~約2モルである。

10 本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(III)の使用量は、化合物(II)1モルに対し、約0.5~約5モル、好ましくは約1~約2モルである。

反応時間は通常5分間~100時間、好ましくは30分間~72時間である。反応温度は通常-20~200℃、好ましくは0~100℃である。

25 (ii) Lが脱離基の場合、化合物(Ia)は、化合物(II)と化合物(III)とを塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

該塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭

酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの酢酸塩；ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの三級アミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド類などが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。該溶媒としては、上記した「Lがヒドロキシ基の場合」と同様のものが用いられる。

化合物(III)の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約0.8～約10モル、好ましくは約0.9～約2モルである。また、

反応時間は通常10分間～12時間、好ましくは20分間～6時間である。反応温度は通常-70～150℃、好ましくは-20～100℃である。

<工程2A>化合物(Ib)は、化合物(Ia)を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

加水分解反応は、酸あるいは塩基を用い、常法にしたがって行われる。

該酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類；トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

該塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭

酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類（水和物を含む）などが挙げられる。

- 5 酸および塩基の使用量は、化合物 (Ia) 1モルに対し、約0.5～約10モル、好ましくは約0.5～約6モルである。

加水分解反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ギ酸、酢酸などの有機酸類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常10分間～100時間、好ましくは10分間～24時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～120℃である。

- 20 <工程3A>化合物 (Ia') は、Xc<sup>1</sup>がSである化合物 (Ia) を酸化反応（例えば、第4版実験化学講座、第24巻、350-352、363-366頁（日本化学会編）などに記載）に付すことにより製造することができる。

酸化反応は、通常酸化剤を用い、常法に従って行われる。

- 25 該酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガニ酸カリウム、過ホウ酸ナトリウム、メタクロロ過安息香酸 (MCPBA)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ブロモスクシンイミド (NBS)、N-クロロスクシンイミド (NCS) などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物 (Ia) 1モルに対し、約0.5～約10モル、好

ましくは約1～約5モルである。

酸化反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常10分間～100時間、好ましくは10分間～24時間である。反応温度は通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

10 <工程2B>化合物(Ib')は、式(Ia')で表される化合物を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

本反応は、工程2Aと同様にして、またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

15 <工程3B>化合物(Ib')は、式(Ib)で表される化合物(Xc<sup>1</sup>がSである化合物)を酸化反応に付すことにより製造することができる。

該酸化反応は、工程3Aと同様にして、またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

反応式1で用いられる化合物(II)は、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、39巻、4928-4934頁、1996年；バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー (Bioorg. Med. Chem.)、9巻、1325-1335頁、2001年；ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、41巻、647-650頁、1995年；ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、43巻、2049-2063頁、2000年；ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー パーキン トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1)、2895-2900頁、1996年などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

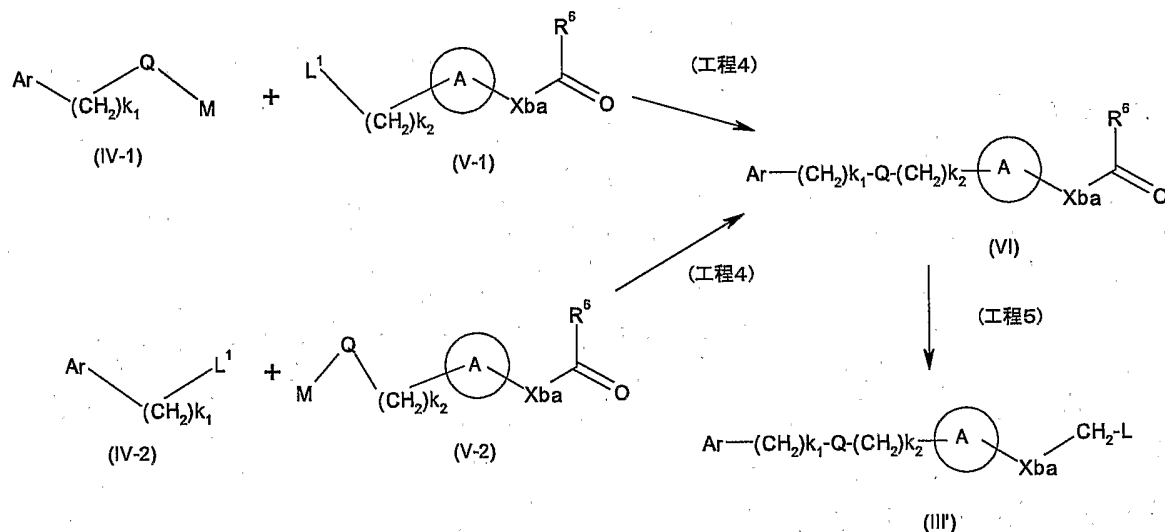
反応式1で用いられる化合物(III)は、市販品として容易に入手でき、また、

自体公知の方法に従って製造することもできる。

例えば化合物 (III) のうち、 $X_a$  が  $-(CH_2)_{k_1}-Q-(CH_2)_{k_2}-$  (記号は前記と同意義を示す)、かつ  $X_b$  が  $X_{ba}-CH_2$  ( $X_{ba}$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサーを示す) である化合物 (III') (以下、化合物 (III') と略記することがある) は、例えば反応式 2 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

$X_{ba}$  で示される「主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサー」としては、 $X_a$  として例示した「主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサー」のうち、「主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のもの」が用いられる。

## 10 反応式 2



[式中、 $L^1$  は脱離基を、 $R^6$  は水素原子または置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、 $M$  は水素原子または金属 (例えばカリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウム、ホウ素、スズなどを示し、これらは錯化していてもよい) を示す]

$L^1$  で示される脱離基としては、前記  $L$  として例示したものが用いられる。  
 <工程 4> 化合物 (VI) は、(i) 化合物 (IV-1) と化合物 (V-1) とを反応させることにより、あるいは (ii) 化合物 (IV-2) と化合物 (V-2) とを反応させることにより製造することができる。以下、化合物 (IV-1) と化合物 (IV-2) は、特に限定しない限り、化合物 (IV) と総称し、また、化合物 (V-1) と化合物

(V-2) は、特に限定しない限り、化合物 (V) と総称する。

化合物 (IV) と化合物 (V) との反応は通常、塩基の存在下に行う。該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等（水和物を含む）が挙げられる。

化合物 (IV) と化合物 (V) との反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ま

しい。

化合物 (IV) と化合物 (V) との反応は、金属触媒を用いて反応を促進させることもできる。該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム (II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム (0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、酢酸パラジウム (II) と 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕；ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル (II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (II) など〕；ロジウム化合物〔例：塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (III) など〕；コバルト化合物；銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅 (II) など〕；白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。これらの金属触媒の使用量は、化合物 (IV) 1 モルに対し、約 0.000001 ~ 約 5 モル、好ましくは約 0.0001 ~ 約 1 モルである。本反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス (例えばアルゴンガスもしくは窒素ガス) 気流中で反応を行うことが好ましい。

化合物 (V) の使用量は、化合物 (IV) 1 モルに対し、約 0.1 ~ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ~ 約 2 モルである。また、塩基の使用量は、化合物 (IV) 1 モルに対し、約 1 ~ 約 20 モル、好ましくは約 1 ~ 約 5 モルである。

反応温度は -10 ~ 250 °C、好ましくは 0 ~ 150 °C である。反応時間は化合物 (IV)、化合物 (V)、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常 1 分間 ~ 200 時間、好ましくは 5 分間 ~ 100 時間である。

<工程 5> 化合物 (III') は化合物 (VI) から製造することができる。

L がヒドロキシ基である化合物 (III') は、化合物 (VI) を還元反応に付すことによって製造することができる。

還元反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。

該還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物；水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素錯化合物；ボランテトラヒドロフラン錯体、  
5 ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体；テキシルボラン、ジシヤミルボランなどのアルキルボラン類；ジボラン；亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類；ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バッチ還元）などが挙げられる。

還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば金属水素化  
10 物、金属水素錯化合物、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物（VI）1モルに対してそれぞれ約0.25～約10モル、好ましくは約0.5～約5モルであり、金属類（バッチ還元で使用するアルカリ金属を含む）の使用量は、化合物（VI）1モルに対して約1～約20当量、好ましくは約1～約5当量である。

15 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど  
20 のエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

25 反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-20～100℃、好ましくは0～80℃である。

Lがヒドロキシ基である化合物（III'）を、ハロゲン化剤あるいはスルホニ

ル化剤と反応させることによって、Lが脱離基である化合物(III')を製造することができる。

該ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三臭化リン等が用いられる。ハロゲン化剤との反応により、Lがハロゲン原子(例えば塩素、臭素など)である化合物(III')を製造することができる。

化合物(III')とハロゲン化剤との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類などが挙げられる。また、過剰量のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(III')1モルに対し、通常約1~約10モルである。反応温度は、通常-20~100℃である。反応時間は、通常0.5~24時間である。

該スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等が用いられる。スルホニル化剤との反応により、Lが例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等である化合物(III')を製造することができる。

スルホニル化剤の使用量は、化合物(III')1モルに対し、通常約1~約10モルである。

化合物(III')とスルホニル化剤との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下に行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸

n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類などが挙げられる。

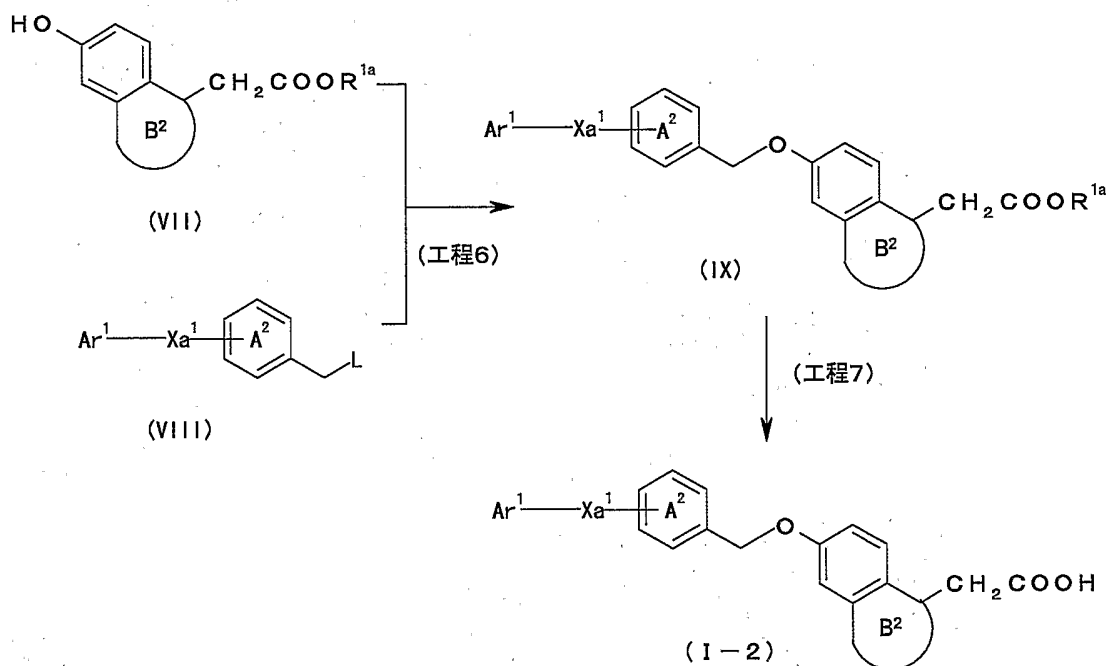
該塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩などが挙げられる。

- 5 塩基の使用量は、化合物(III') 1モルに対し、通常約1～約10モルである。

反応温度は、通常-20～100℃である。反応時間は、通常0.5～24時間である。

- 10 化合物(I-2)は、例えば以下の反応式3で示される方法、またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

### 反応式3



<工程6>化合物(IX)は、化合物(VII)と化合物(VIII)から工程1と同様にして製造することができる。

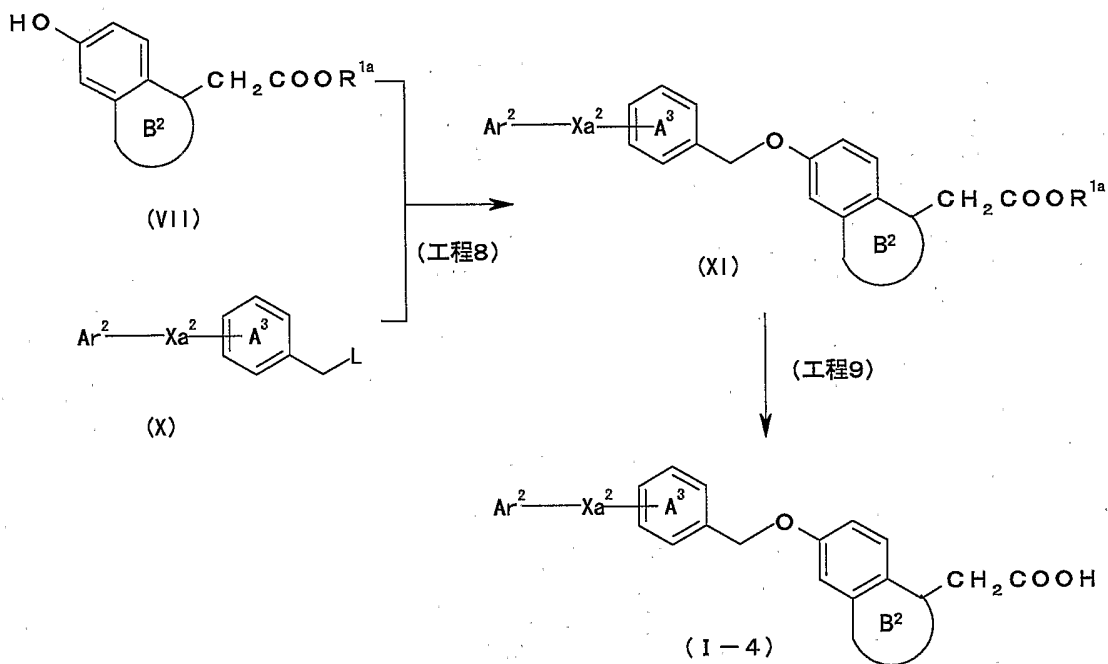
- 15 化合物(VII)および化合物(VIII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、あるいはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

<工程7>化合物(I-2)は、化合物(IX)から工程2Aと同様にして製造

することができる。

化合物 (I-4) は、例えば以下の反応式 4 で示される方法、またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式 4



5

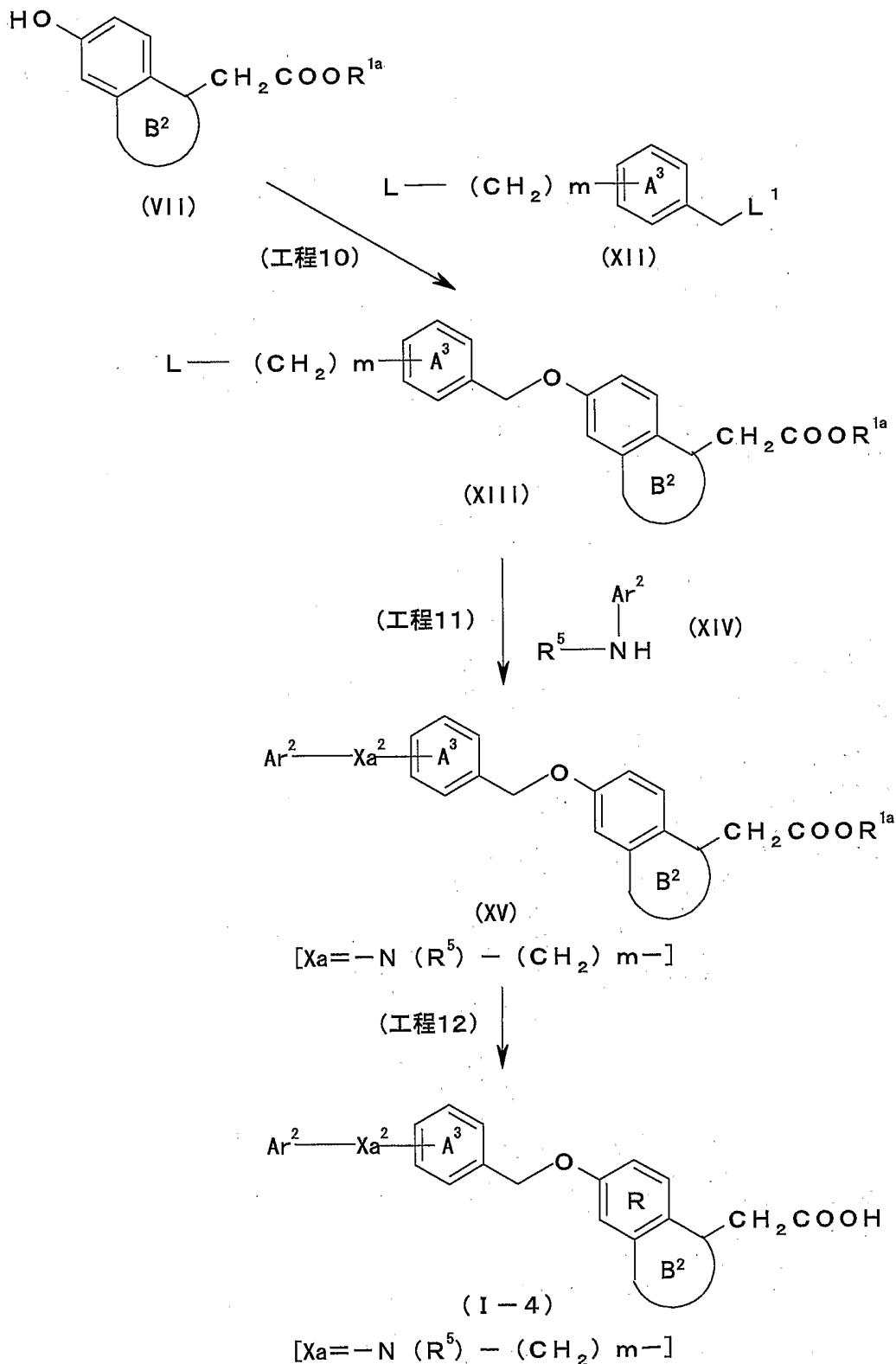
<工程 8> 化合物 (XI) は、化合物 (VII) と化合物 (X) から工程 1 と同様にして製造することができる。

化合物 (X) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、あるいはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

10 <工程 9> 化合物 (I-4) は、化合物 (XI) から工程 2 A と同様にして製造することができる。

化合物 (I-4) のうち、Xa<sup>2</sup> が -N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- である化合物は、例えば以下の反応式 5 で示される方法、またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

15 反応式 5



<工程10>化合物 (XIII) は、化合物 (VII) と化合物 (XII) から工程1と同様にして製造することができる。

<工程11>化合物 (XV) のうちXaが $-N(R^5) - (CH_2)_m -$ である化

化合物は、工程 4 と同様にして、化合物 (XIII) と化合物 (XIV) から製造することもできる。

化合物 (XII) および (XIV) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

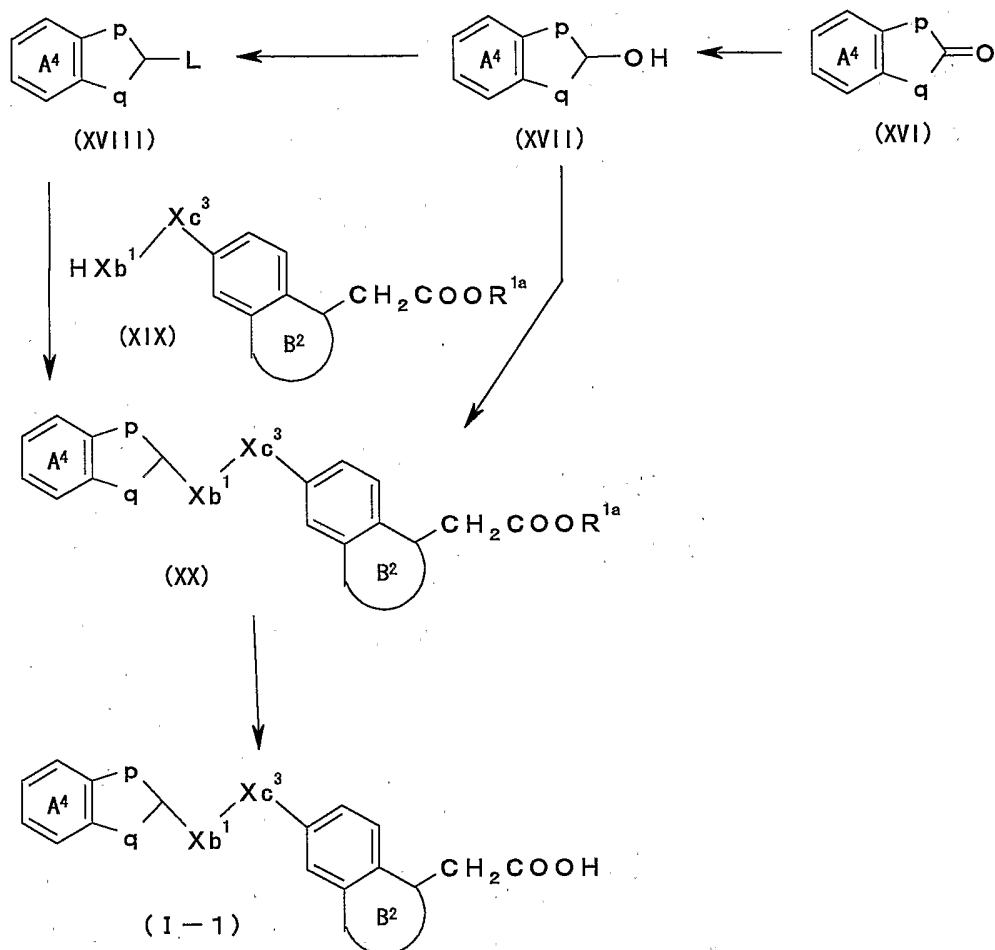
- 5 <工程 1 2> 化合物 (I-4) のうち X a が  $-N(R^5) - (CH_2)_m -$  である化合物は、工程 2 A と同様にして、X a が  $-N(R^5) - (CH_2)_m -$  である化合物 (XV) から製造することができる。

