

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5147398号
(P5147398)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 237/22 (2006. 01)

C O 7 C 237/22 C S P

C O 7 C 255/54 (2006. 01)

C O 7 C 255/54

C O 7 C 323/63 (2006. 01)

C O 7 C 323/63

C O 7 D 207/325 (2006. 01)

C O 7 D 207/325

C O 7 D 265/30 (2006. 01)

C O 7 D 265/30

請求項の数 15 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-528307 (P2007-528307)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月11日 (2006. 5. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/309445
 (87) 国際公開番号 W02006/121095
 (87) 国際公開日 平成18年11月16日 (2006. 11. 16)
 審査請求日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-140019 (P2005-140019)
 (32) 優先日 平成17年5月12日 (2005. 5. 12)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100115750
 弁理士 矢口 敏昭
 (74) 代理人 100125025
 弁理士 越後 友希
 (72) 発明者 青木 一真
 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一
 三共株式会社内
 (72) 発明者 須田 幸治
 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一
 三共株式会社内

最終頁に続く

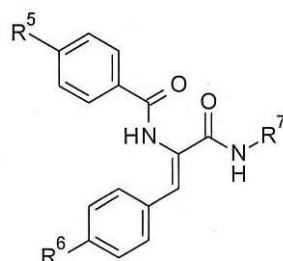
(54) 【発明の名称】 置換アクリルアミド誘導体及びそれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

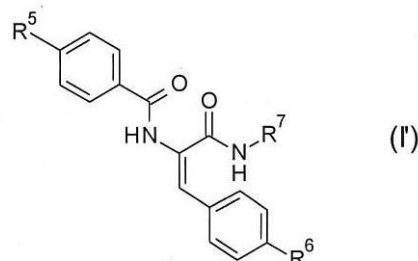
【請求項1】

一般式 (I')

【化1】



又は



(I')

[上記式中、

R⁵ は、イソブチルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、1-メチルシクロプロピルメトキシ基、3、3、3-トリフルオロプロピルオキシ基、4、4、4-トリフルオロブチルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、2-(4-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(3-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、2-(4-(N、N-ジメチルアミノ)フェニル)エトキシ基、4-クロロフェノキシ基又は4-トリフルオロメチルフェノキシ基、

R⁶ は、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₃-C

C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基及び5員環乃至10員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、

R^7 は、 C_1-C_6 ハロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されている C_1-C_6 アルキル基又は脂肪族アシル基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基を示し、

置換基群 β は、水酸基、カルボキシル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミノ基、アセタミド基、 $N-C_6-C_{10}$ アリールアセタミド基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミド基、ウレア基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、3員環乃至6員環ヘテロシクリル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基からなる群を示し、

置換基群 γ は、水酸基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基、 C_2-C_6 環状アミノ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基及びフェニル基からなる群を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項2】

R^6 が、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2、2、2-トリフルオロエトキシ基、2、2-ジフルオロエトキシ基、シクロプロピルオキシ基、エトキシ基、メチルチオ基又は1H-ピロール-1-イル基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】

R^6 が、エトキシ基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基又は2、2-ジフルオロエトキシ基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】

R^7 が、 C_2-C_3 ハロアルキル基、脂肪族アシル基で保護されていてもよい C_2-C_3 ヒドロキシアルキル基又は1-ヒドロキシシクロプロピルで置換された C_1-C_3 アルキル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】

R^7 が、2-フルオロエチル基、2、2-ジフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチル基又は2-アセトキシエチル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】

下記から選択される化合物又はその薬理上許容される塩：

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-(4-エトキシフェニル)-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{1-[(2-ヒドロキシエチル)アミ

10

20

30

40

50

ノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) - N - (2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) フェニル] - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) - N - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

酢酸 2 - { [(2 Z) - 2 - { [4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ} - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル、

コハク酸 2 - { [(2 Z) - 2 - { [4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ} - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル、

4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) - N - {1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) - N - {1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (1 H-ピロール-1-イル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N - (2 - (4-クロロフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - (2 - シクロプロピルエトキシ) ベンズアミド、

N - [1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N - (2 - [4 - (シクロプロピルオキシ) フェニル] - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N - {1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N - (2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N - {1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ビニル} - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N - (2 - (4-クロロフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

4 - {2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} - N - [1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド、

4 - {2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} - N - {1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N - (2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - {2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンズアミド、

4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - (2 - (4-エトキシフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - (2 - [4 - (シクロプロピルオキシ) フェニル] - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベ

10

20

30

40

50

ンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-クロロフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (4, 4, 4-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- (4, 4, 4-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

N- {1- ({ [(2S) -2-ヒドロキシプロピル] アミノ} カルボニル) -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- (2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

4- (4-クロロフェノキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド及び

4- (4-クロロフェノキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド。

【請求項7】

一般式 (I') のアクリルアミド部分の位置に関する化学構造がZである、請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩

10

20

30

40

50

。

【請求項 8】

請求項 1 乃至請求項 7 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 9】

骨吸収抑制剤である、請求項 8 に記載された組成物。

【請求項 10】

血液中カルシウム濃度を低下させるために用いられる、請求項 8 に記載された組成物。

【請求項 11】

骨重量減少を抑制するために用いられる、請求項 8 に記載された組成物。

10

【請求項 12】

骨代謝を改善するために用いられる、請求項 8 に記載された組成物。

【請求項 13】

骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために用いられる、請求項 8 に記載された組成物。

【請求項 14】

骨代謝に関連する疾患が、骨粗鬆症である、請求項 13 に記載された組成物。

【請求項 15】

骨代謝に関連する疾患が、高カルシウム血症である、請求項 13 に記載された組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れた抗骨粗鬆症作用、抗炎症作用、抗関節リウマチ作用、抗高カルシウム血症作用等を有する医薬として有用なアミド誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

。

【背景技術】

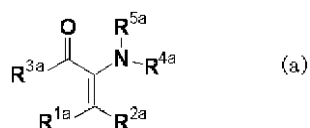
【0002】

これまでに、一般式 (a)

【0003】

【化 1】

30



【0004】

を有する化合物としては以下に示す文献が知られている。

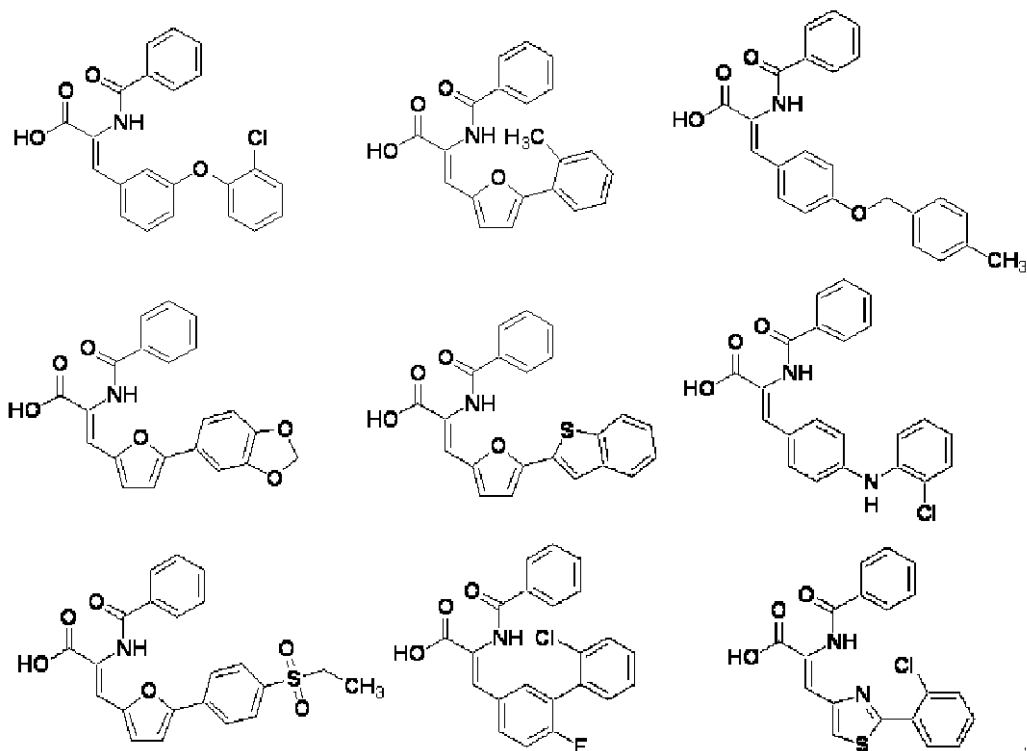
【0005】

特許文献 1 には、例えば、以下に示すような化合物が開示され、これらが抗ウイルス剤として有用であると示されている。

【0006】

40

【化 2】



10

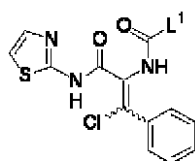
20

【0007】

特許文献 2 には、例えば、以下に示すような化合物が開示され、これらがアルツハイマー病の治療剤として有用であると示されている。

【0008】

【化 3】



30

実施例 L^1 二重結合の置換位置

実施例	L^1	二重結合の置換位置
1	4-フルオロフェニル	E
2	4-フルオロフェニル	Z
3	2, 4-ジフルオロフェニル	E
4	2, 4-ジフルオロフェニル	Z
5	3-クロロフェニル	E
6	3-クロロフェニル	Z
7	2-クロロフェニル	E
8	2-クロロフェニル	Z
9	4-メトキシフェニル	E
10	4-メトキシフェニル	Z

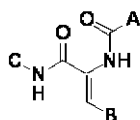
40

【0009】

特許文献 3 には、例えば、以下に示すような化合物が開示され、R e v 阻害性化合物の合成方法及びそのスクリーニング方法が記載されている。

【0010】

【化 4】



A	B	C
2, 4-ジクロロフェニル	フェニル	シクロヘキシル
2-ナフチル	α, α, α -トリフルオロ-m-トルイル	1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イル
2-ナフチル	α, α, α -トリフルオロ-m-トルイル	ジフェニルメチル
2, 4-ジクロロフェニル	α, α, α -トリフルオロ-m-トルイル	ジフェニルメチル
2-ナフチル	α, α, α -トリフルオロ-m-トルイル	2-(p-トルイル)エチル
2-ナフチル	α, α, α -トリフルオロ-p-トルイル	ジフェニルメチル
p-トルイル	2, 4-ジフルオロフェニル	2-ヒドロキシフェネチル
2-ナフチル	3-キプロニル	(1-ナフチル)メチル
2-ナフチル	α, α, α -トリフルオロ-p-トルイル	4-フェニルブト-2-イル
2, 4-ジクロロフェニル	4-ビフェニルイル	ジフェニルメチル

