

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4618845号
(P4618845)

(45) 発行日 平成23年1月26日 (2011. 1. 26)

(24) 登録日 平成22年11月5日 (2010. 11. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 235/60 (2006. 01)

C O 7 C 235/60

A 6 1 K 31/195 (2006. 01)

A 6 1 K 31/195

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 1 O 1

C O 7 C 323/60 (2006. 01)

C O 7 C 323/60

請求項の数 37 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-157600 (P2000-157600)
 (22) 出願日 平成12年5月29日 (2000. 5. 29)
 (65) 公開番号 特開2001-55367 (P2001-55367A)
 (43) 公開日 平成13年2月27日 (2001. 2. 27)
 審査請求日 平成19年4月11日 (2007. 4. 11)
 (31) 優先権主張番号 特願平11-162235
 (32) 優先日 平成11年6月9日 (1999. 6. 9)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地
 (74) 代理人 100087398
 弁理士 水野 勝文
 (72) 発明者 野村 昌弘
 栃木県下部賀郡野木町友沼 6 6 0 7 - 7
 (72) 発明者 高橋 雪絵
 栃木県下部賀郡野木町友沼 5 9 8 2
 (72) 発明者 棚瀬 隆宏
 栃木県下部賀郡野木町友沼 4 6 5 7 - 9
 (72) 発明者 宮地 弘幸
 埼玉県加須市大字久下 1 6 7 6 - 4 1

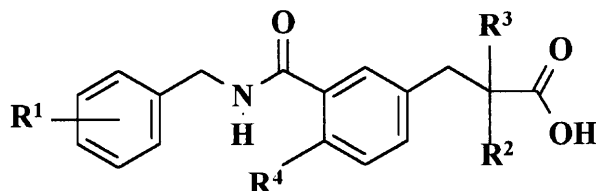
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (P P A R) α アゴニストとしての置換フェニルプロピオン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)



(1)

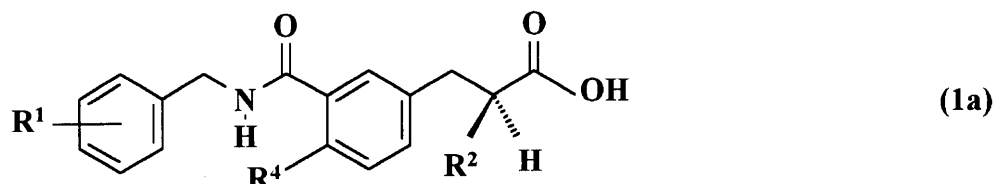
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10

20

【請求項 2】

R³が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)



[式中、R¹は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、R²は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、R⁴は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10

【請求項 3】

R¹がトリフルオロメチル基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 4】

R¹がベンジルオキシ基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

20

【請求項 5】

R¹がフェノキシ基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 6】

R²がエチル基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 7】

R²がメトキシ基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

30

【請求項 8】

R²がn-プロピル基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 9】

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 10】

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

40

【請求項 11】

2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(フェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

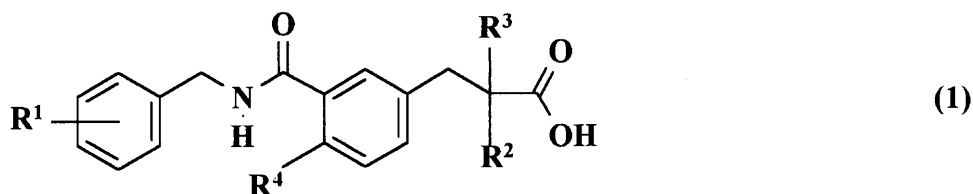
【請求項 12】

(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

50

【請求項 13】

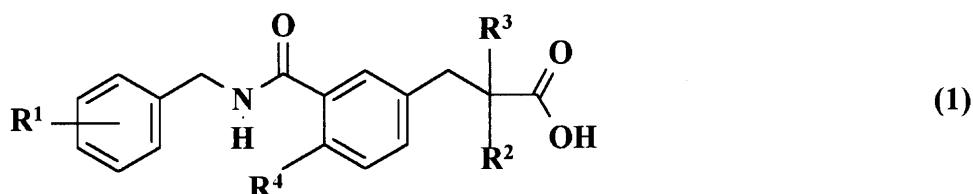
一般式(1)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

【請求項 14】

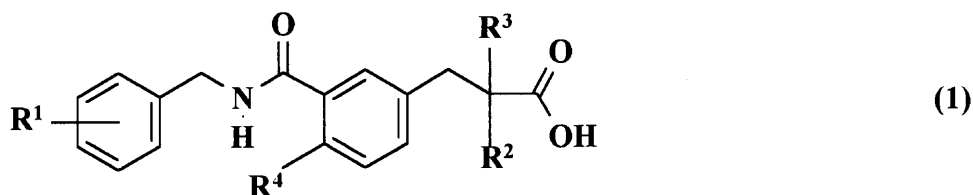
一般式(1)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

【請求項 15】

一般式(1)



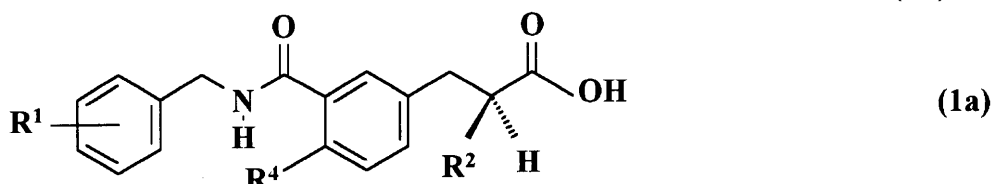
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェ

ニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

10

【請求項16】

R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)

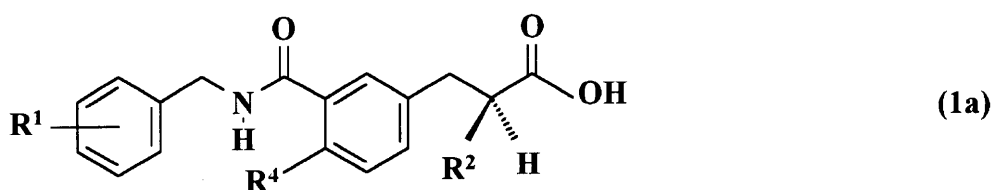


[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

20

【請求項17】

R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)



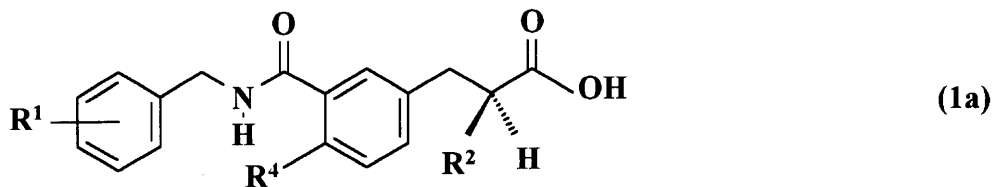
30

[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

40

【請求項18】

R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)



[式中、R¹は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、R²は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、R⁴は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

【請求項 19】

R¹が3-メトキシフェノキシ基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 20】

R¹が4-フルオロフェノキシ基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 21】

R¹が2-メトキシフェノキシ基である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 22】

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 23】

2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 24】

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 25】

2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 26】

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 27】

2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 28】

(S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモ

10

20

30

40

50

イル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 29】

(S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 30】

(S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10

【請求項 31】

(S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 32】

(S)-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 33】

(S)-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

20

【請求項 34】

(S)-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

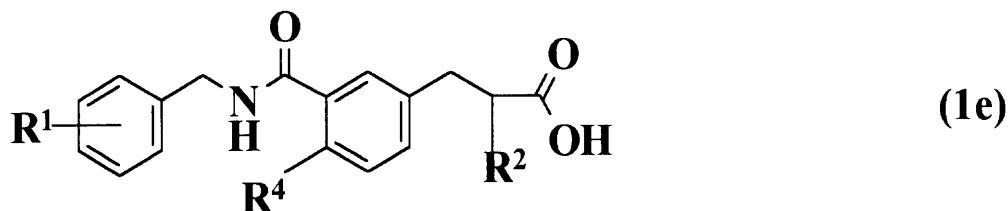
【請求項 35】

(S)-2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

30

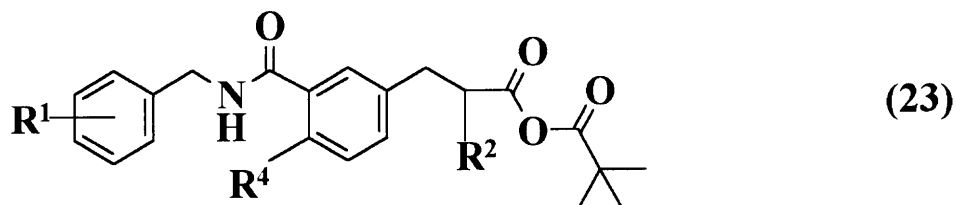
【請求項 36】

一般式(1e)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される化合物とピバロイルクロライドを反応させ、得られた一般式(23)

40

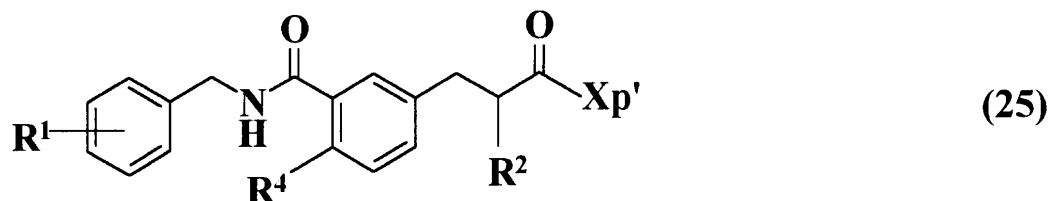


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り] と一般式 (24)



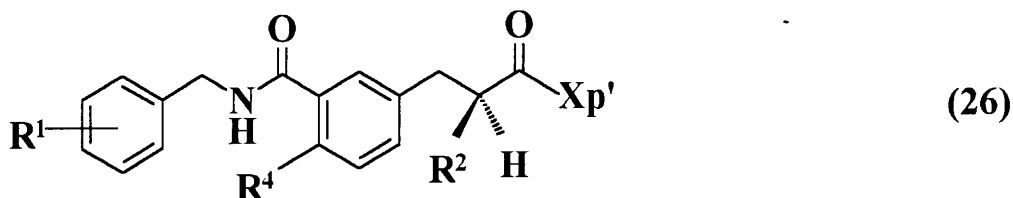
10

[式中、 Xp' は光学活性な4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム、キラルスルタム等を表す] で表される化合物を反応させることにより合成される一般式 (25)



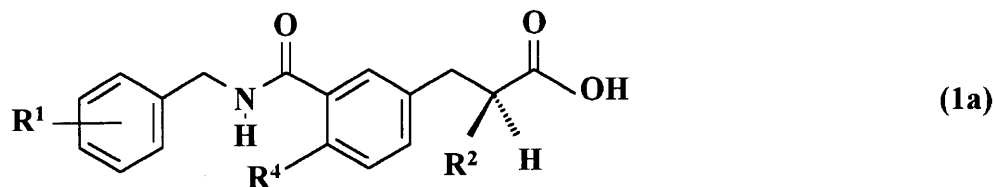
20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp' は前述の通り] で表される化合物の各ジアステレオマーを再結晶またはカラムクロマトグラフィーにより分別し、得られた一般式 (26)



30

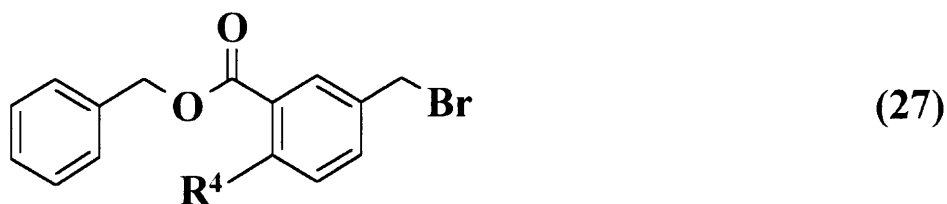
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp' は前述の通り] で表される化合物の Xp' 部を加水分解することとを特徴とする一般式 (1a)



[式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前述の通り] で表される化合物の製造法

【請求項 37】

一般式 (27)



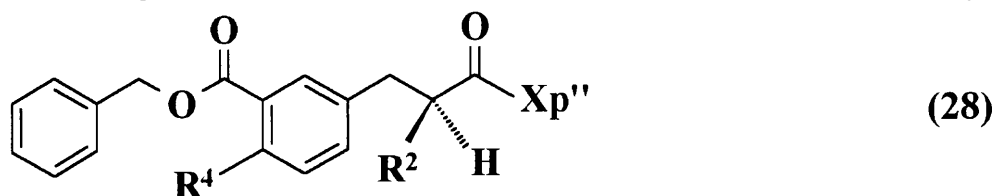
[式中、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す] で表される化合物に一般式 (30)

40



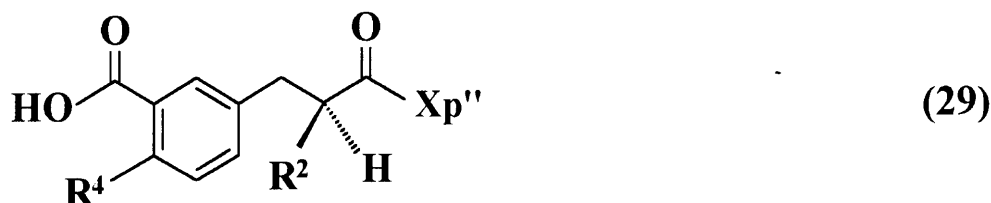
[式中、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 Xp'' は(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が(R)のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム、キラルスルタム等を表す]で表される化合物を反応させることにより合成される一般式(28)

10



[式中、 R^2 、 R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物を水素化分解することにより得られる一般式(29)

20

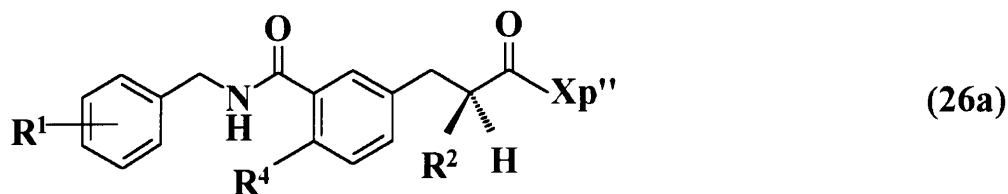


[式中、 R^2 、 R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物に一般式(7)



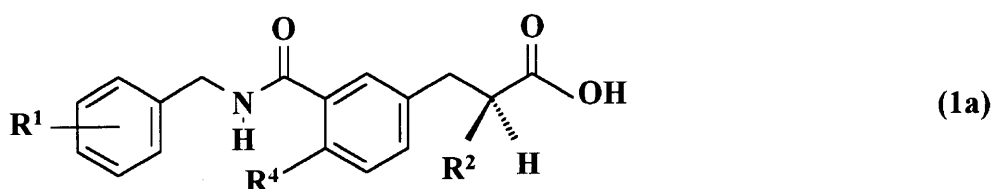
30

[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ、得られた一般式(26a)



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物の Xp'' 部を加水分解することを特徴とする一般式(1a)



[式中、 R¹、 R²及びR⁴は前述の通り]で表される化合物の製造法

【 発明の詳細な説明 】

【 0 0 0 1 】

【 発明の属する技術分野 】

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（PPARと略す）アゴニスト、特にヒト PPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして脂質代謝異常の治療に有効な置換フェニルプロピオン酸誘導体とその付加塩並びにその水和物及びこれらの製造方法ならびにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

【 0 0 0 2 】

【 発明の背景 】

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体ス - パ - ファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム(α型、β(又はδ)型、γ型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, 4653)。この内PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(Endocrinology, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシルCo A 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII)遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR β は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点ではPPAR β の生理的意義については不明である。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(J.Lipid.Res., 1996, 37, 907)。この様にPPARの各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

【 0 0 0 3 】

又、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になることが報告されており(J.Biol.Chem., 1998, 273, 29577)、PPAR α の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

【 0 0 0 4 】

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブラート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。

またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されており、フィブラート系薬剤が広範な薬理作用を示すがその原因として考えられており、特異的なメカニズムによる高脂血症治療薬の開発が望まれている。

【 0 0 0 5 】

このような従来の高脂血症治療薬の現状及びこれまでに判明したPPAR α という転写因子の脂質代謝調節機構に関する役割及び高脂血症の病態との関わりを考えると、PPAR α 特にヒトのPPAR α リガンドとして直接結合しヒトPPAR α を活性化しうる化合物を創製することができれば極めて特異的なメカニズムによる血中脂質(コレステロール及び中性脂質の双方)低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待される。

【 0 0 0 6 】

【 従来の技術 】

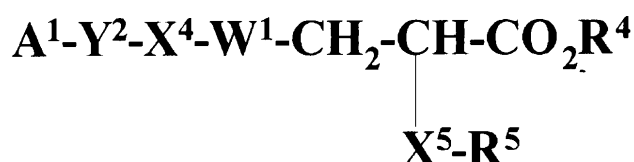
PPAR α のリガンドとして PPAR α に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物である LTB $_4$ の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE (ヒドロキシエイコサテトラエン酸) 群のエイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供することはできない。

【 0 0 0 7 】

一方、本発明の置換フェニルプロピオン酸誘導体の類似構造化合物としては以下に示す化合物群等が報告されている。

血糖降下作用を有する化合物として国際公開番号 W098/28254 号 (日本ケミファ株式会社) に、

一般式 (A)



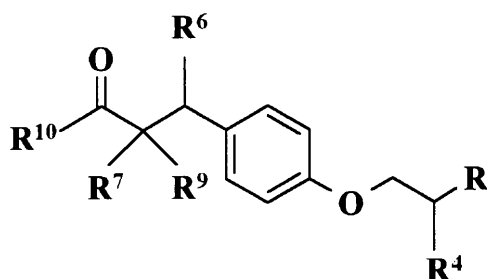
(A)

(式中、A 1 は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、Y 2 は炭素数1から5のアルキレン鎖を表し、X 4 は結合手、酸素原子又は硫黄原子を表し、W 1 は置換基を有していても良いナフタレン環、キノリン環、インドール環、ベンズイソキサゾール環又はベンゾ[b]チオフェン環を表し、R 4 は水素原子又は炭素数1から8のアルキル基を表し、X 5 は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R 5 は置換基を有していても良い炭素数1から8のアルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物は連結部分の Y 2 及び X 4 にカルボニル基やアミド基を含まない点及びプロピオン酸の3位に結合する W 1 は複素環である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

【 0 0 0 8 】

血糖降下作用及び脂質低下作用を有するプロピオン酸誘導体として国際公開番号 W098/07699 号 (日本たばこ産業株式会社) に、

一般式 (B)



(B)

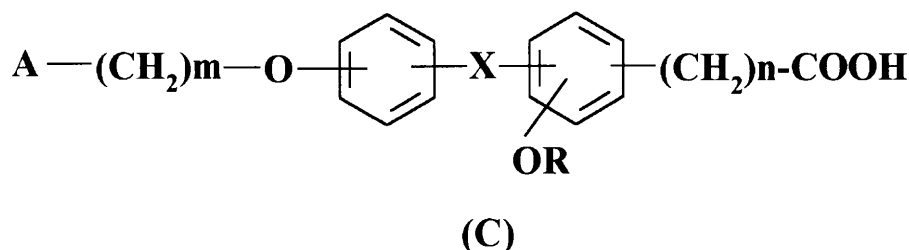
(式中、RはD $_1$ 及びD $_2$ で示される置換基を表し、R 1 は芳香族環、シクロアルキル基及び複素芳香族環を表し、R 5 はアルキル基を表し、R 4 は水素原子又はアルキル基を表し、R 6 は水素原子又はR 9 と連結して二重結合を形成していても良く、R 7 はカルボキシル基、アシル基、置換基を有していても良いアルコキシカルボニル基、アルキル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、NHR 8 基及びOR 8 基を表し

、 R^8 は置換基を有していても良いアシル基及びアルコシカルボニル基を表し、 R^9 は水素原子、アルキル基、アルコシカルボニル基を表し、 R^{10} は水素原子、アミノ基、アルコシ基、アルキル基、アリーロキシ基及びアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物もベンゼン環上の置換基が1位と4位の二置換体である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒトPPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

【0009】

ロイコトリエン受容体作動作用を有するカルボン酸誘導体として公開特許公報昭63-91354号(山之内製薬株式会社)に、

一般式(C)

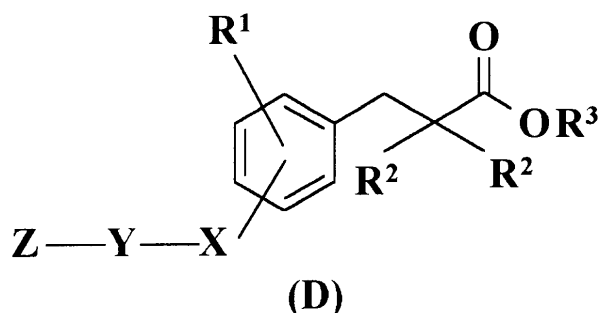


(式中、Aは水素原子またはフェニル基を表し、mは3から10の整数を表し、nは1から6の整数を表し、XはCONH基或いはNHCO基を表し、Rはカルボキシ低級アルキル基又はカルボキシ低級アルキルカルバモイル基(但し、Aがフェニル基の時はRはカルボキシ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基である)を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物のうちでプロピオン酸誘導体では2位に置換基を有するものでなく、又R基部分には全てにカルボニル基が存在するので本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒトPPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

【0010】

フィブリノーゲン受容体拮抗作用を有するカルボン酸誘導体としてUS5227490号(メルク株式会社)に、

一般式(D)



(式中、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{4-10} アルキル基、アリール基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、カルボキシ C_{0-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{0-6} アルキル基、 C_{0-4} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{2-10} アシルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{1-4} カルボアルコキシ C_{0-6} アルキル基又はハロゲン原子を表し、 R^2 は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{0-4} アルキル基、アリール C_{0-6} アルコキシ基、置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアリール C_{1-10} アルキル基を表し、Xは酸素原子、硫黄原子、SO基、SO₂基、CO基、NR⁴CO基、CONR⁴基、CH₂基、CH=CH基、NR⁴CS基を表し、Yは無置換又は置換基を有していても良い C_{1-10} アルキル基、 C_{4-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキル

10

20

30

40

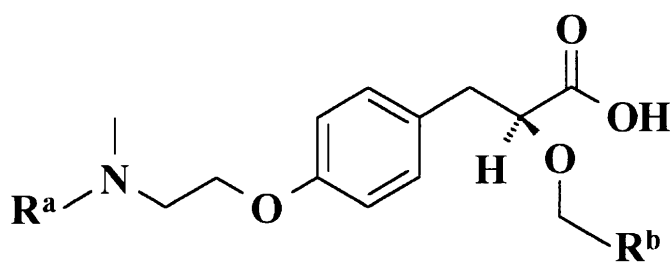
50

カルボニル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボキシアミド基、 C_{0-3} アルキルアリールオキシ C_{0-3} アルキル基、CONH基、NHCO基又は $(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n$ 基(但し、Qは酸素又は硫黄から選ばれる1から3種類のヘテロ原子を含む C_{3-8} 員環複素環を表し、mとnは0から4である)を表し、Zは NR^4R^5 基(但し、 R^4 と R^5 は同一又は相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-10} アルキル基でアルキル基は無置換又は C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子又は窒素、酸素及び硫黄より選択される1-3のヘテロ原子を含む4-9員環の単環又はビシクロ環で置換されていても良い)又は置換基を有していても良いグアニジノ基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はZ基部分に全て置換基を有していても良いアミノ基を必ず含むアミノ酸誘導体であることから本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒトPPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

10

【0011】

PPAR α 作動作用を報告している特許に関しては、PPAR α 及びPPAR γ 作動作用を有する化合物として国際公開番号W097/25042号(スミスクラインビーチャム株式会社)に、一般式(E)



20

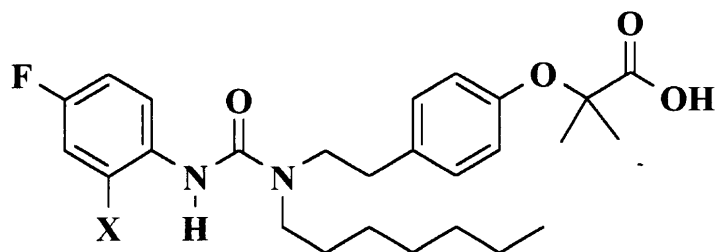
(E)

(式中、 R^a は2-ベンズオキサゾリル基又は2-ピリジル基を表し、 R^b はメトキシメチル基又はトリフルオロメチル基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はベンゼン環上の置換基は1位及び4位の二置換誘導体である点で本発明の化合物とは構造が異なり、更にヒトPPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

30

【0012】

PPAR α 作動作用を有する化合物として国際公開番号W097/36579号(グラクソウェルカム株式会社)に、一般式(F)



40

(F)

(式中、Xは水素原子又はフッ素原子を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はフェノキシ酢酸誘導体であり、またベンゼン環上の置換基の位置関係は1位及び4位の二置換体である点で本発明の化合物とは構造が異なる。又PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

高脂血症は動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の予防という

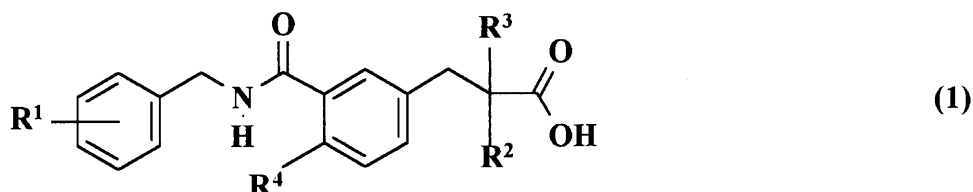
50

観点から有効で安全性の高い高脂血症治療薬の開発が臨床上望まれている。

【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、高脂血症治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒトPPAR α の脂質代謝に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換フェニルプロピオン酸誘導体が優れたヒトPPAR α 結合活性並びに転写活性化作用を有し、脂質低下作用を示すことを見出し本発明を完成した。即ち本発明は一般式(1)



10

[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。

20

【0015】

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アルミニウム塩等その薬剤上許容される塩があげられる。

30

【0016】

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、プロピオン酸部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

【0017】

各光学異性体は立体選択的な合成法により製造することができる。またそれらは光学活性なアルコール誘導体や光学活性なオキサゾリジノン誘導体と反応させて得られるジアステレオメリックなエステル誘導体やオキサゾリジノン誘導体を分別結晶又はクロマトグラフィ - の手法により分離した後加水分解することにより製造することもできる。さらにそれらはキラル支持体を使用するクロマトグラフィ - の手法により製造することもできる。

40

【0018】

本発明の一般式(1)において、「炭素数1から4の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1から4のものが挙げられる。

「炭素数1から3の低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1から3のものが挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「炭素数1から3の低級アルキルチオ基」とはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等直鎖又は分岐した炭素数1から3のものが挙げられる。

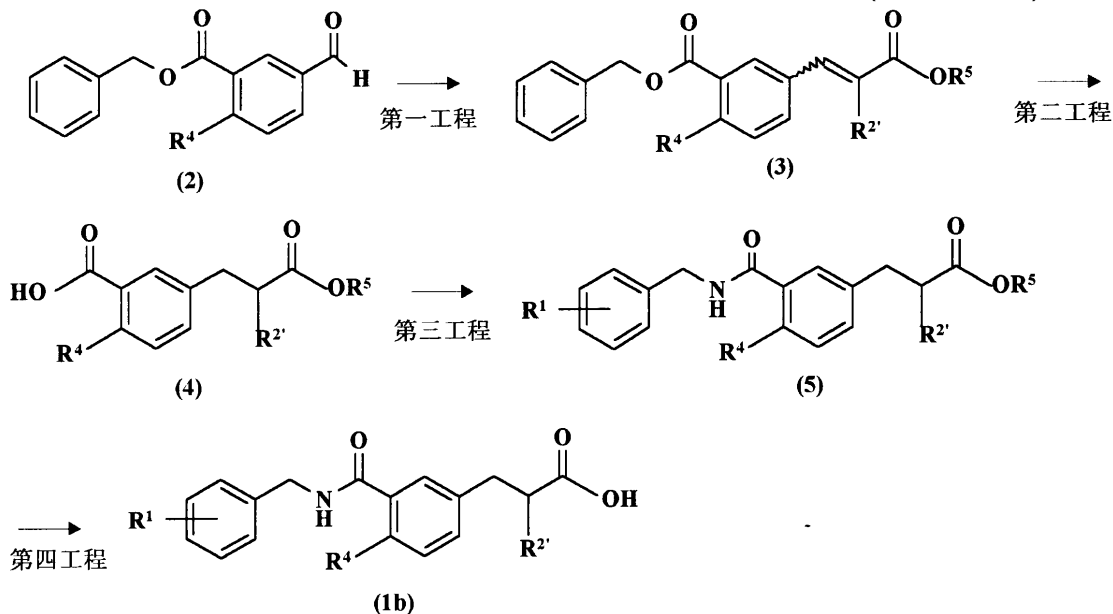
「無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していて

50

も良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基」で許容される置換基は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

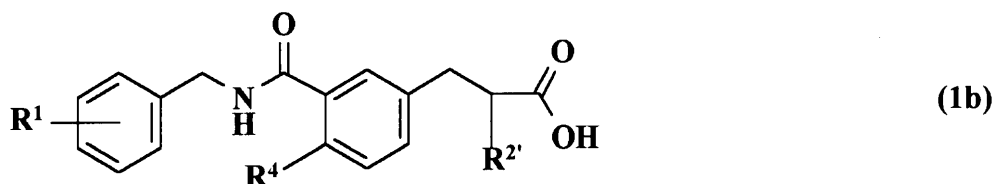
【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

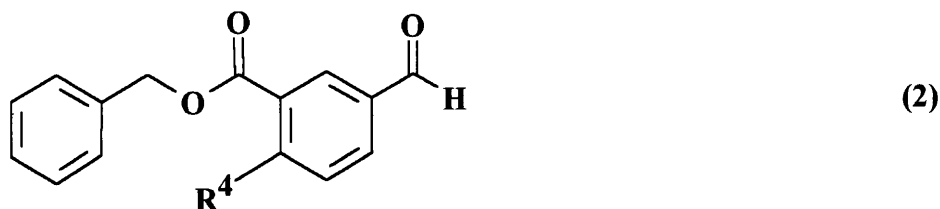


スキーム 1

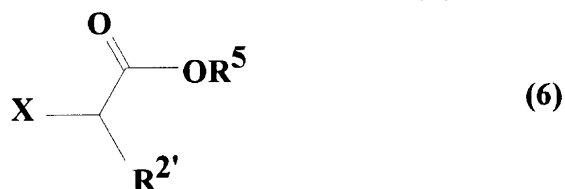
すなわち、一般式(1b)



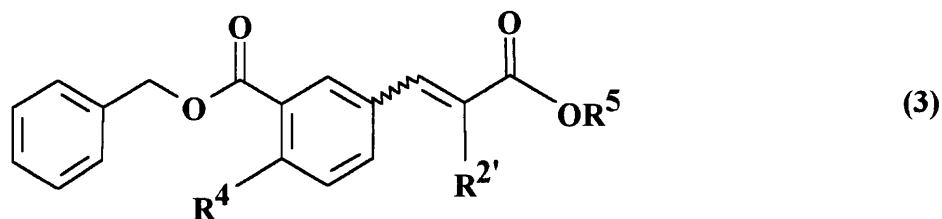
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 $R^{2'}$ は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で示される化合物は一般式(2)



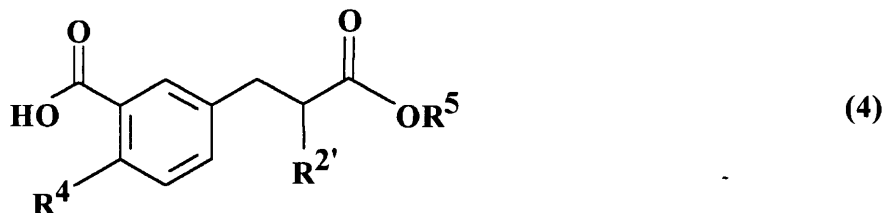
[式中、 R^4 は前述の通り] と一般式(6)