以下に、化合物 (I-1) および化合物 (I-3) の製造法について説明する。

- 10 化合物 (I-1) は、例えば以下の反応式 6 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (XVI)、(XVII)、(XVIII) および (XIX) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

反応式 6



化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

- 還元を使用される還元剤としては、前記工程 5 において例示したものが挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XVI) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、金属類の場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。
- 10 本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン (IV)、塩化すず (II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物(XVI) 1モルに対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物(XVI) 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

化合物(XVIII)は、化合物(XVII)のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

Lで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリ

ルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物 (XVII) 1 モルに対してハロゲン化剤を約 0.1 ないし約 30 モル、好ましくは約 0.2 ないし約 10 モル用いる。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。化合物 (XVII) 1 モルに対して塩基を約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モル用いる。

10 本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

15 反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。反応温度は通常約 -10 ないし約 200 °C、好ましくは約 -10 ないし約 120 °C である。

20 Lで示される「脱離基」がハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ基の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化 C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化 C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物 (XVII) 1 モルに対してスルホニル化剤を約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。

このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物 (XVII) 1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-30ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

化合物 (XX) は、 $Xb^{1-}Xc^{3+}$  が酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (XVIII) と化合物 (XIX) とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、

N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物 (XVIII) 1モルに対して約1~10モル、好ましくは約1~3モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約20分ないし約6時間である。反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

化合物 (XX) は、 $Xb^1-Xc^3$  が酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (XVII) と化合物 (XIX) とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造することができる。

本反応に用いられる脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど

の塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えば N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物 (XIX) 1モルに対して約 0.1~10モル、好ましくは約 0.1~5.0モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 30分~24時間、好ましくは 30分~5時間である。反応温度は通常 0~200℃、好ましくは 0~150℃である。

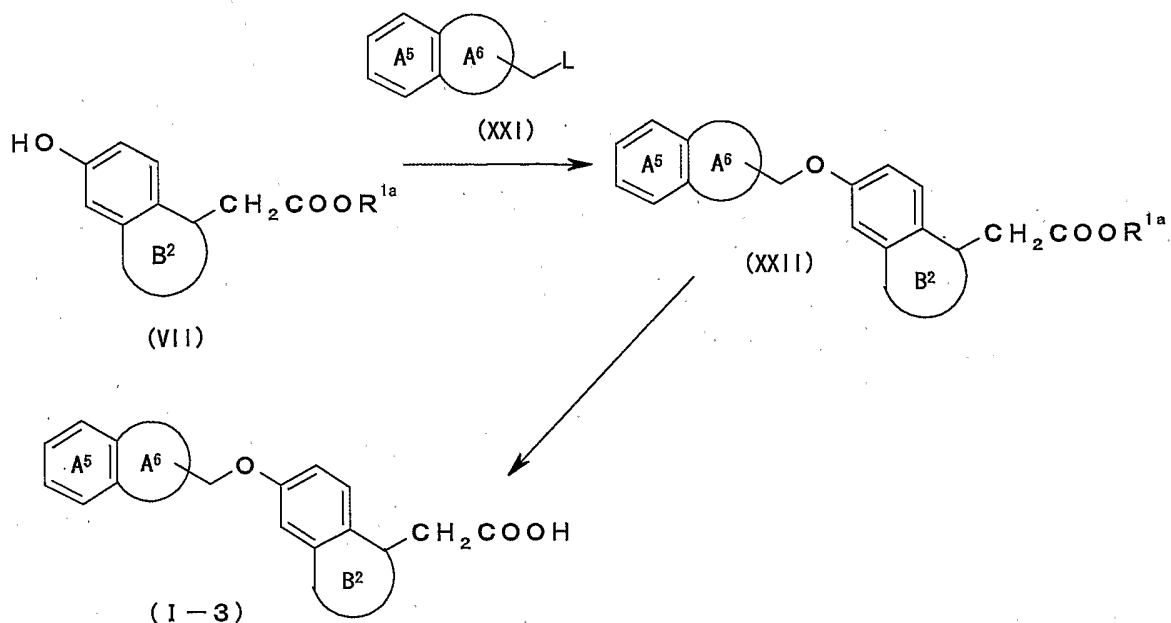
化合物 (XX) は、 $Xb^1-Xc^3$  が酸素原子の場合、化合物 (XVII) と化合物 (XIX) とを光延反応に付すことによっても製造することができる。

該反応は、前記工程 1 と同様にして行われる。

化合物 (I-1) は、化合物 (XX) から工程 2A と同様にして製造することができる。

本発明の化合物 (I-3) は、例えば以下の反応式 7 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式 7



化合物 (XXI) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XXII) は、化合物 (VII) と化合物 (XXI) から工程 1 と同様にして製造することができる。

化合物 (I-3) は、化合物 (XXII) から工程 2 A と同様にして製造することができる。

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基；それぞれ置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (Boc) など）、アリルオキシカルボニル基 (Alloc)、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基 (Fmoc)、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル基、フタロイル基、ジチアスクシノイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基などが用いられる。

ここで、置換基としては、例えばフェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

- 5 カルボキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基、トリアルキルシリル基などが用いられる。ここで、置換基としては、例えばハロゲン原子、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニ
- 10 トロ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

- ヒドロキシ基の保護基としては、例えばホルミル基、またはそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル基、フェニル
- 15 オキシカルボニル基、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、フラニル基、シリル基などが用いられる。ここで、置換基としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジルなど）、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニ
- 20 トロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

- メルカプト基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-20}$ アラルキル基（例えば、ベンジル、トリチル）などが挙げられる。ここで、置換基としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル
- 25 基、フェニル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチ

ルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

上記の各反応工程において、さらに所望により、加水分解反応、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで、5 により本発明化合物を合成することができる。これらの反応としては、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)などに記載の方法が採用される。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明化合物は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により10 反応溶液から単離、精製することができる。

本発明化合物が、コンフィギュレーショナル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記15 の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

本発明化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及び20 それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明化合物は同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ )等で標識されていてもよい。

本発明化合物またはそのプロドラッグは、GPR40受容体機能調節作用、特に25 GPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

本発明化合物またはそのプロドラッグは、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、

ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

- 5 具体的には、本発明化合物またはそのプロドラッグは、インスリン分泌調節剤(好ましくはインスリン分泌促進剤)、血糖低下剤、膵β細胞保護剤として有用である。

特に、本発明化合物およびそのプロドラッグは、そのGPR40受容体アゴタニスト活性に基づいて、血糖値依存性インスリン分泌促進剤として有用である。

- 10 すなわち、本発明化合物およびそのプロドラッグは、スルホニルウレア剤と異なり、低血糖を引き起こさないインスリン分泌促進剤として有用である。

- さらに、本発明化合物またはそのプロドラッグは、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症、癌などの疾患、特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、インスリン依存型(I型)糖尿病、インスリン非依存型(II型)糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが含まれる。

- 25 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上、随

時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明化合物またはそのプロドラッグは、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明化合物またはそのプロドラッグは、毒性が低く、医薬製剤の製造法とし

て一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明化合物またはそのプロドラッグをそのままあるいは薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤とした後、  
5 経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約10.0重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば糖尿病患者（体重約60kg）に対し、1日当たり、有効成分〔本発  
10 明化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製  
15 剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン  
20 ターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキスト  
25 リン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒド

ロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、  
5 D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩  
10 化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、  
15 グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、  
20 ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

さらに、本発明化合物またはそのプロドラッグは、本発明化合物以外の薬物と  
25 併用して使用することができる。

本発明化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗

血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、血管収縮薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

- 10  他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤など）、
- 15  塩、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ
- (Reglixane) (JTT-501)、ネトグリタゾン (Netoglitazone) (MCC-555)、GI-262570、KRP-297、FK-614、リボグリタゾン
- (Rivoglitazone) (CS-011)、 $(\gamma E)-\gamma-[[[4-[5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]イミノ]$ ベンゼンブタン酸等、W099
- 20  /58510 に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325 に記載の化合物、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザール
- (Ragaglitazar) (NN-622)、ムラグリタザール (Muraglitazar) (BMS-298585)、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、
- 25  LY-510929、バラグリタゾン (Balaglitazone) (NN-2344)、T-131 またはその塩、THR-0921)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤 [スルホニルウレア剤（例、

トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等]、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR 剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131 等]、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 (例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021 等)、 $\beta$ 3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤 (例、T-1095等)、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498 等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬 (例、AS-2868 等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬 (W001/25228、W003/42204 記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735 記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Ro-28-1675) 等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット (SNK-860)、ミナルレスタット (ARI-509)、CT-112 等)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど) 等)、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬 (例、LY-333531等)、AGE阻害剤 (例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド (ALT-766)、EXO-226、ALT-711、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン等)、活性酸

素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チオプリド等）、ソマトスタチン受容体作動薬（BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

5 高脂血治療剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224 に記載の化合物、例えばN-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-  
10 イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）、抗酸化剤（例、リポ酸、プロブコール）等が挙げられる。

15 降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシン II 拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキシ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズ  
20 イミダゾール-7-カルボン酸等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサメフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH 受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925 および  
25 W001/87834 に含まれる化合物等）；ニューロペプチド Y 拮抗薬（例、CP-422935 等）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778 等）；グレリン拮抗薬； $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498 等）等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ATL-962

等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)、摂食抑制薬(例、P-57等)等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

15 化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

25 免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類が好ましい。

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン）等が挙げられる。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロ

ゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明製剤と併用することができる。

- 10 さらに、糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン）、 $\alpha$ 2受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、抗不安薬（例、ベンゾチアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルденаフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）なども本発明化合物と併用することができる。

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- 20 (1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- 25 (4) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、

などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明化合物と併用薬物とを組み合わせる場合、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明化合物と併用薬物の投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- 25 d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

5 DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

<sup>1</sup>H NMR : プロトン核磁気共鳴

以下の参考例および実施例において、融点、マススペクトル (MS) 及び核磁気共鳴スペクトル (NMR) は以下の条件により測定した。

融点測定機器 : 柳本微量融点測定器、またはビュッヒ社 融点測定器 B-545 型  
10 を用いた。

MS 測定機器 : ウォーターズ社 ZMD、ウォーターズ社 ZQ2000 またはマイクロマス社 プラットフォーム II イオン化法 : 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI)、または大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI)。特記なき場合、ESI を用いた。

15 NMR 測定機器 : バリアン社 Varian Gemini 200 (200MHz)、Varian Gemini 300 (300MHz)、ブルカー・バイオスピン社 AVANCE 300。

また、参考例および実施例における分取 HPLC による精製は以下の条件により行った。

分取 HPLC 機器 : ギルソン社 ハイスループット精製システム

20 カラム : YMC Combiprep ODS-A S-5 μm; 20 X 50 mm

溶媒 : A 液 ; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

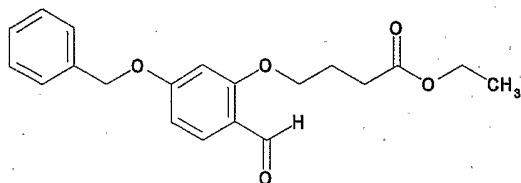
B 液 ; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

25 グラジエントサイクル A: 0.00 分 (A 液/B 液=90/10), 1.20 分 (A 液/B 液=90/10), 4.75 分 (A 液/B 液=0/100), 7.30 分 (A 液/B 液=0/100), 7.40 分 (A 液/B 液=90/10), 7.50 分 (A 液/B 液=90/10) .

グラジエントサイクル B: 0.00 分 (A 液/B 液=95/5), 1.00 分 (A 液/B 液=95/5), 5.20 分 (A 液/B 液=5/95), 6.40 分 (A 液/B 液=5/95), 6.50 分 (A 液/B 液=95/5), 6.60 分 (A 液/B 液=95/5) .

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

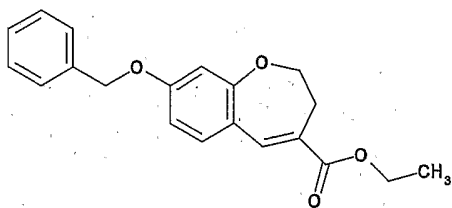
参考例 1 4-[5-(ベンジルオキシ)-2-ホルミルフェノキシ]酪酸エチル



4-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.8 g)、4-ブromo酪酸  
 5 エチル (7.1 mL)、炭酸カリウム (10.5 g)、よう化ナトリウム (3.8 g) を  
 N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に加え、室温、一晩攪拌した。水中に注ぎ、  
 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥  
 し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ  
 ル:ヘキサン) で精製し、表題化合物 (8.2 g) を油状物として得た。

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t), 2.14-2.23 (2H, m), 2.53 (2H, t), 4.06-  
 4.20 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 7.34-7.45 (5H, m),  
 7.81 (1H, d)。

参考例 2 8-(ベンジルオキシ)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボ  
 ン酸エチル

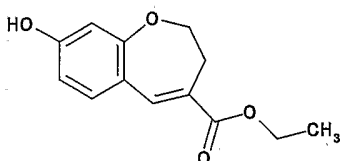


15

4-[5-(ベンジルオキシ)-2-ホルミルフェノキシ]酪酸エチル (8.2 g) を炭酸  
 ジエチル (100 mL) に溶かし、カリウム t-ブトキシド (4 g) を加え、室温で  
 一晩攪拌した。1 M 塩酸を加え濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、  
 食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、表題化合物  
 20 (5.2 g) を粗結晶として得た。一部を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、結  
 晶を得た。

融点 75-76 °C。

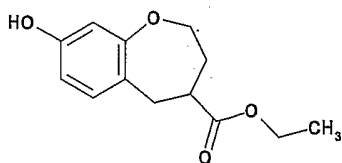
参考例 3 8-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル



8-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (2.5 g) をトリフルオロ酢酸 (10 mL) に溶かし、42% 臭化水素酸 (0.5 mL) を加え、60 °C で 30 分間加熱した。濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で逆抽出した。水層を塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエタノール (100 mL) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (1 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン) で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.39 g) を結晶として得た。

融点 131-132 °C。

15 参考例 4 8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル

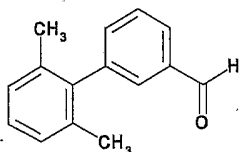


8-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (3.5 g) をエタノール (50 mL) に溶かし、10% パラジウム-炭素 (0.35 g) を用いて 3 日間接触還元した。触媒を濾別し、濾液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.7 g) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t), 2.12-2.25 (2H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 2.89-3.11 (2H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.14 (2H, q), 4.23-4.34 (1H, m),

4.78 (1H, s), 6.44–6.50 (2H, m), 7.00 (1H, d)。

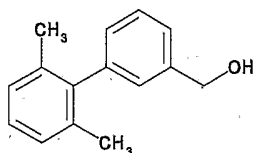
参考例 5 2', 6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



- 3-ブロモベンズアルデヒド (18.5 g、100 mmol)、(2,6-ジメチルフェニル) 5  
 ボロン酸 (21.0 g、140 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL)、エタ  
 ノール (100 mL) およびトルエン (200 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換  
 した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.78 g、5.00  
 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 20 時間攪拌した。反  
 10 応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過し  
 た。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~10% 酢酸  
 エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (20.4 g、収率 97%) を無色油状物  
 として得た。

MS m/z 211 (MH<sup>+</sup>)。

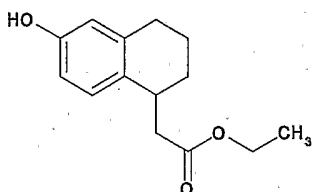
- 15 参考例 6 (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール



- 2', 6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (18.5 g、88.0 mmol) を  
 1,2-ジメトキシエタン (100 mL) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混液  
 に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (1.66 g、44.0 mmol) を加えた後、  
 20 同温で 3 時間、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸  
 エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~50% 酢  
 酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (15.6 g、収率 83%) を無色油状  
 物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.03 (6H, s), 4.74 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.07–7.19 (5H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

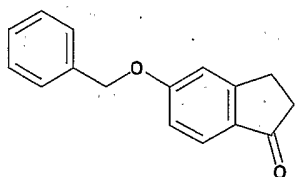
5 参考例 7 (6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチル



実施例 1 の過程で得られた (6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2E)-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)酢酸エチルの混合物 (3.34 g, 14.4 mmol) をエタノール (70 mL) に溶解させ、10% パラジウム-炭素 (50% 含水量、0.2 g) を加えて、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 18 時間攪拌した。触媒を濾別し、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 (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (1.95 g, 収率 58%) を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  235 ( $\text{MH}^+$ ).

15 参考例 8 5-ベンジルオキシ-1-インダノン



[工程 1] 5-メトキシ-1-インダノン (10.3 g, 63.5 mmol) のトルエン (150 mL) 懸濁液を氷冷し、塩化アルミニウム (16.9 g, 127 mmol) を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で 4 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後氷水に注ぎ、有機物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 5-ヒドロキシ-1-インダノン

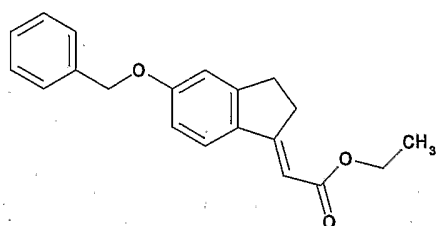
20 黄色結晶として得た。

[工程 2] 本品をアセトン (120 mL) に懸濁させ、ベンジルブロミド (10.9 g、

64.0 mmol) および 炭酸カリウム (12.3 g、88.9 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物 (14.2 g、94%) を淡黄色結晶として得た (酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 239 (MH<sup>+</sup>)。

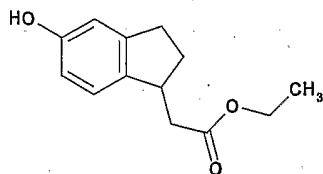
参考例 9 (2E)-[5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]酢酸エチル



10 氷冷したホスホノ酢酸トリエチル (4.75 g、21.2 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、0.848 g、21.2 mmol) を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で 50 °C まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、5-ベンジルオキシ-1-インダノン (3.36 g、14.1 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液を滴下して 4 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、1 M 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (2.11 g、収率 49%) を淡黄色プリズム晶として得た。

MS m/z 309 (MH<sup>+</sup>)。

20 参考例 10 (5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチル

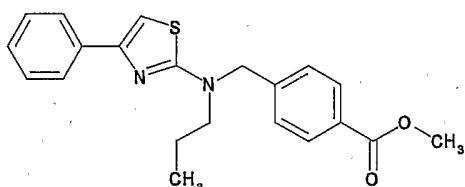


(2E)-[5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]酢酸エチル (2.10 g、6.81 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭

素 (50% 含水品、0.5 g) を加え、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 24 時間攪拌した。触媒を濾別し、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 (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (1.45 g、収率 97%) を無色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28 (3 H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.69-1.81 (1H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.71 (1H, dd,  $J=15.3, 5.8\text{Hz}$ ), 2.77-2.94 (2H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )。

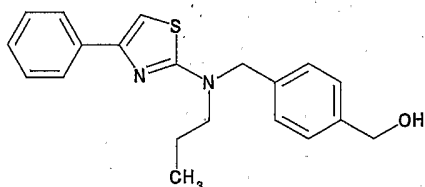
参考例 1 1 4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ]メチル]安息香酸メチル



参考例 3 8 と同様にして、4-フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミンおよび 4-(ブロモメチル)安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 75%。

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 1.64-1.74 (2H, m), 3.40 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.23-7.42 (5H, m), 7.82-7.85 (2H, m), 7.99-8.01 (2H, m)。

参考例 1 2 (4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ]メチル]フェニル)メタノール

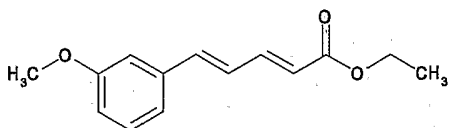


参考例 4 1 と同様にして、4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収

率 67%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.62(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.64-1.74(2H, m), 3.40(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.69(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.79(2H, s), 6.70(1H, s), 7.24-7.39(7H, m), 7.84-7.87(2H, m)。

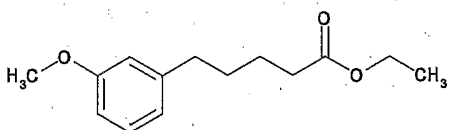
5 参考例 1 3 (2E, 4E)-5-(3-メトキシフェニル)ペンタ-2, 4-ジエン酸エチル



氷冷した 4-ホスホノクロトン酸トリエチル (24.0 g、95.9 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、3.84 g、96.0 mmol) を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で 30 分間攪拌した。反応液に 3-メ  
10 トキシベンズアルデヒド (12.3 g、90.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下して室温で 2 時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を加えてさらに 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 M 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (10%~30% 酢酸エチル/ヘキサ  
15 ン) で精製し、表題化合物 (7.70 g、収率 37%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  233 ( $\text{MH}^+$ )。

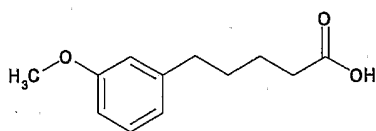
参考例 1 4 5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル



参考例 1 0 と同様にして、(2E, 4E)-5-(3-メトキシフェニル)ペンタ-2, 4-ジエ  
20 ン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 77%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.60-1.72(4H, m), 2.32(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.61(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 4.12(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.72-6.78(3H, m), 7.16-7.22(1H, m)。

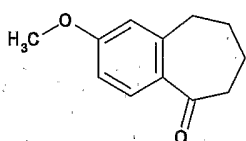
参考例 1 5 5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸



5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル (6.01 g、25.4 mmol) のエタノール (50 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (5.28 g、収率 99%) を赤茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66-1.70 (4H, m), 2.36-2.41 (2H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.72-6.78 (3H, m), 7.17-7.22 (1H, m)。

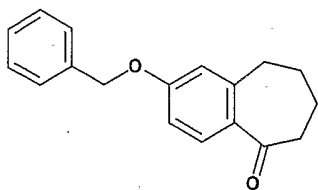
10 参考例 16 2-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オン