10

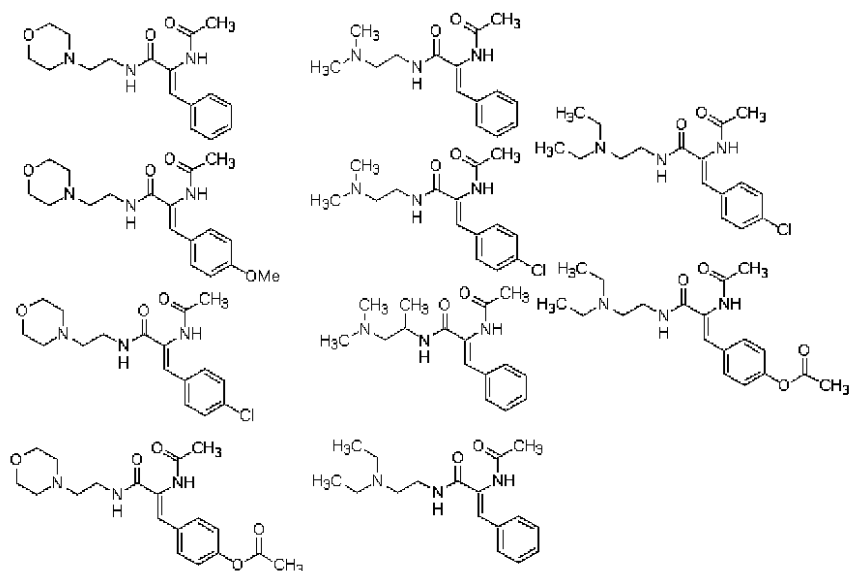
【0011】

特許文献 4 には、例えば、以下に示すような化合物が開示され、これらが抗高血圧作用に有用であると示されている。

【0012】

20

【化 5】



30

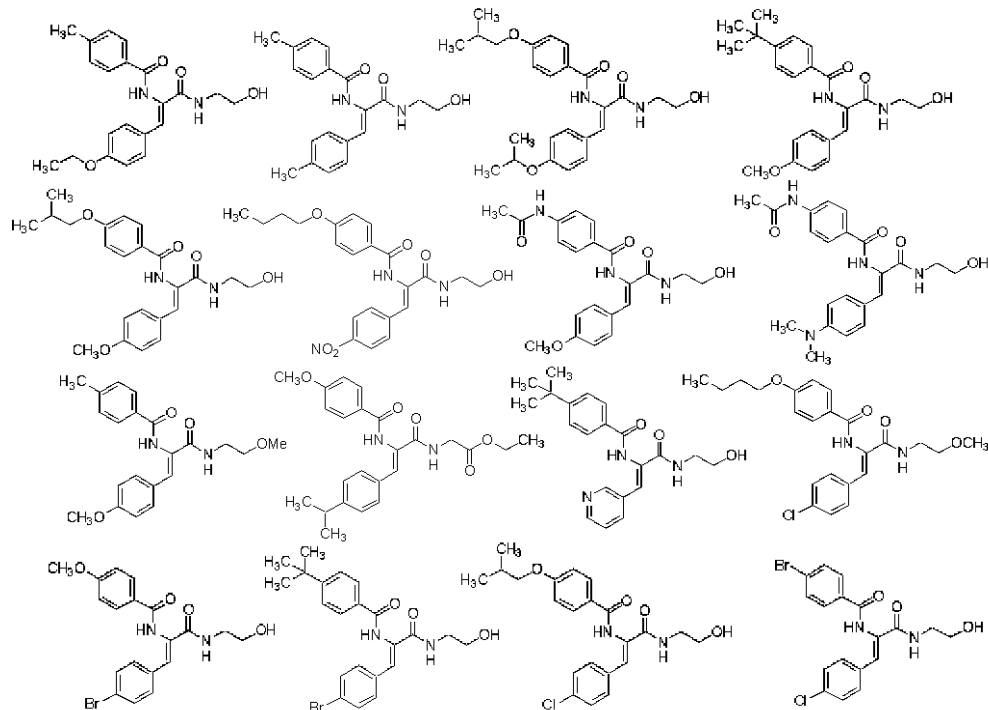
【0013】

しかしながら、上記特許文献 1 乃至 4 は、いずれも骨代謝に関連する疾患や炎症に対する作用には言及しておらず、本発明とはその用途が全く異なる。さらに、以下に示した化合物は、その構造のみがこれまでに知られているが、その用途については全く知られていない。

40

【0014】

【化 6】



10

20

【0015】

一般に、正常な骨代謝は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が平衡状態にあり、恒常性が維持されている。この骨吸収と骨形成の平衡状態に偏りが生じた場合に、骨代謝に関連する疾病に罹患するものと考えられている。骨は生体内カルシウムの約99%を保持し、骨形成と骨吸収による血中カルシウム濃度の恒常性の維持に重要な役目を果たしており、骨吸収の過程で主な働きを担う破骨細胞が異常に形成又は活性化されると骨吸収が促進して血中カルシウム濃度が上昇し、高カルシウム血症等の骨代謝に関連する疾病を引き起こす。

【0016】

30

癌が骨に転移するとサイトカイン類の分泌が異常となり高カルシウム血症を呈することが知られているが、この過程においても破骨細胞による骨吸収促進が血中カルシウム濃度の上昇をもたらしている（非特許文献1）。癌性高カルシウム血症を伴う癌患者の予後は概して不良である。

【0017】

また、慢性関節リウマチや変形性関節症等においては、破骨細胞の異常な形成又は活性化が骨や関節に見られる諸症状の主要な原因のひとつとして知られている（非特許文献2）。慢性関節リウマチや変形性関節症等は激しい痛みを伴うため患者の生活に著しい不利益をもたらす。

【0018】

40

さらに、閉経後の女性ホルモン分泌低下や加齢により骨吸収と骨形成の平衡が骨吸収側へ継続的に傾斜した場合、骨密度が低下し骨粗鬆症を発症するが、この際にも骨吸収を担うのは破骨細胞である。

【0019】

骨粗鬆症の危険性が高い高齢患者が骨折した場合は寝たきりとなる可能性が高く、社会的な課題となっている（非特許文献3）。

【0020】

従来、これらの病態に対してはエストロゲン等のホルモン補充療法や破骨細胞の活動を抑制するビスホスホネート類及びカルシトニン類などの治療剤が使用されてきた（非特許文献4）が、これらの既存の薬剤はいずれも高カルシウム血症又は骨代謝に関連する疾患

50

の根本的な治療を行なうのに十分な薬剤とは言い難く、治療効果の高い薬剤の開発が望まれている。

【特許文献1】国際公開第2004/002977号パンフレット

【特許文献2】国際公開第00/24392号パンフレット

【特許文献3】特表2001-506965号公報

【特許文献4】英国特許第1,113,569号明細書

【非特許文献1】ボディー (Jean-Jacques Body)、「キャンサー、サプリメント (CANCER Supplement)」、2000年、88巻、p. 3054

【非特許文献2】ロマスら (E. Romas, et al.,),「ボーン (Bone)」、2002年、30巻、p. 340 10

【非特許文献3】フォートレルら (Bruno Fautrel, et al.,),「カレント・オピニオン・イン・リウマチソロジー (Current Opinion in Rheumatology)」、2002年、14巻、p. 121

【非特許文献4】イクバルら (Mohammad M. Iqbal, et al.,),「ミズーリ・メディスン (Missouri Medicine)」、2002年、99巻、p. 19

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

20

本発明の課題は、骨粗鬆症、炎症、関節リウマチ、高カルシウム血症等の改善剤、予防剤又は治療剤として優れた医薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明者らは、優れた血液中カルシウム濃度低下作用および骨量減少抑制作用を有する医薬について鋭意研究を行った結果、本発明の一般式 (I) を有する化合物 (以下、本発明の化合物と略記することがある。) を含有する医薬が、毒性が低く、優れた骨吸収抑制作用とそれに起因する血液中カルシウム濃度低下作用および骨量減少抑制作用を有し、骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌の骨転移、歯周病、骨ページェット病、変形性関節症等の骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために有用であることを見出し、本発明を完成 30

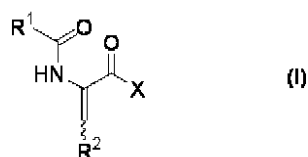
【0023】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【0024】

【化7】



40

【0025】

[上記式中、

R¹ は、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C₆ - C₁₀ アリール基又は置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい 5 員環乃至 10 員環ヘテロアリール基を示し、

R² は、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C₆ - C₁₀ アリール基、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい 5 員環乃至 10 員環ヘテロアリール基又は置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい 3 員環乃至 6 員環ヘテロシクリル基を示し、

50

Xは、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、水酸基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基又は式N(R^3) R^4 を有する基(式中、 R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、水酸基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基又は置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基を示し、 R^4 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、

或いは、 R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 が結合している窒素原子と一緒にあって、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい3員環乃至6員環ヘテロシクリル基を形成する。)を示し、

置換基群 α は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基、 C_3-C_6 環状アルキルアミノ基、アセタミド基、ハロゲン原子、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、3員環乃至6員環ヘテロシクリル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルケニルオキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキニルオキシ基、 C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基、3員環乃至6員環ヘテロシクリルオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_1-C_6 アルキレンオキシ基、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 ハロアルキルチオ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基、 C_1-C_6 ハロアルキルカルボニル基及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールカルボニル基からなる群を示し、

置換基群 β は、水酸基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミノ基、アセタミド基、 $N-C_6-C_{10}$ アリールアセタミド基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミド基、ウレア基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、3員環乃至6員環ヘテロシクリル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基からなる群を示し、

置換基群 γ は、水酸基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基、 C_2-C_6 環状アミノ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基及びフェニル基からなる群を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、骨吸収抑制剤である医薬組成物を包含する。

【0026】

上記組成物として好適な組成物は、

(2) R^1 が、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいピリジル基である、(1)に記載され

10

20

30

40

50

た組成物、

(3) R^1 が、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいフェニル基である、(1) に記載された組成物、

(4) R^1 が、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_1-C_6 ハロアルコキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基によって置換されたフェニル基である、(1) に記載された組成物、

(5) R^1 が、4-イソブチルオキシフェニル基、4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル基、4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル基、4-(1-メチルシクロプロピルメトキシ)フェニル基、4-(3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ)フェニル基、4-(4,4,4-トリフルオロブチルオキシ)フェニル基、4-(2-フェニルエトキシ)フェニル基、4-(2-(4-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル基、4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル基、4-(2-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル基、4-(2-(4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル基、4-(4-クロロフェノキシ)フェニル基又は、4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル基である、(1) に記載された組成物、

(6) R^2 が、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基である、(1) 乃至 (5) から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(7) R^2 が、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいフェニル基である、(1) 乃至 (5) から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(8) R^2 が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基及び5員環乃至10員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるいずれか1つの基で置換されたフェニル基である、(1) 乃至 (5) から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(9) R^2 が、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-ジフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル基、4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル基、4-シクロプロピルオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基又は4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル基である、(1) 乃至 (5) から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(10) Xが、式 $N(R^3)R^4$ を有する基(式中、 R^3 は、 C_1-C_6 ハロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は水酸基の保護基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロシアルキル基を示し、 R^4 は、水素原子を示す。)である、(1) 乃至 (9) から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(11) Xが、式 $N(R^3)R^4$ を有する基(式中、 R^3 は、 C_2-C_3 ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよい C_2-C_3 ヒドロシアルキル基又は1-ヒドロキシシクロプロピルで置換された C_1-C_3 アルキル基を示し、 R^4 は、水素原子を示す。)である、(1) 乃至 (9) から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(12) Xが、2-フルオロエチルアミノ基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、1-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチルアミノ基、2-アセトキシエチルアミノ基、2-(モルホリン-4-イルアセトキシ)エチルアミノ基又は2-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)エチルアミノ基である、請求項1乃至請求項9から選択されるいずれか1項に記載された組成物及び

(13) 一般式 (I) における、アクリルアミド部分の位置に関する化学構造が Z である、(1) 乃至 (12) から選択されるいずれか1項に記載された組成物である。

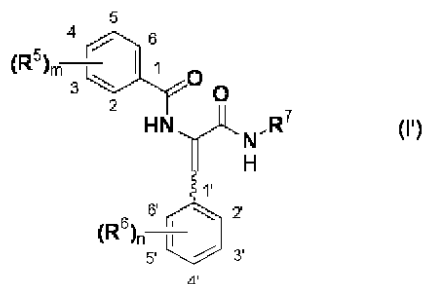
【0027】

更に本発明は、

(14) 一般式 (I')

【0028】

【化8】



(I')

10

【0029】

[上記式中、

R^5 及び R^6 は、各々独立に、ベンゼン環上の置換基で置換基群 α から選択される基であり、

R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基又は置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基を示し、

20

m は、1乃至3の整数を示し、

n は、1乃至3の整数を示し、

ベンゼン環上の数字は、置換位置番号を示し、

置換基群 α は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基、 C_3-C_6 環状アルキルアミノ基、アセタミド基、ハロゲン原子、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、3員環乃至6員環ヘテロシクリル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい 5員環乃至10員環ヘテロアリール基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルケニルオキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキニルオキシ基、 C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基、3員環乃至6員環ヘテロシクリルオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_1-C_6 アルキレンオキシ、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 ハロアルキルチオ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基、 C_1-C_6 ハロアルキルカルボニル基及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールカルボニル基からなる群を示し、

30

40

置換基群 β は、水酸基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミノ基、アセタミド基、 $N-C_6-C_{10}$ アリールアセタミド基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミド基、ウレア基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、3員環乃至6員環ヘテロシクリル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい 5員環乃至10員環ヘテロアリール基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で