[式中、 $R^{2'}$ は前述の通りであり、 R^5 は炭素数1から4の低級アルキル基であり、 X は PPh_3 基または $PO(OC_2H_5)_2$ 基を表す] で表される化合物を塩基存在下作用させる (Wittig反応又はHorner-Emmons反応; 第一工程) ことにより合成される一般式(3)



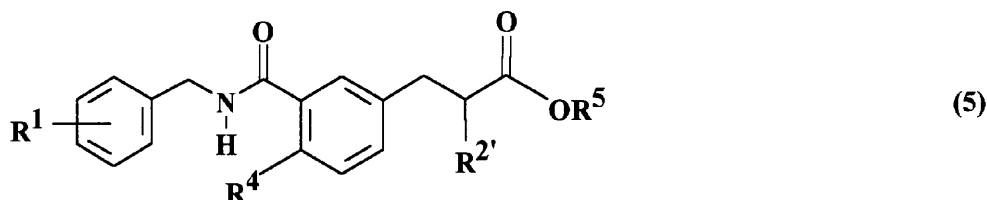
[式中、 $R^{2'}$, R^4 , R^5 は前述の通り] で表される化合物を還元及び水素化分解する (第二工程) ことにより得られる一般式(4)



[式中、 $R^{2'}$, R^4 , R^5 は前述の通り] で表される化合物に一般式(7)



[式中、 R^1 は前述の通り] で表される化合物を反応させ (第三工程)、得られた一般式(5)



[式中、 R^1 , $R^{2'}$, R^4 , R^5 は前述の通り] で表される化合物の $COOR^5$ 部位を加水分解する (第四工程) ことにより製造することができる。

【 0 0 2 0 】

第一工程のWittig反応又はHorner-Emmons反応はテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、 N,N -ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム t -ブトキシドのような金属アルコキシドを用いることができる。反応温度としては -20 から 150 にて、好適には 0 から 50 にて実施することができる。

【 0 0 2 1 】

第二工程の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、 N,N -ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施することができる。反応温度としては 0 から 100 にて、好適には室温から 80 にて実施することができる。

【 0 0 2 2 】

第三工程の縮合反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施することができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、 N,N -

10

20

30

40

50

ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下を実施することができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施することができる。

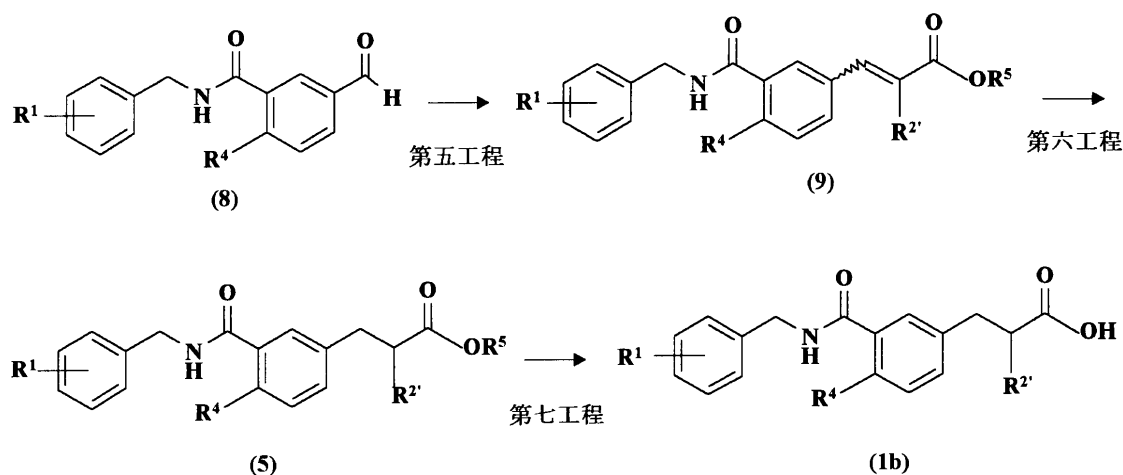
縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20 から100 にて、好適には0 から50 にて実施することができる。

【0023】

第四工程の加水分解反応はアルカリ性条件下で行うことができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。反応温度としては0 から80 にて、好適には室温から60 にて実施することができる。

【0024】

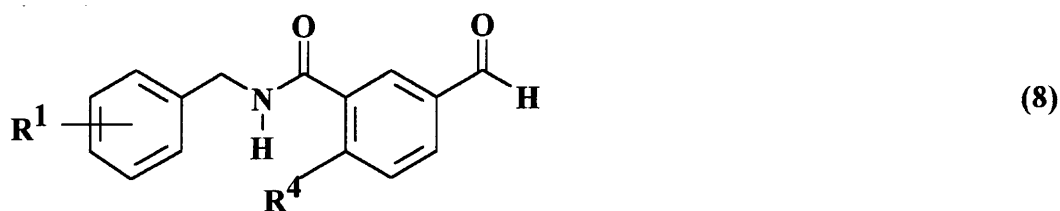
又、一般式(1b)で表される化合物は以下の方法により合成することもできる(スキーム 2)。



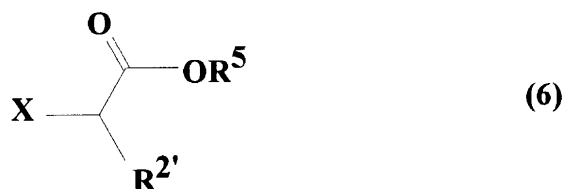
スキーム 2

すなわち、一般式 (1b)

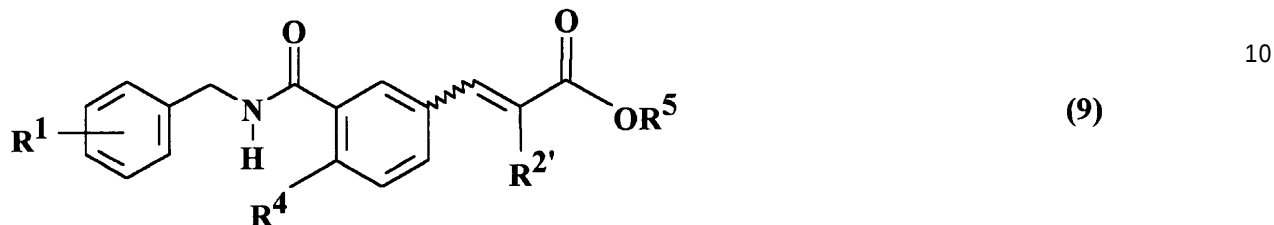
[式中、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^4 は前述の通り]で示される化合物は一般式(8)



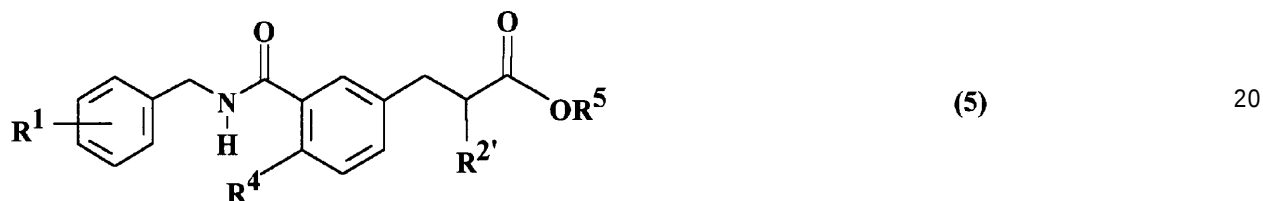
[式中、 R^1 、 R^4 は前述の通り]で表される化合物に一般式(6)



[式中、 $R^{2'}$ 、 R^5 、 X は前述の通り] で表される化合物を塩基存在下作用させる (Wittig反応又はHorner-Emmons反応；第五工程) ことにより合成される一般式(9)



[式中、 $R^1, R^{2'}$ 、 R^4, R^5 は前述の通り] で表される化合物を還元 (第六工程) して得られる一般式(5)

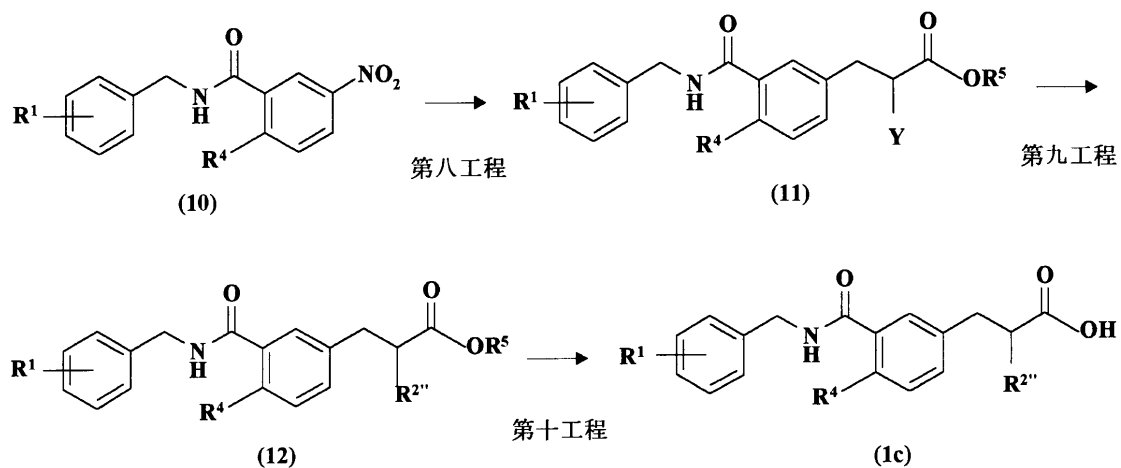


で表される化合物の $COOR^5$ 部位を加水分解する (第七工程) ことにより製造することができる。

【 0 0 2 5 】

第五工程の反応は第一工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第六工程の反応は第二工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第七工程の反応は第四工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

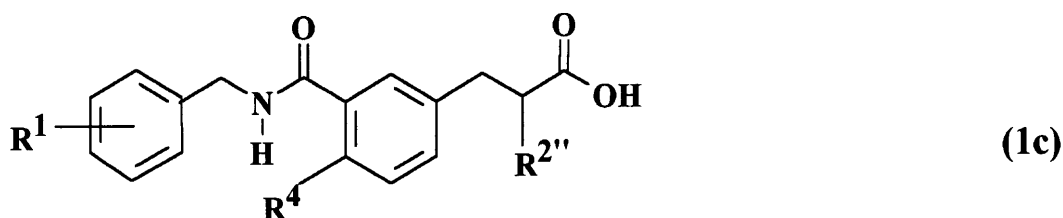
一般式(1c)で表される化合物は以下の方法により合成することができる (スキーム 3)。 30



スキーム 3

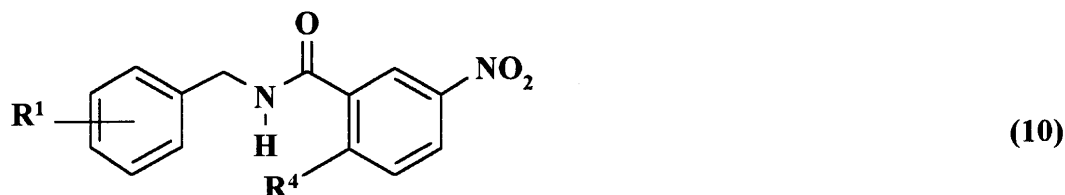
【 0 0 2 6 】

すなわち、一般式(1c)



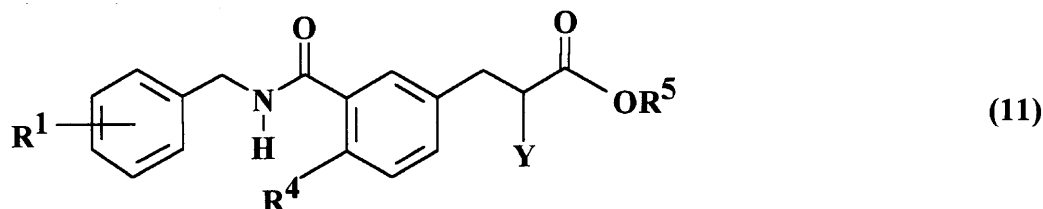
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 $R^{2''}$ は炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される化合物は一般式(10)

10



[式中、 R^1, R^4 は前述の通り]で表される化合物のニトロ基を還元(還元反応)後Meerwein arylation反応(第八工程)を行って得られる一般式(11)

20

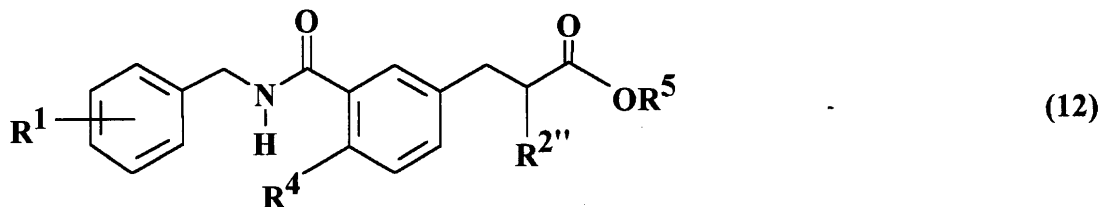


[式中、 R^1, R^4 は前述の通りであり、 R^5 は炭素数1から4の低級アルキル基であり、Yはハロゲン原子を表す]で表される化合物に一般式(13)



30

[式中、 $R^{2''}$ は前述の通り]で表される化合物を塩基存在下反応させる(第九工程)ことによって得られる一般式(12)



[式中、 $R^1, R^{2''}, R^4, R^5$ は前述の通り]で表される化合物の $COOR^5$ 部分 [R^5 は前述の通り]を加水分解する(第十工程)ことにより製造することができる。

40

【0027】

第八工程の反応は、まずニトロ基の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧98.1kPaから491kPaで実施することができる。反応温度としては0 から100 にて、好適には室温から80

にて実施することができる。次のMeerwein arylation反応は塩酸や臭化水素酸等のハロゲン化水素の水溶液中で亜硝酸ナトリウムを作用させジアゾニウム塩を合成後アクリル酸メチル又はアクリル酸エチル等のアクリル酸エステル及び酸化銅(Ⅰ)等の第一銅塩類を加えることによって実施することができる。反応温度はジアゾニウム塩の合成は-40 から0

50

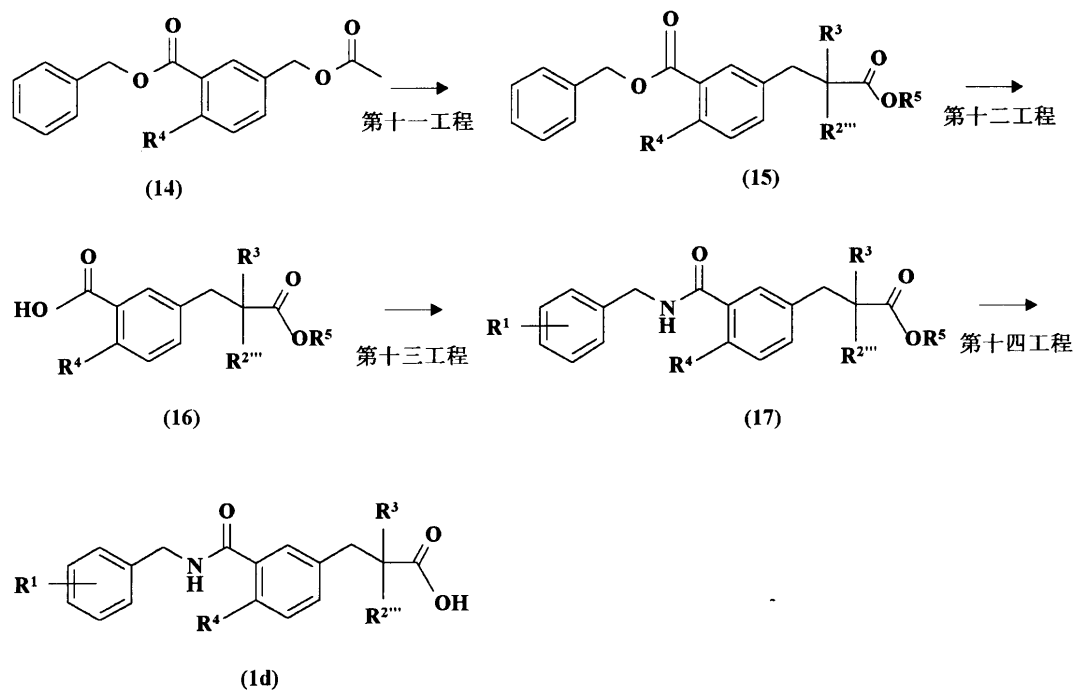
にて、好適には-20 から-5 にて実施することができる。次のアクリル酸エステルとの反応は0 から50 にて、好適には室温から40 にて実施することができる。