酸化リン(V) (10 g) とメタンスルホン酸 (70 mL) の混合物を 100 °C で 1 時間攪拌し、得られた溶液と 5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸 (5.28 g、25.4 mmol) を混合して 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.02 g、83%) を赤茶色油状物として得た。

20 MS m/z 191 ( $\text{MH}^+$ )。

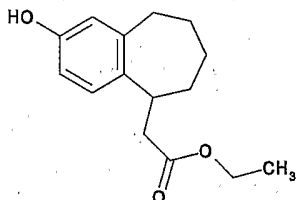
参考例 17 2-(ベンジルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オン



参考例 8 と同様にして、2-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オンから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 91% (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

5 MS m/z 267 (MH<sup>+</sup>)。

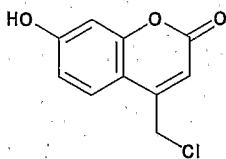
参考例 18 (2-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル)酢酸エチル



参考例 9 および参考例 10 と同様にして、2-(ベンジルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 89%。

10 MS m/z 249 (MH<sup>+</sup>)。

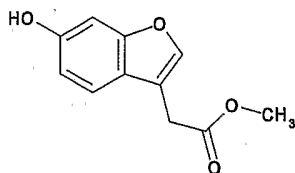
参考例 19 4-(クロロメチル)-7-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-オン



15 氷冷下、4-クロロアセト酢酸エチル (14.0 g、85.0 mmol) を濃硫酸 (30 mL) に溶解し、レゾルシノール (8.81 g、80.0 mmol) を少しずつ加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた固体を濾取し、水で洗浄後、風乾して表題化合物 (14.1 g、84%) を得た。

MS m/z 211 (MH<sup>+</sup>)。

20 参考例 20 (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

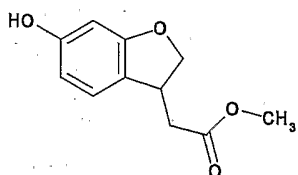


[工程 1] 4-(クロロメチル)-7-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-オン (10.9 g、51.8 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) の混合液を 2 時間加熱還流した。反応液を放冷し、濃硫酸で酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (8.27 g、83%) を茶色結晶として得た。

[工程 2] 本品 (9.85 g、51.3 mmol) をメタノール (45 mL) に懸濁させ、濃硫酸 (5 mL) を加えて 4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (7.38 g、収率 70%) を淡黄色プリズム晶として得た。

MS m/z 207 (MH<sup>+</sup>)。

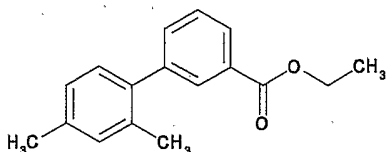
参考例 2 1 (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (11.4 g、55.3 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、2 g) を加え、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 18 時間攪拌した。触媒を濾別し、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 (20%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (8.74 g、収率 76%) を無色プリズム晶として得た。

MS m/z 209 (MH<sup>+</sup>)。

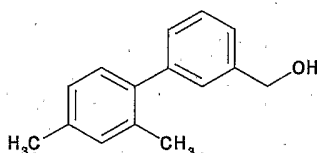
## 参考例 2 2',4'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル



(2,4-ジメチルフェニル)ボロン酸 (3.0 g, 20.0 mmol)、3-ブromo安息香酸エチル (4.3 g, 18.8 mmol)、炭酸セシウム (9.8 g, 30.0 mmol) をエタノール (20 mL) およびトルエン (80 mL) の混合溶液に加え、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.30 g, 0.26 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70 °C で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10) に付し、表題化合物 (5.0 g、収率 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.23(3H, s), 2.37(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.02-7.54(5H, m), 8.00-8.05(2H, m)。

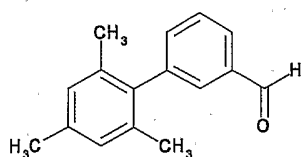
## 参考例 2 3 (2',4'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール



2',4'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル (5.0 g, 19.7 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.91 g, 24.0 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (8.0 g, 24.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を無色油状物として得た。収率 96%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.24(3H, s), 2.36(3H, s), 4.73(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.45(7H, m)。

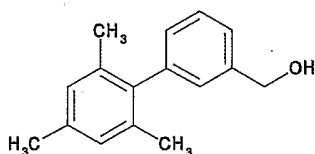
## 参考例 2 4 2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



参考例 2 2 と同様にして、3-ブロモベンズアルデヒドおよび (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 76%。

MS m/z 225 (MH<sup>+</sup>)。

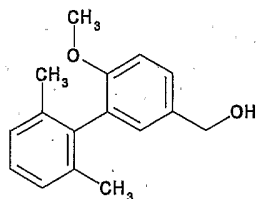
5 参考例 2 5 (2', 4', 6' -トリメチルビフェニル-3-イル)メタノール



2', 4', 6' -トリメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (2.36 g, 10.5 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.40 g, 10.6 mmol) を加えた。氷冷下で 3 時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:2) に付し、表題化合物 (1.66 g、収率 70%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00 (6H, s), 2.33 (3H, s), 4.73 (2H, d, J=6.2Hz), 6.94 (2H, s), 7.00-7.42 (4H, m)。

15 参考例 2 6 (2', 6'-ジメチル-6-メトキシビフェニル-3-イル)メタノール

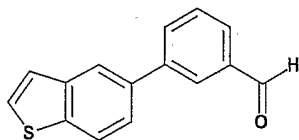


参考例 2 2 及び参考例 2 5 と同様にして、1-ブロモ-2,6-ジメチルベンゼンおよび (2-メトキシ-5-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 76%。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.01 (6H, s), 3.74 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=5.2Hz),

6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.03 (1H, d, J=2.2Hz), 7.06-7.24 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz)。

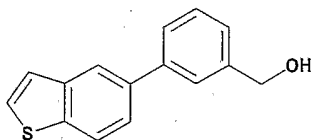
参考例 27 3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンズアルデヒド



5 参考例 22 と同様にして、5-ブロモ-1-ベンゾチオフェンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 70%。

MS m/z 239 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 28 [3-(1-ベンゾチエン-5-イル)フェニル]メタノール

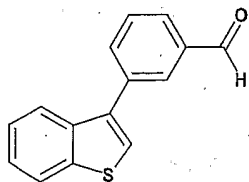


10 3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンズアルデヒド (3.9 g, 16.4 mmol) をエタノール (80 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.62 g, 16.4 mmol) を加えた。氷冷下で 3 時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた

15 油状物を酢酸エチルーヘキサンから結晶化し、表題化合物 (3.9 g、収率 99%) を無色プリズム晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.73 (1H, t, J=6.0Hz), 4.79 (2H, d, J=6.0Hz), 7.35-7.63 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.8Hz)。

参考例 29 3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンズアルデヒド



20

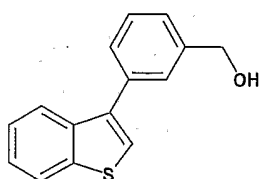
(3-ホルミルフェニル) ボロン酸 (1.7 g, 11.3 mmol)、3-ブロモ-1-ベンゾチオフェン (2.0 g, 9.39 mmol)、炭酸セシウム (4.6 g, 14.1 mmol) をエタノー

ル (10 mL) およびトルエン (50 mL) の混合溶液に加え、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.20 g、0.17 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70 °C で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカ

5 ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5) に付し、表題化合物 (2.1 g、収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 239 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 3 0 [3-(1-ベンゾチエン-3-イル)フェニル]メタノール

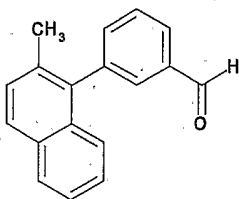


10 3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンズアルデヒド (2.1 g、8.81 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.37 g、9.75 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (3.0 g、5.74 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を

15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:3) に付し、表題化合物 (2.0 g、収率 95%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72(1H, t, J=5.8Hz), 4.80(2H, d, J=5.8Hz), 7.35-7.64(7H, m), 7.88-7.98(2H, m)。

参考例 3 1 3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド

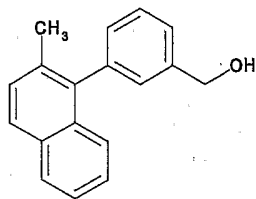


20

参考例 5 と同様にして、1-ブロモ-2-メチルナフタレンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 65%。

MS m/z 247 (MH<sup>+</sup>)。

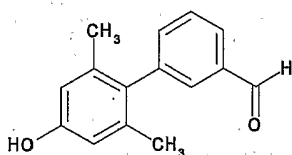
## 参考例 3 2 [3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノール



3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド (2.39 g、9.70 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混液に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.189 g、5.00 mmol) を加えた後、同温で 3 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (1.96 g、収率 81%) を無色粘稠性油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.03(6H, s), 4.74(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.07-7.19(5H, m), 7.35(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.43(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )。

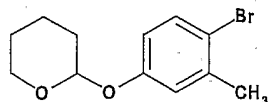
## 参考例 3 3 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバルデヒド



参考例 5 と同様にして、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノールおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率 83%。

MS  $m/z$  227 ( $\text{MH}^+$ )。

## 参考例 3 4 2-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン

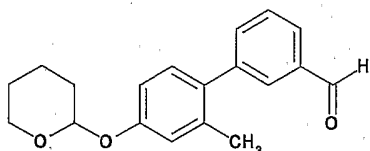


4-ブロモ-3-メチルフェノール (4.72 g、25.2 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.18 g、37.8 mmol) および  $p$ -トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.628 g、2.50 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を、室温で 24 時間

攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (7.11 g、未反応の 3,4-ジヒドロ-2H-ピランを含む) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.58-2.06 (6H, m), 2.35 (3H, s), 3.56-3.63 (1H, m),  
5 3.83-3.91 (1H, m), 5.37 (1H, t,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J=8.8, 3.0\text{Hz}$ ),  
6.95 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )。

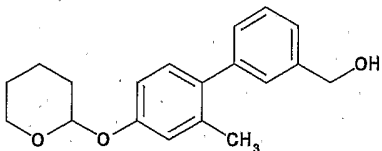
参考例 35 2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド



10 参考例 5 と同様にして、2-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 82% (2 工程)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53-1.77 (3H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 1.98-2.09 (1H, m),  
15 2.25 (3H, s), 3.61-3.68 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 5.48 (1H, t,  $J=3.2\text{Hz}$ ),  
6.95-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.53-7.60 (2H, m),  
7.82-7.86 (2H, m), 10.06 (1H, s)。

参考例 36 [2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-イル]メタノール

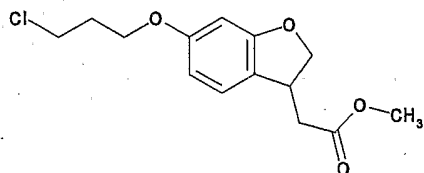


20 参考例 6 と同様にして、2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 89%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59-1.76 (4H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 1.97-2.11 (1H, m),  
2.25 (3H, s), 3.60-3.67 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.73 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ),

5.46 (1H, t, J=3.1Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.1Hz), 7.22-7.41 (4H, m)。

参考例 37 [6-(3-クロロプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル



5

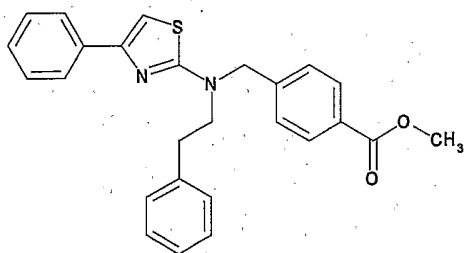
(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (2.71 g、13.0 mmol) および 1-ブロモ-3-クロロプロパン (2.46 g、15.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.98 g、14.3 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.95 g、収率 80%) を無色油状物として得た。

10

MS m/z 285 (MH<sup>+</sup>)。

15

参考例 38 4-[[ (2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル]安息香酸メチル



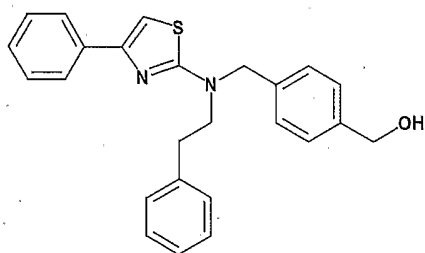
20

4-フェニル-N-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール-2-アミン (4.63 g、16.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、990 mg、24.8 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (4.54 g、19.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、

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で精製し、表題化合物 (3.39 g、収率 48%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.00 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.18-7.41 (10H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 7.98-8.00 (2H, m)。

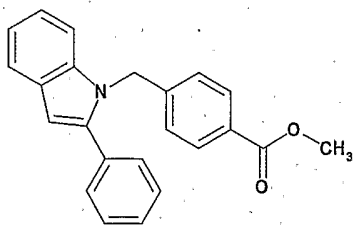
参考例 39 (4-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}フェニル)メタノール



参考例 41 と同様にして、4-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 81%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.99 (2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 4.65-4.69 (4H, m), 6.74 (1H, s), 7.19-7.41 (12H, m), 7.87-7.90 (2H, m)。

参考例 40 4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル

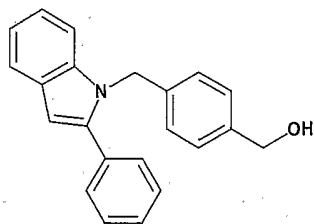


2-フェニルインドール (4.2 g、21.7 mmol) および水素化ナトリウム (60%、油性、0.96 g、24 mmol) のテトラヒドロフラン (90 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を氷冷下 20 分間攪拌した。反応液に 4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (5.0 g、21.8 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:10~1:5~1:2）に付し、表題化合物（2.8 g、収率 38%）を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 242 (MH<sup>+</sup>)。

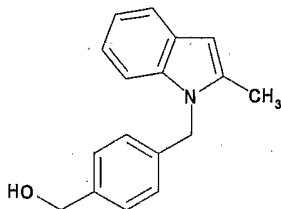
参考例 4 1 {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル（2.8 g、8.20 mmol）を無水テトラヒドロフラン（100 mL）に溶解し、氷冷した。この溶液に 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（13.5 mL、20.3 mmol）を滴下した。この溶液を氷冷下で 4 時間攪拌した後、反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:4~1:2）に付し、表題化合物（2.25 g、収率 88%）を無色油状物として得た。

15 MS m/z 314 (MH<sup>+</sup>)。

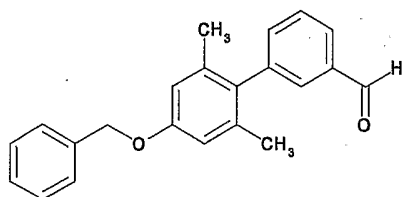
参考例 4 2 {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



参考例 4 0 および参考例 4 1 と同様にして、2-メチルインドールおよび 4-(ブロモメチル)安息香酸メチルから表題化合物を淡黄色結晶（収率 14%）として得た。

MS m/z 252 (MH<sup>+</sup>)。

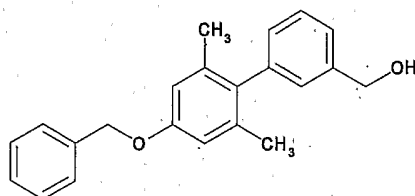
参考例 4 3 4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバルデヒド



4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバルデヒド (2.26 g、  
 5 10.0 mmol) およびベンジルブロミド (3.42 g、20.0 mmol) の N,N-ジメチル  
 ホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.76 g、20.0 mmol) を加え、  
 70 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~10% 酢酸エチル/ヘキサン)  
 10 で精製し、表題化合物 (2.90 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

MS m/z 317 (MH<sup>+</sup>)。

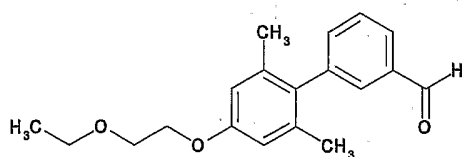
参考例 4 4 [4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノ  
 ール



15 参考例 6 と同様にして、4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチル-3-ビフェニル  
 カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 95%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.65(1H, t, J=5.9Hz), 2.01(6H, s), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 6.75(2H, s), 7.07(1H, d, J=7.3Hz), 7.13(1H, s), 7.30-7.48(7H, m)。

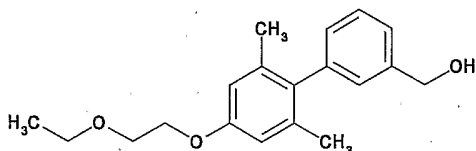
20 参考例 4 5 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバル  
 デヒド



4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバルデヒド (8.52 g、37.7 mmol) および 2-クロロエチル エチル エーテル (6.15 g、56.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に炭酸カリウム (6.25 g、45.2 mmol) およびヨウ化カリウム (1.25 g、7.54 mmol) を加え、80 °C で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (5%~25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (10.0 g、収率 89%) を無色油状物として得た。

MS m/z 299 (MH<sup>+</sup>)。

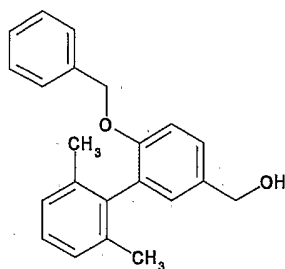
参考例 4 6 [4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノール



4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバルデヒド (2.39 g、9.70 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混液に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.227 g、6.00 mmol) を加えた後、同温で 3 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (20%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (3.55 g、収率 98%) を無色結晶として得た。

MS m/z 301 (MH<sup>+</sup>)。

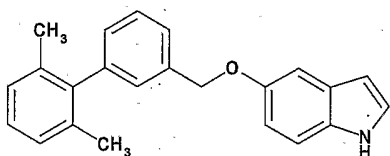
参考例 4 7 (6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール



参考例 2 2 および参考例 2 3 と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-ブromo安息香酸メチルおよび (2,6-ジメチルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 37%。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.56(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.04(6H, s), 4.65(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.03(2H, s), 6.96-7.44(11H, m)。

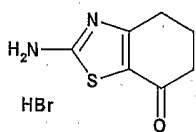
参考例 4 8 5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール



- (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール (1.0 g、4.71 mmol)、5-ヒ  
10 ドロキシインドール (0.63 g、4.73 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.5 mL、6.02 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.6 g、6.34 mmol) を少量ずつ加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (30 mL) を加え、析出した不溶物を濾別して、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  
15 (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5) で精製して、表題化合物 (0.95 g、収率 62%) を淡茶色油状物として得た。

MS  $m/z$  328 ( $\text{MH}^+$ )。

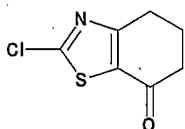
参考例 4 9 2-アミノ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン 臭化水素酸塩



2-クロロ-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン (4.4 g、30 mmol)、チオ尿素 (2.66 g、35 mmol)、およびエタノール (15 mL) の混合物を 1 時間加熱環流した。反応混合物をジイソプロピルエーテル (50 mL) で希釈し、析出した固体を濾取、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、風乾して、表題化合物  
5 (3.90 g、収率 52%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.0-2.2 (2H, m), 2.44 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 9.38 (3H, br s)。

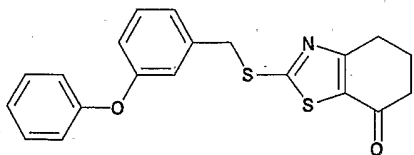
参考例 50 2-クロロ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン



10 2-アミノ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン 臭化水素酸塩 (3.75 g、15 mmol)、無水塩化第二銅 (2.01 g、15 mmol)、トリエチルアミン (1.5 g、15 mmol)、およびアセトニトリル (50 mL) の混合物に氷冷下、亜硝酸  $t$ -ブチル (1.70 g、16.5 mmol) を滴下し、氷冷下 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、  
15 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane=1:19~1:1) で精製して、表題化合物 (2.3 g、収率 82%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.15-2.30 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ )。

20 参考例 51 2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

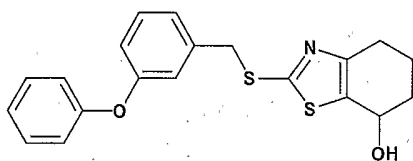


3-フェノキシベンジルクロリド (2.84 g、13.0 mmol)、チオ尿素 (1.22 g、16 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を 1 時間加熱環流した。反応混合物

に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、さらに 1 時間加熱環流した。反応混合物を冷却して、2-クロロ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン (1.55 g, 7.99 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane=1:19~1:1) で精製して、表題化合物 (2.67 g、収率 91%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.12-2.23(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.96(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.44(2H, s), 6.90-6.96(1H, m), 6.97-7.04(2H, m), 7.04-7.17(3H, m), 7.27-7.39(3H, m)。

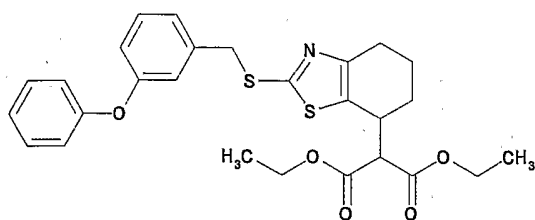
参考例 5 2 2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-オール



2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン (2.50 g, 6.80 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (280 mg) を少量ずつ加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (1.5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮して、表題化合物 (2.20 g、収率 87%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-2.11(5H, m), 2.59-2.85(2H, m), 4.35(2H, s), 4.85-4.92(1H, m), 6.87-6.93(1H, m), 6.96-7.04(3H, m), 7.07-7.15(2H, m), 7.23-7.37(3H, m)。

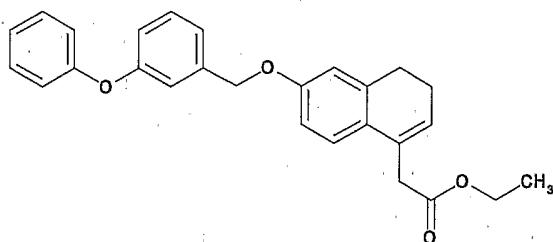
参考例 5 3 {2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル}マロン酸ジエチル