50

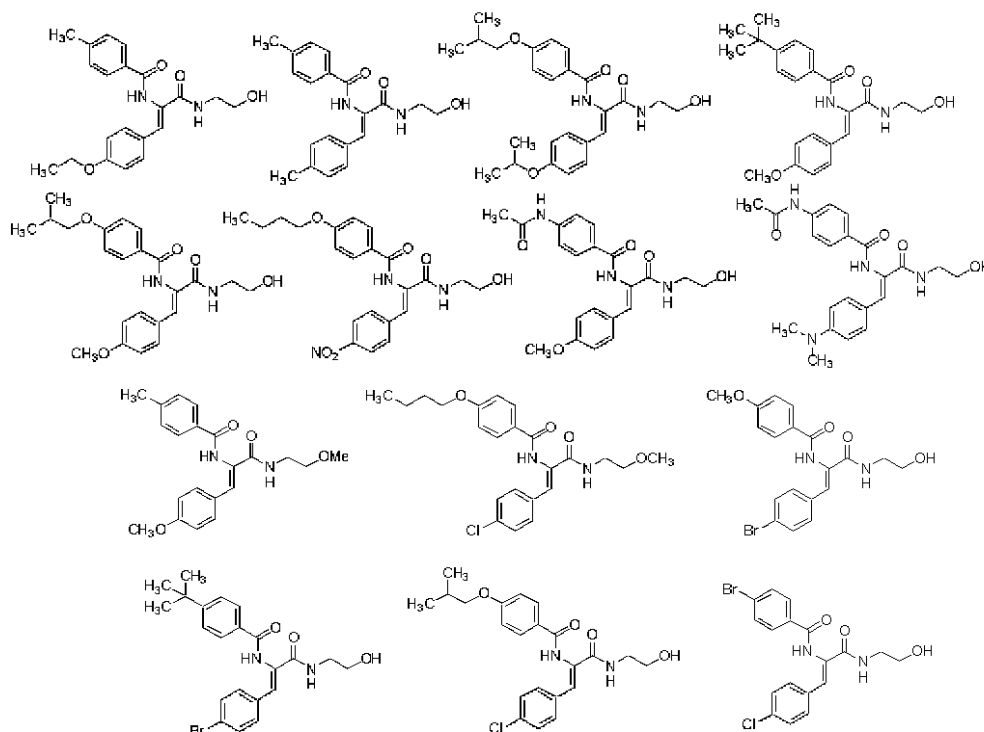
置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基からなる群を示し、

置換基群 γ は、水酸基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基、 C_2-C_6 環状アミノ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基及びフェニル基からなる群を示す。] を有する化合物又はその薬理上許容される塩を包含する（ただし、一般式（I'）を有する化合物は以下の化合物ではない。）。

【0030】

【化9】

10



20

30

【0031】

上記化合物又はその薬理上許容される塩として好適には、

(15) R^5 が、ハロゲン原子、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基及び C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基である、(14)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

(16) R^5 が、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_1-C_6 ハロアルコキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基である、(14)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

40

(17) R^5 が、イソブチルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、1-メチルシクロプロピルメトキシ基、3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ基、4,4,4-トリフルオロブチルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、2-(4-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(3-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、2-(4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)エトキシ基、4-クロロフェノキシ基又は4-トリフルオロメチルフェノキシ基である、(14)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

(18) R^6 が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、

50

C₃－C₆シクロアルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₃－C₆シクロアルキルオキシ基、C₁－C₆ハロアルコキシ基、C₁－C₆アルキルチオ基及び5員環乃至10員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるいずれか1つの基である、(14)乃至(17)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

(19) R⁶が、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2、2、2－トリフルオロエトキシ基、2、2－ジフルオロエトキシ基、シクロプロピルオキシ基、エトキシ基、メチルチオ基又は1H－ピロール－1－イル基である、(14)乃至(17)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

10

(20) R⁶が、エトキシ基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基又は2、2－ジフルオロエトキシ基である、(14)乃至(17)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【0032】

(21) R⁷が、C₁－C₆ハロアルキル基、置換基群βから選択される基で置換されていてもよいC₁－C₆アルキル基又は水酸基の保護基で保護されていてもよいC₁－C₆ヒドロキシアルキル基である、(14)乃至(20)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

20

【0033】

(22) R⁷が、C₂－C₃ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよいC₂－C₃ヒドロキシアルキル基又は1－ヒドロキシシクロプロピルで置換されたC₁－C₃アルキル基である、(14)乃至(20)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

(23) R⁷が、2－フルオロエチル基、2，2－ジフルオロエチル基、2－ヒドロキシエチル基、2－ヒドロキシプロピル基、1－ヒドロキシシクロプロピルメチル基、2－アセトキシエチル基、2－(モルホリン－4－イルアセトキシ)エチル基又は2－(3－カルボキシプロピオニルオキシ)エチル基である、(14)乃至(20)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

(24) m及びnが、1である、(14)乃至(23)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩、

30

(25) R⁵が、一般式(I')のベンゼン環の4位に置換し、R⁶が、一般式(I')のベンゼン環の4'位に置換している、(24)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩及び

(26) 下記から選択される化合物又はその薬理上許容される塩：

4－(2－シクロプロピルエトキシ)－N－(2－(4－エトキシフェニル)－1－{[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4－(2－シクロプロピルエトキシ)－N－(2－[4－(シクロプロピルオキシ)フェニル]－1－{[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

40

4－(2－シクロプロピルエトキシ)－N－(2－[4－(ジフルオロメトキシ)フェニル]－1－{[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4－(2－シクロプロピルエトキシ)－N－{1－{[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}－2－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド、

4－(2－シクロプロピルエトキシ)－N－(2－[4－(2，2－ジフルオロエトキシ)フェニル]－1－{[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4－(2－シクロプロピルエトキシ)－N－(2－(4－シクロプロピルフェニル)－

50

1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、
 酢酸 2 - { [(2Z) - 2 - { [4 - (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル]
 アミノ} - 3 - (4-シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル、
 コハク酸 2 - { [(2Z) - 2 - { [4 - (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル]
 アミノ} - 3 - (4-シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル、
 4 - (2-シクロプロピルエトキシ) - N - { 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミ
 ノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド
 、
 4 - (2-シクロプロピルエトキシ) - N - { 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミ 10
 ノ] カルボニル} - 2 - [4 - (1H-ピロール-1-イル) フェニル] ビニル} ベンズ
 アミド、
 N - (2 - (4-クロロフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カル
 ボニル} ビニル) - 4 - (2-シクロプロピルエトキシ) ベンズアミド、
 N - [1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - (4-イソプロ
 ポキシフェニル) ビニル] - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミ
 ド、
 N - (2 - [4 - (シクロプロピルオキシ) フェニル] - 1 - { [(2-ヒドロキシエ
 チル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ]
 ベンズアミド、 20
 N - { 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフ
 ルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ]
 ベンズアミド、
 N - (2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミ
 ノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミ
 ド、
 N - { 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (メチル
 チオ) フェニル] ビニル} - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミ
 ド、
 N - (2 - (4-クロロフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カル 30
 ボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、
 4 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} - N - [1 - { [(2-ヒ
 ドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - (4-イソプロポキシフェニル) ビニル]
 ベンズアミド、
 4 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} - N - { 1 - { [(2-ヒ
 ドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル
] ビニル} ベンズアミド、
 N - (2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミ
 ノ] カルボニル} ビニル) - 4 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ}
 ベンズアミド、 40
 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - (2 - (4-エトキシフェニル)
 - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、
 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - (2 - [4 - (シクロプロピルオ
 キシ) フェニル] - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベ
 ンズアミド、
 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - (2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)
 フェニル] - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベン
 ズアミド、
 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - { 1 - { [(2-ヒドロキシエチ
 ル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベ 50

ンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-クロロフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- (4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

N- {1- ({ [(2S) -2-ヒドロキシプロピル] アミノ} カルボニル) -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- (2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

4- (4-クロロフェノキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド及び

4- (4-クロロフェノキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

(27) アクリルアミド部分の位置に関する化学構造がZである、(14) 乃至(26) から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩である。

【0034】

更に本発明は、

(28) (14) 乃至(27) から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を1種又は2種以上有効成分として含有する医薬組成物、

(29) 骨吸収抑制剤である、(28) に記載された組成物、

(30) 血液中カルシウム濃度を低下させるために用いられる、(1) 乃至(13) 及び(28) 乃至(29) から選択されるいずれか1項に記載された組成物及び

10

20

30

40

50

(31) 骨重量減少を抑制するために用いられる、(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物を提供する。

【0035】

また本発明は、

(32) 骨代謝を改善するために用いられる、(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(33) 骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために用いられる、(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物、

(34) 骨代謝に関連する疾患が、骨粗鬆症である、(33)に記載された組成物、

(35) 骨代謝に関連する疾患が、高カルシウム血症である、(33)に記載された組成物及び

10

(36) 癌の骨転移を抑制するために用いられる、(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物を提供する。

【0036】

また更に本発明は、

(37) 哺乳動物に(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物の有効量を投与することを特徴とする骨代謝の改善方法、

(38) 哺乳動物に(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物の有効量を投与することを特徴とする、骨代謝に関連する疾患の予防方法又は治療方法、

20

(39) 哺乳動物に(1)乃至(13)及び(28)乃至(29)から選択されるいずれか1項に記載された組成物の有効量を投与することを特徴とする、骨粗鬆症の予防方法又は治療方法、

(40) 哺乳動物に投与したときに血清中カルシウム濃度を有意に低下させる骨吸収抑制剤及び

(41) 有効成分としての投与量が、 0.001 mg/kg 乃至 100 mg/kg である、(40)に記載の骨吸収抑制剤を提供する。

(定義及び好適な基等)

上記置換基群 α のうち、好適なものは、ハロゲン原子、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルチオ基からなる群である。

30

【0037】

上記置換基群 β のうち、好適なものは、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基からなる群である。

40

【0038】

上記置換基群 γ のうち、好適なものは、水酸基、シアノ基、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基及び C_3-C_{10} シクロアルキルオキシ基からなる群である。

【0039】

一般式を有する化合物(I)を有する化合物のうち、好適なものは、一般式(I')を有する化合物である。また、一般式(I')を有する化合物のうち、好適なものは、m及びnが1の場合であり、更に好適には、 R^5 が4位置換及び R^6 が4'位置換の化合物で

50

ある。

【0040】

上記 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^7 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」並びに置換基群 α 及び β の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」の C_6-C_{10} アリール基とは、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、フェニル基、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、クロマニル基であり得、好適には、フェニル基である。

【0041】

上記「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」の「置換されていてもよい」とは、好適には、1乃至2の置換であり、「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」の「置換されていてもよい」とは、好適には、無置換又は1の置換である。

【0042】

R^1 、 R^2 及び R^3 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基」の5員環乃至10員環ヘテロアリール基並びに置換基群 α 及び β の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基」の5員環乃至10員環ヘテロアリール基とは、窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含む炭素数3乃至炭素数6からなる環状の基であり、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基であり得、好適には、5員環又は6員環ヘテロアリール基であり、上記「5員環乃至10員環ヘテロアリール基」は、他の環式基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基などであり、 R^1 については、好適には、ピリジル基であり、 R^2 については、好適には、ピリジル基、トリアゾリル基又はピロリル基であり、 R^3 については、好適には、ピリジル基であり、置換基群 β については、好適には、ベンゾチアゾイル基、ピリジル基又はピロリル基である。

【0043】

上記「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基」の「置換されていてもよい」とは、好適には、1乃至2の置換であり、「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい5員環乃至10員環ヘテロアリール基」の「置換されていてもよい」とは、好適には、無置換又は1の置換である。

【0044】

R^2 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい3員環乃至6員環ヘテロシクリル基」、 R^3 及び R^7 の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい3員環乃至6員環ヘテロシクリル基」並びに置換基群 α 及び β の定義における「3員環乃至6員環ヘテロシクリル基」の「3員環乃至6員環ヘテロシクリル基」とは、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモピペリジル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、2,5-ジオキソピロリジニル基、2,6-ジオキソピペラジニル基であり得、置換基群 β については、好適には、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基又はテトラヒドロフリル基である。

【0045】

また、置換基群 α 及び β の定義における「3員環乃至6員環ヘテロシクリル基」の「3員環乃至6員環ヘテロシクリル基」は、他の環式基と縮環していてもよく、そのような基

としては、例えば、(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニル基である。

【0046】

X、置換基群 β 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 アルコキシ基」、 R^3 及び X の定義における「水酸基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基」又は「水酸基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基」の C_1-C_6 アルコキシ基並びに置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基」の C_1-C_6 アルコキシ基とは、例えば、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり得、好適には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基又はイソブトキシ基である。

10

【0047】

上記「水酸基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基」における「置換された」とは、1 乃至 3 の置換を示し、好適には、1 乃至 2 の置換である。

【0048】

R^3 、 R^4 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 アルキル基」並びに R^3 、 R^7 及び置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」の C_1-C_6 アルキル基とは、例えば、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり得、好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はブチル基である。

【0049】

上記「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」における「置換されていてもよい」とは、好適には、1 乃至 2 の置換である。

20

【0050】

R^3 及び R^7 の定義における「水酸基の保護基」とは、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、前記アルキルカルボニル基に置換アミノ基が置換した、モルホリン-4-イルアセチル、ピペリジン-1-イルアセチル、ピロリジン-1-イルアセチルのようなアミノ化アルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒ

30

40

50

ドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラン又はテトラヒドロチオフラン基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブromoベンジル、4-シアノベンジル、メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；フェニルアミノカルボニル基のような「アリールアミノカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような「1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」であり得、好適には、脂肪族アシル基であり、更に好適には、アルキルカルボニル基、アミノ化アルキルカルボニル基又はカルボキシ化アルキルカルボニル基であり、更に好適には、アセチル、モルホリン-4-イルアセチル又はスクシノイル基である。