第九工程の反応はエタノールやメタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を用いて実施することができる。反応温度としては室温から180 にて、好適には溶媒の還流温度にて実施することができる。

【 0 0 2 8 】

第十工程の反応は第四工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

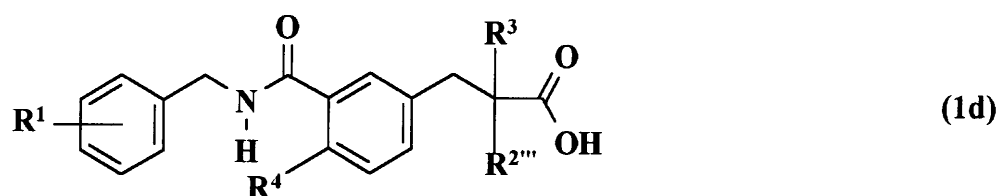
一般式 (1d) で表される化合物は以下の方法により合成することができる (スキーム 4)。



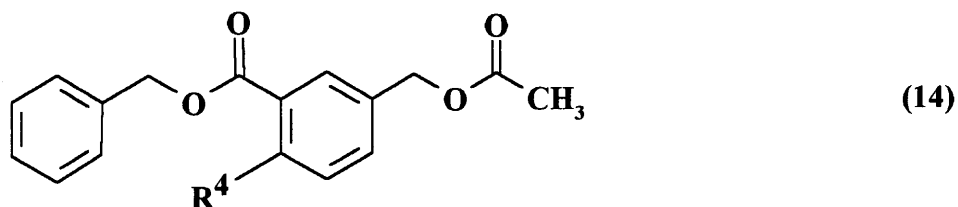
スキーム 4

【 0 0 2 9 】

つまり一般式 (1d)



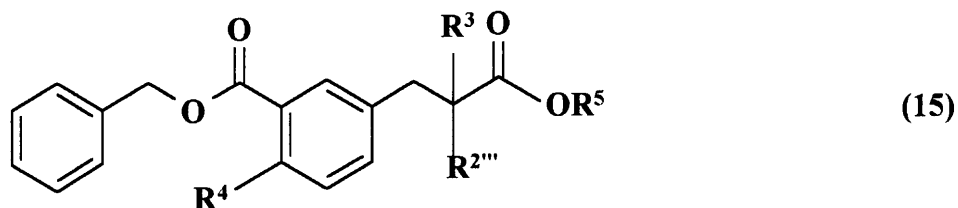
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 $R^{2'}$ は炭素数1から4の低級アルキル基、2, 2,2-トリフルオロエチル基を表し、 R^3 は水素原子又は炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で示される化合物は一般式 (14)



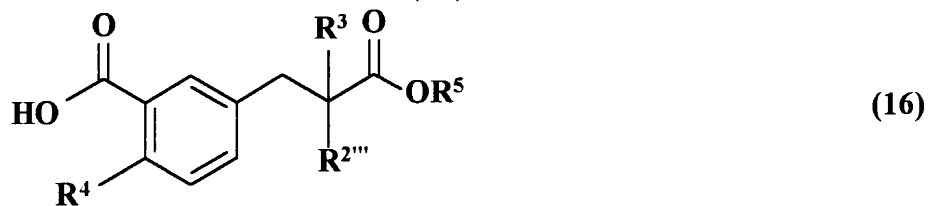
[式中、 R^4 は前述の通り] と一般式 (22)



[式中、 R^2 、 R^3 は前述の通りであり、 R^5 は炭素数1から4の低級アルキル基であり、Zはトリメチルシリル基またはt-ブチルジメチルシリル基を表す]で表される化合物を触媒量のルイス酸存在下作用させる (Tetrahedron Letters., 1997, 38, 2645; 第十一工程) ことにより合成される一般式 (15)



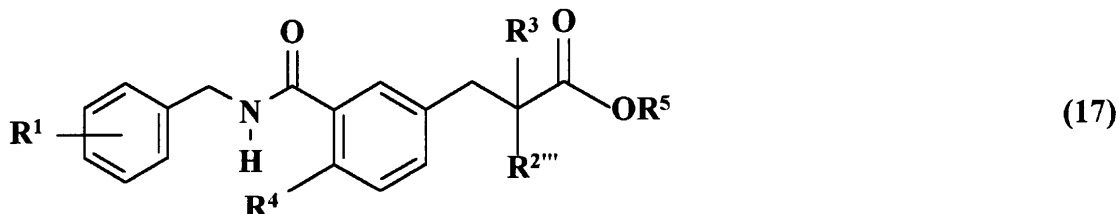
[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の通り]で表される化合物を水素化分解する (第十二工程) ことにより得られる一般式 (16)



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の通り]で表される化合物に一般式 (7)



[式中、 R^1 は前述の通り]で表される化合物を反応させ (第十三工程)、得られた一般式 (17)



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の通り]で表される化合物の COOR^5 部位を加水分解する (第十四工程) ことにより製造することができる。

【 0 0 3 0 】

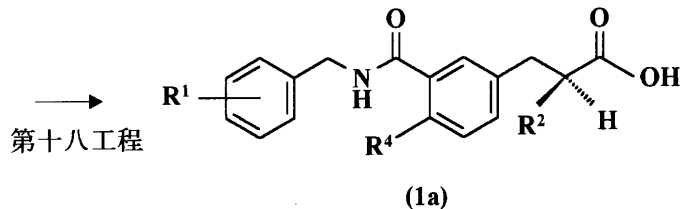
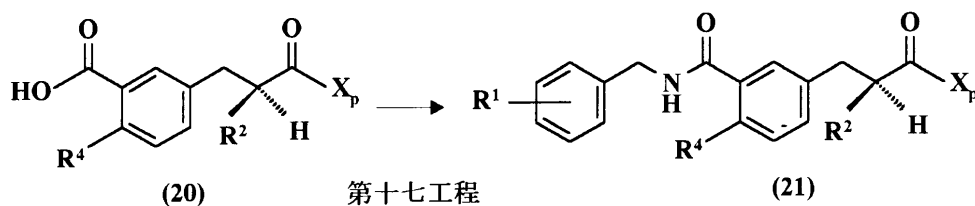
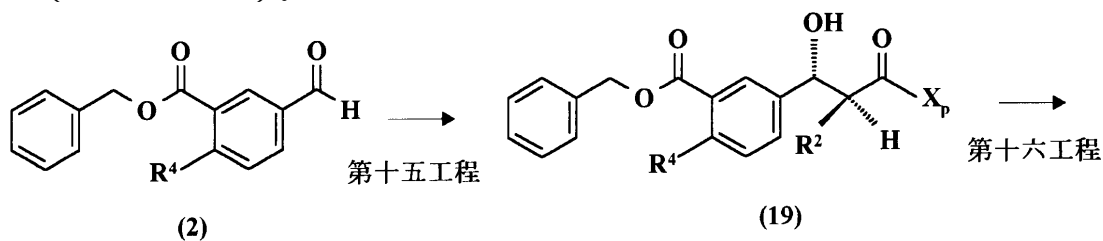
第十一工程の反応は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン等の溶媒中、ルイス酸としては例えば過塩素酸マグネシウムやマグネシウムビストリフルオロメタンスルホニリミド、四塩化チタン等を用いて実施することができる。反応温度としては-20 から80 にて、好適には0 から50 にて実施することができる。

【0031】

第十二工程の反応は第二工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第十三工程の反応は第三工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第十四工程の反応は第四工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

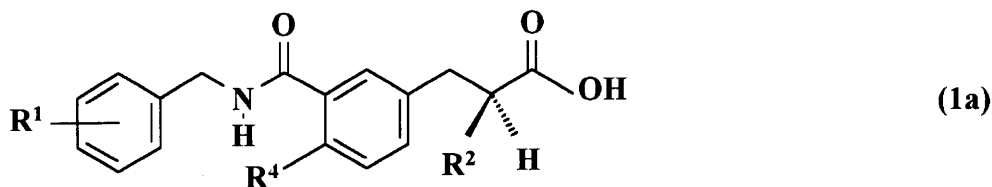
【0032】

また上記一般式(1a)である光学活性な化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 5)。



スキーム 5

すなわち、一般式(1a)で表される化合物は



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される光学活性な置換フェニルプロピオン酸誘導体は

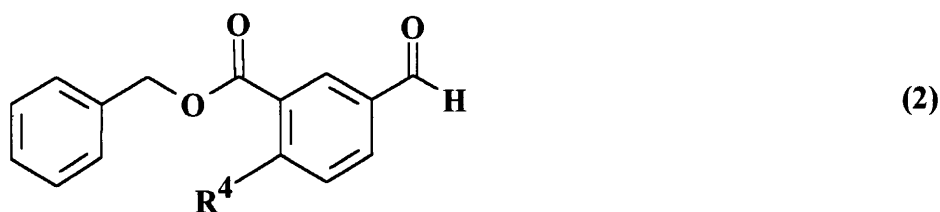
一般式(2)

10

20

30

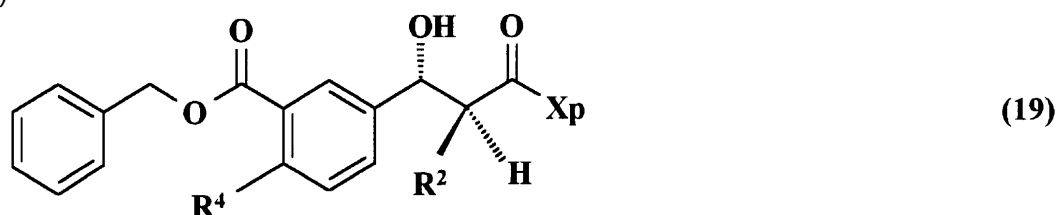
40



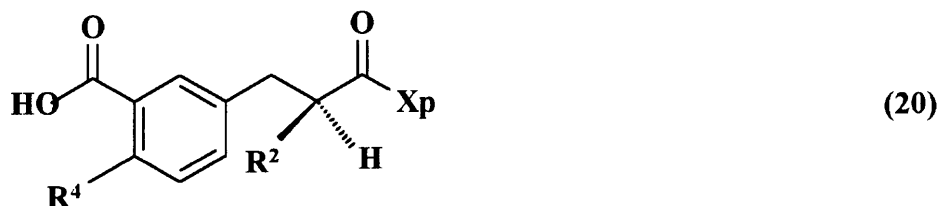
[式中、 R^4 は前述の通り] で表されると一般式(18)



[式中、 R^2 は前述の通りであり、 Xp は(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(S)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が(S)のキラルオキサゾリジノン誘導体等を表す。]で表される化合物を金属配位子及び塩基存在下作用させる(第十五工程)ことにより合成される一般式(19)



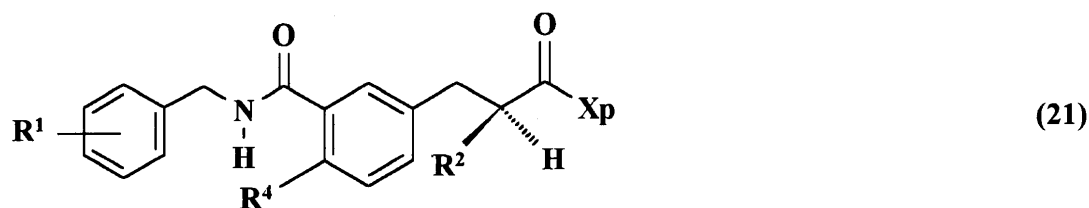
[式中、 R^2 , R^4 及び Xp は前述の通り]で表される化合物の脱水酸化及び水素化分解(第十六工程)により得られる一般式(20)



[式中、 R^2 , R^4 及び Xp は前述の通り]で表される化合物に一般式(7)



[式中、 R^1 は前述の通り]で表される化合物を反応させ(第十七工程)、得られた一般式(21)



[式中、 R^1 , R^2 , R^4 及び Xp は前述の通り]で表される化合物のCOXp部位を加水分解する(第十八工程)ことにより製造することができる。

【0033】

第十五工程の反応はテトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、等の溶媒中、金属配位子としてはジ-n-ブチルポリトリフラート、ジエチルポリトリフラート、四塩化チタン等を、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エチルジメチルアミン等の三級アミンを用いて実施することができる。反応温度としては-100 から室温にて好適には-80 から0 にて実施することができる。

【0034】

第十六工程の反応は酢酸やトリフルオロ酢酸等の溶媒中トリエチルシランやトリクロロシランの存在下実施することができる。反応温度としては-20 から50 にて、好適には0 から室温にて実施することができる。

【0035】

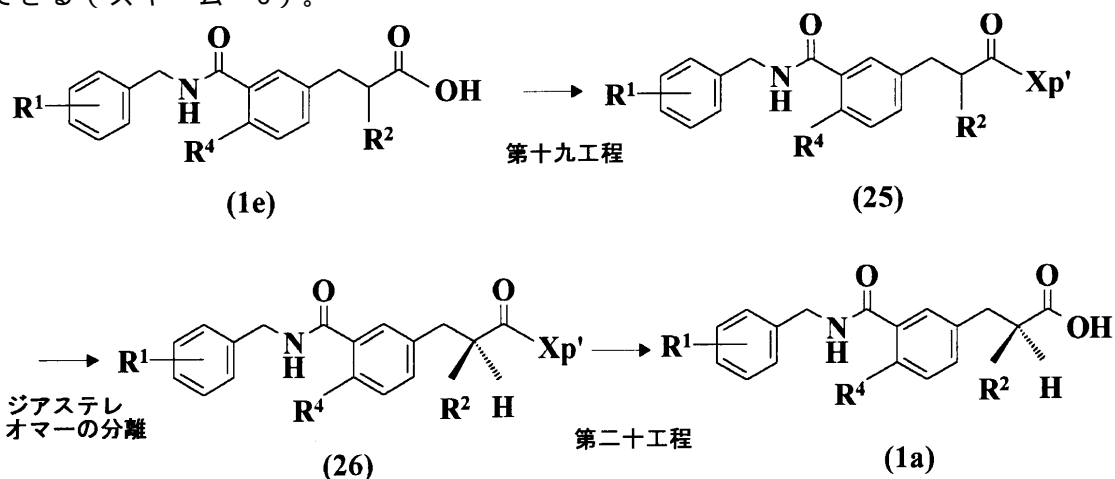
第十七工程の反応は第三工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

【0036】

第十八工程の反応はアルカリ性条件下で実施することができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては-20 から100 にて、好適には0 から50 にて実施することができる。

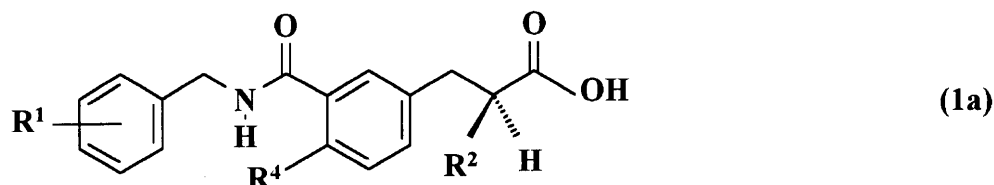
【0037】

また、上記一般式(1a)である光学活性な化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 6)。

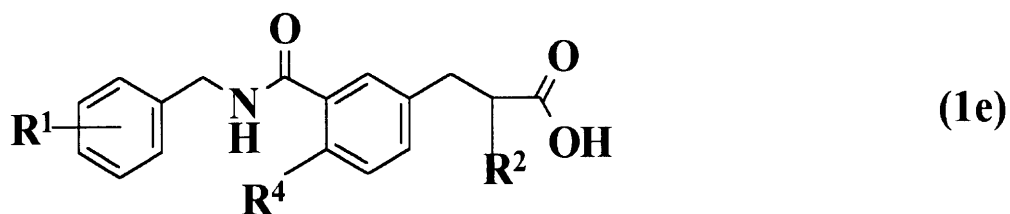


スキーム 6

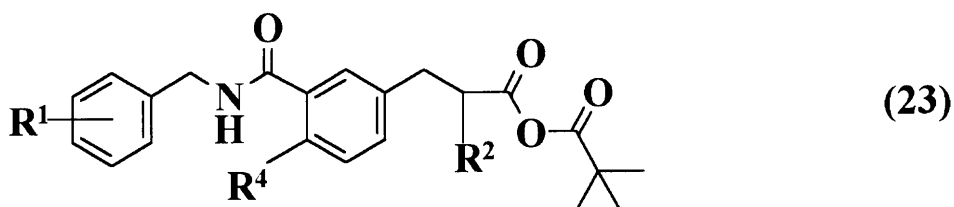
すなわち、一般式(1a)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される光学活性な置換フェニルプロピオン酸誘導体は一般式(1e)