2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-オール (2.00 g、5.41 mmol)、塩化チオニル (0.723 mL)、およびトルエン (10 mL) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、マロン酸ジエチル (1.60 g、10 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、400 mg)、およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に室温で加え、同温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (AcOEt:hexane=1:19~2:1) で精製して、表題化合物 (2.73 g、定量的) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.19-1.33(6H, m), 1.69-1.95(4H, m), 2.73(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.52(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.63-3.75(1H, m), 4.06-4.27(4H, m), 4.31(2H, s), 6.85-7.15(6H, m), 7.21-7.37(3H, m)。

15 実施例 1 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル



[工程 1] 氷冷したホスホノ酢酸トリエチル (20.2 g、90.0 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、3.60 g、90.0 mmol) を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で 50 °C まで昇温して 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、6-メトキシ-1-テトラロン (10.6 g、60.0 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液を滴下して 10 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、水を加えて

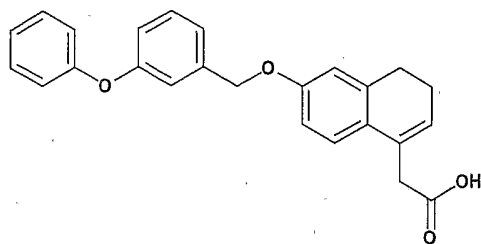
酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%～50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2E)-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)酢酸エチルの混合物（11.0 g）を淡黄色油状物として得た。

[工程2] 本品をジクロロメタン（300 mL）に溶解し、窒素雰囲気下 -78 °C で 1 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン（135 mL、135 mmol）溶液を滴下後、同温で 4 時間、室温まで昇温してさらに 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、室温で 12 時間攪拌した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（15%～50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2E)-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)酢酸エチルの混合物（5.5 g）を淡茶色油状物として得た。

[工程3] 本品をトルエン（25 mL）に溶解し、3-フェノキシベンジルアルコール（2.40 g、12.0 mmol）およびトリブチルホスフィン（2.99 mL、12.0 mmol）を加えて氷冷後、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（3.03 g、12.0 mmol）およびテトラヒドロフラン（150 mL）を加え、窒素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にトルエン／ヘキサン（2:1）混合溶液を加えることにより生じる不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%～10% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、無色油状の表題化合物（2.33 g、収率 70%）を主生成物として得た。

MS m/z 415 (MH<sup>+</sup>)。

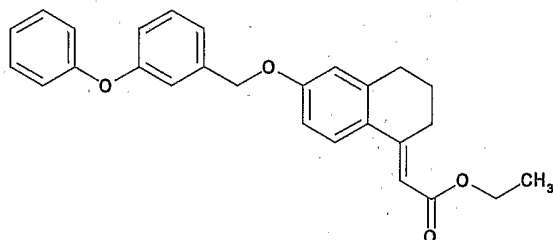
実施例2 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}酢酸



{6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル (0.622 g, 1.50 mmol) のエタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 1 5 時間さらに 70 °C で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.198 g、収率 34%) を無色針状晶として得た。

10 MS m/z 387 (MH<sup>+</sup>)。

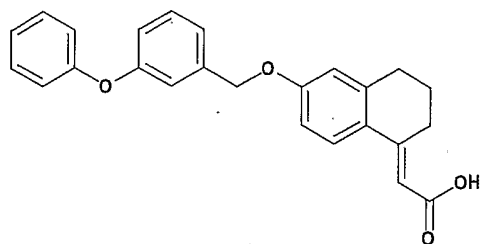
実施例 3 (2E)-[6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン]酢酸エチル



無色油状の表題化合物 (0.42 g、13%) を実施例 1 の副生成物として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 1.79-1.88(2H, m), 2.76(2H, t, J=6.1Hz), 3.15-3.20(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.2Hz), 5.04(2H, s), 6.23(1H, s), 6.71(1H, d, J=2.5Hz), 6.79(1H, dd, J=8.9, 2.5Hz), 6.96(1H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 7.01(2H, dd, J=8.6, 1.0Hz), 7.08-7.17(3H, m), 7.31-7.37(3H, m), 7.61(1H, d, J=8.9Hz)。

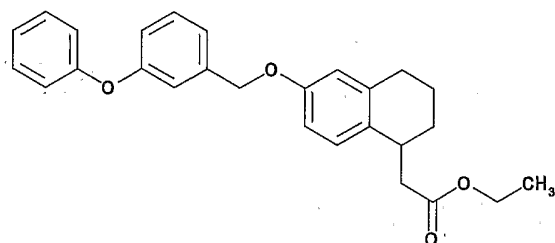
20 実施例 4 (2E)-[6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン]酢酸



実施例 2 と同様にして、(2E)-[6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン]酢酸エチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 41% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

5 MS m/z 387 (MH<sup>+</sup>)。

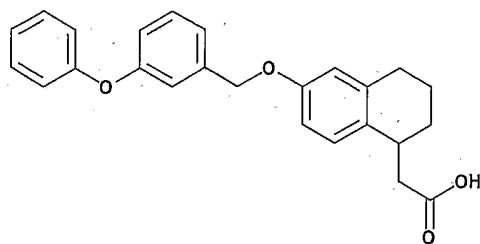
実施例 5 (6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸エチル



10 (6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸エチル (1.04 g、2.51 mmol) および 2,2'-ビピリジル (0.197 g、1.26 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (50%、含水晶、0.2 g) を加え、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 24 時間攪拌した。触媒を濾別し、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 (ヘキサン~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.481 g、収率 46%) を無色油状物として得た。

15 MS m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。

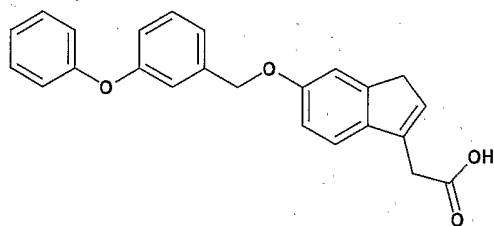
実施例 6 (6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸



(6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸エチル (0.481 g、1.15 mmol) のエタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和して、  
5 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.360 g、収率 81%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.68-2.00 (4H, m), 2.56 (1H, dd,  $J=15.5, 9.9\text{Hz}$ ), 2.65-2.81 (3H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ),  
10 6.76 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.92-6.96 (1H, m), 6.99-7.03 (2H, m), 7.08-7.17 (4H, m), 7.31-7.37 (3H, m)。

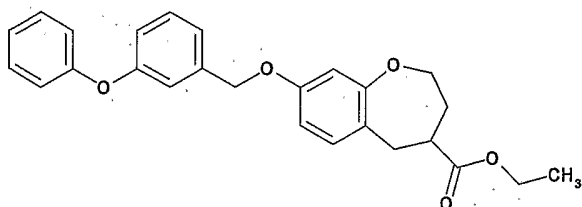
実施例 7 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1H-インデン-3-イル}酢酸



実施例 1 および実施例 2 と同様にして、5-メトキシ-1-インダノンおよび 3-  
15 フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を淡茶色粘稠性油状物として得た。  
収率 4%。

MS  $m/z$  373 ( $\text{MH}^+$ )。

実施例 8 8-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル



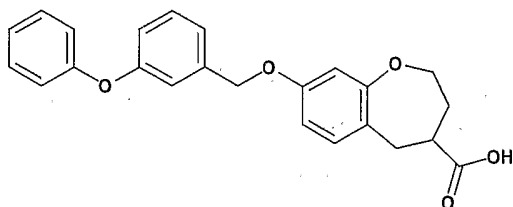
20

8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.189 g、0.800 mmol)、3-フェノキシベンジルアルコール (0.240 g、

- 1.20 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.299 mL、1.20 mmol) のトルエン (8 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.279 g、1.20 mmol) を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応液にヘキサン (4 mL) を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。
- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.20 g、収率 60%) を無色油状物として得た。

MS m/z 419 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 9 8-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸

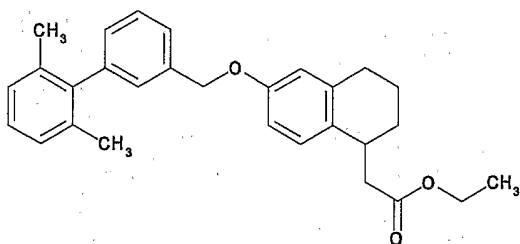


10

実施例 6 と同様にして、8-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 87%。

MS m/z 391 (MH<sup>+</sup>)。

- 15 実施例 10 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル

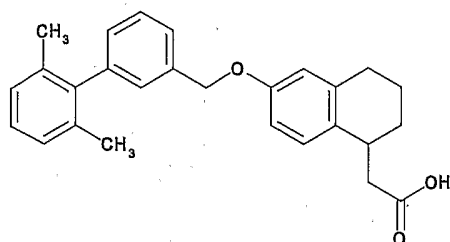


- 20 実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 23%。

MS m/z 429 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 11 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テ

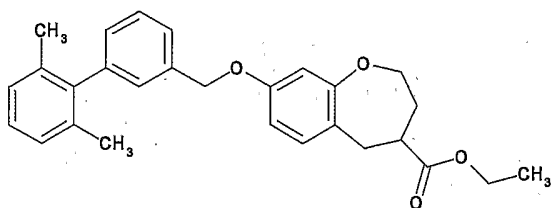
5 トラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸



6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロ  
 ナフタレン-1-イル}酢酸エチル (0.15 g、0.35 mmol) のエタノール (1 mL)  
 5 およびテトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液  
 (0.5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸  
 性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ  
 ネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、  
 表題化合物 (0.08 g、収率 57%) を無色プリズム晶として得た。

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.67-1.98 (4H, m), 2.01 (6H, s), 2.55 (1H, dd,  $J=15.5$ ,  
 9.9Hz), 2.70-2.77 (3H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.68 (1H, d,  
 $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, dd,  $J=8.5$ , 2.6Hz), 7.07-7.19 (6H, m), 7.37-7.46 (2H,  
 m)。

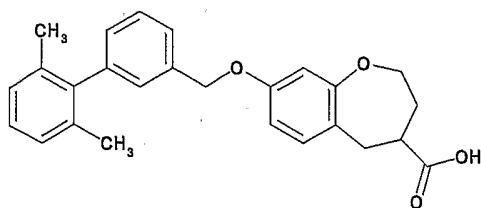
15 実施例 12 8-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テト  
 ラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル



実施例 8 と同様にして、8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキ  
 セピン-4-カルボン酸エチルおよび (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノ  
 ールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 33%。

20 MS  $m/z$  431 ( $\text{MH}^+$ )。

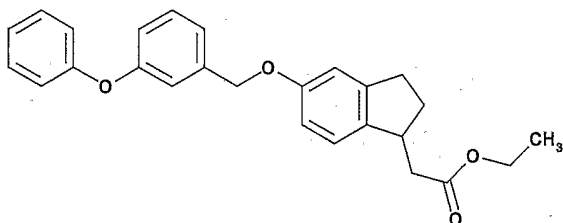
実施例 13 8-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テト  
 ラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸



実施例 6 と同様にして、8-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 87%。

5 MS m/z 403 (MH<sup>+</sup>)。

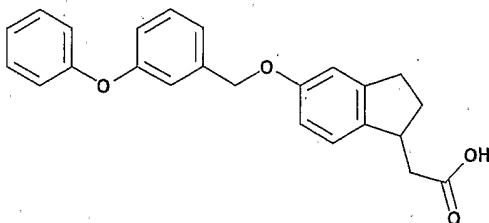
実施例 14 {5-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル



10 実施例 8 と同様にして、(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

MS m/z 403 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 15 {5-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸



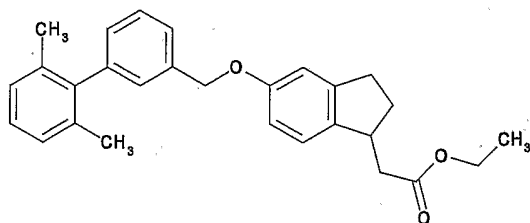
15

実施例 11 と同様にして、{5-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 79% (ヘキサノール酢酸エチルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72-1.84(1H, m), 2.37-2.52(2H, m), 2.76-2.97(3H,

m), 3.49-3.59(1H, m), 5.01(2H, s), 6.77(1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 6.83(1H, s), 6.94(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.99-7.04(2H, m), 7.08-7.17(4H, m), 7.31-7.37(3H, m)。

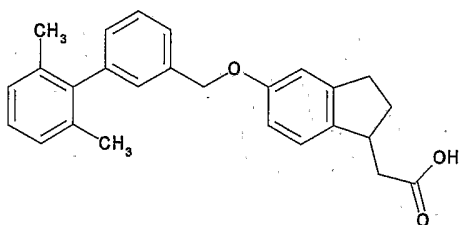
実施例 16 {5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル



実施例 8 と同様にして、(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルおよび (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 24%。

10 MS m/z 415 (MH<sup>+</sup>)。

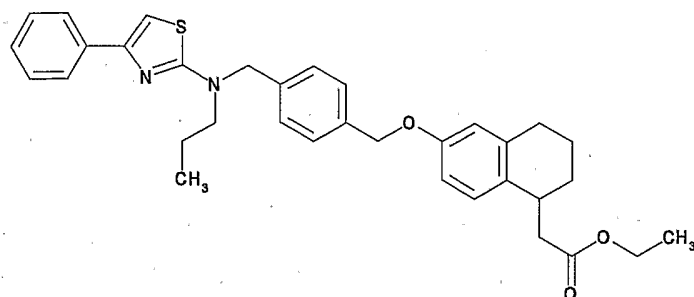
実施例 17 {5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸



実施例 11 と同様にして、{5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 53% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.71-1.83(1H, m), 2.01(6H, s), 2.36-2.51(2H, m), 2.76-2.96(3H, m), 3.49-3.58(1H, m), 5.09(2H, s), 6.79(1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 6.85(1H, s), 7.08-7.17(5H, m), 7.20(1H, s), 7.38-7.47(2H, m)。

20 実施例 18 {6-[[4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル

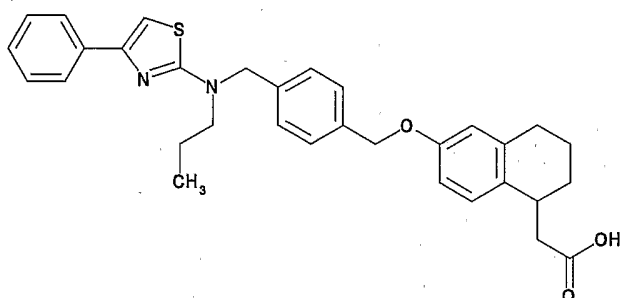


実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸エチルおよび (4-[[ (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ] メチル] フェニル) メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。

5 収率 64%。

MS m/z 555 (MH<sup>+</sup>)。

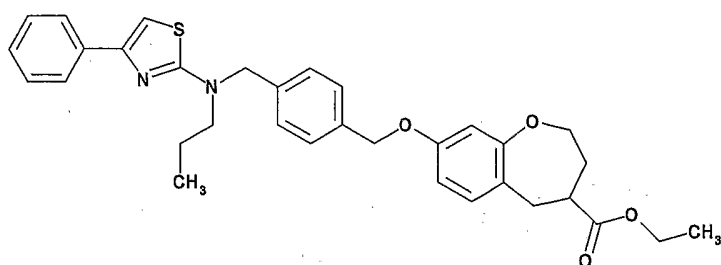
実施例 19 {6-[[ (4-[[ (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ] メチル] ベンジル) オキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} 酢酸



10 実施例 6 と同様にして、{6-[[ (4-[[ (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ] メチル] ベンジル) オキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} 酢酸エチルから表題化合物を淡黄色粘稠性油状物として得た。収率 99%。

MS m/z 527 (MH<sup>+</sup>)。

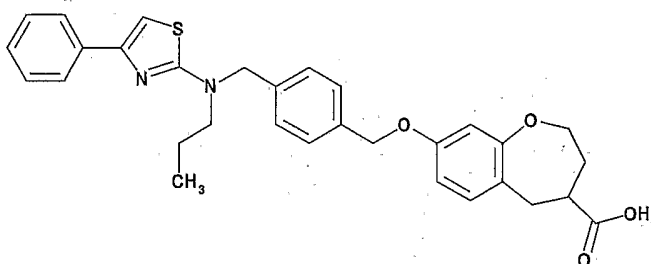
15 実施例 20 8-[[ (4-[[ (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ] メチル] ベンジル) オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル



実施例 8 と同様にして、8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキ  
セピン-4-カルボン酸エチルおよび (4-[[[4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イ  
5 状物として得た。収率 76%。

MS m/z 557 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 2 1 8-[[[4-[[[4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル] (プロピル) アミノ]  
メチル}ベンジル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カル  
ボン酸

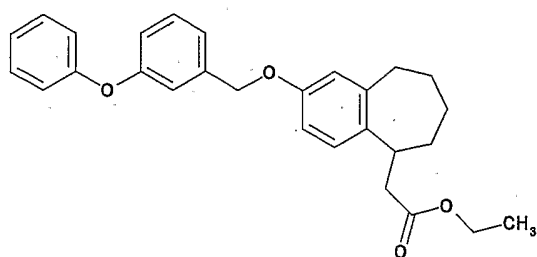


10

実施例 6 と同様にして、8-[[[4-[[[4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル] (プロ  
ピル) アミノ]メチル}ベンジル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセ  
ピン-4-カルボン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率  
72% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

15 MS m/z 529 (MH<sup>+</sup>)。

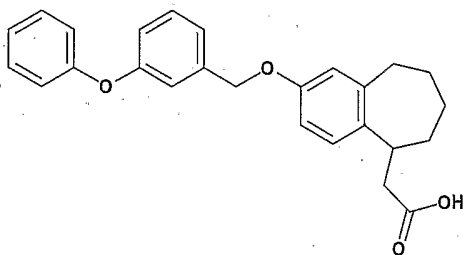
実施例 2 2 {2-[[[3-フェノキシベンジル]オキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-  
ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル]酢酸エチル



実施例 8 と同様にして、(2-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル)酢酸エチルおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 73%。

5 MS m/z 431 (MH<sup>+</sup>)。

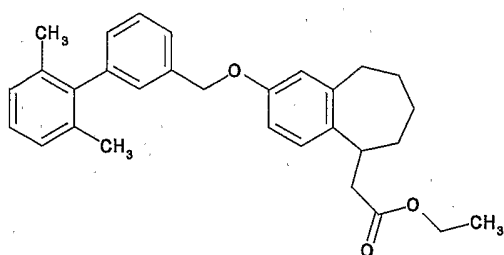
実施例 2 3 {2-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸



10 実施例 1 1 と同様にして、{2-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 67% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46-1.91 (6H, m), 2.68-2.89 (4H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 6.74 (1H, d, J=2.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 6.99-7.03 (3H, m), 7.08-7.17 (3H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

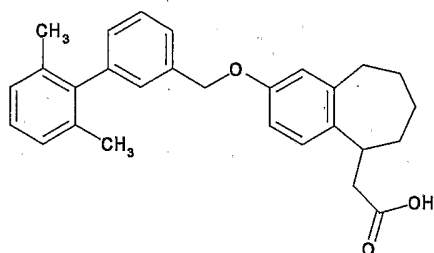
15 実施例 2 4 {2-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチル



実施例 8 と同様にして、(2-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル)酢酸エチルおよび (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

5 MS m/z 443 (MH<sup>+</sup>)。

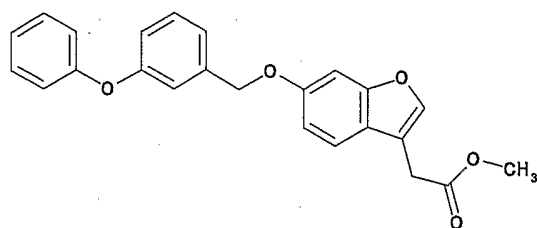
実施例 25 {2-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸



10 実施例 11 と同様にして、{2-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色結晶性粉末として得た。収率 60% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44-1.92(6H, m), 2.01(6H, s), 2.68-2.89(4H, m), 3.36-3.44(1H, m), 5.08(2H, s), 6.70-6.75(2H, m), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 15 7.06-7.19(5H, m), 7.37-7.46(2H, m)。

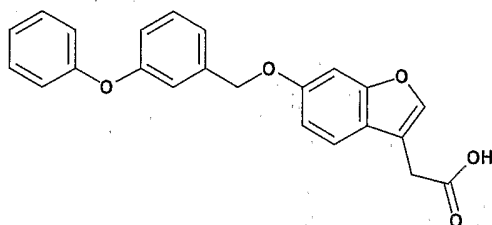
実施例 26 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル  
 および 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得  
 た。収率 91%。

5 MS m/z 389 (MH<sup>+</sup>)。

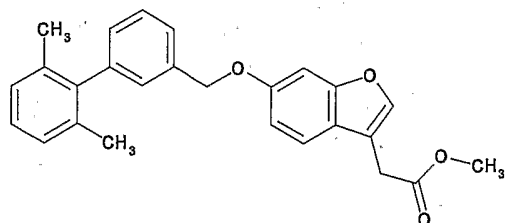
実施例 27 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢  
 酸



10 実施例 11 と同様にして、{6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフ  
 ラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 77%  
 (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 375 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 28 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラ  
 ン-3-イル}酢酸メチル

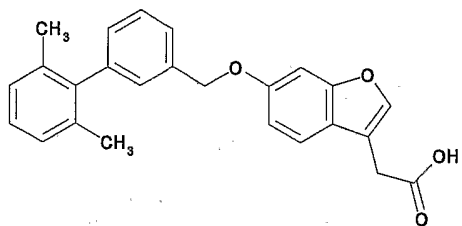


15

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル  
 および (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色  
 油状物として得た。収率 96%。

MS m/z 401 (MH<sup>+</sup>)。

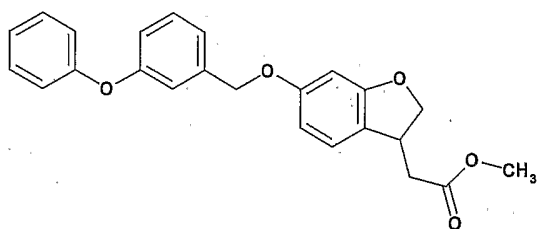
実施例 29 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