【0051】

R³及びR⁷の定義における「水酸基の保護基で保護されていてもよいC₁-C₆ヒドロキシアルキル基」のC₁-C₆ヒドロキシアルキル基とは、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシルであり得、好適には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシプロピル基である。

【0052】

R³及びR⁷の定義における「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいC₃-C₁₀シクロアルキル基」のC₃-C₁₀シクロアルキル基、置換基群 α の定義における「C₃-C₁₀シクロアルキル基」並びに置換基群 β の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよいC₃-C₁₀シクロアルキル基」のC₃-C₁₀シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はアダマンチル基である。

【0053】

上記「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいC₃-C₁₀シクロアルキル基」及び「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよいC₃-C₁₀シクロア

10

20

30

40

50

ルキル基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

【0054】

置換基群 α 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 アルキルアミノ基」とは、上記 C_1-C_6 アルキル基が1つ置換したアミノ基であり、例えば、炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基が1つ置換したアミノ基であり得、好適には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基又はブチルアミノ基であり、更に好適には、メチルアミノ基、エチルアミノ基又はプロピルアミノ基である。

【0055】

置換基群 α 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基」とは、上記 C_1-C_6 アルキル基が2つ置換したアミノ基であり、例えば、炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基が2つ置換したアミノ基であり得、好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基又はジブチルアミノ基であり、更に好適には、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基である。

【0056】

置換基群 α の定義における「 C_3-C_6 環状アルキルアミノ基」とは、例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基であり得、好適には、シクロペンチルアミノ基又はシクロヘキシルアミノ基である。

【0057】

R^3 、 R^5 、 R^6 、置換基群 α 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 ハロアルキル基」とは、上記 C_1-C_6 アルキル基に可能な限りハロゲン原子が置換した基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、フルオロプロピル基、ジフルオロプロピル基、トリフルオロプロピル基、フルオロブチル基、ジフルオロブチル基、トリフルオロブチル基、フルオロペンチル基、ジフルオロペンチル基、トリフルオロペンチル基、フルオロヘキシル基、ジフルオロヘキシル基、トリフルオロヘキシル基、ペンタフルオロエチル基、ヘキサフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、クロロエチル基、ジクロロエチル基、トリクロロエチル基、クロロプロピル基、ジクロロプロピル基、トリクロロプロピル基、クロロブチル基、ジクロロブチル基、トリクロロブチル基、クロロペンチル基、ジクロロペンチル基、トリクロロペンチル基、クロロヘキシル基、ジクロロヘキシル基、トリクロロヘキシル基、ペンタクロロエチル基、ヘキサクロロプロピル基、ノナクロロブチル基であり得、好適には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、フルオロプロピル基、ジフルオロプロピル基又はトリフルオロプロピル基であり、好適には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基又はトリフルオロエチル基である。

【0058】

置換基群 α 及び置換基群 β の定義における「 C_3-C_6 シクロアルケニル基」とは、例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基であり得、好適には、シクロペンテニル基又はシクロヘキシル基である。

【0059】

置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 ハロアルコキシ基」とは、上記 C_1-C_6 ハロアル基のアルキル末端に酸素原子が置換したものであり、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フルオロエトキシ基、ジフルオロエトキシ基、トリフルオロエトキシ基、フルオロプロポキシ基、ジフルオロプロポキシ基、トリフルオロプロポキシ基、フルオロブトキシ基、ジフルオロブトキシ基、トリフルオロブトキシ基、フルオロペンチルオキシ基、ジフルオロペンチルオキシ基、トリフルオロペンチルオキシ基、フルオロヘキシルオキシ基、ジフルオロヘキシルオキシ基、トリフルオロヘキシルオキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘキサフルオロプロポキシ基、ノナフル

オロプトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、クロロエトキシ基、ジクロロエトキシ基、トリクロロエトキシ基、クロロプロポキシ基、ジクロロプロポキシ基、トリクロロプロポキシ基、クロロプトキシ基、ジクロロプトキシ基、トリクロロプトキシ基、クロロペンチルオキシ基、ジクロロペンチルオキシ基、トリクロロペンチルオキシ基、クロロヘキシルオキシ基、ジクロロヘキシルオキシ基、トリクロロヘキシルオキシ基、ペンタクロロエトキシ基、ヘキサクロロプロポキシ基、ノナクロロプトキシ基であり得、好適には、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フルオロエトキシ基、ジフルオロエトキシ基、トリフルオロエトキシ基、フルオロプロポキシ基、ジフルオロプロポキシ基又はトリフルオロプロポキシ基であり、更に好適には、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フルオロエトキシ基、ジフルオロエトキシ基又はトリフルオロエトキシ基である。

10

【0060】

置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ基」の $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ基とは、上記 $C_1 - C_6$ アルコキシ基が上記 $C_1 - C_6$ アルコキシ基に1つ置換したものであり、例えば、メトキシメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、4-メトキシブトキシ基、5-メトキシペンチルオキシ基、6-メトキシヘキシルオキシ基、エトキシメトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-エトキシプロポキシ基、4-エトキシブトキシ基、5-エトキシペンチルオキシ基、6-エトキシヘキシルオキシ基であり得、好適には、2-メトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、4-メトキシブトキシ基、5-メトキシペンチルオキシ基である。

20

【0061】

置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基」の $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基とは、例えば、ビニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-ペンテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基、3-ヘキセニルオキシ基、4-ヘキセニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基であり得、好適には、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基又は3-ブテニルオキシ基である。

30

【0062】

置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基」の $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基とは、例えば、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、1-ペンチニルオキシ基、2-ペンチニルオキシ基、3-ペンチニルオキシ基、4-ペンチニルオキシ基、1-ヘキシニルオキシ基、2-ヘキシニルオキシ基、3-ヘキシニルオキシ基、4-ヘキシニルオキシ基、5-ヘキシニルオキシ基であり得、好適には、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基又は3-ブチニルオキシ基である。

40

【0063】

上記「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ基」、「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基」及び「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

【0064】

置換基群 α 及び置換基群 β の定義における「 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルオキシ基」とは、上記 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基に酸素原子が結合した基であり、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基又はシクロヘキシルオキシ基であり得、好適には、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基又はシクロペンチルオキシ基である。

50

。

【0065】

置換基群 α の定義における「3員環乃至6員環ヘテロシクリルオキシ基」とは、窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含む炭素数3乃至炭素数6からなる環状の基に酸素原子が結合した基であり、例えば、アジリジニルオキシ基、アゼチジニルオキシ基、ピロジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、チイラニルオキシ基、チエニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基、オキシラニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基であり得、好適には、テトラヒドロフリルオキシ基又はテトラヒドロピラニルオキシ基である。

10

【0066】

置換基群 α 及び β の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基」の C_6-C_{10} アリールオキシ基とは、上記 C_6-C_{10} アリール基に酸素原子が結合した基であり、例えば、フェノキシ基、インデニルオキシ基、ナフチルオキシ基であり得、好適には、フェノキシ基である。

【0067】

上記「置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

【0068】

置換基群 α 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 アルキレンオキシ基」とは、例えば、メチレンオキシ基、エチレンオキシ基、トリメチレンオキシ基、テトラメチレンオキシ基、ペンタメチレンオキシ基、ヘキサメチレンオキシ基であり得、好適には、エチレンオキシ基又はトリメチレンオキシ基である。

20

【0069】

置換基群 α 及び置換基群 γ の定義における「 C_1-C_6 アルキレンジオキシ基」とは、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基、テトラメチレンジオキシ基、ペンタメチレンジオキシ基、ヘキサメチレンジオキシ基であり得、好適には、メチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基である。

【0070】

置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルチオ基」の C_1-C_6 アルキルチオ基とは、上記 C_1-C_6 アルキル基に硫黄原子が結合した基であり、好適には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ基、エチルチオ基である。

30

【0071】

上記「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルチオ基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

【0072】

置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 ハロアルキルチオ基」とは、上記 C_1-C_6 アルキルチオ基に可能な限りハロゲン原子が置換した基であり、例えば、フルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、フルオロエチルチオ基、ジフルオロエチルチオ基、トリフルオロエチルチオ基、フルオロプロピルチオ基、ジフルオロプロピルチオ基、トリフルオロプロピルチオ基、フルオロブチルチオ基、ジフルオロブチルチオ基、トリフルオロブチルチオ基、フルオロペンチルチオ基、ジフルオロペンチルチオ基、トリフルオロペンチルチオ基、フルオロヘキシルチオ基、ジフルオロヘキシルチオ基、トリフルオロヘキシルチオ基、ペンタフルオロエチルチオ基、ヘキサフルオロプロピルチオ基、ノナフルオロブチルチオ基、クロロメチルチオ基、ジクロロメチルチオ基、トリクロロメチルチオ基、クロロエチルチオ基、ジクロロエチルチオ基、トリクロロエチルチオ基、クロロプロピルチオ基、ジクロロプロピルチオ基、トリクロロプロピルチオ基、クロロブチルチオ基、ジクロロブチルチオ基、トリクロロブチルチオ基、クロロペンチ

40

50

ルチオ基、ジクロロペンチルチオ基、トリクロロペンチルチオ基、クロロヘキシルチオ基、ジクロロヘキシルチオ基、トリクロロヘキシルチオ基、ペンタクロロエチルチオ基、ヘキサクロロプロピルチオ基、ノナクロロブチルチオ基であり得、好適には、フルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、フルオロエチルチオ基、ジフルオロエチルチオ基、トリフルオロエチルチオ基、フルオロプロピルチオ基、ジフルオロプロピルチオ基又はトリフルオロプロピルチオ基である。

【0073】

置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基」の $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基とは、上記 $C_1 - C_6$ アルキル基にスルホニル基が結合した基であり、好適には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基又はブチルスルホニル基であり、更に好適には、メチルスルホニル基又はエチルスルホニル基である。

10

【0074】

上記「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

【0075】

置換基群 α の定義における「 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル基」とは、上記 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基に可能な限りハロゲン原子が置換した基であり、例えば、フルオロメチルスルホニル基、ジフルオロメチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、フルオロエチルスルホニル基、ジフルオロエチルスルホニル基、トリフルオロエチルスルホニル基、フルオロプロピルスルホニル基、ジフルオロプロピルスルホニル基、トリフルオロプロピルスルホニル基、フルオロブチルスルホニル基、ジフルオロブチルスルホニル基、トリフルオロブチルスルホニル基、フルオロペンチルスルホニル基、ジフルオロペンチルスルホニル基、トリフルオロペンチルスルホニル基、フルオロヘキシルスルホニル基、ジフルオロヘキシルスルホニル基、トリフルオロヘキシルスルホニル基、ペンタフルオロエチルスルホニル基、ヘキサフルオロプロピルスルホニル基、ノナフルオロブチルスルホニル基、クロロメチルスルホニル基、ジクロロメチルスルホニル基、トリクロロメチルスルホニル基、クロロエチルスルホニル基、ジクロロエチルスルホニル基、トリクロロエチルスルホニル基、クロロプロピルスルホニル基、ジクロロプロピルスルホニル基、トリクロロプロピルスルホニル基、クロロブチルスルホニル基、ジクロロブチルスルホニル基、トリクロロブチルスルホニル基、クロロペンチルスルホニル基、ジクロロペンチルスルホニル基、トリクロロペンチルスルホニル基、クロロヘキシルスルホニル基、ジクロロヘキシルスルホニル基、トリクロロヘキシルスルホニル基、ペンタクロロエチルスルホニル基、ヘキサクロロプロピルスルホニル基、ノナクロロブチルスルホニル基であり得、好適には、フルオロメチルスルホニル基、ジフルオロメチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、フルオロエチルスルホニル基、ジフルオロエチルスルホニル基、トリフルオロエチルスルホニル基、フルオロプロピルスルホニル基、ジフルオロプロピルスルホニル基又はトリフルオロプロピルスルホニル基である。

20

30

【0076】

置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基」の $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基とは、上記 $C_1 - C_6$ アルキル基にカルボニル基が結合した基であり、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、ペンチルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基であり得、好適には、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基である。