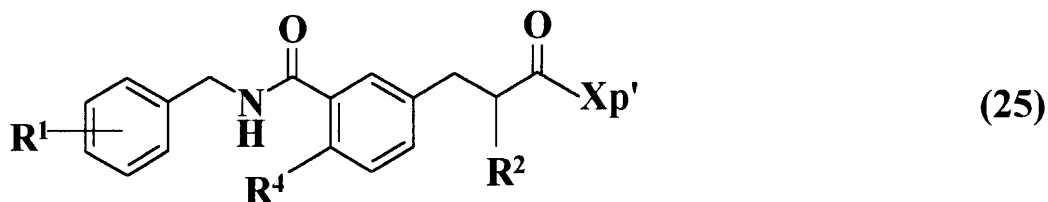
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り] で表される化合物とピバロイルクロライドを塩基存在下反応させ、得られた一般式(23)



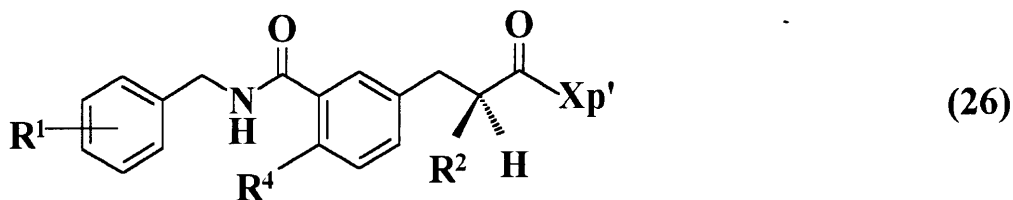
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り] と一般式(24)



[式中、 Xp' は光学活性な4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の光学活性なキラルオキサゾリジノン誘導体やアミド誘導体、スルタム誘導体等を表す]で表される化合物を塩基存在下作用させる(第十九工程)により合成される一般式(25)

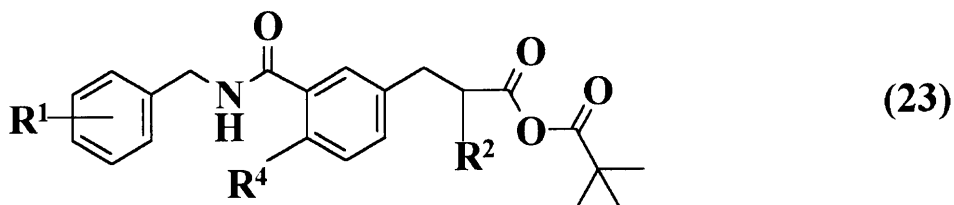


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp' は前述の通り]で表される化合物の各ジアステレオマーを再結晶またはカラムクロマトグラフィーにより分別し、得られた一般式(26)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp' は前述の通り]で表される化合物の Xp' 部を加水分解すること(第二十工程)により製造することができる。

第十九工程の反応において、まず一般式(23)

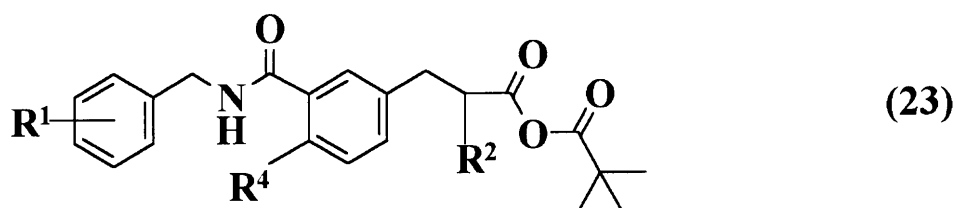


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り] で示される化合物の合成はテトラヒドロフラン、塩

化メチレン、ジエチルエーテル等の溶媒中、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エチルジメチルアミン、ピリジン等の三級アミンを用いて実施することができる。反応温度としては-100 から室温にて好適には-40 から0 にて実施することができる。

【 0 0 3 8 】

次に一般式 (23)



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り] と一般式 (24)



[式中、 Xp' は前述の通り] との反応はテトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等の溶媒中、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシド等の塩基を作用させることにより実施することができる。反応温度としては-100 から室温にて好適には-40 から0 にて実施することができる。

20

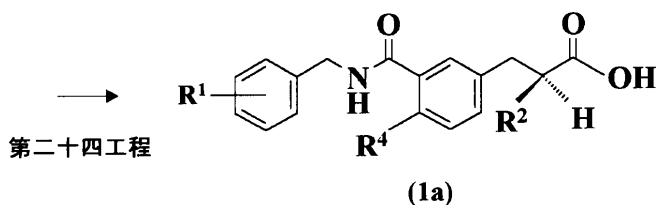
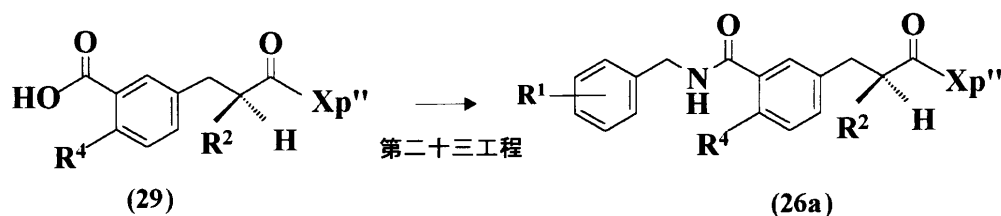
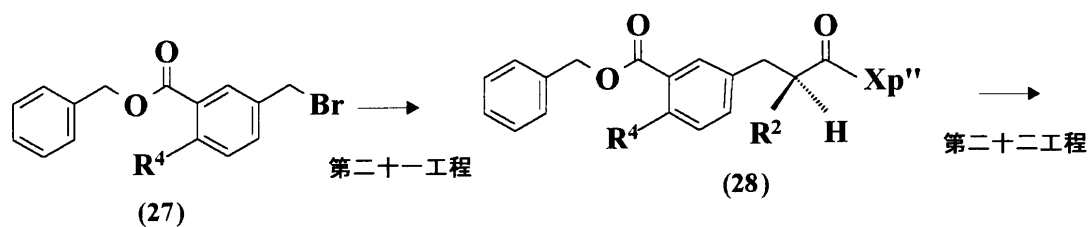
【 0 0 3 9 】

第二十工程の反応はアルカリ性条件下で実施することができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては-20 から100 にて、好適には0 から50 にて実施することができる。

【 0 0 4 0 】

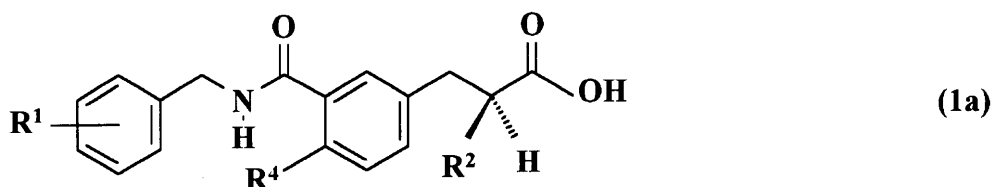
30

また上記一般式 (1a) である光学活性な化合物は例えば以下の方法によっても製造することができる (スキーム 7)。

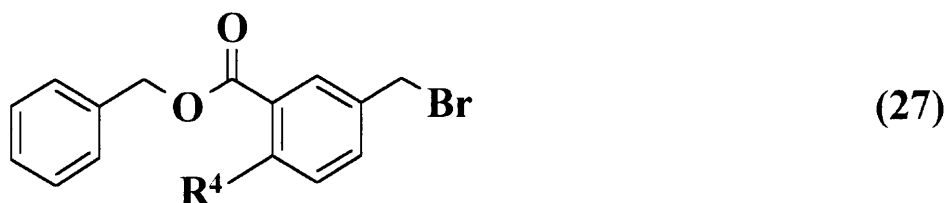


スキーム 7

すなわち、一般式(1a)



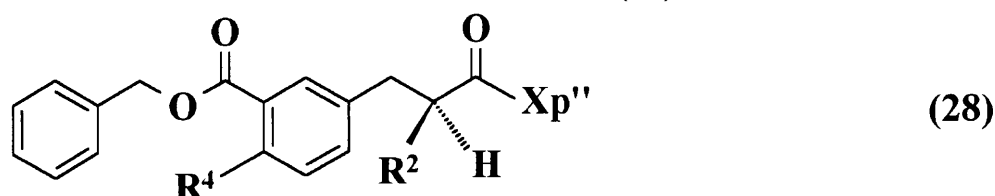
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される光学活性な置換フェニルプロピオン酸誘導体は一般式(27)



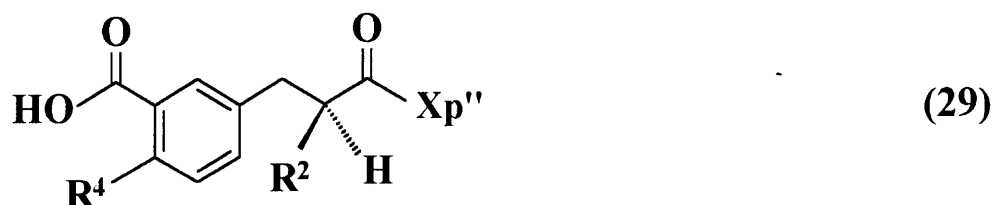
[式中、 R^4 は前述の通り]で表される化合物に一般式(30)



[式中、R²は前述の通りであり、Xp' 'は(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が(R)のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム、キラルスルタム等を表す]で表される化合物を塩基存在下作用させる(第二十一工程)ことにより合成される一般式(28)



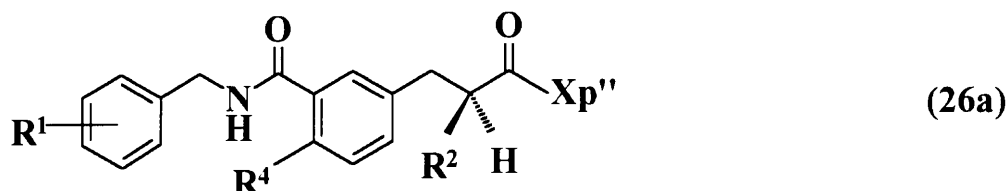
[式中、 R^2 、 R^4 及び Xp 、' ' は前述の通り] で表される化合物の水素化分解 (第二十二工程) により得られる一般式 (29)



[式中、 R^2 、 R^4 及び Xp は前述の通り]で表される化合物に一般式(7)



[式中、R¹は前述の通り]で表される化合物を反応させ（第二十三工程）、得られた一般式(26a)



[式中、 R^1, R^2, R^4 及び Xp' は前述の通り]で表される化合物の $COXp'$ 部位を加水分解する（第二十四工程）ことにより製造することができる。

【 0 0 4 1 】

第二十一工程の反応はテトラヒドロフランやジエチルエーテル、ヘキサン等の溶媒中塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような金属アミドを用いることができる。反応温度としては-100 から室温にて、好適には-80 から0 にて実施することができる。

【 0 0 4 2 】

第二十二工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチ

ル、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧98.1kPaから491 kPaで実施することができる。反応温度としては0 から100 にて、好適には室温から80 にて実施することができる。

【0043】

第二十三工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施することができる。「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。

【0044】

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実施することができる。

10

【0045】

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施することができる。

【0046】

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20 から100 にて、好適には0 から50 にて実施することができる。

20

【0047】

第二十四工程の反応はアルカリ性条件下で実施することができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては-20 から100 にて、好適には0 から50 にて実施することができる。

30

【0048】

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0049】

【実施例】

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

【0050】

(実施例1)

40

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオン酸エチル

アルゴン雰囲気下にて水素化ナトリウム(214mg, 5.35mmol)を脱水テトラヒドロフラン10mlに懸濁し氷冷した。トリエチル 2-ホスホノブチレート(1.34g, 5.31mmol)を脱水テトラヒドロフラン20mlに溶かし滴下した。滴下終了後1時間攪拌した。次に5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(参考例3; 1.44g, 5.33mmol)を脱水テトラヒドロフラン25mlに溶かし滴下した。滴下終了後室温で4.5時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1v/v)にて精製し、1.45g(74%)の(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチルアクリル酸エチルを黄色油状物として得た。

50

質量分析値 m/z 368(M^+).

【0051】

得られた(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチルアクリル酸エチル(4.00g, 10.9mmol)をエタノール200mlに溶かし、10%パラジウム担持活性炭(1.10g)を加え、初気圧353kPaにて3時間中圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して3.0g(98%)の表題化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 280(M^+); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.52-1.59 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz), 4.03-4.12 (2H, m), 4.06 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

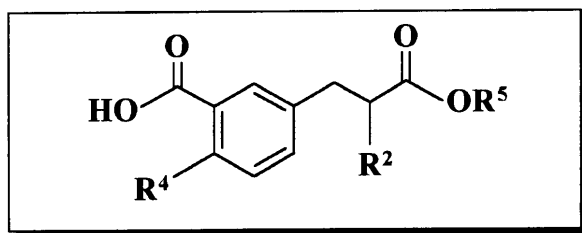
10

【0052】

(実施例2-6)

実施例1と同様にして表1の化合物を得た。

【表1】



20

実施例	R^2	R^4	R^5	質量分析値 (m/z)
2	CH_3	OCH_3	C_2H_5	266(M^+)
3	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	OCH_3	C_2H_5	294(M^+)
4	OCH_3	OCH_3	C_2H_5	282(M^+)
5	OC_2H_5	OCH_3	C_2H_5	296(M^+)
6	OPh	OCH_3	C_2H_5	344(M^+)

30

【0053】

(実施例7)

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

40

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオン酸エチル(5.00g, 17.8mmol)を脱水ジクロロメタン80mlに溶解し、-10 から -15 に冷却した。攪拌下トリエチルアミン(6.21ml, 44.5mmol)を加えた。次にクロロ炭酸エチル(1.86ml, 19.5mmol)を脱水ジクロロメタン10mlに溶解し滴下した。-10 で10分攪拌後4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(2.51ml, 17.8mmol)を脱水ジクロロメタン10mlに溶解し滴下した。-10 で30分攪拌後室温にて7時間攪拌し一晩放置した。反応液をクエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒にて再結晶し、7.2g(93%)の目的化合物を無色結晶として得た。融点77.5 - 79.5 ;

50

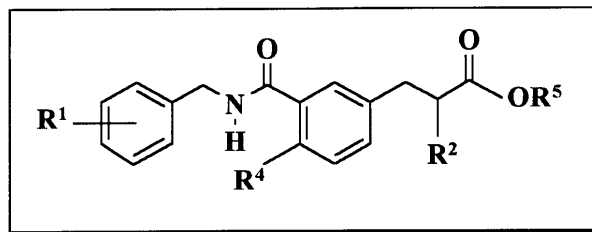
質量分析値 m/z 437(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.04-4.12 (2H, m), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

【 0 0 5 4 】

(実施例8 - 19)

実施例7と同様にして表2の化合物を得た。

【 表 2 】



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
8	4-CF ₃	CH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	423 (M^+)
9	4-OCH ₂ Ph	CH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M^+)
10	4-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M^+)
11	4-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M^+)
12	4-Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	445 (M^+)
13	4-CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	439 (M^+)
14	4-OCH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	477 (M^+)
15	4-OPh	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	463 (M^+)
16	4-Ph	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	447 (M^+)
17	4-OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	401 (M^+)
18	4-CF ₃	OC ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	453 (M^+)
19	4-CF ₃	OPh	OCH ₃	C ₂ H ₅	437 (M^+)

【 0 0 5 5 】

(実施例20)

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル (1.26g, 2.88mmol; 実施例7) とエタノール15ml、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液15mlを混合し、50℃で4時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。残留物を水に溶解させ希塩酸で酸性とした。生じた沈殿を濾過、乾燥した後酢酸エチルにて再結晶し、無色プリズム状晶の表題化合物を1.26g (95%) 得た。

融点144.5 - 146.5 ; 質量分析値 m/z 409(M^+);

元素分析値 C₂₁H₂₂F₃NO₄ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.48; H, 5.40; N, 3.41.;

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53-1.72 (2H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.92 (3

10

20

30

40

50

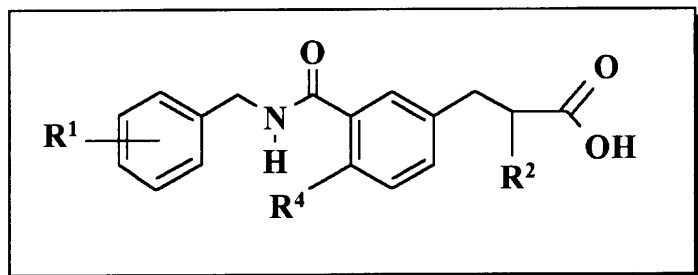
H, s), 4.73 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.9 Hz).