実施例 11と同様にして、{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 80% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 387 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 30 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

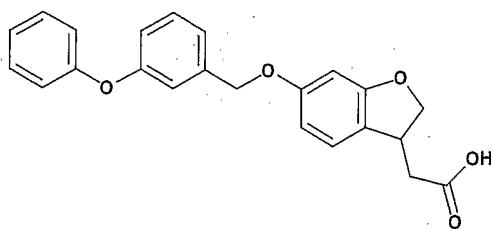


10

実施例 8と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 77%。

MS m/z 391 (MH<sup>+</sup>)。

15 実施例 31 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

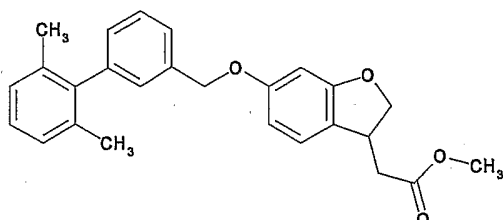


実施例 11と同様にして、{6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。

収率 78% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 377 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 3 2 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

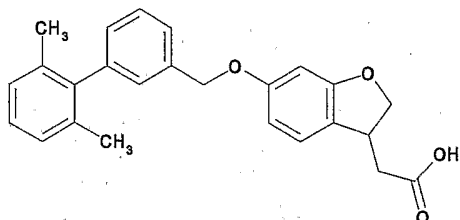


5

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 403 (MH<sup>+</sup>)。

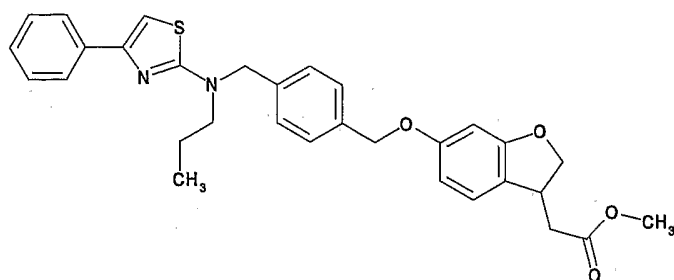
10 実施例 3 3 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



15 実施例 1 1 と同様にして、{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 73% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 389 (MH<sup>+</sup>)。

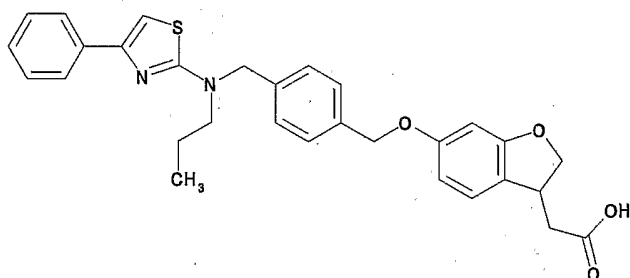
実施例 3 4 {6-[(4-[[4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



- 実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ]メチル]フェニル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 73%。

MS m/z 529 (MH<sup>+</sup>)。

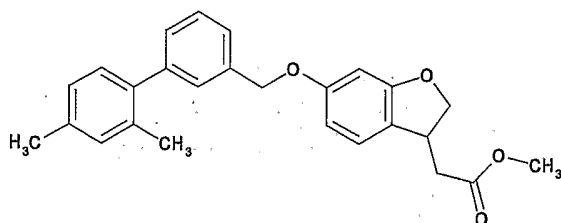
実施例 35 {6-[[ (4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



- 10 実施例 6 と同様にして、{6-[[ (4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を淡緑色結晶性粉末として得た。収率 65% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 515 (MH<sup>+</sup>)。

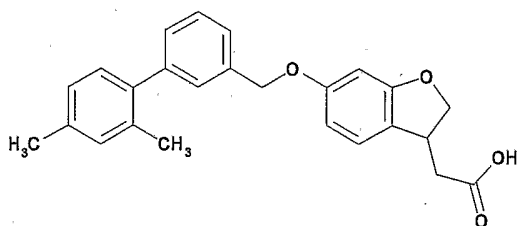
- 15 実施例 36 {6-[[ (2',4'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2',4'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%。

MS m/z 403 (MH<sup>+</sup>)。

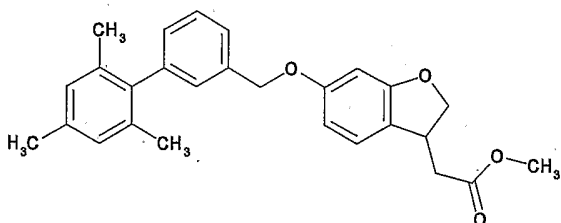
- 5 実施例 37 {6-[(2',4'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



- 10 実施例 11 と同様にして、(6-((2',4'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 92% (ヘキサノール酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 389 (MH<sup>+</sup>)。

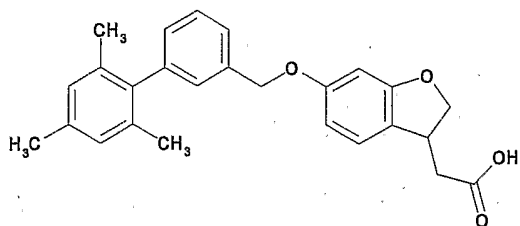
- 実施例 38 {6-[(2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



- 15 実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 78%。

MS m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。

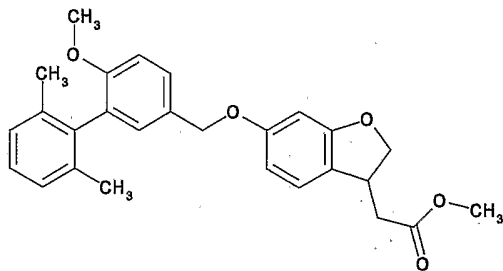
- 20 実施例 39 {6-[(2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



実施例 11 と同様にして、{6-[(2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 75% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

5 MS m/z 403 (MH<sup>+</sup>)。

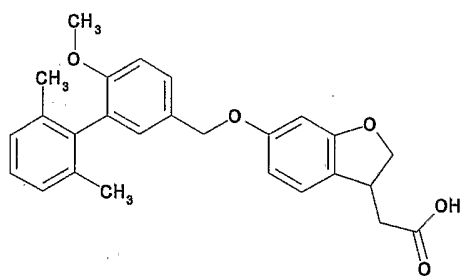
実施例 40 {6-[(6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



10 実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 73%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00 (6H, s), 2.55 (1H, dd, J=16.4, 9.2Hz), 2.74 (1H, dd, J=16.4, 5.4Hz), 3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 4.25 (1H, dd, J=9.2, 6.0Hz), 4.74 (1H, t, J=9.2Hz), 4.97 (2H, s), 6.45-6.49 (2H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 7.07-7.18 (4H, m), 7.39 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz)。

15 実施例 41 {6-[(6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

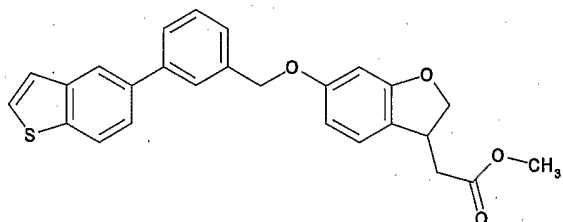


実施例 11 と同様にして、{6-[(6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 58% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.00 (6H, s), 2.61 (1H, dd,  $J=16.8, 9.2\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=16.8, 5.4\text{Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.77 - 3.85 (1H, m), 4.28 (1H, dd,  $J=9.2, 6.0\text{Hz}$ ), 4.75 (1H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 6.45-6.50 (2H, m), 6.97-7.19 (6H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=8.5, 2.3\text{Hz}$ )。

実施例 42 (6-((3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

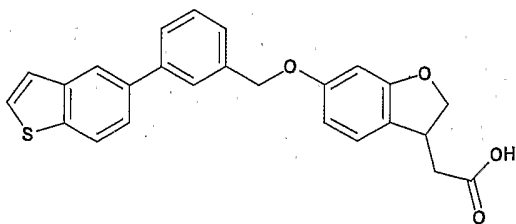
10



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [3-(1-ベンゾチエン-5-イル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 74%。

15 MS  $m/z$  431 ( $\text{MH}^+$ )。

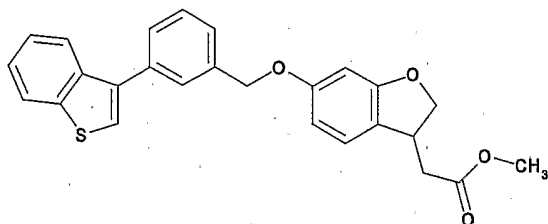
実施例 43 (6-[[3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



実施例 1 1 と同様にして、(6-[[3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 84% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。

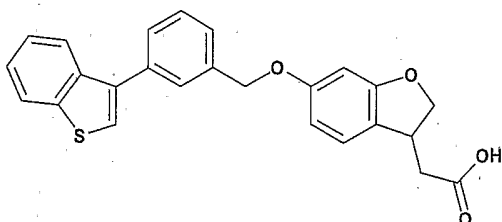
- 5 実施例 4 4 (6-[[3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [3-(1-ベンゾチエン-3-イル)フェニル]メタノールから表  
10 題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 431 (MH<sup>+</sup>)。

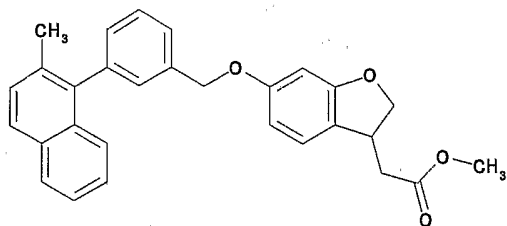
- 実施例 4 5 (6-[[3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



- 15 実施例 1 1 と同様にして、(6-[[3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 69% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。

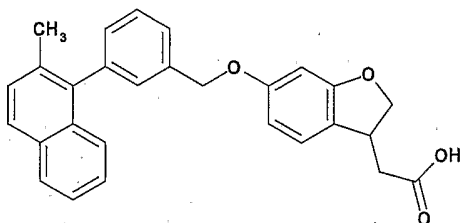
- 20 実施例 4 6 (6-[[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 91%。

5 MS m/z 439 (MH<sup>+</sup>)。

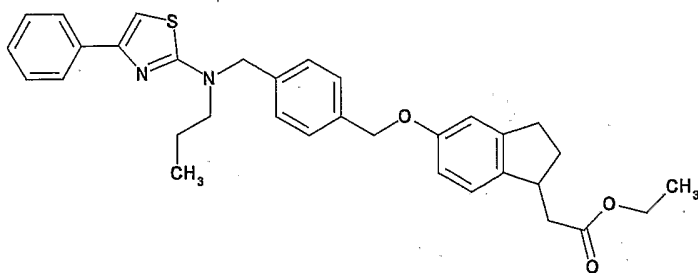
実施例 47 (6-[[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



(6-[[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフ  
 10 ラン-3-イル)酢酸メチル (0.801 g、1.90 mmol) のメタノール (6 mL) および  
 テトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)  
 を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、  
 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢  
 15 酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結  
 晶して、表題化合物 (0.444 g、収率 55%) を無色針状晶として得た。

MS m/z 425 (MH<sup>+</sup>)。

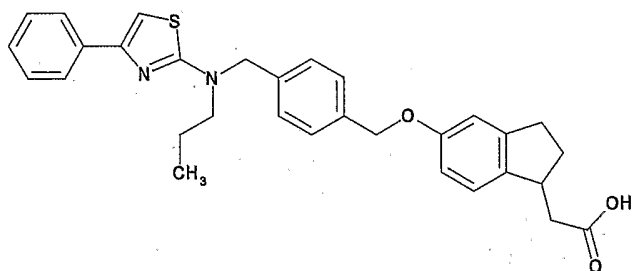
実施例 48 {5-[[4-[[4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル](プロピル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル



実施例 8 と同様にして、(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルおよび (4-[[4-(フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 70%。

MS m/z 541 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 49 {5-[(4-[[4-(フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸



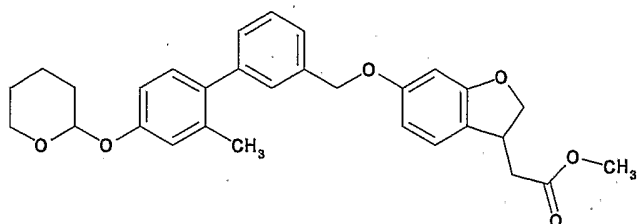
10 {5-[(4-[[4-(フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチル (0.684 g、1.17 mmol) のエタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。

15 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.393 g、収率 66%) を無色プリズム晶として得た。

MS m/z 513 (MH<sup>+</sup>)。

20 実施例 50 (6-[[2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフ

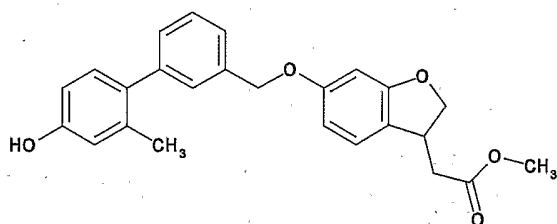
エニル-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 84%。

MS m/z 489 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 5 1 {6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



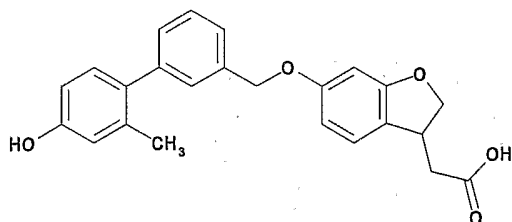
10

(6-[[2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (4.49 g、9.19 mmol) および p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.175 g、0.919 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を室温で 30 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (3.21 g、収率 86%) を無色粘稠性油状物として得た。

15

MS m/z 405 (MH<sup>+</sup>)。

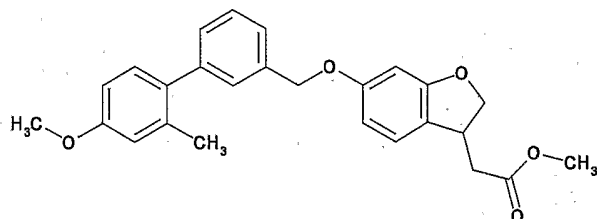
20 実施例 5 2 {6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



実施例 11 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 45% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

5 MS m/z 391 (MH<sup>+</sup>)。

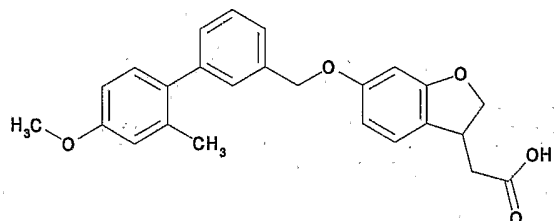
実施例 53 {6-[(4'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



10 実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよびメタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 97%。

MS m/z 419 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 54 {6-[(4'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

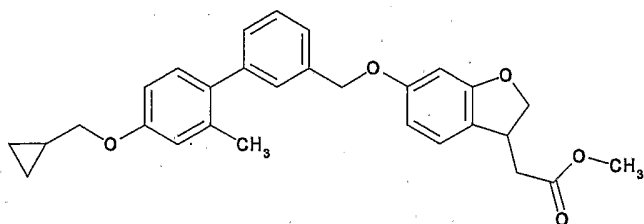


15

実施例 6 と同様にして、{6-[(4'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 82% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 405 (MH<sup>+</sup>)。

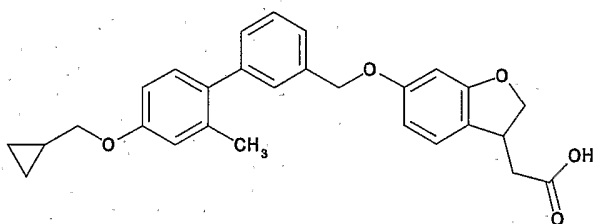
実施例 5 5 (6-[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



5 実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよびシクロプロピルメタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 81%。

MS m/z 459 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 5 6 (6-[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

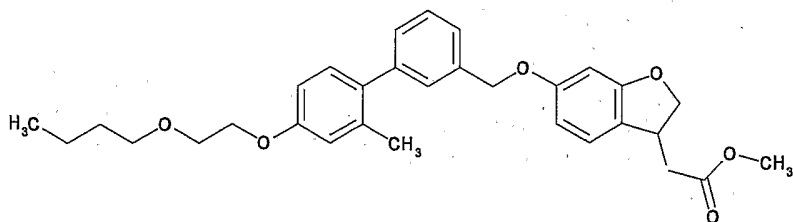


10

実施例 6 と同様にして、(6-[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 63% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

15 MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 5 7 (6-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

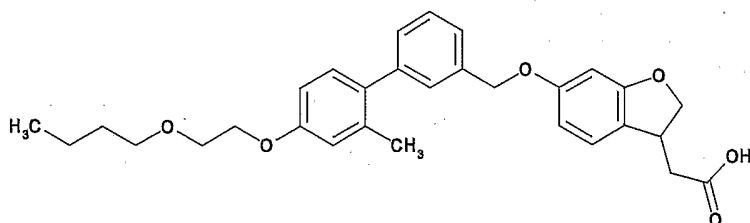


実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)

メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよび 2-ブトキシエタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 505 (MH<sup>+</sup>)。

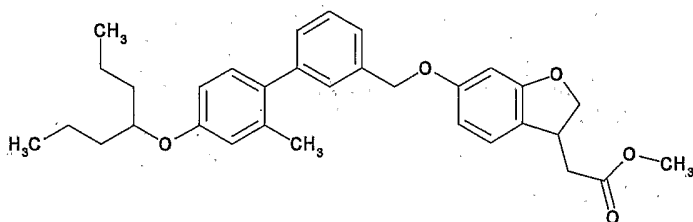
実施例 58 (6-{{[4'-(2-ブトキシエトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メ  
5 トキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



実施例 49 と同様にして、(6-{{[4'-(2-ブトキシエトキシ)-2'-メチルビフェ  
ニル-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから  
表題化合物を無色結晶として得た。収率 83% (ヘプタンから再結晶)。

10 MS m/z 491 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 59 (6-{{[2'-メチル-4'-(1-プロピルブトキシ)ビフェニル-3-イル]メ  
トキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-{{[4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)  
15 メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよび 4-ヘプタ  
ノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 63%。

MS m/z 503 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 60 (6-{{[2'-メチル-4'-(1-プロピルブトキシ)ビフェニル-3-イル]メ  
トキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

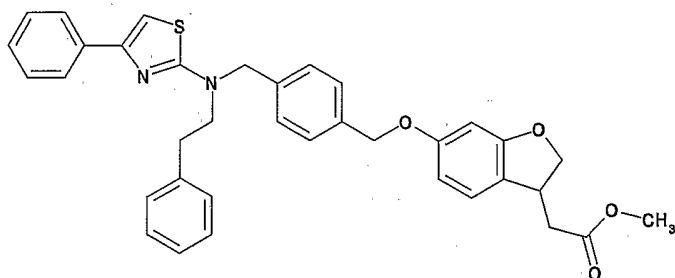


結晶)。

MS m/z 475 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 6 3 {6-[4-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢

5 酸メチル



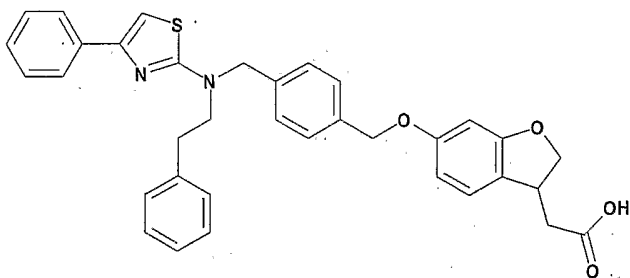
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (4-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-

10 て得た。収率 89%。

MS m/z 591 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 6 4 {6-[4-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢

酸



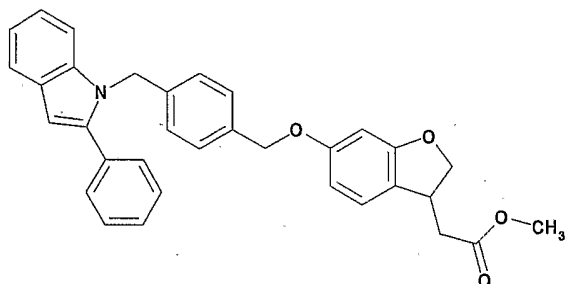
15

実施例 4 9 と同様にして、{6-[4-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を黄色粘稠性油状物として得た。収率

97%。

20 MS m/z 577 (MH<sup>+</sup>)。

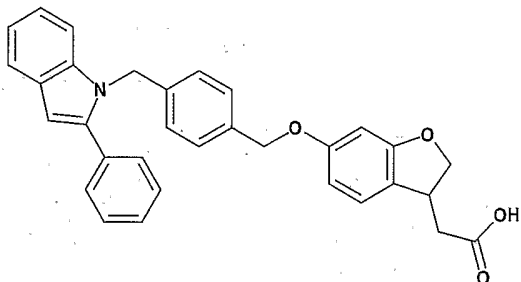
実施例 6 5 [6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 88%。

MS m/z 504 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 6 6 [6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

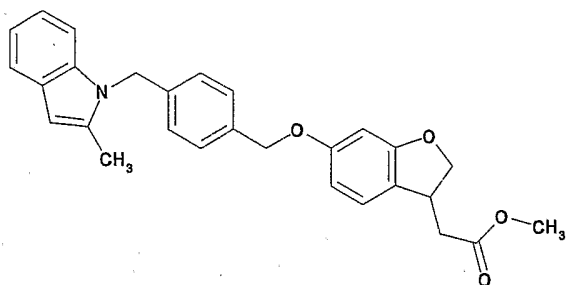


10

実施例 6 と同様にして、[6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を淡黄色プリズム晶として得た。収率 81% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