40

【0077】

上記「置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

【0078】

置換基群 α の定義における「 $C_1 - C_6$ ハロアルキルカルボニル基」とは、上記 $C_1 -$

50

C₆ハロアルキル基にカルボニル基が結合した基であり、例えば、フルオロメチルカルボニル基、ジフルオロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、フルオロエチルカルボニル基、ジフルオロエチルカルボニル基、トリフルオロエチルカルボニル基、フルオロプロピルカルボニル基、ジフルオロプロピルカルボニル基、トリフルオロプロピルカルボニル基、フルオロブチルカルボニル基、ジフルオロブチルカルボニル基、トリフルオロブチルカルボニル基、フルオロペンチルカルボニル基、ジフルオロペンチルカルボニル基、トリフルオロペンチルカルボニル基、フルオロヘキシルカルボニル基、ジフルオロヘキシルカルボニル基、トリフルオロヘキシルカルボニル基、ペンタフルオロエチルカルボニル基、ヘキサフルオロプロピルカルボニル基、ノナフルオロブチルカルボニル基、クロロメチルカルボニル基、ジクロロメチルカルボニル基、トリクロロメチルカルボニル基、クロロエチルカルボニル基、ジクロロエチルカルボニル基、トリクロロエチルカルボニル基、クロロプロピルカルボニル基、ジクロロプロピルカルボニル基、トリクロロプロピルカルボニル基、クロロブチルカルボニル基、ジクロロブチルカルボニル基、トリクロロブチルカルボニル基、クロロペンチルカルボニル基、ジクロロペンチルカルボニル基、トリクロロペンチルカルボニル基、クロロヘキシルカルボニル基、ジクロロヘキシルカルボニル基、トリクロロヘキシルカルボニル基、ペンタクロロエチルカルボニル基、ヘキサクロロプロピルカルボニル基、ノナクロロブチルカルボニル基であり得、好適には、フルオロメチルカルボニル基、ジフルオロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、フルオロエチルカルボニル基、ジフルオロエチルカルボニル基、トリフルオロエチルカルボニル基、フルオロプロピルカルボニル基、ジフルオロプロピルカルボニル基又はトリフルオロプロピルカルボニル基である。

10

20

【0079】

置換基群αの定義における「置換基群γから選択される基で置換されていてもよいC₆－C₁₀アリールカルボニル基」のC₆－C₁₀アリールカルボニル基とは、上記C₆－C₁₀アリール基にカルボニル基が結合した基であり、例えば、例えば、ベンゾイル基、インデニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基であり得、好適には、ベンゾイル基である。

【0080】

上記「置換基群γから選択される基で置換されていてもよいC₆－C₁₀アリールカルボニル基」における「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

30

【0081】

置換基群βの定義における「C₁－C₆アルコキシカルボニル基」とは、上記C₁－C₆アルコキシ基にカルボニル基が結合した基であり、例えば、炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシカルボニル基であり得、好適には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基であり、更に好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である。

【0082】

置換基群βの定義における「N－C₆－C₁₀アリールアセタミド基」とは、窒素原子上に上記C₆－C₁₀アリール基が置換したアセタミド基であり、例えば、N－フェニルアセタミド基、N－インデニルアセタミド基、N－ナフチルアセタミド基であり得、好適には、N－フェニルアセタミド基である。

40

【0083】

置換基群βの定義における「C₁－C₆アルコキシカルボニルアミド基」とは、上記C₁－C₆アルコキシカルボニル基のカルボニル基にアミノ基が結合した基であり、例えば、炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシカルボニルアミド基であり得、好適には、メトキシカルボニルアミド基、エトキシカルボニルアミド基、プロポキシカルボニルアミド基、イソプロポキシカルボニルアミド基又はブトキシカルボニルアミド基であり、更に好適には、メトキシカルボニルアミド基又はエトキシカルボニルアミド基である。

【0084】

50

置換基群 γ の定義における「 C_2-C_6 環状アミノ基」とは、例えば、アジリジン基、アゼチジン基、ピロリジン基、ピペリジン基であり得、好適には、ピロリジン基又はピペリジン基である。

【0085】

本発明の一般式 (I) を有する化合物において、 R^1 として、好適には、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいピリジル基であり、更に好適には、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいフェニル基であり、より更に好適には、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_1-C_6 ハロアルコキシ基からなる群より選択されるいずれか 1 つの基によって置換されたフェニル基であり、特により更に好適には、4-イソブチルオキシフェニル基、4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル基、4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル基、4-(1-メチルシクロプロピルメトキシ)フェニル基、4-(3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ)フェニル基、4-(4,4,4-トリフルオロブチルオキシ)フェニル基、4-(2-フェニルエトキシ)フェニル基、4-(2-(4-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル基、4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル基、4-(2-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル基、4-(2-(4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル基、4-(4-クロロフェノキシ)フェニル基又は、4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル基である。

【0086】

R^2 として、好適には、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基であり、更に好適には、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよいフェニル基であり、より更に好適には、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基及び 5 員環乃至 10 員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるいずれか 1 つの基で置換されたフェニル基であり、特により更に好適には、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-ジフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル基、4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル基、4-シクロプロピルオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基又は 4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル基である。

【0087】

X として、好適には、式 $N(R^3)R^4$ を有する基の式中、 R^4 が水素原子であり、 R^3 が C_1-C_6 ハロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は水酸基の保護基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基であり、更に好適には、式 $N(R^3)R^4$ を有する基の式中、 R^4 が水素原子であり、 R^3 が C_2-C_3 ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよい C_2-C_3 ヒドロキシアルキル基又は 1-ヒドロキシシクロプロピルで置換された C_1-C_3 アルキル基であり、より更に好適には、2-フルオロエチルアミノ基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、1-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチルアミノ基、2-アセトキシエチルアミノ基、2-(モルホリン-4-イルアセトキシ)エチルアミノ基又は 2-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)エチルアミノ基である。

本発明の一般式 (I') を有する化合物において、 R^5 として、好適には、ハロゲン原子、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基及び C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、更に好適には、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_1-C_6 ハロアルコキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、より更に好適には、イソブチルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、1-メチルシクロプロピルメトキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロピルオキシ基、4, 4, 4-トリフルオロブチルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、2-(4-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(3-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、2-(4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル)エトキシ基、4-クロロフェノキシ基又は4-トリフルオロメチルフェノキシ基である。

10

【0088】

R^6 として、好適には、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基及び5員環乃至10員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、更に好適には、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、シクロプロピルオキシ基、エトキシ基、メチルチオ基又は1H-ピロール-1-イル基であり、より更に好適には、エトキシ基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基又は2, 2-ジフルオロエトキシ基である。

20

【0089】

R^7 として、好適には、 C_1-C_6 ハロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は水酸基の保護基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基であり、更に好適には、 C_2-C_3 ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよい C_2-C_3 ヒドロキシアルキル基又は1-ヒドロキシシクロプロピルで置換された C_1-C_3 アルキル基であり、より更に好適には、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチル基、2-アセトキシエチル基、2-(モルホリン-4-イルアセトキシ)エチル基又は2-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)エチル基である。

30

【0090】

本発明の一般式 (I') を有する化合物における置換基の組合せとして、好適には、 R^5 が、ハロゲン原子、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基及び C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、 R^6 が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基及び5員環乃至10員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、 R^7 が、 C_1-C_6 ハロアルキル基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は水酸基の保護基で保護されていてもよい C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基である。更に好適な置換基の組合せとしては、 R^5 が、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_1-C_6 ハロアルコキシ基からなる群より選択されるいずれか1つの基であり、 R^6 が、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリ

40

50

フルオロメトキシ基、2、2、2-トリフルオロエトキシ基、2、2-ジフルオロエトキシ基、シクロプロピルオキシ基、エトキシ基、メチルチオ基又は1H-ピロール-1-イル基であり、 R^7 が、 C_2-C_3 ハロアルキル基、水酸基の保護基で保護されていてもよい C_2-C_3 ヒドロキシアルキル基又は1-ヒドロキシシクロプロピルで置換された C_1-C_3 アルキル基である。より更に好適な置換基の組合せとしては、 R^5 が、イソブチルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、1-メチルシクロプロピルメトキシ基、3、3、3-トリフルオロプロピルオキシ基、4、4、4-トリフルオロブチルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、2-(4-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(3-メトキシフェニル)エトキシ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、2-(4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)エトキシ基、4-クロロフェノキシ基又は4-トリフルオロメチルフェノキシ基であり、 R^6 が、エトキシ基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基又は2、2-ジフルオロエトキシ基であり、 R^7 が、2-フルオロエチル基、2、2-ジフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチル基、2-アセトキシエチル基、2-(モルホリン-4-イルアセトキシ)エチル基又は2-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)エチル基である。

【0091】

本発明の一般式(I')を有する化合物において、好適な化合物は、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-(4-エトキシフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド、

酢酸 2-{[(2Z)-2-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3-(4-シクロプロピルフェニル)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチル、

コハク酸 2-{[(2Z)-2-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3-(4-シクロプロピルフェニル)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチル、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル}ベンズアミド、

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]ビニル}ベンズアミド、

N-(2-(4-クロロフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンズアミド、

N-[1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミ

10

20

30

40

50

ド、

N- (2- [4- (シクロプロピルオキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

10

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (メチルチオ) フェニル] ビニル} -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N- (2- (4-クロロフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- [1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド、

4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

20

N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-エトキシフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- [4- (シクロプロピルオキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

30

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

、

4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- (2- (4-クロロフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

40

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) ベンズアミド、

50

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

N- {1- ({ [(2S) -2-ヒドロキシプロピル] アミノ} カルボニル) -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

10

N- (2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

20

4- (4-クロロフェノキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド及び
4- (4-クロロフェノキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド
であり、更に好適には、

4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- (2- (4-エトキシフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- (2- [4- (シクロプロピルオキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

30

4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- (2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

酢酸 2- { [(2Z) -2- { [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ} -3- (4-シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル、

40

4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N- (2- (4-クロロフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンズアミド、

N- {1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

N- (2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミ

50

ノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エトキシ] - N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エトキシ] - N - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

N - { 1 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ} カルボニル) - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

N - (2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド、

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド及び

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - { 1 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミドである。

【0092】

本発明において、「骨代謝に関連する疾患」とは、実質的な骨量の減少あるいは血液中カルシウム濃度の上昇を特徴とするあらゆる疾患であり、それを予防するか或いは治療するためには骨吸収又は骨吸収速度を抑制する必要がある疾患を意味する。

【0093】

このような骨代謝に関連する疾患としては、例えば、骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌

10

20

30

40

50

の骨転移、歯周病、骨ペーজেット病、変形性関節症等がある。

上記「骨粗鬆症」とは、骨量の減少によって骨微細構造の破綻をきたし骨強度が低下し骨折に対するリスクが高まった全身性疾患を意味し、例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、ステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症、関節リウマチにおける骨破壊や骨減少症、人工関節置換による骨減少症等である。

上記「治療する」とは、病気又は症状を治癒させること又は改善させること或いは症状を抑制させることを意味する。

上記「血清中カルシウム濃度を有意に低下させる」とは、通常、厳密に一定に保たれている血液中カルシウム濃度を通常状態よりも低下させることであり、その低下率は、好適には、0.1%以上であり、更に好適には、0.5%以上であり、より更に好適には、1%以上であり、特に好適には、5%以上である。

10

【0094】

上記「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式（I）を有する化合物が、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。

【0095】

本発明の一般式（I）を有する化合物の薬理上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、アルカリ金属塩である。

20

【0096】

本発明の一般式（I）を有する化合物の薬理上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩である。

30

【0097】

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、そのような水和物も本発明に包含される。

【0098】

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、その分子内にアクリルアミド構造を有するため、その二重結合に由来する2つの位置異性体、すなわち、（E）-体と（Z）-体が存在する。本発明の化合物においては、これらの位置異性体及び位置異性体の混合物がすべて単一の一般式（I）で示されている。従って、本発明は位置異性体及び位置異性体の混合物を任意の割合で含有する混合物をすべて含むものであるが、好適には、主に（Z）-体を含むものである。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。

40

【0099】

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、その分子内に不斉炭素原子を有する場合には、光学異性体が存在する。本発明の化合物においては、光学異性体および光学異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明は光学異性体および光学異性体を任意の割合で含有する混合物をもすべて

50

含むものである。

【0100】

本発明の一般式（I）を有する化合物は、同位体元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）で標識されているものも含まれる。

【0101】

本発明の一般式（I）を有する化合物の好ましい具体例としては、例えば、下記表1、表2及び表3に記載の一般式（I-1）、（I-2）又は（I-3）を有する化合物であるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