【 0 0 5 6 】

(実施例21 - 31)

実施例20と同様にして表3の化合物を得た。

【 表 3 】



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(℃)	示性式	元素分析(%)
21	4-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	127. 0-127. 5	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72. 46, H 6. 53, N 3. 13 実測値 ; C 72. 30, H 6. 55, N 3. 14
22	4-Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	158. 5-159. 5	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	計算値 ; C 74. 80, H 6. 52, N 3. 35 実測値 ; C 74. 87, H 6. 63, N 3. 34
23	4-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	127. 0-128. 0	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	計算値 ; C 72. 04, H 6. 28, N 3. 23 実測値 ; C 71. 86, H 6. 31, N 3. 21
24	4-CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	161. 0-163. 0	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₅	計算値 ; C 58. 39, H 4. 90, N 3. 40 実測値 ; C 58. 35, H 4. 82, N 3. 49
25	4-OCH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	136. 0-138. 0	C ₂₆ H ₂₇ NO ₆	計算値 ; C 69. 47, H 6. 05, N 3. 12 実測値 ; C 69. 38, H 6. 09, N 3. 16
26	4-Ph	OCH ₃	OCH ₃	176. 0-178. 0	C ₂₅ H ₂₅ NO ₅	計算値 ; C 71. 58, H 6. 01, N 3. 34 実測値 ; C 71. 56, H 6. 15, N 3. 36
27	4-OPh	OCH ₃	OCH ₃	137. 5-139. 0	C ₂₅ H ₂₅ NO ₆	計算値 ; C 68. 95, H 5. 79, N 3. 22 実測値 ; C 68. 74, H 5. 80, N 3. 23
28	4-OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	128. 5-129. 5	C ₂₀ H ₂₃ NO ₆	計算値 ; C 64. 33, H 6. 21, N 3. 75 実測値 ; C 64. 22, H 6. 22, N 3. 79
29	4-CF ₃	OC ₂ H ₅	OCH ₃	146. 0-148. 0	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₅	計算値 ; C 59. 29, H 5. 21, N 3. 29 実測値 ; C 59. 04, H 5. 10, N 3. 33
30	4-CF ₃	CH ₃	OCH ₃	155. 0-156. 0	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 60. 76, H 5. 10, N 3. 54 実測値 ; C 60. 77, H 5. 12, N 3. 57
31	4-CF ₃	OPh	OCH ₃	141. 5-143. 0	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ NO ₅	計算値 ; C 63. 42, H 4. 68, N 2. 96 実測値 ; C 63. 25, H 4. 70, N 2. 93

【 0 0 5 7 】

(参考例1)

5-ホルミル-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド

公知 [例えばE.J.Wayneら、J. Chem. soc. 1022 (1922)] の5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(4.05g, 22.5mmol)をジクロロメタン80mlに溶解し氷冷した。攪拌下トリエチルアミン(7.94ml, 56.2mmol)を加えた。次にクロロ炭酸エチル(2.44ml, 24.8mmol)を加え10分攪拌後4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (3.31ml, 22.5mmol)を滴下し一晩放置した。反応液を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物に水を加え希塩酸にて酸性とした後析出した沈殿物を濾過、乾燥し乳白色血症の表題化合物を定量的に得た。質量分析値 m/z 337(M⁺)。

【 0 0 5 8 】

(実施例32)

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]アクリル酸エチル

2-(ジエトキシホスホリル)-2-メトキシ酢酸エチル(265mg, 1.10mmol)を脱水テトラヒドロフラン3mlに溶かし、アルゴン雰囲気下氷冷攪拌下カリウムt-ブトキシド(123mg, 1.10mmol)を加え30分攪拌した。次にN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(338mg, 1.00mmol)を脱水テトラヒドロフラン2mlに溶かし加えた。室温にて1時間攪拌した後反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマト

10

質量分析値 m/z 423(M^+)。

【 0 0 5 9 】

(実施例33)

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]アクリル酸エチル(150mg, 0.354mmol)、エタノール2.5ml及びテトラヒドロフラン2.5mlを混合し、10%パラジウム担持活性炭(30mg)を加え、室温にて7.5時間常圧水

20

素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して148mg(98%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 425(M^+)

【 0 0 6 0 】

(参考例2)

2-メトキシ-5-ニトロ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド

公知[例えばDe. Paulisら、J. Med. Chem. 1022 (1922)]の2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸(9.00g, 45.7mmol)をジクロロメタン450mlに溶解し、トリエチルアミン(8.11ml, 58.4mmol)、クロロ炭酸エチル(4.70ml, 49.3mmol)を加え室温にて45分攪拌した。次に4-トリフルオロメチルベンジルアミン(9.59g, 54.8mmol)を滴下し30分室温攪拌した。反応液を水中に注ぎ、有機層を分別後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶し、12.5gの目的化合物を黄色粉末として得た。更に濾液を濃縮し酢酸エチルで再結晶し二番晶2.13gを得た。合計14.6g (91%)

30

質量分析値 m/z 354(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (1H, br s), 8.36 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

【 0 0 6 1 】

(実施例34)

5-アミノ-2-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド

2-メトキシ-5-ニトロ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(14.6g, 41.2mmol)と酢酸エチル146mlを混合し、10%パラジウム担持活性炭(2.6g)を加え室温にて5時間攪拌した。触媒を濾過、酢酸エチル洗浄し反応液を濃縮した。残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒にて再結晶し、12.4g(93%)の表題化合物を無色結晶として得た。

40

質量分析値 m/z 324(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (3H, s), 4.72 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (3H, m), 8.43 (1H, br s)。

【 0 0 6 2 】

(実施例35)

2-ブromo-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル

50

]フェニル]プロピオン酸エチル

5-アミノ-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(7.00g, 21.6mmol)、アセトン85ml及びメタノール34mlを混合し氷冷した。攪拌下47%臭化水素酸17.5ml、亜硝酸ナトリウム(1.65g, 23.9mmol)、水6.2mlを加え10分攪拌した。次に室温にてアクリル酸エチル(13.4ml, 128mmol)、酸化銅(Ⅰ)(416mg, 2.91mmol)を加えた。30分攪拌後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に反応液を注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒にて再結晶し、683mg(71%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 469(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.21-1.26 (6H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.96(1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 14.2, 9.3$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.10-4.19 (2H, m), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, br s).

【0063】

(実施例36)

2-エチルチオ-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

2-ブromo-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル(1.00g, 2.05mmol; 実施例37)、エタノール56mlを混合し、攪拌下ナトリウムチオエトキシド(268mg, 2.55mmol)を加え1.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、3.4g(43%)の表題化合物を無色結晶として得た。

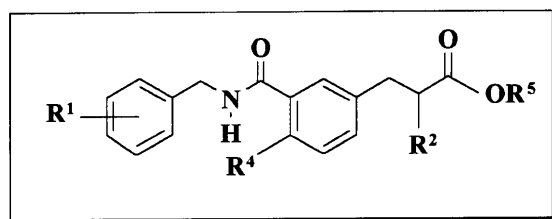
質量分析値 m/z 324(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (3H, s), 4.72 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (3H, m), 8.43 (1H, br s).

【0064】

(実施例37 - 38)

実施例36と同様にして表4の化合物を得た。

【表4】



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
37	4-CF ₃	SPh	OCH ₃	C ₂ H ₅	517 (M^+)
38	4-CF ₃	SCH ₂ Ph	OCH ₃	C ₂ H ₅	531 (M^+)

【0065】

(実施例39 - 41)

実施例20と同様にして表5の化合物を得た。

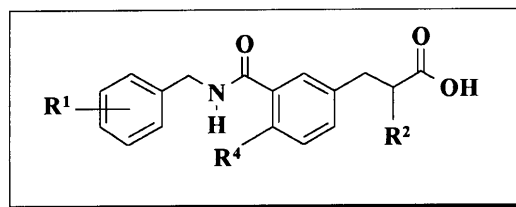
【表5】

10

20

30

40



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
39	4-CF ₃	SC ₂ H ₅	OCH ₃	155.0-157.0	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S	計算値; C 57.13, H 5.02, N 3.17 実測値; C 56.79, H 4.89, N 3.15
40	4-CF ₃	SPh	OCH ₃	130.0-131.5	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S	計算値; C 61.34, H 4.53, N 2.86 実測値; C 61.08, H 4.45, N 2.82
41	4-CF ₃	SCH ₂ Ph	OCH ₃	Foam	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S	計算値; C 62.02, H 4.80, N 2.78 実測値; C 62.39, H 5.03, N 2.72

【 0 0 6 6 】

(参考例3)

5-アセトキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル

5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(1.76g, 9.77mmol)、ベンジルプロミド(1.26ml, 10.3mmol)、炭酸水素カリウム(2.94g, 29.3mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド40mlを混合し室温にて4時間攪拌後不溶物を濾過した。濾液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し、5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジルを定量的に得た。

質量分析値 m/z 270(M⁺); 融点 58.5-59.5 .

5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(1.10g, 4.07mmol)とメタノール30mlを混合し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム(155mg, 4.10mmol)を少量ずつ加えた。氷冷下2時間攪拌後氷水中に注ぎ、1mol/l塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し、1.11g(99%)の5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジルを得た(本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた)

次に5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジルと塩化メチレン100mlを混合し、氷冷攪拌下ピリジン(660ml, 8.16mmol)及び無水酢酸(460ml, 4.88mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン(25mg, 0.205mmol)を加え一晩攪拌した。反応液を1mol/l塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、1.27g(99%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 314(M⁺); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.08 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.50 (6H, m), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【 0 0 6 7 】

(実施例42)

3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル 5-アセトキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(630mg, 2.00mmol)、メチルトリメチルシリルジメチルケテンアセタール(730mg, 4.02mmol)、乾燥塩化メチレン25mlを混合しアルゴン雰囲気下過塩素酸マグネシウム(45mg, 0.202mmol)を加え6時間室温攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1v/v)にて精製し、131mg(18%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 356(M⁺); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.16 (6H, s), 2.79 (2H, s), 3.

56 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【 0 0 6 8 】

(実施例43)

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル (310mg, 0.870mmol) をエタノールとテトラヒドロフランの1:1の比の混合溶媒7mlに溶かし、10%パラジウム担持活性炭(20mg)を加え5時間常圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して290mg(90%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 266(M⁺); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.18 (6H, s), 2.85 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.94(1H, d, J = 2.0 Hz), 10.46-11.00 (1H, br s).

10

【 0 0 6 9 】

(実施例44)

3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(204mg, 0.766mmol)、トリエチルアミン(135ml, 0.969mmol)、クロロ炭酸エチル(82.0ml, 0.843mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(120ml, 0.842mmol)及び脱水ジクロロメタン8mlを用い、実施例7と同様の操作を行うことにより、309mg(95%)の表題化合物を無色油状物として得た。

20

質量分析値 m/z 423(M⁺); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.18 (6H, s), 2.85 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, br s).

【 0 0 7 0 】

(実施例45)

3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]-2,2-ジメチルプロピオン酸

3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(300mg, 0.708mmol; 実施例47)、エタノール(5ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を用い、実施例22と同様の操作を行い206mg(90%)無色結晶の表題化合物を得た。融点151.0~152.0 ;

30

質量分析値 m/z 409(M⁺);

元素分析値 C₂₁H₂₂F₃NO₄ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.68; H, 5.45; N, 3.48.;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (6H, s), 2.96 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.80 (1H, t, J = 5.9 Hz), 12.24 (1H, s).

40

【 0 0 7 1 】

(参考例4)

(S)-4-ベンジル-3-ブチリル-2-オキサゾリジノン

(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (2.26g, 15.0mmol)と脱水テトラヒドロフラン30mlを混合し、アルゴン雰囲気下-78 に冷却した。攪拌下1.6mol/lのn-ブチリリチウムのヘキサン溶液 (10.3ml, 16.5mmol)を10分以上かけて滴下し、そのまま30分攪拌した。次にブチリルクロリド(1.56ml, 15.0mmol)を脱水テトラヒドロフラン30mlに溶かし10分以上かけて滴下し30分攪拌後室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え濃縮した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液

50

n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、3.64g(98%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 247(M^+).

【0072】

(実施例46)

(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

(S)-4-ベンジル-3-ブチリル-2-オキサゾリジノン(1.65g, 6.68mmol)を脱水塩化メチレン22mlに溶かし、アルゴン雰囲気下-74℃に冷却した。トリエチルアミン(1.11ml, 8.02mmol)を加えた後1.0mol/lのジブチルボリルトリフラートの塩化メチレン溶液(7.35ml, 7.35mmol)を15分かけて滴下し50分撹拌した。次に氷冷下で50分撹拌後-75℃に冷却した。次に5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(1.81g, 6.68mmol)を脱水塩化メチレン56.5mlに溶かし20分かけて滴下した。-75℃にて1.5時間撹拌後氷冷下2時間撹拌した。メタノール30ml、リン酸緩衝液16.7ml及び30%過酸化水素水7.3mlより成る混合液を加え更に0℃にて30分撹拌した。反応液を水中に注ぎ塩化メチレン抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=3:2v/v)にて精製し、1.36g(39%)の(4S)-3-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチル-3-ヒドロキシプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを微黄色アモルファスとして得た。

質量分析値 m/z 518($M+1$)⁺.

次に(4S)-3-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチル-3-ヒドロキシプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(1.35g, 2.61mmol)とトリフルオロ酢酸22mlを氷冷下混合し、トリエチルシラン(3.95ml, 26.1mmol)を5分かけて加えた。氷冷下1時間撹拌し次に室温で4日間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物を0.5mol/l水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層を酸性とし塩化メチレン抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して1.34gの粗製の(4S)-3-[3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを黄色油状物として得た。この化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

粗製の(4S)-3-[3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(1.34g)、トリエチルアミン(435ml, 3.13mmol)、クロロ炭酸エチル(275ml, 2.87mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(686mg, 3.92mmol)及び塩化メチレン33mlを用い、実施例7と同様の操作を行うことにより860mg(58%)の(4S)-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを無色粉末として得た。

質量分析値 m/z 568(M^+); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58-1.65 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 13.2, 6.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 13.7, 8.3 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 13.7, 2.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.98-4.07 (3H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 4.71 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.37 (6H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.24 (1H, t, J = 5.9 Hz).