15 MS m/z 490 (MH<sup>+</sup>)。

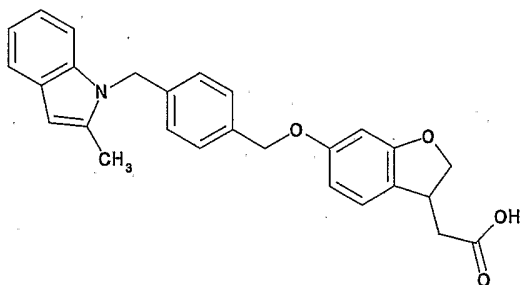
実施例 6 7 [6-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル



実施例 8 と同様に、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 95%。

5 MS m/z 442 (MH<sup>+</sup>)。

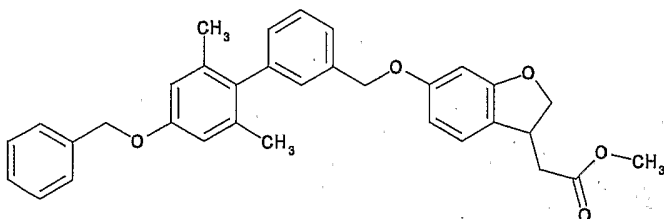
実施例 68 [6-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



10 実施例 6 と同様に、[6-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を淡赤色結晶性粉末として得た。収率 84% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 428 (MH<sup>+</sup>)。

15 実施例 69 (6-{{4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

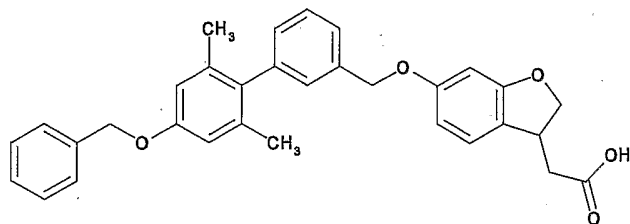


実施例 8 と同様に、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル

ル)酢酸メチルおよび [4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 93%。

MS m/z 509 (MH<sup>+</sup>)。

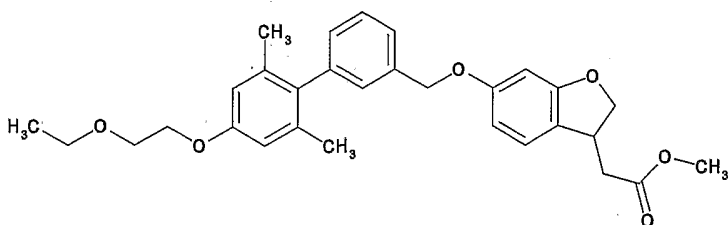
実施例 70 (6-[[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



実施例 6 と同様にして、(6-[[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 91% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 495 (MH<sup>+</sup>)。

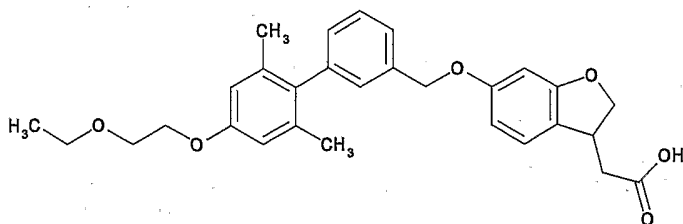
実施例 71 (6-[[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



15 実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 89%。

MS m/z 491 (MH<sup>+</sup>)。

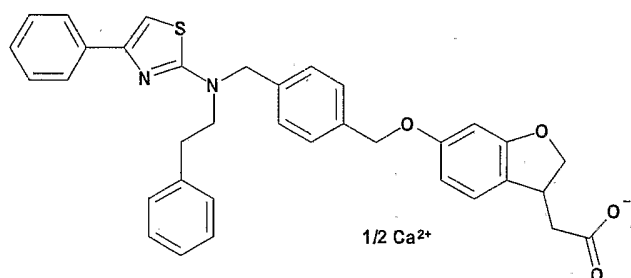
20 実施例 72 (6-[[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



実施例 49 と同様にして、(6-[[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 68% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 477 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 73 (6-[[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸カルシウム



10 (6-[[4-[[2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (0.541 g、0.938 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて、減圧濃縮した。得られた残渣に水 (50 mL) およびメタノール (20 mL) を加え、そこに塩化カルシウム (0.111 g、1.00 mmol) の水 (5 mL)

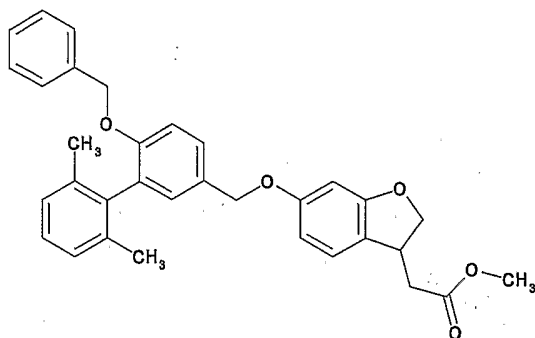
15 溶液を加えた。本混合液を減圧濃縮して析出した固体を濾取し、水で洗浄して、表題化合物 (0.454 g、収率 81%) を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.16(1H, dd, J=15.5, 9.3Hz), 2.43(1H, dd, J=15.5, 5.6Hz), 2.90-3.00(2H, m), 3.58-3.73(3H, m), 4.10-4.19(1H, m), 4.62-4.73(3H, m), 4.97(2H, s), 6.36-6.42(2H, m), 7.09(1H, d, J=8.7Hz),

20 7.17-7.42(13H, m), 7.87(1H, d, J=7.3Hz)。

実施例 74 (6-[[6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メ

トキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

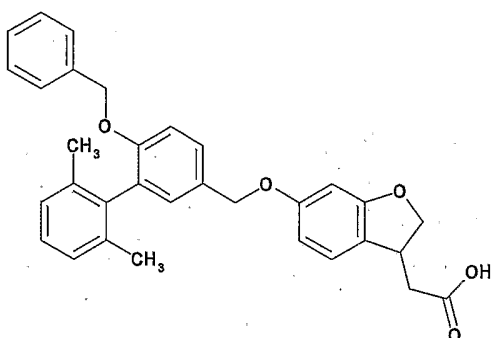


実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチル-3-ビフェニル]

5 メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 50%。

MS m/z 509 (MH<sup>+</sup>)。

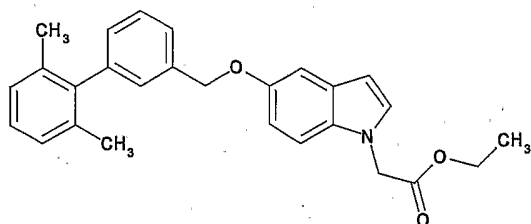
実施例 75 (6-[[6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



10 実施例 49 と同様にして、(6-[[6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 76% (ヘプタン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 495 (MH<sup>+</sup>)。

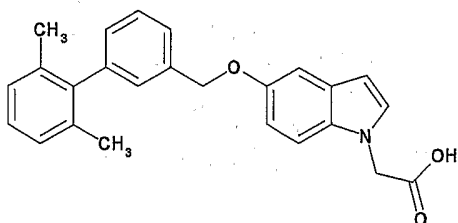
15 実施例 76 {5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル



5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール(0.95 g、  
2.90 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド  
(4 mL) の混合溶液に溶解させた。その溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%  
5 油性、0.12 g、3.0 mmol) を加え、同温度で 20 分間攪拌した。次いで、その  
溶液にブromo酢酸エチル (0.36 mL、3.25 mmol) を加え、室温まで昇温し、2  
日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、食塩水で  
順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、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 (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5) で精製して、表題化合  
10 物 (1.0 g、収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 414 (MH<sup>+</sup>)。

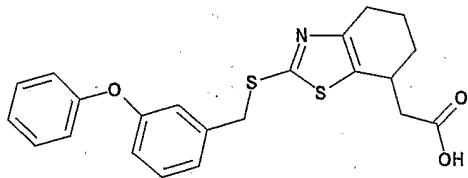
実施例 77 {5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-1-イル}酢酸



15 {5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-1-イル}  
酢酸エチル(0.27 g、0.65 mmol) のメタノール (10 mL) およびテトラヒドロ  
フラン (10 mL) 混合溶液に 85% 水酸化カリウム (0.13 g、1.97 mmol) の水溶  
液 (5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン  
酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、  
20 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2~2:1) で精製して、表題化合物 (0.19  
g、収率 76%) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS m/z 386 (MH<sup>+</sup>).

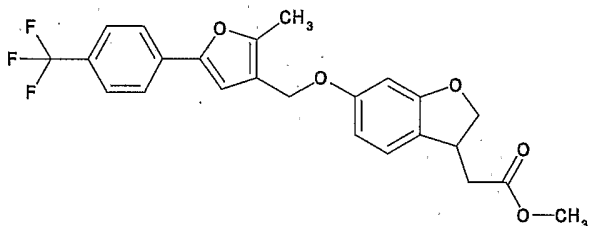
実施例 78 {2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸



5 {2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル}マロン酸ジエチル (1.21 g、2.36 mmol)、37% 塩酸 (10 mL)、酢酸 (10 mL) の混合物を 120 °C に加熱して 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (890  
10 mg、92%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.53-2.13(6H, m), 2.47-2.77(2H, m), 3.33-3.42(1H, m), 4.31(2H, s), 6.90(1H, dd, J=7.7, 2.1Hz), 6.96-7.02(3H, m), 7.06-7.14(2H, m), 7.21-7.37(3H, m)。

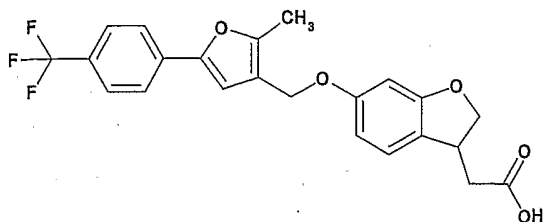
15 実施例 79 [6-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノールから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 84% (ヘキサ  
20 ン酢酸エチルから再結晶)。

融点 131-132 °C。

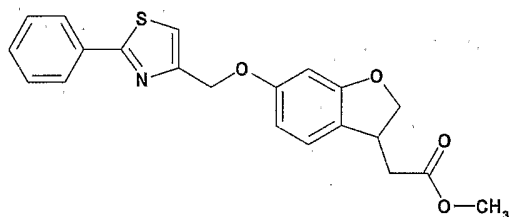
実施例 80 [6-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



実施例 6 と同様にして、[6-((2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 95% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

融点 180-181 °C。

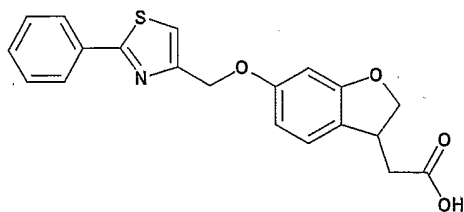
実施例 8 1 {6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



10 (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (200 mg、0.961 mmol) および 4-(クロロメチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール (240 mg、1.14 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (160 mg、1.16 mmol) を加えて、60~70 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて 2 M 塩酸で中和し、析出した結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、表題化合物 (270 mg、収率 74%) を無色プリズム晶として得た。

融点 116-117 °C。

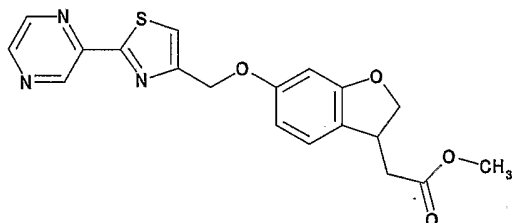
実施例 8 2 {6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



実施例 6 と同様にして、{6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 98% (酢酸エチル-メタノールから再結晶)。

5 融点 169-170 °C。

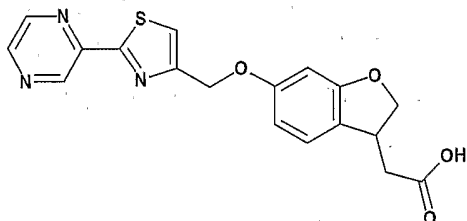
実施例 8 3 {6-[(2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



10 実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メタノールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 35%。

MS m/z 384 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 8 4 {6-[(2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

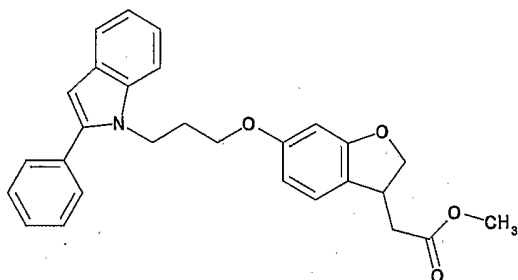


15

実施例 6 と同様にして、{6-[(2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 87% (酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 370 (MH<sup>+</sup>)。

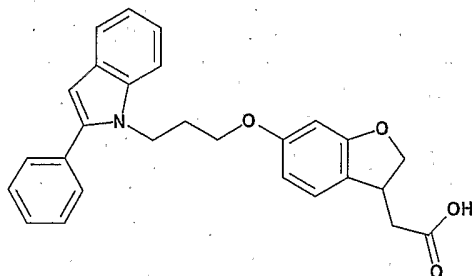
実施例 8 5 {6-[3-(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



2-フェニル-1H-インドール (0.425 g、2.20 mmol) の N,N-ジメチルホルム  
 5 アミド (2 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、88 mg、2.20 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化ナトリウム (0.330 g、2.20 mmol) および [6-(3-クロロプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.589 g、2.07 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水および飽和塩化アンモニウ  
 10 ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.160 g、収率 18%) を無色油状物として得た。

MS. m/z 442 (MH<sup>+</sup>)。

15 実施例 8 6 {6-[3-(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

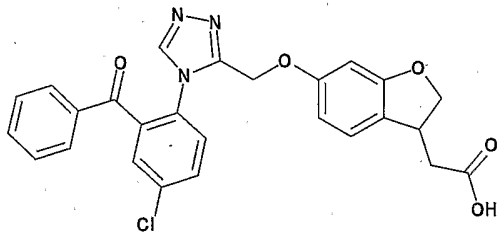


実施例 6 と同様にして、{6-[3-(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 83% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。  
 20

MS m/z 428 (MH<sup>+</sup>).

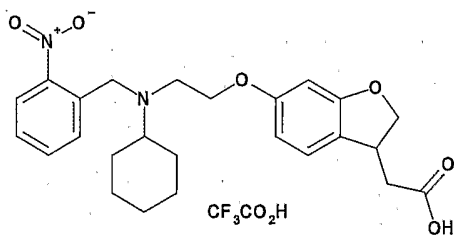
実施例 87-95 および実施例 97-118 に記載の化合物は、実施例 96 と同様に合成した。

5 実施例 87 (6-{[4-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



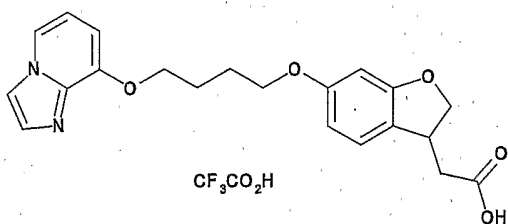
収率 43%. MS (ESI+, m/e) 490 (M+1).

10 実施例 88 (6-{2-[シクロヘキシル(2-ニトロベンジル)アミノ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



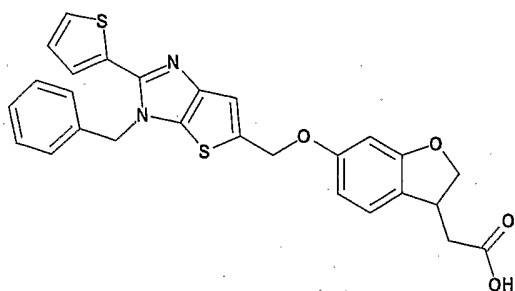
収率 24%. MS (ESI+, m/e) 455 (M+1).

15 実施例 89 {6-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルオキシ)ブトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸 トリフルオロ酢酸塩



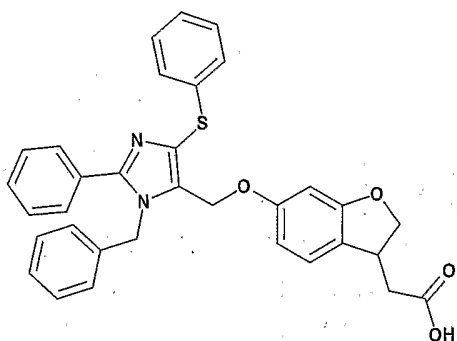
収率 2%. MS (ESI+, m/e) 383 (M+1).

実施例 90 (6-{[3-ベンジル-2-(2-チエニル)-3H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



収率 16%。MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)。

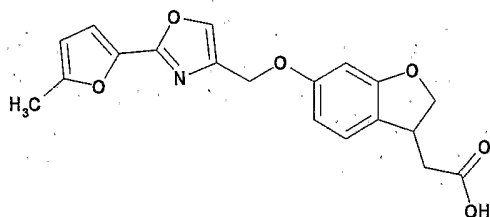
実施例 9 1 (6-([1-ベンジル-2-フェニル-4-(フェニルチオ)-1H-イミダゾール-5-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



5

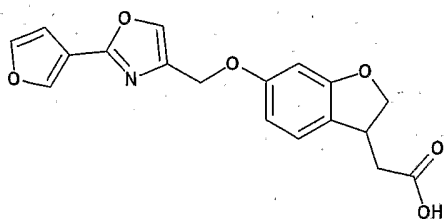
収率 29%。MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)。

実施例 9 2 (6-([2-(5-メチル-2-フリル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



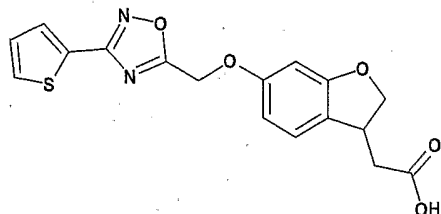
10 収率 67%。MS (ESI+, m/e) 356 (M+1)。

実施例 9 3 (6-([2-(3-フリル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



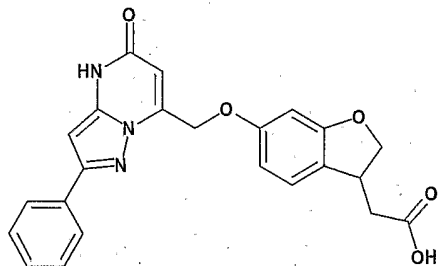
収率 55%。MS (ESI+, m/e) 342 (M+1)。

実施例 9 4 (6-[[3-(2-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



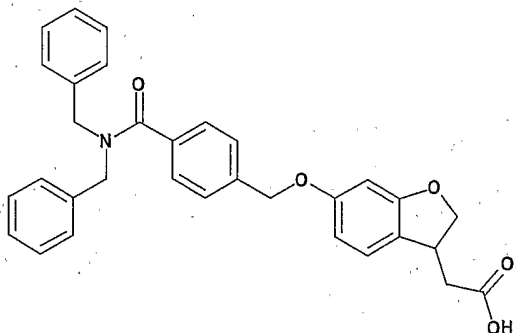
5 収率 48%。MS (ESI+, m/e) 359 (M+1)。

実施例 9 5 (6-[(5-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



収率 3%。MS (ESI+, m/e) 418 (M+1)。

10 実施例 9 6 [6-({4-[(ジベンジルアミノ)カルボニル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



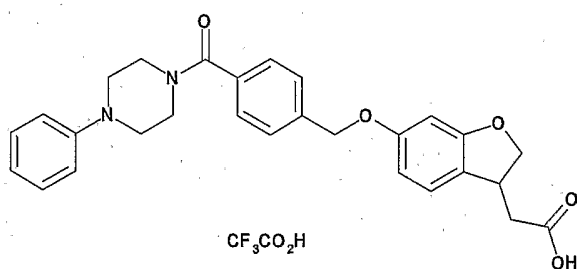
[工程 1] (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (30 mg、0.14 mmol) の DMF(1 mL) 溶液に N,N-ジベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (63 mg、0.18 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液および炭酸カリウム (29 mg、0.21 mmol) を加えて 70 °C で 20 時間攪拌した。反応液に水 (2

mL) を加え、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

[工程 2] 得られた生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL、0.25 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液  
5 に 1 M 塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取 HPLC で精製することにより表題化合物 (48.8 mg、収率 68%) を得た。

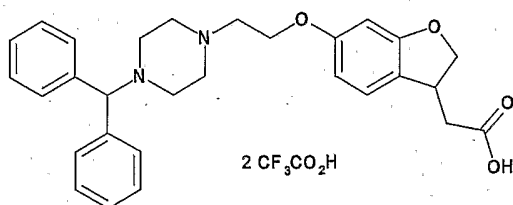
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.46(1H, dd,  $J=9.0, 16.5\text{Hz}$ ), 2.68(1H, dd,  $J=5.4, 16.5\text{Hz}$ ), 3.62-3.72(1H, m), 4.18(1H, dd,  $J=6.9, 9.0\text{Hz}$ ), 4.41(2H, br),  
10 4.58(2H, br), 4.68(1H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s), 6.44-6.48(2H, m), 7.10(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.16-7.36(10H, m), 7.48(4H, s)。

実施例 97 [6-({4-[4-フェニル-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩



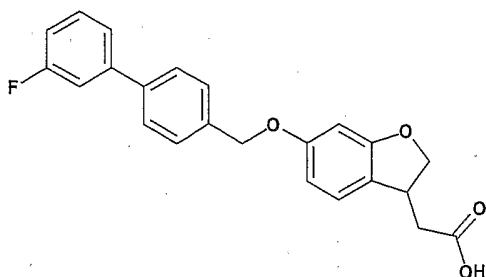
15 収率 30%。MS (ESI+,  $m/e$ ) 473 ( $M+1$ )。

実施例 98 (6-{2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 2 トリフルオロ酢酸塩



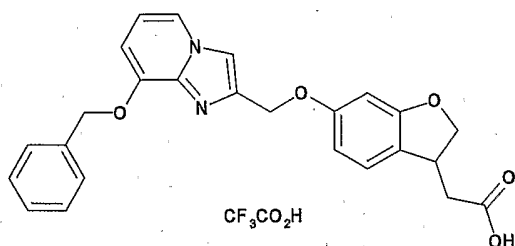
収率 79%。MS (ESI+,  $m/e$ ) 473 ( $M+1$ )。