【0102】

表中の置換基には、以下に示されている略号を用いた。なお、置換基は複数の略号によって表示されている場合があり、その様な場合には置換基どうしが結合しているものを示す。例えば、2-cPrEtOとは、2-シクロプロピルエトキシ基を示す。

d i	ジ	10
Me	メチル基	
Et	エチル基	
Pr	プロピル基	
cPr	シクロプロピル基	
iPr	イソプロピル基	
cBu	シクロブチル基	
iBu	イソブチル基	20
tBu	3級ブチル基	
Pn	ペンチル基	
cPn	シクロペンチル基	
cHx	シクロヘキシル基	
cHp	シクロヘプチル基	
Ph	フェニル基	
diEtN	ジエチルアミノ基	
diMeN	ジメチルアミノ基	
Thi	チオフェン-2-イル基	
Pyrr	ピロール-1-イル基	30
Ind	インデン-2-イル基	
1-cPen	シクロペンテン-1-イル基	
2-cPen	シクロペンテン-2-イル基	
α Np	ナフタレン-1-イル基	
β Np	ナフタレン-2-イル基	
Ac	アセチル基	
Ada	アダマンチル基	
Bn	ベンジル基	
Boc	t-ブトキシカルボニル基	
Bun	3-ブテン-1-イル基	40
Bz	ベンゾイル基	
BDO	2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル基	
CF ₃ Pr	4,4,4-トリフルオロブチル基	
CF ₃ CF ₂ Pr	4,4,4,5,5-ペンタフルオロペンタニル基	
Chr	2,2-ジメチルクロマン-6-イル基	
DDQZ	2,4-ジオキサ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル基	
2-DHBD	2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-2-イル基	
6-DHBD	2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル基	
MEDO	メチレンジオキシ基	
Fur	フラン-2-イル基	50

M o r	モルホリン-4-イル基
P h t l	フタロイル基
P i p	ピペリジン-4-イル基
P i z	ピペラジン-1-イル基
P r e	2-プロペン-1-イル基
P r y	2-プロピン-1-イル基
P h t h i z	ベンゾチアゾール-2-イル基
2-Py	ピリジン-2-イル基
3-Py	ピリジン-3-イル基
4-Py	ピリジン-4-イル基
P y r d	ピロリジン-1-イル基
D O P y r d	2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル基
P y r r	ピロール-1-イル基
Q u i n	キノリン-3-イル基
T H F	テトラヒドロフラン-2-イル基
T H P	テトラヒドロピラン-4-イル基
T r i z	トリアゾール-1-イル基

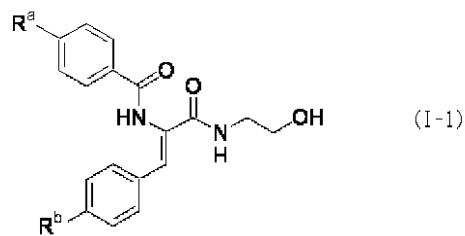
10

(表1) 例示化合物表1

【0103】

【化10】

20



【0104】

化合物番号	R ^a	R ^b	
1-1	iBuO	EtO	
1-2	iBuO	iPrO	
1-3	iBuO	cPrO	
1-4	iBuO	CHF ₂ O	10
1-5	iBuO	CF ₃ O	
1-6	iBuO	CH ₂ FCH ₂ O	
1-7	iBuO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-8	iBuO	CF ₃ CH ₂ O	
1-9	iBuO	CHF ₂ CF ₂ O	
1-10	iBuO	Et	20
1-11	iBuO	iPr	
1-12	iBuO	cPr	
1-13	iBuO	CF ₃	
1-14	iBuO	1-cPen	
1-15	iBuO	MeS	
1-16	iBuO	EtS	30
1-17	iBuO	CF ₃ S	
1-18	iBuO	Pyrr	
1-19	iBuO	Ph	

1-20	iBuO	H	
1-21	iBuO	F	
1-22	iBuO	NO ₂	
1-23	iBuO	CN	
1-24	iBuO	iBu	
1-25	iBuO	Ac	10
1-26	iBuO	cHx	
1-27	iBuO	tBu	
1-28	iBuO	4-FPh	
1-29	iBuO	4-Py	
1-30	iBuO	3-Py	
1-31	iBuO	2-Py	20
1-32	iBuO	Triz	
1-33	iBuO	AcNH	
1-34	iBuO	diMeN	
1-35	iBuO	diEtN	
1-36	iBuO	Mor	
1-37	iBuO	2, 5-diMePyrr	30
1-38	iBuO	MeSO ₂	
1-39	iBuO	HO	
1-40	iBuO	MeO	
1-41	iBuO	PhO	
1-42	iBuO	cBuO	
1-43	iBuO	cPnO	40
1-44	iBuO	cHxO	
1-45	iBuO	cHpO	
1-46	iBuO	cHxMeO	
1-47	iBuO	PrO	

1-48	iBuO	tBuO	
1-49	iBuO	iBuO	
1-50	iBuO	cPrMeO	
1-51	iBuO	1-cPrEtO	
1-52	iBuO	di(CH ₂ F)CHO	
1-53	iBuO	1-CF ₃ EtO	10
1-54	iBuO	2-CF ₃ EtO	
1-55	iBuO	BnO	
1-56	iBuO	Cl	
1-57	iBuO	Br	
1-58	2-cPrEtO	EtO	
1-59	2-cPrEtO	iPrO	20
1-60	2-cPrEtO	cPrO	
1-61	2-cPrEtO	CHF ₂ O	
1-62	2-cPrEtO	CF ₃ O	
1-63	2-cPrEtO	CH ₂ FCH ₂ O	
1-64	2-cPrEtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-65	2-cPrEtO	CF ₃ CH ₂ O	30
1-66	2-cPrEtO	Et	
1-67	2-cPrEtO	iPr	
1-68	2-cPrEtO	cPr	
1-69	2-cPrEtO	CF ₃	
1-70	2-cPrEtO	1-cPen	
1-71	2-cPrEtO	MeS	40
1-72	2-cPrEtO	Pyrr	
1-73	2-cPrEtO	Ph	
1-74	2-cPrEtO	H	
1-75	2-cPrEtO	F	

1-76	2-cPrEtO	NO ₂	
1-77	2-cPrEtO	CN	
1-78	2-cPrEtO	iBu	
1-79	2-cPrEtO	Ac	
1-80	2-cPrEtO	cHx	
1-81	2-cPrEtO	tBu	10
1-82	2-cPrEtO	4-FPh	
1-83	2-cPrEtO	4-Py	
1-84	2-cPrEtO	3-Py	
1-85	2-cPrEtO	2-Py	
1-86	2-cPrEtO	Triz	
1-87	2-cPrEtO	AcNH	20
1-88	2-cPrEtO	diMeN	
1-89	2-cPrEtO	diEtN	
1-90	2-cPrEtO	Mor	
1-91	2-cPrEtO	2, 5-diMePyrr	
1-92	2-cPrEtO	MeSO ₂	
1-93	2-cPrEtO	HO	30
1-94	2-cPrEtO	MeO	
1-95	2-cPrEtO	PhO	
1-96	2-cPrEtO	cBuO	
1-97	2-cPrEtO	cPhO	
1-98	2-cPrEtO	cHxO	
1-99	2-cPrEtO	cHpO	40
1-100	2-cPrEtO	cHxMeO	
1-101	2-cPrEtO	PrO	
1-102	2-cPrEtO	tBuO	
1-103	2-cPrEtO	iBuO	

1-104	2-cPrEtO	cPrMeO	
1-105	2-cPrEtO	1-cPrEtO	
1-106	2-cPrEtO	di(CH ₂ F)CHO	
1-107	2-cPrEtO	1-CF ₃ EtO	
1-108	2-cPrEtO	BnO	
1-109	2-cPrEtO	Cl	10
1-110	2-cPrEtO	Br	
1-111	2-PhEtO	EtO	
1-112	2-PhEtO	iPrO	
1-113	2-PhEtO	cPrO	
1-114	2-PhEtO	CHF ₂ O	
1-115	2-PhEtO	CF ₃ O	20
1-116	2-PhEtO	CH ₂ FCH ₂ O	
1-117	2-PhEtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-118	2-PhEtO	CF ₃ CH ₂ O	
1-119	2-PhEtO	Et	
1-120	2-PhEtO	iPr	
1-121	2-PhEtO	cPr	30
1-122	2-PhEtO	CF ₃	
1-123	2-PhEtO	1-cPen	
1-124	2-PhEtO	MeS	
1-125	2-PhEtO	Pyrr	
1-126	2-PhEtO	Ph	
1-127	2-PhEtO	Cl	40
1-128	2-(4-MeOPh)EtO	EtO	
1-129	2-(4-MeOPh)EtO	iPrO	
1-130	2-(4-MeOPh)EtO	cPrO	
1-131	2-(4-MeOPh)EtO	CHF ₂ O	

1-132	2-(4-MeOPh)EtO	CF_3O	
1-133	2-(4-MeOPh)EtO	$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}$	
1-134	2-(4-MeOPh)EtO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-135	2-(4-MeOPh)EtO	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	
1-136	2-(4-MeOPh)EtO	Et	
1-137	2-(4-MeOPh)EtO	iPr	10
1-138	2-(4-MeOPh)EtO	cPr	
1-139	2-(4-MeOPh)EtO	CF_3	
1-140	2-(4-MeOPh)EtO	1-cPen	
1-141	2-(4-MeOPh)EtO	MeS	
1-142	2-(4-MeOPh)EtO	Pyrr	
1-143	2-(4-MeOPh)EtO	Ph	20
1-144	2-(4-MeOPh)EtO	Cl	
1-145	2-(3-MeOPh)EtO	EtO	
1-146	2-(3-MeOPh)EtO	iPrO	
1-147	2-(3-MeOPh)EtO	cPrO	
1-148	2-(3-MeOPh)EtO	CHF_2O	
1-149	2-(3-MeOPh)EtO	CF_3O	30
1-150	2-(3-MeOPh)EtO	$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}$	
1-151	2-(3-MeOPh)EtO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-152	2-(3-MeOPh)EtO	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	
1-153	2-(3-MeOPh)EtO	Et	
1-154	2-(3-MeOPh)EtO	iPr	
1-155	2-(3-MeOPh)EtO	cPr	40
1-156	2-(3-MeOPh)EtO	CF_3	
1-157	2-(3-MeOPh)EtO	1-cPen	
1-158	2-(3-MeOPh)EtO	MeS	
1-159	2-(3-MeOPh)EtO	Pyrr	

1-160	2-(3-MeOPh)EtO	Ph	
1-161	2-(3-MeOPh)EtO	Cl	
1-162	2-(4-diMeNPh)EtO	EtO	
1-163	2-(4-diMeNPh)EtO	iPrO	
1-164	2-(4-diMeNPh)EtO	cPrO	
1-165	2-(4-diMeNPh)EtO	CHF ₂ O	10
1-166	2-(4-diMeNPh)EtO	CF ₃ O	
1-167	2-(4-diMeNPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O	
1-168	2-(4-diMeNPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-169	2-(4-diMeNPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O	
1-170	2-(4-diMeNPh)EtO	Et	
1-171	2-(4-diMeNPh)EtO	iPr	20
1-172	2-(4-diMeNPh)EtO	cPr	
1-173	2-(4-diMeNPh)EtO	CF ₃	
1-174	2-(4-diMeNPh)EtO	1-cPen	
1-175	2-(4-diMeNPh)EtO	MeS	
1-176	2-(4-diMeNPh)EtO	Pyrr	
1-177	2-(4-diMeNPh)EtO	Ph	30
1-178	2-(4-diMeNPh)EtO	Cl	
1-179	2-(3-diMeNPh)EtO	EtO	
1-180	2-(3-diMeNPh)EtO	iPrO	
1-181	2-(3-diMeNPh)EtO	cPrO	
1-182	2-(3-diMeNPh)EtO	CHF ₂ O	
1-183	2-(3-diMeNPh)EtO	CF ₃ O	40
1-184	2-(3-diMeNPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O	
1-185	2-(3-diMeNPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-186	2-(3-diMeNPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O	
1-187	2-(3-diMeNPh)EtO	Et	

1-188	2-(3-diMeNPh)EtO	iPr	
1-189	2-(3-diMeNPh)EtO	cPr	
1-190	2-(3-diMeNPh)EtO	CF ₃	
1-191	2-(3-diMeNPh)EtO	1-cPen	
1-192	2-(3-diMeNPh)EtO	MeS	
1-193	2-(3-diMeNPh)EtO	Pyrr	10
1-194	2-(3-diMeNPh)EtO	Ph	
1-195	2-(3-diMeNPh)EtO	Cl	
1-196	2-(4-ClPh)EtO	EtO	
1-197	2-(4-ClPh)EtO	iPrO	
1-198	2-(4-ClPh)EtO	cPrO	
1-199	2-(4-ClPh)EtO	CHF ₂ O	20
1-200	2-(4-ClPh)EtO	CF ₃ O	
1-201	2-(4-ClPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O	
1-202	2-(4-ClPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-203	2-(4-ClPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O	
1-204	2-(4-ClPh)EtO	Et	
1-205	2-(4-ClPh)EtO	iPr	30
1-206	2-(4-ClPh)EtO	cPr	
1-207	2-(4-ClPh)EtO	CF ₃	
1-208	2-(4-ClPh)EtO	1-cPen	
1-209	2-(4-ClPh)EtO	MeS	
1-210	2-(4-ClPh)EtO	Pyrr	
1-211	2-(4-ClPh)EtO	Ph	40
1-212	2-(4-ClPh)EtO	Cl	
1-213	2-(4-FPh)EtO	EtO	
1-214	2-(4-FPh)EtO	iPrO	
1-215	2-(4-FPh)EtO	cPrO	