(4S)-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(860mg, 1.51mmol)及びテトラヒドロフランと水との混合溶媒(4:1v/v)8mlを混合しアルゴン置換後氷冷した。撹拌下30%過酸化水素水611mlを2分で加え、更に水酸化リチウム1水和物101mgを水2.7mlに溶かし2分かけて加えた。1時間氷冷撹拌後亜硫酸ナトリウム7水和物を4mlの水に溶かして加え0℃で5分撹拌した。5%塩酸水溶液中に反応液を注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物に酢酸エチルとn-ヘキサンを加え結晶化させ、125mg(20%)の表題化合物を無色プリズム晶として得た。

融点128.0~130.0℃; 質量分析値 m/z 409(M^+);

元素分析値 $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.48; H, 5.40; N, 3.41.;

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.55-1.71 (2H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

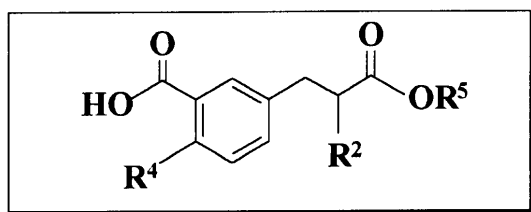
比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (C 0.4, MeOH); 光学純度 88% e.e. (Chiral PAC ADを用いたHPLC分析による)

【 0 0 7 3 】

(実施例47 - 48)

実施例1と同様にして表6の化合物を得た。

【 表 6 】



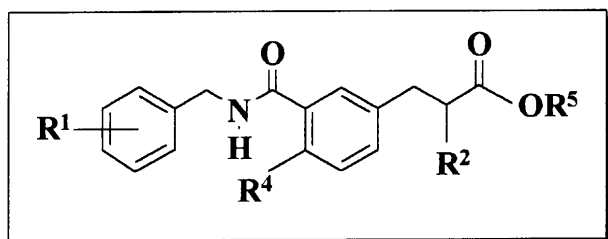
実施例	R^2	R^4	R^5	質量分析値 (m/z)
47	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	294 (M^+)
48	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	308 (M^+)

【 0 0 7 4 】

(実施例49 - 94)

実施例7と同様にして表7の化合物を得た。

【 表 7 】



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
49	4-CF ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	451 (M ⁺)
50	4-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
51	4-OCH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
52	4-Ph	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	459 (M ⁺)
53	4-CF ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	451 (M ⁺)
54	4-OPh	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
55	4-OCH ₂ Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
56	4-Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	459 (M ⁺)
57	4-CF ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	465 (M ⁺)
58	4-OPh	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
59	4-OCH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)
60	4-Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	473 (M ⁺)
61	2-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M ⁺)
62	3-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M ⁺)
63	2-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
64	3-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)

10

20

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
65	4-OPh (4-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
66	4-OPh (3-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
67	4-OPh (2-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
68	4-OPh (4-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	495 (M ⁺)
69	4-OPh (3-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	495 (M ⁺)
70	4-OPh (4-F)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	479 (M ⁺)
71	4-OPh (4-Br)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	539 (M ⁺)
72	4-OPh (4-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
73	4-OPh (3-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
74	4-OPh (2-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
75	4-OPh (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
76	4-OPh (3-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
77	4-OPh (2-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
78	4-OPh (3-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	509 (M ⁺)
79	4-OPh (4-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)
80	4-OPh (3-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)
81	4-OPh (2-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)

30

40

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
82	4-OPh (4-F)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	493 (M ⁺)
83	4-OPh (4-Br)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	553 (M ⁺)
84	4-OCF ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	467 (M ⁺)
85	4-CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	397 (M ⁺)
86	4-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	413 (M ⁺)
87	4-Ph (4-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	493 (M ⁺)
88	4-Ph (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	473 (M ⁺)
89	4-Ph (4-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
90	4-OCH ₂ Ph (4-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	523 (M ⁺)
91	4-OCH ₂ Ph (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)
92	4-OPh (2-F)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	493 (M ⁺)
93	4-OPh (2-OC ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	519 (M ⁺)
94	4-OPh (2-C ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)

10

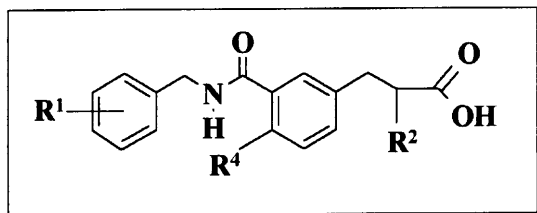
【 0 0 7 5 】

20

(実施例95 - 141)

実施例20と同様にして表8の化合物を得た。

【 表 8 】



30

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点 (°C)	示性式	元素分析 (%)
95	4-CF ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	147	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 62.40, H 5.71, N 3.31 実測値 ; C 62.33, H 5.65, N 3.39
96	4-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	117	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値 ; C 72.31, H 6.56, N 3.28
97	4-OCH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	111-112	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値 ; C 72.86, H 6.77, N 3.03 実測値 ; C 72.77, H 6.76, N 3.10
98	4-Ph	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	160-162	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄ · 1/10H ₂ O	計算値 ; C 74.84, H 6.79, N 3.23 実測値 ; C 74.76, H 6.81, N 3.37
99	4-CF ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	174-175	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 62.40, H 5.71, N 3.31 実測値 ; C 62.42, H 5.81, N 3.34
100	4-OPh	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	146-147	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値 ; C 72.43, H 6.60, N 3.15
101	4-OCH ₂ Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	139-140	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値 ; C 72.86, H 6.77, N 3.03 実測値 ; C 72.75, H 6.75, N 3.07
102	4-Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	157	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄	計算値 ; C 75.15, H 6.77, N 3.25 実測値 ; C 75.02, H 6.75, N 3.22
103	4-CF ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	150	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 63.15, H 5.99, N 3.20 実測値 ; C 63.25, H 5.95, N 3.26
104	4-OPh	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	141-143	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値 ; C 72.86, H 6.77, N 3.03 実測値 ; C 72.69, H 6.82, N 3.05
105	4-OCH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	137-138	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値 ; C 72.96, H 7.01, N 2.93 実測値 ; C 72.85, H 7.01, N 2.99
106	4-Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	135-136	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄	計算値 ; C 75.48, H 7.01, N 3.14 実測値 ; C 75.33, H 7.02, N 3.23

10

20

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点 (°C)	示性式	元素分析 (%)
107	4-OPh (4-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	126-127	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値 ; C 72.27, H 6.53, N 3.10
108	4-OPh (3-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	120-121	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値 ; C 72.47, H 6.48, N 3.10
109	4-OPh (2-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	142-143	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13
110	4-OPh (4-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	143-144	C ₂₆ H ₂₆ ClNO ₅	計算値 ; C 66.73, H 5.60, N 2.99 実測値 ; C 66.52, H 5.64, N 2.97
111	4-OPh (3-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	131-132	C ₂₆ H ₂₆ ClNO ₅	計算値 ; C 66.73, H 5.60, N 2.99 実測値 ; C 66.68, H 5.56, N 3.00
112	4-OPh (4-F)	C ₂ H ₅	OCH ₃	137-139	C ₂₆ H ₂₆ FNO ₅	計算値 ; C 69.17, H 5.80, N 3.10 実測値 ; C 69.09, H 5.85, N 3.12
113	4-OPh (4-Br)	C ₂ H ₅	OCH ₃	148-149	C ₂₆ H ₂₆ BrNO ₅	計算値 ; C 60.95, H 5.11, N 2.73 実測値 ; C 61.02, H 5.09, N 2.78
114	4-OPh (4-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	124-125	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値 ; C 69.96, H 6.31, N 3.02 実測値 ; C 69.68, H 6.29, N 3.06
115	4-OPh (3-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	112-113	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値 ; C 69.96, H 6.31, N 3.02 実測値 ; C 69.75, H 6.25, N 3.04
116	4-OPh (2-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	124-125	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆ · 1/10H ₂ O	計算値 ; C 69.69, H 6.33, N 3.01 実測値 ; C 69.53, H 6.32, N 2.93
117	4-OPh (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	139-141	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値 ; C 72.86, H 6.77, N 3.03 実測値 ; C 72.63, H 6.78, N 3.10
118	4-OPh (3-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	102-103	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値 ; C 72.58, H 6.79, N 3.02 実測値 ; C 72.41, H 6.82, N 3.02
119	4-OPh (2-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	114	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値 ; C 72.86, H 6.77, N 3.03 実測値 ; C 72.83, H 6.83, N 3.12
120	4-OPh (3-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	101-102	C ₂₇ H ₂₆ ClNO ₅	計算値 ; C 67.28, H 5.86, N 2.91 実測値 ; C 67.23, H 5.80, N 2.90
121	4-OPh (4-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	124-125	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値 ; C 70.42, H 6.54, N 2.93 実測値 ; C 70.36, H 6.57, N 2.99
122	4-OPh (3-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	92-93	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値 ; C 70.42, H 6.54, N 2.93 実測値 ; C 70.13, H 6.64, N 2.87
123	4-OPh (2-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	124-125	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆ · 1/10H ₂ O	計算値 ; C 70.16, H 6.56, N 2.92 実測値 ; C 70.07, H 6.61, N 2.92

10

20

30

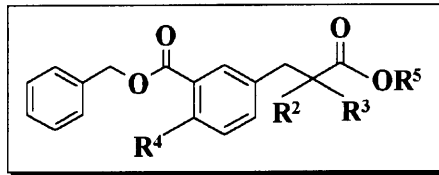
実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
124	4-OPh(4-F)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	148-149	C ₂₇ H ₂₈ FNO ₅	計算値; C 69.66, H 6.06, N 3.01 実測値; C 69.36, H 6.06, N 3.02
125	4-OPh(4-Br)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	153-154	C ₂₇ H ₂₈ BrNO ₅	計算値; C 61.60, H 5.36, N 2.66 実測値; C 61.57, H 5.31, N 2.70
126	4-OCF ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	126-127	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₅	計算値; C 60.13, H 5.51, N 3.19 実測値; C 59.86, H 5.50, N 3.16
127	4-CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	115-116	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	計算値; C 71.52, H 7.37, N 3.79 実測値; C 71.30, H 7.36, N 3.74
128	4-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	149-150	C ₂₂ H ₂₇ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値; C 68.23, H 7.08, N 3.62 実測値; C 68.21, H 7.10, N 3.60
129	4-Ph(4-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	163-164	C ₂₇ H ₂₈ ClNO ₄	計算値; C 69.59, H 6.06, N 3.01 実測値; C 69.55, H 6.03, N 3.03
130	4-Ph(4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	155-156	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄	計算値; C 75.48, H 7.01, N 3.14 実測値; C 75.46, H 7.05, N 3.10
131	4-Ph(4-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	146-147	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値; C 72.86, H 6.77, N 3.03 実測値; C 72.77, H 6.77, N 3.01
132	4-OCH ₂ Ph(4-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	128-129	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₅	計算値; C 67.80, H 6.10, N 2.82 実測値; C 67.78, H 6.05, N 2.85
133	4-OCH ₂ Ph(4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	118-119	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	計算値; C 73.24, H 6.99, N 2.95 実測値; C 73.11, H 6.90, N 2.96
134	4-CF ₃	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	119-120	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値; C 62.40, H 5.71, N 3.31 実測値; C 62.33, H 5.70, N 3.32
135	2-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	146-147	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	計算値; C 72.04, H 6.28, N 3.23 実測値; C 71.90, H 6.32, N 3.23
136	2-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	111-113	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値; C 72.53, H 6.49, N 3.11
137	3-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	91-92	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	計算値; C 72.04, H 6.28, N 3.23 実測値; C 71.93, H 6.24, N 3.29
138	3-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	111-112	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値; C 72.40, H 6.59, N 3.17
139	4-OPh(2-F)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	105-106	C ₂₇ H ₂₈ FNO ₅	計算値; C 69.66, H 6.06, N 3.01 実測値; C 69.66, H 6.05, N 3.05
140	4-OPh(2-OC ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	121-123	C ₂₉ H ₃₃ NO ₆ · 1/10H ₂ O	計算値; C 70.60, H 6.78, N 2.84 実測値; C 70.33, H 6.78, N 2.84
141	4-OPh(2-C ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	113-115	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	計算値; C 73.24, H 6.99, N 2.95 実測値; C 73.10, H 6.98, N 3.04

【 0 0 7 6 】

(実施例142 - 144)

実施例42と同様にして表9の化合物を得た。

【 表 9 】



実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
142	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	384 (M ⁺)
143	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	398 (M ⁺)
144	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	424 (M ⁺)

10

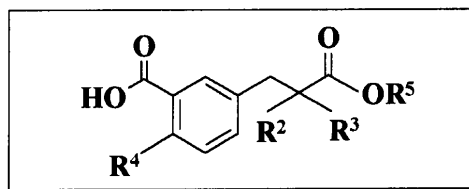
【 0 0 7 7 】

(実施例145 - 147)

実施例43と同様にして表10の化合物を得た。

【 表 1 0 】

20



30

実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
145	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	294 (M ⁺)
146	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	308 (M ⁺)
147	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	334 (M ⁺)

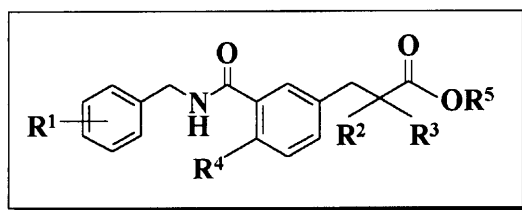
40

【 0 0 7 8 】

(実施例148 - 153)

実施例44と同様にして表11の化合物を得た。

【 表 1 1 】



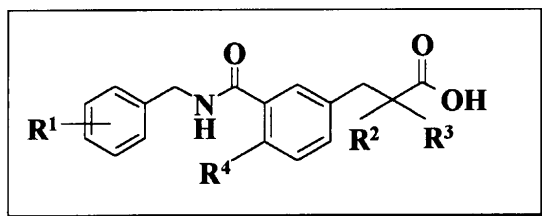
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
148	4-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	465 (M ⁺)
149	4-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
150	4-CF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	451 (M ⁺)
151	4-OPh	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
152	4-CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
153	4-OPh	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	515 (M ⁺)

【 0 0 7 9 】

(実施例154 - 159)

実施例20と同様にして表12の化合物を得た。

【 表 1 2 】



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点 (°C)	示性式	元素分析 (%)
154	4-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	156-157	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 63.15, H 5.99, N 3.20 実測値 ; C 63.04, H 5.93, N 3.16
155	4-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	144-145	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅ · 1/4H ₂ O	計算値 ; C 72.16, H 6.81, N 3.01 実測値 ; C 72.04, H 6.81, N 3.07
156	4-CF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	167-168	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 62.40, H 5.71, N 3.31 実測値 ; C 62.33, H 5.78, N 3.30
157	4-OPh	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	142-143	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値 ; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値 ; C 72.38, H 6.43, N 3.09
158	4-CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	120-121	C ₂₁ H ₁₉ F ₆ NO ₄	計算値 ; C 54.43, H 4.13, N 3.02 実測値 ; C 54.37, H 4.19, N 3.07
159	4-OPh	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	119-120	C ₂₆ H ₂₄ F ₃ NO ₅	計算値 ; C 64.06, H 4.96, N 2.87 実測値 ; C 63.96, H 5.04, N 2.90

【 0 0 8 0 】

(実施例160)

[3(2S),4S]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

(±)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸(特願平11-162235)(26.8g, 65.6mmol)と脱水テトラヒドロフラン34mlをアルゴン雰囲気下混合し、氷冷撹拌下トリエチルアミン(9.14ml, 65.8mmol)、ピバロイルクロライド(8.07ml, 65.6mmol)を滴下し、その後室温で1.5時間撹拌して混合酸無水物を合成した。一方、別の容器にて氷冷下t-ブトキシドカリウム(8.83g, 78.7mmol)と脱水テトラヒドロフラン88mlをアルゴン雰囲気下混合し、(S)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(13.9g, 78.7mmol)を脱水テトラヒドロフラン70mlに溶かして滴下した。滴下終了後45分撹拌した。次に先に合成した混合酸無水物の懸濁液をアルゴン気流下濾過しながら滴下した。滴下終了後反応液を濃縮後水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液は5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=3:2v/v、次に塩化メチレン：メタノール=15:1v/v)にて精製し、15.2g(41%)のジアステレオマー混合物を得た。この混合物にジイソプロピルエーテル及びエーテルを加え加熱溶解させた後放置した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥し5.62g(15%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 568(M⁺).