20 実施例 99 {6-[(3'-フルオロ-4-ビフェニリル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



収率 48%。MS (ESI+, m/e) 379 (M+1)。

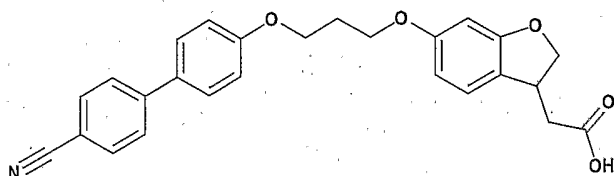
実施例 100 (6-[[8-(ベンジルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



5

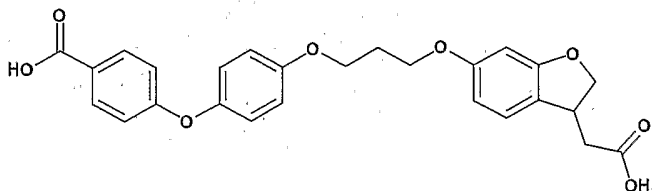
収率 23%。MS (ESI+, m/e) 431 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 101 (6-{3-[(4'-シアノ-4-ビフェニル)オキシ]プロポキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



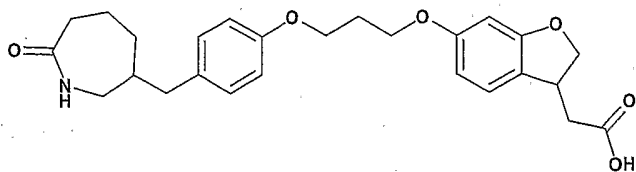
10 収率 37%。MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)。

実施例 102 4-[4-(3-{3-(カルボキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル}オキシ)プロポキシ]フェノキシ]安息香酸



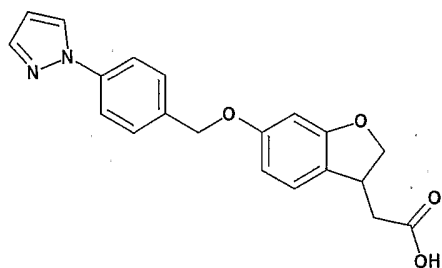
収率 9%。MS (ESI+, m/e) 465 (M+1)。

15 実施例 103 [6-(3-{4-[(7-オキソ-3-アゼパニル)メチル]フェノキシ}プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



収率 48%。MS (ESI+, m/e) 454 (M+1)。

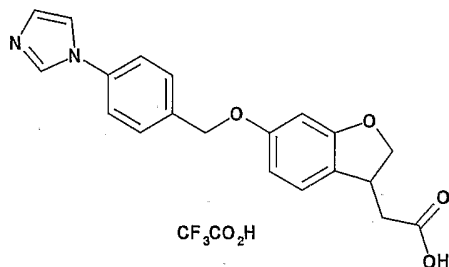
実施例 104 (6-[[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



5

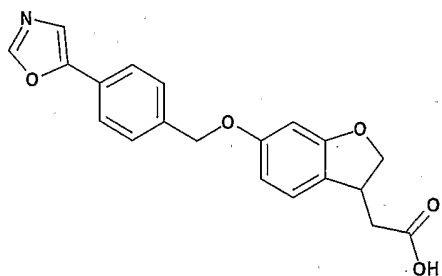
収率 60%。MS (ESI+, m/e) 351 (M+1)。

実施例 105 (6-[[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



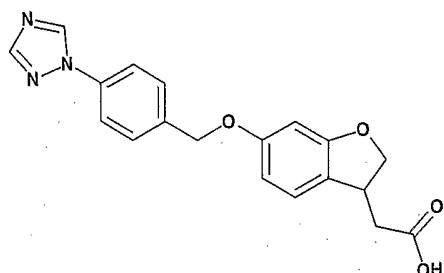
10 収率 12%。MS (ESI+, m/e) 351 (M+1)。

実施例 106 (6-[[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



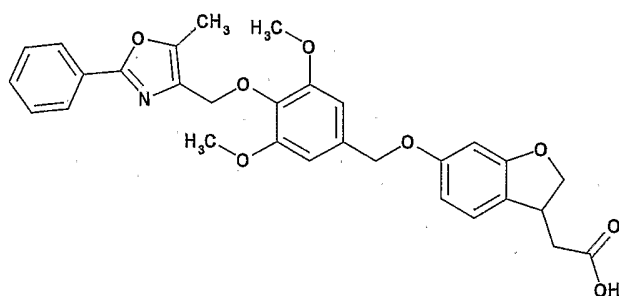
収率 10%。MS (ESI+, m/e) 352 (M+1)。

実施例 107 (6-([4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



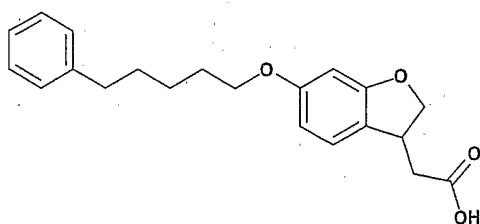
収率 13%。MS (ESI+, m/e) 352 (M+1)。

5 実施例 108 [6-({3,5-ジメトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



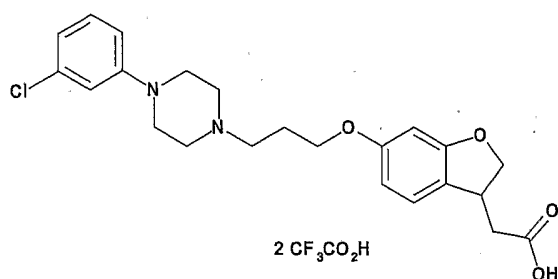
収率 59%。MS (ESI+, m/e) 532 (M+1)。

10 実施例 109 {6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



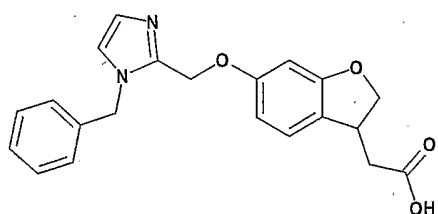
収率 65%。MS (ESI+, m/e) 341 (M+1)。

15 実施例 110 (6-{3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロポキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 2 トリフルオロ酢酸塩



収率 30%。MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)。

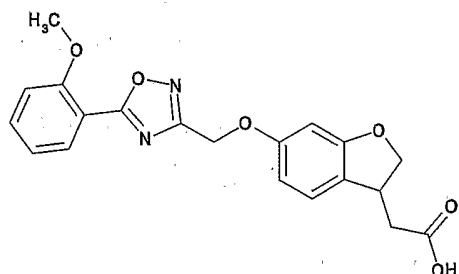
実施例 1 1 1 {6-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



5

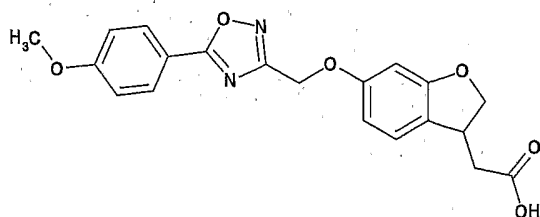
収率 25%。MS (ESI+, m/e) 365 (M+1)。

実施例 1 1 2 (6-{[5-(2-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



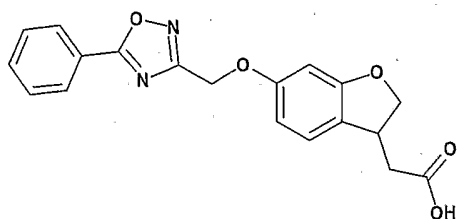
10 収率 69%。MS (ESI+, m/e) 383 (M+1)。

実施例 1 1 3 (6-{[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



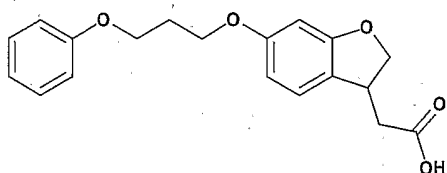
収率 50%。MS (ESI+, m/e) 383 (M+1)。

実施例 1 1 4 {6-[(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



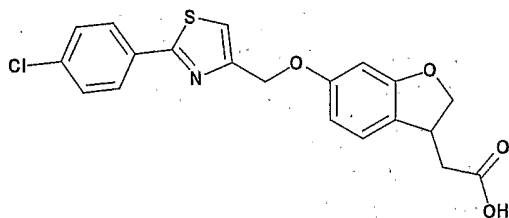
収率 67%。MS (ESI+, m/e) 353 (M+1)。

5 実施例 1 1 5 [6-(3-フェノキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



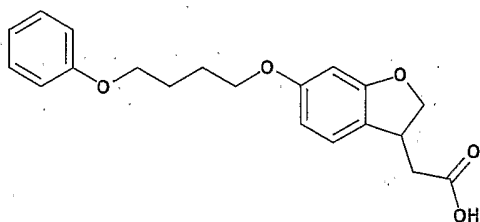
収率 23%。MS (ESI+, m/e) 329 (M+1)。

10 実施例 1 1 6 (6-{[2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



収率 50%。MS (ESI+, m/e) 402 (M+1)。

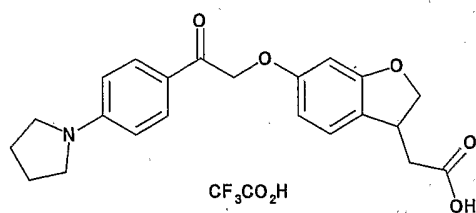
15 実施例 1 1 7 [6-(4-フェノキシブトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



収率 37%。MS (ESI+, m/e) 343 (M+1)。

実施例 1 1 8 (6-{2-オキソ-2-[4-(1-ピロリジニル)フェニル]エトキシ}-2,3-

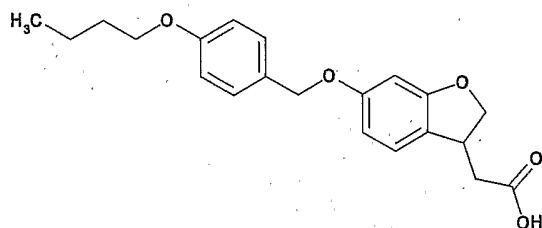
ジヒドロ-1-(ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



収率 36%。MS (ESI+, m/e) 382 (M+1)。

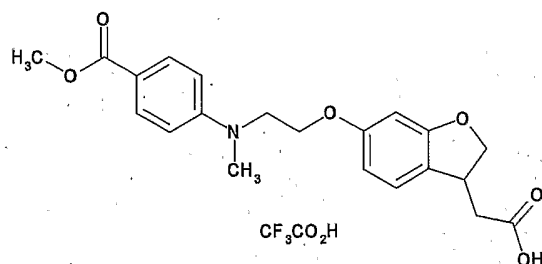
実施例 1 1 9 - 1 4 0 および実施例 1 4 2 - 1 5 2 に記載の化合物は実施例 1 4 1 と同様の方法で合成した。

実施例 1 1 9 {6-[(4-ブトキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



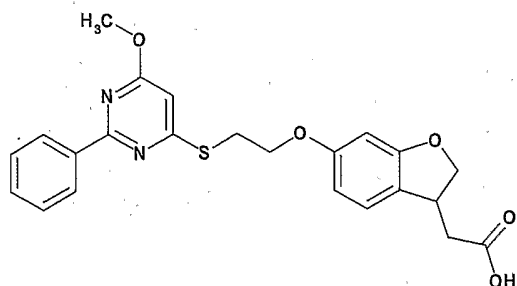
収率 17%。MS (ESI+, m/e) 357 (M+1)。

10 実施例 1 2 0 (6-{2-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル](メチル)アミノ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



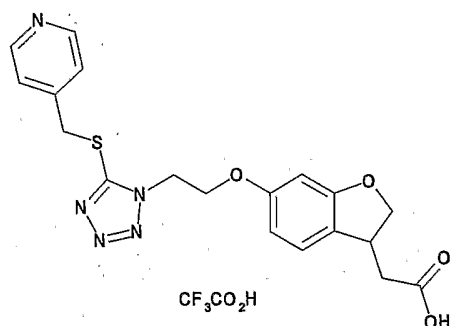
収率 23%。MS (ESI+, m/e) 386 (M+1)。

15 実施例 1 2 1 (6-{2-[(6-メトキシ-2-フェニル-4-ピリミジニル)チオ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



収率 3%。MS (ESI+, m/e) 439 (M+1)。

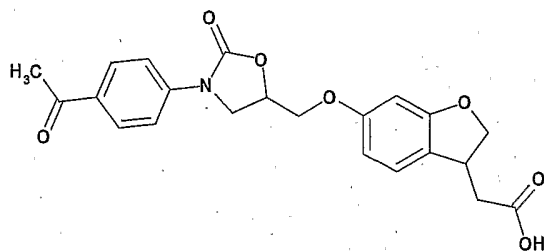
実施例 1 2 2 [6-(2-{5-[(4-ピリジニルメチル)チオ]-1H-テトラゾール-1-イル}エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩



5

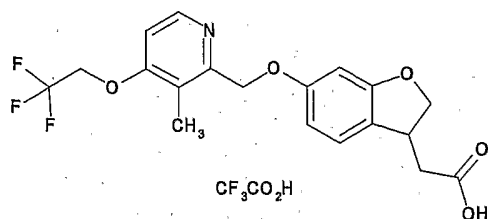
収率 3%。MS (ESI+, m/e) 414 (M+1)。

実施例 1 2 3 (6-{[3-(4-アセチルフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



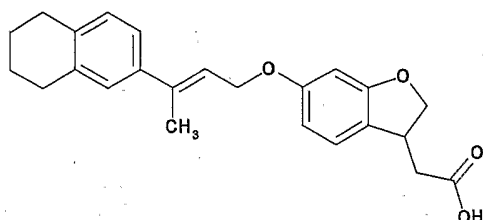
10 収率 42%。MS (ESI+, m/e) 412 (M+1)。

実施例 1 2 4 (6-{[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



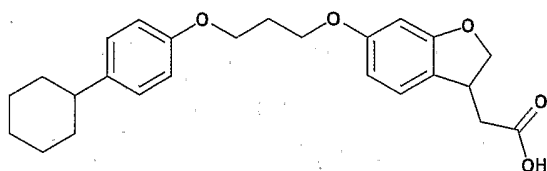
収率 29%。MS (ESI+, m/e) 398 (M+1)。

実施例 1 2 5 (6-[[2E)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-2-ブテン-1-イル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



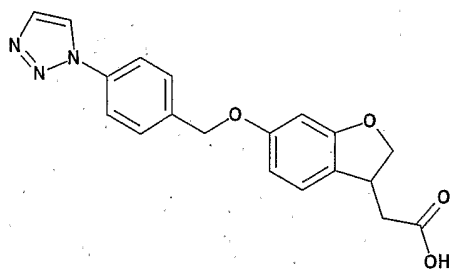
5 収率 43%。MS (ESI+, m/e) 379 (M+1)。

実施例 1 2 6 {6-[3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



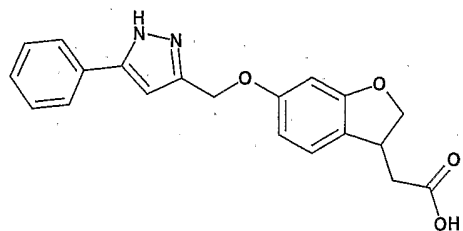
収率 5%。MS (ESI+, m/e) 411 (M+1)。

10 実施例 1 2 7 (6-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



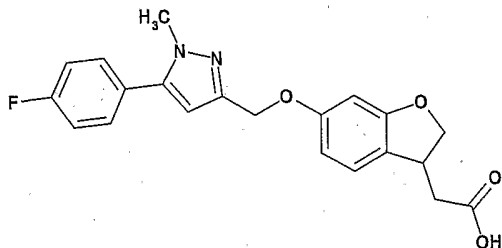
収率 64%。MS (ESI+, m/e) 352 (M+1)。

15 実施例 1 2 8 {6-[(5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



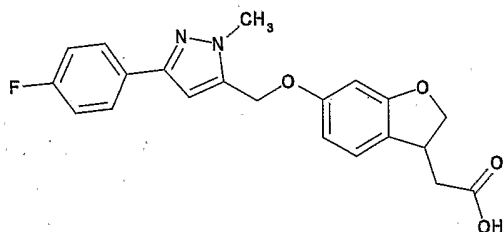
収率 7%。MS (ESI+, m/e) 351 (M+1)。

実施例 1 2 9 (6-[[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



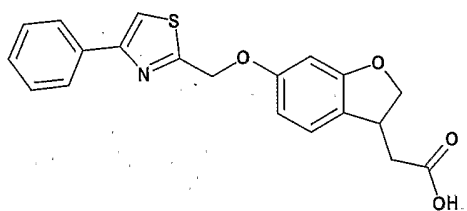
5 収率 43%。MS (ESI+, m/e) 383 (M+1)。

実施例 1 3 0 (6-[[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



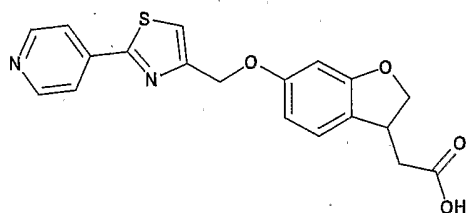
収率 13%。MS (ESI+, m/e) 383 (M+1)。

10 実施例 1 3 1 (6-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



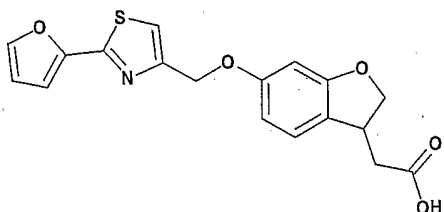
収率 37%。MS (ESI+, m/e) 368 (M+1)。

15 実施例 1 3 2 (6-[[2-(4-ピリジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



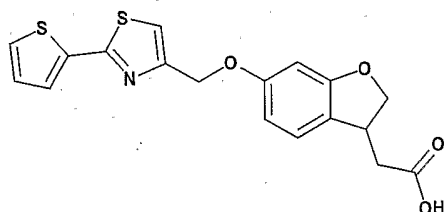
収率 19%。MS (ESI+, m/e) 369 (M+1)。

実施例 1 3 3 (6-[[2-(2-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



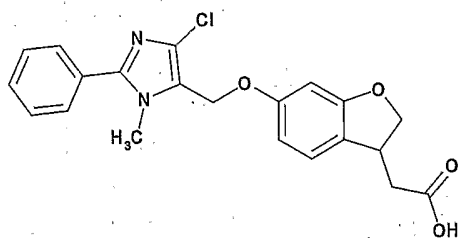
5 収率 16%。MS (ESI+, m/e) 358 (M+1)。

実施例 1 3 4 (6-[[2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



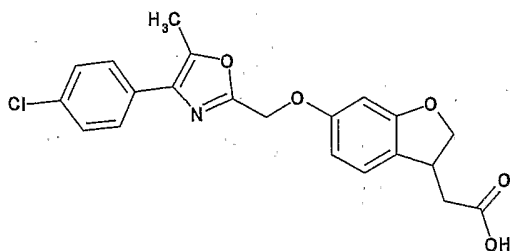
収率 45%。MS (ESI+, m/e) 374 (M+1)。

10 実施例 1 3 5 (6-[[4-(4-クロロ-1-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



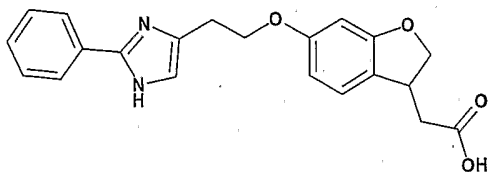
収率 41%。MS (ESI+, m/e) 399 (M+1)。

15 実施例 1 3 6 (6-[[4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



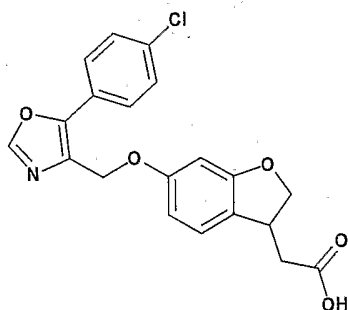
収率 40%。MS (ESI+, m/e) 400 (M+1)。

実施例 137 {6-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



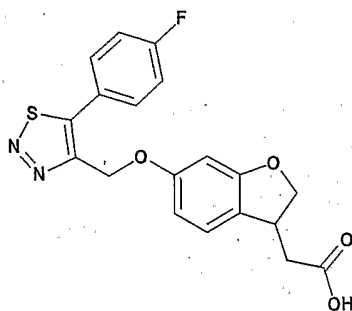
5 収率 39%。MS (ESI+, m/e) 365 (M+1)。

実施例 138 (6-[[5-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



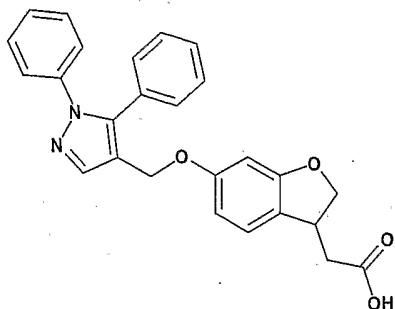
収率 52%。MS (ESI+, m/e) 386 (M+1)。

10 実施例 139 (6-[[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸



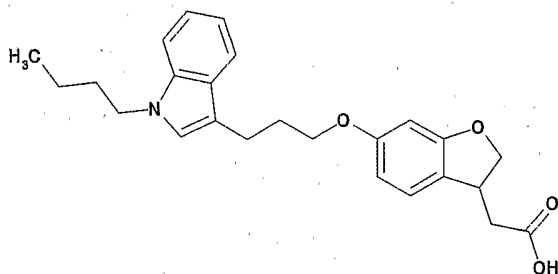
収率 15%。MS (ESI+, m/e) 387 (M+1)。

15 実施例 140 {6-[(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



収率 52%。MS (ESI+, m/e) 427 (M+1)。

実施例 1 4 1 {6-[3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



5

[工程 1] PS-トリフェニルホスフィン樹脂 (アルゴノート社製、2.12 mmol/g) (200 mg、0.42 mmol) の THF (1.5 mL) 懸濁液に (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (30 mg、0.14 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を加えて室温で 15 分間振とうした。ジアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル

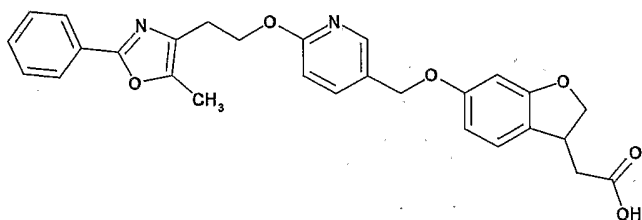
10 (60 mg、0.34 mmol) を加えて室温でさらに 20 分間振とうした。3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロパン-1-オール (42 mg、0.18 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を加えて室温で 18 時間振とうした。反応液にジクロロメタン (1.5 mL) を加えて不溶物をろ去した。ろ液を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

15 [工程 2] 得られた生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL、0.25 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取 HPLC で精製することにより表題化合物 (26.9 mg、収率 47%) を得た。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.91(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.25-1.37(2H, m), 1.72-

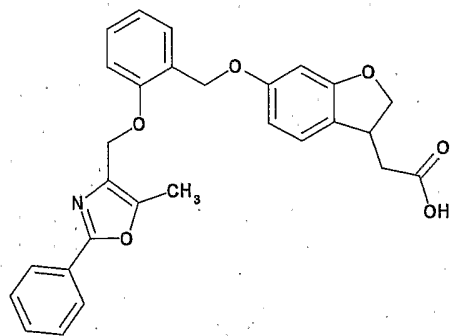
1. 82 (2H, m), 2. 11-2. 20 (2H, m), 2. 62 (1H, dd, J=9. 5, 16. 7Hz), 2. 82 (1H, dd, J=5. 1, 16. 8Hz), 2. 92 (2H, t, J=7. 4Hz), 3. 76-3. 85 (1H, m), 3. 95 (2H, t, J=6. 2Hz), 4. 05 (2H, t, J=7. 4Hz), 4. 28 (1H, dd, J=6. 0, 9. 0Hz), 4. 76 (1H, t, J=9. 0Hz), 6. 39-6. 45 (2H, m), 6. 88 (1H, s), 7. 02-7. 32 (4H, m), 5. 7. 59 (1H, dd, J=0. 9, 7. 8Hz)。

実施例 1 4 2 [6-({6-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-3-ピリジニル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



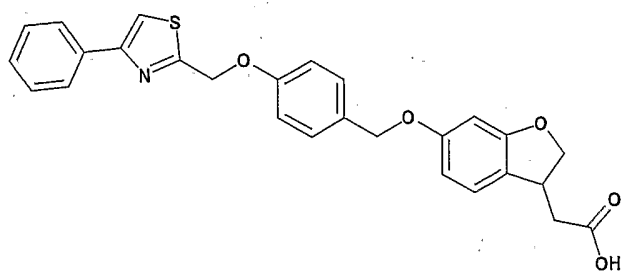
- 10 収率 37%。MS (ESI+, m/e) 487 (M+1)。

実施例 1 4 3 [6-({2-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



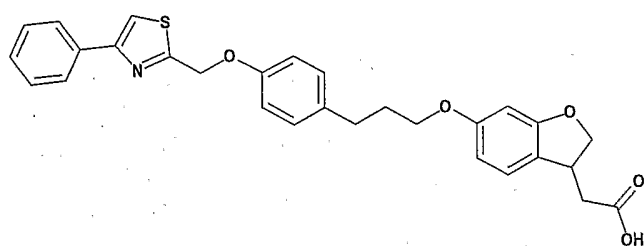
収率 53%。MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)。

- 15 実施例 1 4 4 [6-({4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



収率 10%。MS (ESI+, m/e) 474 (M+1)。

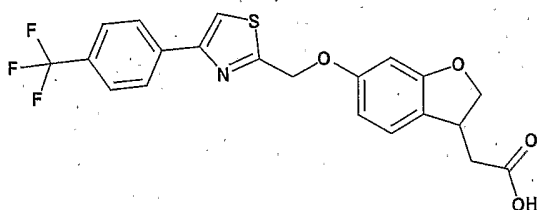
実施例 145 [6-(3-{4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]フェニル}プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



5

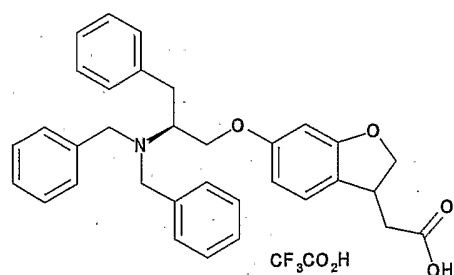
収率 11%。MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)。

実施例 146 [6-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



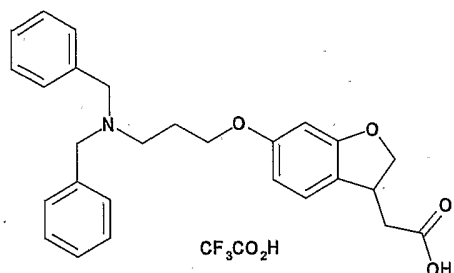
10 収率 18%。MS (ESI+, m/e) 436 (M+1)。

実施例 147 (6-{[(2S)-2-(ジベンジルアミノ)-3-フェニルプロピル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩



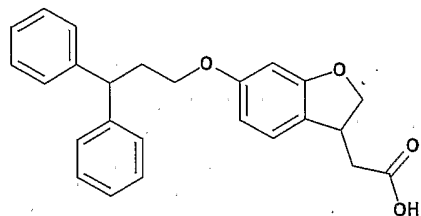
収率 14%。MS (ESI+, m/e) 508 (M+1)。

実施例 1 4 8 {6-[3-(ジベンジルアミノ)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸 トリフルオロ酢酸塩



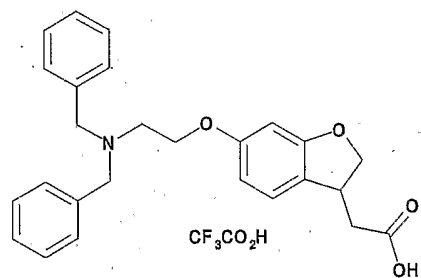
収率 66%。MS (ESI+, m/e) 432 (M+1)。

5 実施例 1 4 9 [6-(3,3-ジフェニルプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸



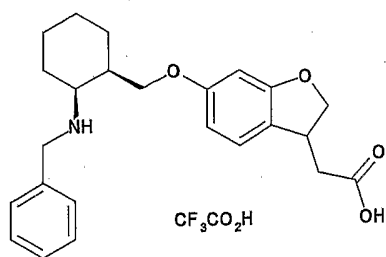
収率 46%。MS (ESI+, m/e) 389 (M+1)。

10 実施例 1 5 0 {6-[2-(ジベンジルアミノ)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸 トリフルオロ酢酸塩



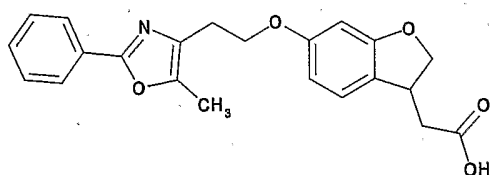
収率 58%。MS (ESI+, m/e) 432 (M+1)。

実施例 1 5 1 (6-[[1R,2S]-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸 トリフルオロ酢酸塩



収率 12%。MS (ESI+, m/e) 396 (M+1)。

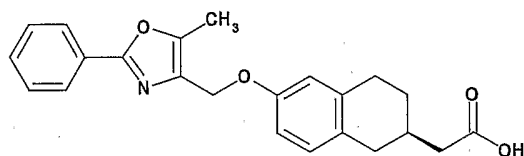
実施例 152 {6-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



5

収率 70%。MS (ESI+, m/e) 380 (M+1)。

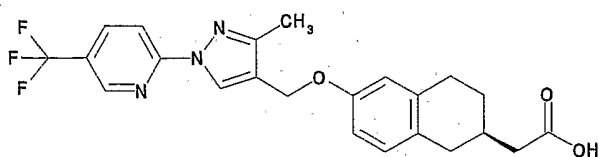
実施例 153 {(2R)-6-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル}酢酸



10 実施例 81 および実施例 6 と同様にして、[(2R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸メチルおよび 4-(クロロメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾールから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 62% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 378 (MH<sup>+</sup>)。

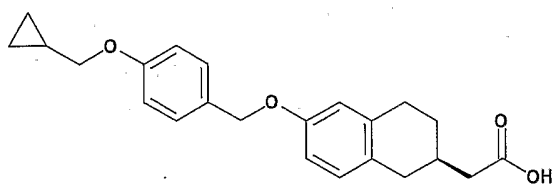
15 実施例 154 [(2R)-6-({3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸



実施例 8 および実施例 6 と同様にして、[(2R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸メチルおよび {3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 53% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

5 MS m/z 446 (MH<sup>+</sup>)

実施例 155 ((2R)-6-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸



10 実施例 8 および実施例 6 と同様にして、[(2R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸メチルおよび [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 48% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.32-0.37(2H, m), 0.61-0.68(2H, m), 1.21-1.34(1H, m), 1.42-1.55(1H, m), 1.94-2.03(1H, m), 2.21-2.33(1H, m), 2.41-  
15 2.50(3H, m), 2.79-2.91(3H, m), 3.80(2H, d, J=7.0Hz), 4.94(2H, s), 6.69(1H, d, J=2.5Hz), 6.74(1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 6.90(2H, d, J=8.7Hz), 6.96(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(2H, d, J=8.7Hz)。

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
20 2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

上記 1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

25 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
---------------	------

2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
5	1000錠 計 140 g

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

#### 10 実験例1 ヒト由来GPR40に対する実施例化合物のEC<sub>50</sub>値の決定

EC<sub>50</sub>値の決定にはヒト由来GPR40を安定発現したCHO細胞株を用いた。特に記載が無い限りこれらのCHO細胞株は10%牛胎児血清 (Invitrogen) を含む $\alpha$ -MEM培地 (Invitrogen) を用いて培養した。

アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS (Invitrogen) を用いてリンスした後、0.05% Trypsin・EDTA溶液 (Invitrogen) を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地1mLあたり $3 \times 10^5$ 個の細胞が含まれるように希釈し、Black wellled 96-well plate (coster) に1穴あたり100 $\mu$ Lずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて一晩培養した。このように調製したCHO細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。FLIPRにて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。

まず、細胞に蛍光色素Fluo3-AM (DOJIN) を添加するため、あるいはFLIPRアッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。HBSS (Invitrogen、1000mL) に1M HEPES (pH 7.4、(DOJIN、20mL) を加えた溶液 (以下、HBSS/HEPES溶液) に、プロベネシド (Sigma、710mg) を1N Na

OH (5 mL) に溶解後、さらにHBSS/HEPES溶液 (5 mL) を加えて混合した溶液 (10 mL) を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次にFluo3-AM (50  $\mu$ g) をジメチルスルホキシド (Wako、21  $\mu$ L) に溶解し、さらに等量の20%プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、牛胎児血清 (105  $\mu$ L) を添加したアッセイバッファー (10.6 mL) に加え、蛍光色素溶液を調製した。アッセイ前日にBlackwell 96-well plateにまきなおしたCHO細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100  $\mu$ Lずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、FLIPRにセットした。試験サンプルは、事前にDMSOを用いて希釈し、ポリプロピレン製96-well plate (サンプルプレート) に2  $\mu$ Lずつ分注、-20°Cで凍結保存した。解凍したサンプルプレートに0.015%CHAPS (DOJIN) 入りアッセイバッファーを198  $\mu$ Lずつ添加し、細胞プレートと同時にFLIPRにセットした。

15 以上の前処置を施した後、FLIPRにて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。そしてそれらの結果より、各実施例化合物での容量反応曲線を作成し、EC<sub>50</sub>値を算出した。その結果を表1に示した。

表 1

GPR40 に対する受容体機能調節作用	
化合物番号	EC <sub>50</sub> (nM)
実施例 6	<100
実施例 1 1	<100
実施例 1 3	<100
実施例 1 5	<100
実施例 1 7	<100
実施例 1 9	<1000
実施例 2 1	<1000
実施例 2 5	<1000
実施例 3 3	<100
実施例 3 5	<100
実施例 4 7	<100
実施例 5 8	<100
実施例 6 6	<100
実施例 7 0	<100
実施例 7 2	<100
実施例 7 3	<1000
実施例 7 5	<100
実施例 7 8	<100
実施例 1 2 5	<1000

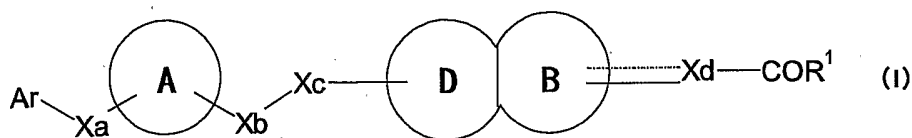
## 産業上の利用可能性

5 本発明化合物は、優れた G P R 4 0 受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用である。

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 3 - 1 5 3 9 8 6 および特願 2 0 0 4 - 1 3 9 1 4 4 を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 式

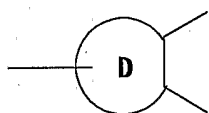


[式中、Ar は置換されていてもよい環状基を、

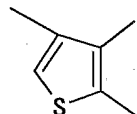
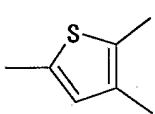
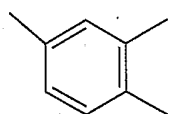
- 5 環 A はさらに置換されていてもよい環（但し、該環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない）を、

Xa および Xb は独立して、結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

Xc は 0、S、SO または SO<sub>2</sub> を、



は



または



を、

10

環 B は 5 ないし 7 員環を、

Xd は結合手、CH または CH<sub>2</sub> を、

.....は、Xd が結合手または CH<sub>2</sub> であるとき単結合を、Xd が CH であるとき二重結合を、

- 15 R<sup>1</sup> は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

ただし、

(i) 環 A がベンゼンであるとき、Ar で示される環状基はキノリニル基でなく、

(ii) 環 B が 5 ないし 7 員芳香環であるとき、環 A で示される環はチオフェンまたはフランでなく、

- 20 (iii) 環 B がベンゼンであるとき、環 A で示される環は 5 員芳香族複素環でなく、

(iv) 環 B がシクロヘキサンであるとき、Xd は結合手でない。] で表わされる化合物 [ただし、

[6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン] 酢酸；

[6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン] 酢酸メチル；

[7-(4-ビフェニル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン] 酢酸；および

5 [7-(4-ビフェニル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン] 酢酸メチルを除く] またはその塩。

2. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

3. Ar で示される環状基が芳香族炭化水素基である請求項1記載の化合物。

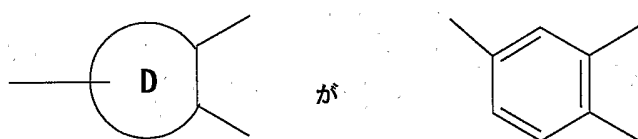
4. Xa が結合手である請求項1記載の化合物。

10 5. 環Aがベンゼンである請求項1記載の化合物。

6. Xb が  $-CH_2-$  である請求項1記載の化合物。

7. Xc が 0 である請求項1記載の化合物。

8.



15 である請求項1記載の化合物。

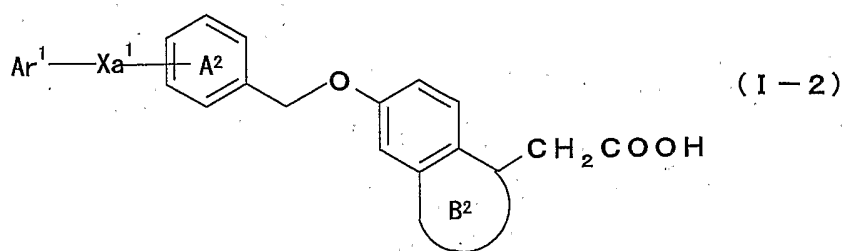
9. 環Bが5ないし7員非芳香環である請求項1記載の化合物。

10. 環Bがシクロペンタンまたはテトラヒドロフランである請求項9記載の化合物。

11. Xd が  $CH_2$  である請求項1記載の化合物。

20 12.  $R^1$  がヒドロキシ基である請求項1記載の化合物。

13. 式



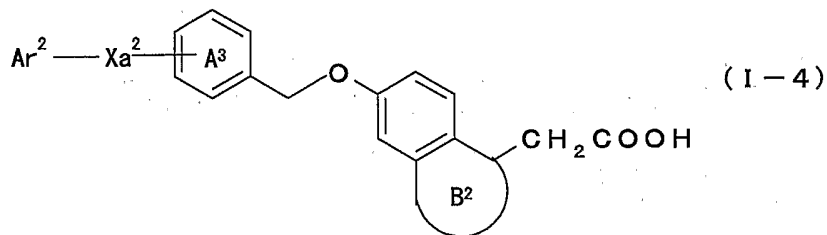
[式中、 $Ar^1$  は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいインダニル基を、

$Xa^1$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

環  $A^2$  はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

5 環  $B^2$  は 5 ないし 7 員環を示す。] で表わされる請求項 1 記載の化合物。

14. 式



[式中、 $Ar^2$  は置換されていてもよいチアゾリル基を、

$Xa^2$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

10 環  $A^3$  はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

環  $B^2$  は 5 ないし 7 員環を示す。] で表わされる請求項 1 記載の化合物。

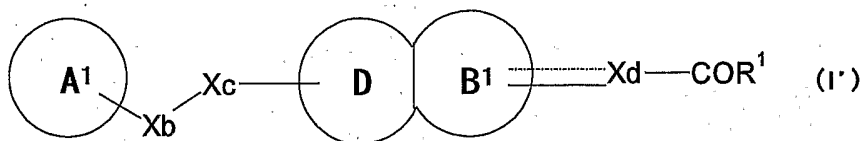
15. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

16. 糖尿病の予防・治療剤である請求項 15 記載の医薬。

17. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン

15 ン分泌促進剤。

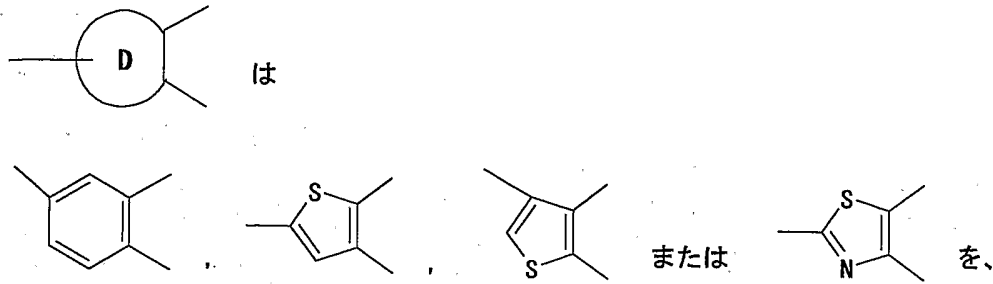
18. 式



[式中、環  $A^1$  は置換されていてもよい環を、

$Xb$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 5 個のスペーサーを、

20  $Xc$  は 0、S、SO または  $SO_2$  を、



環 B<sup>1</sup> は 5 ないし 7 員非芳香環を、

X<sub>d</sub> は結合手、CH または CH<sub>2</sub> を、

.....は、X<sub>d</sub> が結合手または CH<sub>2</sub> であるとき単結合を、X<sub>d</sub> が CH であるとき二

5 重結合を、

R<sup>1</sup> は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。] で表わされる化合物もしくははその塩またはそのプロドラッグを含有してなる G P R 4 0 受容体機能調節剤。

1 9 . 哺乳動物に対して、請求項 1 8 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における G P R 4 0 受容体機能

10 調節方法。

2 0 . G P R 4 0 受容体機能調節剤の製造のための、請求項 1 8 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007770

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/68, 65/26, 69/736, C07D209/12, 277/44, 277/64, 307/80,  
A61K31/192, 31/343, 31/427, 31/428, A61P3/10

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.Cl<sup>7</sup> C07C59/68, 65/26, 69/736, C07D209/12, 277/44, 277/64, 307/80,  
A61K31/192, 31/343, 31/427, 31/428, A61P3/10

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)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/083616 A1 (SANKYO CO., LTD.), 24 October, 2002 (24.10.02), Claims; examples & JP 2002-371033 A	1-18, 20
A	WO 01/047859 A1 (KARO BIO AB), 05 July, 2001 (05.07.01), Claims; examples & EP 1265839 A1 & JP 2003-519110 A	1-18, 20
A	WO 02/057783 A2 (GLAXO GROUP LTD.), 25 July, 2002 (25.07.02), Claims; examples & EP 1354200 A1	1-18, 20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 July, 2004 (09.07.04)

Date of mailing of the international search report

03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2004/007770

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 19 pertains to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                  Int. Cl<sup>7</sup> C07C59/68, 65/26, 69/736, C07D209/12, 277/44, 277/64, 307/80, A61K31/192, 31/343, 31/427, 31/428, A61P3/10</p>		
<p>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<sup>7</sup> C07C59/68, 65/26, 69/736, C07D209/12, 277/44, 277/64, 307/80, A61K31/192, 31/343, 31/427, 31/428, A61P3/10</p>		
<p>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</p>		
<p>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)                  CA (STN)                  REGISTRY (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
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
A	WO 02/083616 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 2002. 10. 24, 特許請求の範囲, 実施例 & JP 2002-371033 A	1-18, 20
A	WO 01/047859 A1 (KARO BIO AB) 2001. 07. 05, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1265839 A1 & JP 2003-519110 A	1-18, 20
A	WO 02/057783 A2 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002. 07. 25, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1354200 A1	1-18, 20
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「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                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 09. 07. 2004	国際調査報告の発送日 03. 8. 2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 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) 井上 千弥子	4H 9356
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲19は、手術又は治療による人体または動物の体の処置方法であるから、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。