1-216	2-(4-FPh)EtO	CHF_2O	
1-217	2-(4-FPh)EtO	CF_3O	
1-218	2-(4-FPh)EtO	$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}$	
1-219	2-(4-FPh)EtO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-220	2-(4-FPh)EtO	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	
1-221	2-(4-FPh)EtO	Et	10
1-222	2-(4-FPh)EtO	iPr	
1-223	2-(4-FPh)EtO	cPr	
1-224	2-(4-FPh)EtO	CF_3	
1-225	2-(4-FPh)EtO	1-cPen	
1-226	2-(4-FPh)EtO	MeS	
1-227	2-(4-FPh)EtO	Pyrr	20
1-228	2-(4-FPh)EtO	Ph	
1-229	2-(4-FPh)EtO	Cl	
1-230	2-(4-cPrPh)EtO	EtO	
1-231	2-(4-cPrPh)EtO	iPrO	
1-232	2-(4-cPrPh)EtO	cPrO	
1-233	2-(4-cPrPh)EtO	CHF_2O	30
1-234	2-(4-cPrPh)EtO	CF_3O	
1-235	2-(4-cPrPh)EtO	$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}$	
1-236	2-(4-cPrPh)EtO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-237	2-(4-cPrPh)EtO	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	
1-238	2-(4-cPrPh)EtO	Et	
1-239	2-(4-cPrPh)EtO	iPr	40
1-240	2-(4-cPrPh)EtO	cPr	
1-241	2-(4-cPrPh)EtO	CF_3	
1-242	2-(4-cPrPh)EtO	1-cPen	
1-243	2-(4-cPrPh)EtO	MeS	

1-244	2-(4-cPrPh)EtO	Pyrr	
1-245	2-(4-cPrPh)EtO	Ph	
1-246	2-(4-cPrPh)EtO	Cl	
1-247	cBuMeO	EtO	
1-248	cBuMeO	iPrO	
1-249	cBuMeO	cPrO	10
1-250	cBuMeO	CHF_2O	
1-251	cBuMeO	CF_3O	
1-252	cBuMeO	$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}$	
1-253	cBuMeO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-254	cBuMeO	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	
1-255	cBuMeO	Et	20
1-256	cBuMeO	iPr	
1-257	cBuMeO	cPr	
1-258	cBuMeO	CF_3	
1-259	cBuMeO	MeS	
1-260	3-cPrPrO	EtO	
1-261	3-cPrPrO	iPrO	30
1-262	3-cPrPrO	cPrO	
1-263	3-cPrPrO	CHF_2O	
1-264	3-cPrPrO	CF_3O	
1-265	3-cPrPrO	$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}$	
1-266	3-cPrPrO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-267	3-cPrPrO	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	40
1-268	3-cPrPrO	Et	
1-269	3-cPrPrO	iPr	
1-270	3-cPrPrO	cPr	
1-271	3-cPrPrO	CF_3	

1-272	3-cPrPrO	MeS	
1-273	3-cPrPrO	Cl	
1-274	2-CF ₃ EtO	iPrO	
1-275	2-CF ₃ EtO	cPrO	
1-276	2-CF ₃ EtO	CHF ₂ O	
1-277	2-CF ₃ EtO	CF ₃ O	10
1-278	2-CF ₃ EtO	iPr	
1-279	2-CF ₃ EtO	cPr	
1-280	2-CF ₃ EtO	CF ₃	
1-281	2-CF ₃ EtO	MeS	
1-282	2-CF ₃ EtO	Cl	
1-283	2-ThiEtO	iPrO	20
1-284	2-ThiEtO	cPrO	
1-285	2-ThiEtO	CHF ₂ O	
1-286	2-ThiEtO	CF ₃ O	
1-287	2-ThiEtO	iPr	
1-288	2-ThiEtO	cPr	
1-289	2-ThiEtO	CF ₃	30
1-290	2-ThiEtO	MeS	
1-291	2-ThiEtO	Cl	
1-292	2-PyrrEtO	iPrO	
1-293	2-PyrrEtO	cPrO	
1-294	2-PyrrEtO	CHF ₂ O	
1-295	2-PyrrEtO	CF ₃ O	40
1-296	2-PyrrEtO	iPr	
1-297	2-PyrrEtO	cPr	
1-298	2-PyrrEtO	CF ₃	
1-299	2-PyrrEtO	MeS	

1-300	2-PyrrEtO	Cl	
1-301	3-PhPrO	iPrO	
1-302	3-PhPrO	iPr	
1-303	3-PhPrO	cPrO	
1-304	3-PhPrO	cPr	
1-305	3-PhPrO	CF ₃ O	10
1-306	3-PhPrO	CF ₃	
1-307	4-PhBuO	iPrO	
1-308	4-PhBuO	iPr	
1-309	4-PhBuO	cPrO	
1-310	4-PhBuO	cPr	
1-311	4-PhBuO	CF ₃ O	20
1-312	4-PhBuO	CF ₃	
1-313	2-PhOEtO	iPrO	
1-314	2-PhOEtO	iPr	
1-315	2-PhOEtO	cPrO	
1-316	2-PhOEtO	cPr	
1-317	2-PhOEtO	CF ₃ O	30
1-318	2-PhOEtO	CF ₃	
1-319	2-PhOEtO	CHF ₂ O	
1-320	2-PhOEtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-321	2-PhOEtO	MeS	
1-322	2-PhOEtO	Cl	
1-323	3-cPrPrO	iPrO	40
1-324	3-cPrPrO	iPr	
1-325	3-cPrPrO	cPrO	
1-326	3-cPrPrO	cPr	
1-327	3-cPrPrO	CF ₃ O	

1-328	3-cPrPrO	CF ₃	
1-329	3-cPrPrO	CHF ₂ O	
1-330	3-cPrPrO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-331	BDOEtO	iPrO	
1-332	BDOEtO	iPr	
1-333	BDOEtO	cPrO	10
1-334	BDOEtO	cPr	
1-335	4-EtPhO	iPrO	
1-336	4-EtPhO	iPr	
1-337	4-EtPhO	cPrO	
1-338	4-EtPhO	cPr	
1-339	4-EtPhO	CF ₃ O	20
1-340	4-EtPhO	CF ₃	
1-341	IndMeO	iPrO	
1-342	IndMeO	cPrO	
1-343	IndMeO	CF ₃ O	
1-344	2-(2-cPen)EtO	iPrO	
1-345	2-(2-cPen)EtO	cPrO	30
1-346	2-(2-cPen)EtO	CF ₃ O	
1-347	2-PhPrO	iPrO	
1-348	2-PhPrO	cPrO	
1-349	2-PhPrO	CF ₃ O	
1-350	4-cPrBuO	iPrO	
1-351	4-cPrBuO	cPrO	40
1-352	4-cPrBuO	CF ₃ O	
1-353	2-(β Np)EtO	iPrO	
1-354	2-(β Np)EtO	cPrO	
1-355	2-(β Np)EtO	CF ₃ O	

1-356	2-(3-CF ₃ Ph)EtO	iPrO	
1-357	2-(3-CF ₃ Ph)EtO	cPrO	
1-358	2-(3-CF ₃ Ph)EtO	CF ₃ O	
1-359	2-(2-FPh)EtO	iPrO	
1-360	2-(2-FPh)EtO	cPrO	
1-361	2-(2-FPh)EtO	CF ₃ O	10
1-362	2-(4-CNPh)EtO	iPrO	
1-363	2-(4-CNPh)EtO	cPrO	
1-364	2-(4-CNPh)EtO	CF ₃ O	
1-365	2-(4-CF ₃ Ph)EtO	iPrO	
1-366	2-(4-CF ₃ Ph)EtO	cPrO	
1-367	2-(4-CF ₃ Ph)EtO	CF ₃ O	20
1-368	2-(4-MePh)EtO	iPrO	
1-369	2-(4-MePh)EtO	cPrO	
1-370	2-(4-MePh)EtO	CF ₃ O	
1-371	2-(4-iPrOPh)EtO	iPrO	
1-372	2-(4-iPrOPh)EtO	cPr	
1-373	2-(4-iPrOPh)EtO	CF ₃ O	30
1-374	H	iPrO	
1-375	H	cPrO	
1-376	H	CF ₃ O	
1-377	NO ₂	iPrO	
1-378	NO ₂	cPrO	
1-379	NO ₂	CF ₃ O	40
1-380	CN	iPrO	
1-381	CN	cPrO	
1-382	CN	CF ₃ O	
1-383	diMeN	iPrO	

1-384	diMeN	cPrO	
1-385	diMeN	CF ₃ O	
1-386	F	iPrO	
1-387	F	cPrO	
1-388	F	CF ₃ O	
1-389	CF ₃	iPrO	10
1-390	CF ₃	cPrO	
1-391	CF ₃	CF ₃ O	
1-392	Bn	iPrO	
1-393	Bn	cPrO	
1-394	Bn	CF ₃ O	
1-395	Ph	iPrO	20
1-396	Ph	cPrO	
1-397	Ph	CF ₃ O	
1-398	iBu	iPrO	
1-399	iBu	cPrO	
1-400	iBu	CF ₃ O	
1-401	Bu	iPrO	30
1-402	Bu	cPrO	
1-403	Bu	CF ₃ O	
1-404	1-cPen	iPrO	
1-405	1-cPen	cPrO	
1-406	1-cPen	CF ₃ O	
1-407	cHx	iPrO	40
1-408	cHx	cPrO	
1-409	cHx	CF ₃ O	
1-410	Bz	iPrO	
1-411	Bz	cPrO	

1-412	Bz	CF ₃ O	
1-413	iPrO	iPrO	
1-414	iPrO	cPrO	
1-415	iPrO	CF ₃ O	
1-416	tBuO	iPrO	
1-417	tBuO	cPrO	10
1-418	tBuO	CF ₃ O	
1-419	1-cPrEtO	iPrO	
1-420	1-cPrEtO	cPrO	
1-421	1-cPrEtO	CF ₃ O	
1-422	1-cPnEtO	iPrO	
1-423	1-cPnEtO	cPrO	20
1-424	1-cPnEtO	CF ₃ O	
1-425	1-PhEtO	iPrO	
1-426	1-PhEtO	cPrO	
1-427	1-PhEtO	CF ₃ O	
1-428	THPO	iPrO	
1-429	THPO	cPrO	30
1-430	THPO	CF ₃ O	
1-431	cHxO	iPrO	
1-432	cHxO	cPrO	
1-433	cHxO	CF ₃ O	
1-434	cHxO	cPr	
1-435	cPnO	iPrO	40
1-436	cPnO	cPrO	
1-437	cPnO	CF ₃ O	
1-438	cPrMeO	iPrO	
1-439	cPrMeO	cPrO	

1-440	cPrMeO	CF ₃ O	
1-441	(1-Me-cPr)MeO	iPrO	
1-442	(1-Me-cPr)MeO	cPrO	
1-443	(1-Me-cPr)MeO	CF ₃ O	
1-444	(1-Ph-cPr)MeO	iPrO	
1-445	(1-Ph-cPr)MeO	cPrO	10
1-446	(1-Ph-cPr)MeO	CF ₃ O	
1-447	cBuMeO	iPrO	
1-448	cBuMeO	cPrO	
1-449	cBuMeO	CF ₃ O	
1-450	cPnMeO	iPrO	
1-451	cPnMeO	cPrO	20
1-452	cPnMeO	CF ₃ O	
1-453	cPnMeO	cPr	
1-454	cHxMeO	iPrO	
1-455	cHxMeO	cPrO	
1-456	cHxMeO	CF ₃ O	
1-457	(1-Me-cHx)MeO	iPrO	30
1-458	(1-Me-cHx)MeO	cPrO	
1-459	(1-Me-cHx)MeO	CF ₃ O	
1-460	AdaMeO	iPrO	
1-461	AdaMeO	cPrO	
1-462	AdaMeO	CF ₃ O	
1-463	cHpMeO	iPrO	40
1-464	cHpMeO	cPrO	
1-465	cHpMeO	CF ₃ O	
1-466	2-cPnEtO	iPrO	
1-467	2-cPnEtO	cPrO	