【0081】

(実施例161)

(S)-(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

[3(2S),4S]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(90.9g, 0.160mol)とテトラヒドロフランと水の混合溶媒(4:1v/v)802mlに溶解し、アルゴン置換後氷冷した。撹拌下30%過酸化水素水(63.7ml, 0.630mol)を5分で滴下した。次に水酸化リチウム・一水和物(10.7g, 0.256mol)を267mlの水に溶かし5分で滴下した。更に氷冷下1時間撹拌した。反応液に64%亜硫酸水素ナトリウム(102g, 0.627mol)を401mlの水に溶かし滴下した。反応液を濃縮し、残留物を氷水中に注ぎ、5%塩酸を加え酸性とした後塩化メチレン抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物を酢酸エチル及びn-ヘキサンに加熱溶解させ放置した。析出した結晶を濾取し乾燥した。更に濾液より二番晶を得た。一番晶と二番晶を合わせn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(4:1v/v)で懸濁洗浄後乾燥し52.4g(80%)の目的化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点128 - 130 ;

質量分析値 m/z 409(M⁺);

元素分析値(%) C₂₁H₂₂F₃NO₄ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.41; H, 5.44; N, 3.41.;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.54-1.70 (2H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.77 (1H, dd, J = 13.7, 6.3 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 13.7, 8.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.38 (1H, br s), 4.72 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.34 (1H, t, J = 5.9 Hz).

比旋光度 [α]_D²⁵ +24° (C 0.8, MeOH);

光学純度99% e.e. (CHIRAL PAK AD 0.0046 × 0.25m, 溶出液; n-ヘキサン: イソプロパノール: トリフルオロ酢酸 = 80:20:0.2, 検出波長; 298nm, カラム温度; 30 , 流速; 1.00ml/min).

【0082】

(実施例162)

(R)-3-(1-バレロイル)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

t-ブトキシドカリウム(2.47g, 22.0mmol)と脱水テトラヒドロフラン50mlをアルゴン雰囲気下混合し、氷冷撹拌下(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(3.55g, 20.0mmol)を脱水

テトラヒドロフラン30mlに溶かして滴下した。30分氷冷攪拌後n-バレロイルクロライド(2.60ml, 21.9mmol)を脱水テトラヒドロフラン20mlに溶かして滴下した。滴下終了後1時間攪拌し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液は水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し、5.06g(97%)の目的化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 261(M⁺).

【0083】

(実施例163)

5-プロモメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル

5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(特願平11-162235)(15.5g, 56.9mmol)と脱水エーテル300mlを混合し、氷冷攪拌下三臭化リン(2.0ml, 21.1mmol)を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液に氷水を加えエーテル層を分別した。エーテル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し12.7g(66%)の目的化合物を無色プリズム晶として得た。

質量分析値 m/z 334、336(M⁺).

【0084】

(実施例164)

[3(2S,4R)-3-[2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

(R)-3-(1-バレロイル)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(3.56g, 13.6mmol)と脱水テトラヒドロフラン70mlをアルゴン雰囲気下混合し、-78℃に冷却した。攪拌下1mol/lのナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液(15.0ml, 15.0mmol)を滴下した。滴下終了後-78℃にて1時間攪拌した後5-プロモメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(5.04g, 15.0mmol)の脱水テトラヒドロフラン溶液(20ml)を滴下した。滴下終了後-78℃にて3時間攪拌し次いで-35~-40℃で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後酢酸エチルにて抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し、6.11g(87%)の目的化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 515(M⁺).

【0085】

(実施例165)

[3(2S,4R)-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

実施例5と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 501(M⁺).

【0086】

(実施例166)

[5(2S,4'R)-2-メトキシ-5-[[2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル]ベンチル]安息香酸

[3(2S,4R)-3-[2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(20.9g, 40.5mmol)、10%パラジウム担持活性炭2.00gと酢酸エチル200mlを混合し、初気圧294kPaの水素圧で接触還元を行った。反応終了後触媒を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。反応液と洗浄液を合わせ濃縮して17.2g(100%)の目的物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 425(M⁺).

【0087】

(実施例167)

[5(2S,4'R)-2-メトキシ-5-[[2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル]ベンチル]安息香酸

10

20

30

40

50

ル]ブチル]安息香酸

実施例7と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 411(M^+).

【0088】

(実施例168)

[3(2S),4R]-3-[2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

[5(2S,4'R)]-2-メトキシ-5-[[2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル]ベンチル]安息香酸(12.1g, 28.4mmol)、トリエチルアミン(10.0ml, 71.7mmol)及びジクロロメタン200mlを混合し氷冷撹拌下クロロ炭酸エチル(3.05ml, 31.3mmol)滴下した。0

で20分撹拌後4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩(7.37g, 31.3mmol)を少量ずつ加えた。0 で1時間撹拌後室温にて4時間撹拌した。反応液を0.1mol/l塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=7:3v/v)にて精製し、16.1g(93%)の目的化合物を無色油状物として得た。

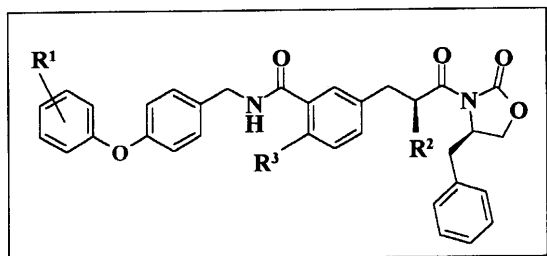
質量分析値 m/z 606(M^+).

【0089】

(実施例169-173)

実施例168と同様にして表13に示す化合物を得た。

【表13】



実施例	R ¹	R ²	R ³	質量分析値 (m/z)
169	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	622 (M^+)
170	2-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	636 (M^+)
171	3-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	636 (M^+)
172	4-F	C ₂ H ₅	OCH ₃	610 (M^+)
173	4-F	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	624 (M^+)

【0090】

(実施例174)

(S)-(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フルオロフェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

[3(2S),4R]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フルオロフェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(2.02g, 3.31m

ol)とテトラヒドロフランと水の混合溶媒(4:1v/v)18mlに溶解し、アルゴン置換後氷冷した。攪拌下30%過酸化水素水(1.34ml, 13.2mmol)を5分で滴下した。次に水酸化リチウム(22mg, 5.30mmol)を6mlの水に溶かし5分で滴下した。更に氷冷下1時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム(1.37g, 13.2mmol)を9mlの水に溶かし滴下した。そのまま30分攪拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル:酢酸=40:1v/vを用いて精製し1.08g(収率73%)の目的化合物を無色結晶として得た。

融点95 - 96 ;

質量分析値 m/z 451(M^+);

元素分析値(%) $C_{26}H_{26}FNO_5$ (451.49):

計算値 C, 69.17; H, 5.80; N, 3.10.

実測値 C, 69.06; H, 5.73; N, 3.17.;

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54-1.69 (2H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.63 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.89-7.04 (7H, m), 7.28-7.32 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.24 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

比旋光度 $[\alpha]_D^{28} +31^\circ$ (C 0.8, MeCN);

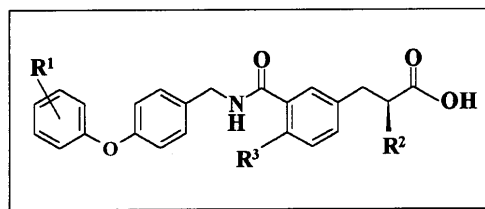
光学純度97% e.e. (CHIRALI PAK OJ, 0.0046 $\times$ 0.25m, 溶出液; n-ヘキサン:イソプロパノール:トリフルオロ酢酸 = 90:10:0.1, 検出波長; 254nm, カラム温度; 40 , 流速; 1.00ml/min).

【 0 0 9 1 】

(実施例175-179)

実施例174と同様にして表14に示す化合物を得た。

【表 1 4】



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)	示性式	元素分析 (%)	旋光度 ($[\alpha]_D$)	光学純度 (e. e.)
175	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	121-122	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値; C 69.96, H 6.31, N 3.02 実測値; C 69.77, H 6.28, N 3.09	+28° (C 0.57, MeCN)	99%
176	2-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	98-99	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値; C 70.42, H 6.54, N 2.93 実測値; C 70.34, H 6.60, N 3.10	+22° (C 0.50, MeCN)	96%
177	3-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	70-71	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値; C 70.42, H 6.54, N 2.93 実測値; C 70.52, H 6.54, N 3.06	+22° (C 0.53, MeCN)	98%
178	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	85-86	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値; C 72.46, H 6.53, N 3.13 実測値; C 72.42, H 6.54, N 3.19	+23° (C 0.54, MeCN)	97%
179	4-F	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	126-127	C ₂₇ H ₂₆ FNO ₅	計算値; C 69.66, H 6.06, N 3.01 実測値; C 69.55, H 6.07, N 3.06	+23° (C 0.52, MeCN)	100%

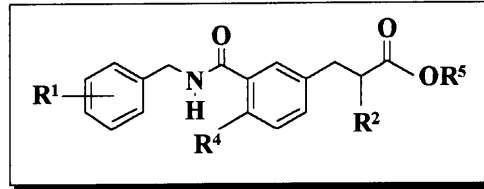
(光学純度測定は実施例177、178及び179は実施例174と同条件、実施例175, 176は溶出液にn-ヘキサン:イソプロパノール:トリフルオロ酢酸 = 85:15:0.1の混合溶媒を用い、他は実施例174と同条件である)。

【 0 0 9 2 】

(実施例180 - 188)

実施例7と同様にして表15の化合物を得た。

【表 1 5】



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
180	3-CF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	437 (M ⁺)
181	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	453 (M ⁺)
182	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
183	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
184	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
185	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)
186	4-OPh (4- <i>n</i> -C ₃ H ₇)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
187	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
188	4-OPh (4- <i>n</i> -C ₃ H ₇)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)

10

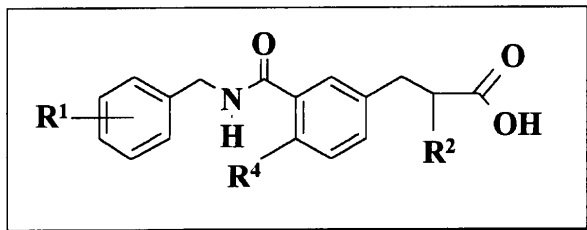
20

【 0 0 9 3 】

(実施例189 - 197)

実施例20と同様にして表16の化合物を得た。

【 表 1 6 】



30

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点 (°C)	示性式	元素分析 (%)
189	3-CF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	144-146	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₄	計算値 ; C 60.72, H 5.50, N 3.37 実測値 ; C 60.87, H 5.31, N 3.43
190	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	135-137	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₅	計算値 ; C 59.29, H 5.21, N 3.29 実測値 ; C 58.91, H 5.08, N 3.34
191	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	120-121	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値 ; C 67.58, H 6.81, N 3.75 実測値 ; C 67.32, H 6.74, N 3.73
192	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	103-105	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ · 1/2H ₂ O	計算値 ; C 66.30, H 6.89, N 3.68 実測値 ; C 66.53, H 6.67, N 3.81
193	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	143-144	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ · 1/3H ₂ O	計算値 ; C 66.83, H 6.86, N 3.71 実測値 ; C 66.85, H 6.69, N 3.76
194	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	C ₂ H ₅	OCH ₃	124-125	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値 ; C 70.86, H 6.77, N 2.85 実測値 ; C 70.69, H 6.71, N 2.89
195	4-OPh (4-OC ₃ H ₇)	C ₂ H ₅	OCH ₃	114-116	C ₂₉ H ₃₃ NO ₆	計算値 ; C 71.27, H 6.98, N 2.77 実測値 ; C 71.09, H 6.92, N 2.87
196	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	123-125	C ₂₉ H ₃₃ NO ₆	計算値 ; C 71.27, H 6.98, N 2.77 実測値 ; C 71.02, H 6.95, N 2.97
197	4-OPh (4-OC ₃ H ₇)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	120-121	C ₃₀ H ₃₅ NO ₆	計算値 ; C 71.65, H 7.18, N 2.70 実測値 ; C 71.35, H 7.17, N 2.85

10

【 0 0 9 4 】

【 生物活性 】

20

(試験例1) ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α に対する転写活性化試験
10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イ-グル培地(FCS/DMEM)にて培養したCHO細胞に、酵母の転写因子のDNA結合領域とヒト型PPAR α のリガンド結合領域(Biochemistry, 1993, 32, 5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポ-タ-プラスミド(STRATAGEN E社)、及び内部標準用のウミシイタケルシフェラ-ゼプラスミド(Promega社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後10%FCS/DMEM中で被検化合物及び対照化合物である(8S)-HETEを添加して24時間後に両ルシフェラ-ゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

結果を表17に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

30

【 0 0 9 5 】

(試験例2) ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α に対する結合試験
ヒスチジンタグ付きヒトPPAR α -リガンド結合領域(His-hPPAR α -LBD)のタンパク質を発現するプラスミドを大腸菌(JM-109)に感染させて培養し、目的タンパク質を回収、精製した。^{[3]H}-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(アマシャム)及び被検化合物及び対照化合物である(8S)-HETEを種々の濃度でHis-hPPAR α -LBDタンパク質と共に50mmol/l塩化カリウム及び10mmol/lジチオスレイトールを含む10mmol/lトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)中にて室温で45分間インキュベートした。反応後タンパク質に結合した^{[3]H}-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミドの量を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

40

結果を表17に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な結合活性を有することが示された。

【 表 1 7 】

実施例	転写活性化作用	結合活性
	EC ₅₀ (μ mol/l)	EC ₅₀ (μ mol/l)
20	0.0115	0.19
22	0.11	0.43
23	0.024	0.74
24	0.18	0.56
30	0.20	0.84
(8S)-HETE	1.30	0.17

【0096】

(試験例3) 脂質低下作用試験

SD系雄性ラット(日本チャールス・リバー)を飼料(日本クレア)で8週齢から飼育した後11週齢から試験を開始した。2日間絶食後試験化合物及び対照化合物であるベザフィブレート(30mg/kg)を0.5%アラビアゴム溶液に懸濁して一日一回4日間連続経口投与した。投与期間中の飼料はAIN-93M改変フルクトース負荷食(オリエンタル酵母)を使用した。4日間投与後に尾静脈から採血して血中トリグリセライド、総コレステロール及び遊離脂肪酸値を酵素法で測定した。

血中トリグリセライド、総コレステロール及び遊離脂肪酸の低下率はそれぞれビヒクル対照群の平均血中トリグリセライド量(または平均総コレステロール量、遊離脂肪酸量)から薬物投与群の平均血中トリグリセライド量(または平均総コレステロール量、遊離脂肪酸量)を引いた数値のビヒクル対照群の平均血中トリグリセライド量(または平均総コレステロール量、遊離脂肪酸量)に対する割合を求めることで算出した。

結果を表18に示す。これらの結果から明らかなように、本発明化合物は優れた血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用を有することが示された。

【表18】

実施例	用量(mg/kg)	低下率(%)		
		遊離脂肪酸	総コレステロール	血中トリグリセライド
20	10	77	25	53
20	30	53	55	56
ベザフィブレート	30	37	49	64

【0097】

(試験例4) ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)αに対する転写活性化試験
試験例1で示したヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)αに対する転写活性化試験を行い、表19に示す結果を得た。

【表19】

10

20

30

40

50

実施例	転写活性化作用
	EC ₅₀ (μ mol/l)
174	0.024
178	0.094
179	0.0092

10

【0098】

これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体αに対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

【0099】

【結果】

上述の結果から、本発明の置換フェニルプロピオン酸誘導体は優れたヒトPPARα結合活性、転写活性化作用、血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用を有する新規な化合物群である。

20

【0100】

これら本発明の化合物では、ヒトPPARαに対する作動活性を有することから前述した脂質低下薬、特に肝臓における脂質の低下薬、動脈硬化の進展に対する抑制薬として有効な化合物と言える。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 C 323/62 (2006.01) C 0 7 C 323/62
C 0 7 D 263/26 (2006.01) C 0 7 D 263/26

(72)発明者 角田 雅樹
埼玉県春日部市粕壁東 2 - 2 - 2 リバーサイドメゾン 2 0 1 号
(72)発明者 井出 智広
茨城県古河市本町 1 - 2 - 1 ライオンズマンション 4 0 7 号
(72)発明者 村上 浩二
栃木県小山市間々田 3 5 6 - 1

審査官 爾見 武志

(56)参考文献 特表 2 0 0 0 - 5 0 3 6 4 3 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 3 6 5 7 9 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
CA/REGISTRY(STN)