1-468	2-cPnEtO	CHF ₂ O	
1-469	2-cPnEtO	CHF ₂ CH ₂ O	
1-470	2-cPnEtO	CF ₃	
1-471	2-cPnEtO	cPr	
1-472	2-cPnEtO	MeS	
1-473	2-(1-cPen)EtO	iPrO	10
1-474	2-(1-cPen)EtO	cPrO	
1-475	2-(1-cPen)EtO	CF ₃ O	
1-476	2-(1-cPen)EtO	cPr	
1-477	2-cHxEtO	iPrO	
1-478	2-cHxEtO	cPrO	
1-479	2-cHxEtO	CF ₃ O	20
1-480	3-cHxPrO	iPrO	
1-481	3-cHxPrO	cPrO	
1-482	3-cHxPrO	CF ₃ O	
1-483	CHF ₂ O	iPrO	
1-484	CHF ₂ O	cPrO	
1-485	CHF ₂ O	CF ₃ O	30
1-486	CF ₃ O	iPrO	
1-487	CF ₃ O	cPrO	
1-488	CF ₃ O	CF ₃ O	
1-489	CF ₃ CH ₂ O	iPrO	
1-490	CF ₃ CH ₂ O	cPrO	
1-491	CF ₃ CH ₂ O	CF ₃ O	40
1-492	CH ₂ FCH ₂ O	iPrO	
1-493	CH ₂ FCH ₂ O	cPrO	
1-494	CH ₂ FCH ₂ O	CF ₃ O	
1-495	CHF ₂ CF ₂ O	iPrO	

1-496	$\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{O}$	cPrO	
1-497	$\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{O}$	CF_3O	
1-498	3-FPrO	iPrO	
1-499	3-FPrO	cPrO	
1-500	3-FPrO	CF_3O	
1-501	$\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$	iPrO	10
1-502	$\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$	cPrO	
1-503	$\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$	CF_3O	
1-504	3- CF_3PrO	iPrO	
1-505	3- CF_3PrO	cPrO	
1-506	3- CF_3PrO	CF_3O	
1-507	3- $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{PrO}$	iPrO	20
1-508	3- $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{PrO}$	cPrO	
1-509	3- $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{PrO}$	CF_3O	
1-510	MeO	iPrO	
1-511	MeO	cPrO	
1-512	MeO	CF_3O	
1-513	PhO	iPrO	30
1-514	PhO	cPrO	
1-515	PhO	CHF_2O	
1-516	PhO	CF_3O	
1-517	4- CF_3PhO	iPrO	
1-518	4- CF_3PhO	cPrO	
1-519	4- CF_3PhO	CF_3O	40
1-520	BnO	iPrO	
1-521	BnO	cPrO	
1-522	BnO	CF_3O	
1-523	3-PhPreO	iPrO	

1-524	3-PhPreO	cPrO	
1-525	3-PhPreO	CF ₃ O	
1-526	3-PhPryO	iPrO	
1-527	3-PhPryO	cPrO	
1-528	3-PhPryO	CF ₃ O	
1-529	5-PhPnO	iPrO	10
1-530	5-PhPnO	cPrO	
1-531	5-PhPnO	CF ₃ O	
1-532	β NpMeO	iPrO	
1-533	β NpMeO	cPrO	
1-534	β NpMeO	CF ₃ O	
1-535	α NpMeO	iPrO	20
1-536	α NpMeO	cPrO	
1-537	α NpMeO	CF ₃ O	
1-538	PhthizMeO	iPrO	
1-539	PhthizMeO	cPrO	
1-540	PhthizMeO	CF ₃ O	
1-541	2-(α Np)EtO	iPrO	30
1-542	2-(α Np)EtO	cPrO	
1-543	2-(α Np)EtO	CF ₃ O	
1-544	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	iPrO	
1-545	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	cPrO	
1-546	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	CF ₃ O	
1-547	2-(2-CF ₃ Ph)EtO	iPrO	40
1-548	2-(2-CF ₃ Ph)EtO	cPrO	
1-549	2-(2-CF ₃ Ph)EtO	CF ₃ O	
1-550	2-(2-Cl-4-FPh)EtO	iPrO	
1-551	2-(2-Cl-4-FPh)EtO	cPrO	

1-552	2-(2-Cl-4-FPh)EtO	CF ₃ O	
1-553	2-(4-iPrOPh)EtO	iPrO	
1-554	2-(4-iPrOPh)EtO	cPrO	
1-555	2-(4-iPrOPh)EtO	CF ₃ O	
1-556	2-(4-tBuPh)EtO	iPrO	
1-557	2-(4-tBuPh)EtO	cPrO	10
1-558	2-(4-tBuPh)EtO	CF ₃ O	
1-559	3-(4-CF ₃ Ph)PrO	iPrO	
1-560	3-(4-CF ₃ Ph)PrO	cPrO	
1-561	3-(4-CF ₃ Ph)PrO	CF ₃ O	
1-562	3-(3,4-diMeOPh)PrO	iPrO	
1-563	3-(3,4-diMeOPh)PrO	cPrO	20
1-564	3-(3,4-diMeOPh)PrO	CF ₃ O	
1-565	3-(3-Py)PrO	iPrO	
1-566	3-(3-Py)PrO	cPrO	
1-567	3-(3-Py)PrO	CF ₃ O	
1-568	3-(4-Py)PrO	iPrO	
1-569	3-(4-Py)PrO	cPrO	30
1-570	3-(4-Py)PrO	CF ₃ O	
1-571	2-PyrrEtO	iPrO	
1-572	2-PyrrEtO	cPrO	
1-573	2-PyrrEtO	CF ₃ O	
1-574	3-PyrrPrO	iPrO	
1-575	3-PyrrPrO	cPrO	40
1-576	3-PyrrPrO	CF ₃ O	
1-577	2-DOPyrdEtO	iPrO	
1-578	2-DOPyrdEtO	cPrO	
1-579	2-DOPyrdEtO	CF ₃ O	

1-580	2-PyrdEtO	iPrO	
1-581	2-PyrdEtO	cPrO	
1-582	2-PyrdEtO	CF ₃ O	
1-583	2-(N-Ac-N-PhN)EtO	iPrO	
1-584	2-(N-Ac-N-PhN)EtO	cPrO	
1-585	2-(N-Ac-N-PhN)EtO	CF ₃ O	10
1-586	2-iBuOEtO	iPrO	
1-587	2-iBuOEtO	cPrO	
1-588	2-iBuOEtO	CF ₃ O	
1-589	2-cPrMeOEtO	iPrO	
1-590	2-cPrMeOEtO	cPrO	
1-591	2-cPrMeOEtO	CF ₃ O	20
1-592	2-cPrMeOEtO	cPr	
1-593	2-iPrOEtO	iPrO	
1-594	2-iPrOEtO	cPrO	
1-595	2-iPrOEtO	CF ₃ O	
1-596	2-cPnOEtO	iPrO	
1-597	2-cPnOEtO	cPrO	30
1-598	2-cPnOEtO	CF ₃ O	
1-599	2-cPnOEtO	cPr	
1-600	2-(4-FPhO)EtO	iPrO	
1-601	2-(4-FPhO)EtO	cPrO	
1-602	2-(4-FPhO)EtO	CF ₃ O	
1-603	2-BnOEtO	iPrO	40
1-604	2-BnOEtO	cPrO	
1-605	2-BnOEtO	CF ₃ O	
1-606	2-DHBDMeO	iPrO	
1-607	2-DHBDMeO	cPrO	

1-608	2-DHBDMeO	CF_3O	
1-609	4, 4-diMeBunO	iPrO	
1-610	4, 4-diMeBunO	cPrO	
1-611	4, 4-diMeBunO	CF_3O	
1-612	iBuS	iPrO	
1-613	iBuS	cPrO	10
1-614	iBuS	CF_3O	
1-615	2-(4-iBuOPh)EtO	iPrO	
1-616	2-(4-iBuOPh)EtO	cPrO	
1-617	2-(4-iBuOPh)EtO	CF_3O	
1-618	2-(4-iBuOPh)EtO	cPr	
1-619	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	iPrO	20
1-620	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	cPrO	
1-621	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	CHF_2O	
1-622	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	CF_3O	
1-623	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}$	
1-624	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	cPr	
1-625	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	MeS	30
1-626	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	CF_3	
1-627	2-(3, 4-diMeOPh)EtO	Cl	
1-628	2-(4-PyrdPh)EtO	iPrO	
1-629	2-(4-PyrdPh)EtO	cPrO	
1-630	2-(4-PyrdPh)EtO	CF_3O	
1-631	2-(4-PyrdPh)EtO	cPr	40
1-632	2-(4-PyrdPh)EtO	Cl	

上記表 1 において、本発明の一般式 (I-1) を有する化合物として、好適には、
 例示化合物番号：1-58~110、1-128~1-144、1-162~1-178
 、1-196~1-212、1-274~1-282、1-438~1-443、1-504~1-506 及び 1-517~1-519 であり、
 更に好適には、

例示化合物番号 1-58：(実施例 15) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(
 (Z)-2-(4-エトキシフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カ 50

ルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-60: (実施例 16) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(
(Z)-2-[4-(シクロプロピルオキシ) フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエ
チル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-61: (実施例 10) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(
(Z)-2-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチ
ル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-62: (実施例 11) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{
(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル}-2-[4-(トリフ
ルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

10

例示化合物番号 1-64: (実施例 12) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(
(Z)-2-[4-(2, 2-ジフルオロエトキシ) フェニル]-1-{[(2-ヒドロ
キシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-68: (実施例 9) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(
(Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ
] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-69: (実施例 19) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{
(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル}-2-[4-(トリフ
ルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

例示化合物番号 1-72: (実施例 18) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{
(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル}-2-[4-(1H-
ピロール-1-イル) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

20

例示化合物番号 1-109: (実施例 14) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)
-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-(2-シクロ
プロピルエトキシ) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-129: (実施例 7) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチ
ル) アミノ] カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル]-4-[2-
(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

例示化合物番号 1-130: (実施例 6) N-((Z)-2-[4-(シクロプロピルオ
キシ) フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-
4-[2-(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

30

例示化合物番号 1-132: (実施例 3) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチ
ル) アミノ] カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル}-
4-[2-(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

例示化合物番号 1-138: (実施例 5) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェ
ニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-[2-
(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

例示化合物番号 1-141: (実施例 8) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチ
ル) アミノ] カルボニル}-2-[4-(メチルチオ) フェニル] ビニル}-4-[2-
(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

40

例示化合物番号 1-144: (実施例 1) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-
1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-[2-(4-メ
トキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド、

例示化合物番号 1-163: (実施例 27) 4-{2-[4-(ジメチルアミノ) フェニ
ル] エトキシ}-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル
}-2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド、

例示化合物番号 1-166: (実施例 23) 4-{2-[4-(ジメチルアミノ) フェニ
ル] エトキシ}-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル
}-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

例示化合物番号 1-172: (実施例 25) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフ

50

エニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンズアミド、

例示化合物番号 1-196: (実施例 83) 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - ((Z) - 2 - (4-エトキシフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-198: (実施例 81) 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - ((Z) - 2 - [4 - (シクロプロピルオキシ) フェニル] - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-199: (実施例 78) 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - ((Z) - 2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

10

例示化合物番号 1-200: (実施例 79) 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

例示化合物番号 1-206: (実施例 80) 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - ((Z) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-212: (実施例 82) 4 - [2 - (4-クロロフェニル) エトキシ] - N - ((Z) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド、

20

例示化合物番号 1-277: (実施例 108) N - { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド、

例示化合物番号 1-440: (実施例 104) 4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド、

例示化合物番号 1-506: (実施例 107) N - { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) ベンズアミド及び

例示化合物番号 1-519: (実施例 112) N - { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミドである。

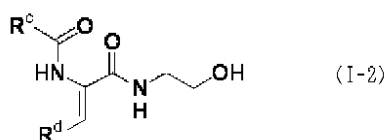
30

【0105】

(表 2) 例示化合物表 2

【0106】

【化 11】



40

【0107】

化合物番号	R ^c	R ^d	
2-1	β Np	4-iPrOPh	
2-2	3-MeO-4-cPnOPh	4-iPrOPh	
2-3	3, 4-MEDOPh	4-iPrOPh	
2-4	2-i-BuOPh	4-iPrOPh	10
2-5	3-i-BuOPh	4-iPrOPh	
2-6	4-i-BuOPh	β Np	
2-7	4-i-BuOPh	6-MeO(β Np)	
2-8	4-i-BuOPh	Chr	
2-9	4-i-BuOPh	6-DHBD	
2-10	4-i-BuOPh	2-iPrOPh	20
2-11	4-i-BuOPh	3-iPrOPh	
2-12	4-i-BuOPh	3, 5-diBnOPh	
2-13	4-i-BuOPh	3, 5-diMeOPh	
2-14	4-i-BuOPh	3, 4, 5-triMeOPh	
2-15	4-i-BuOPh	6-MeO(3-Py)	
2-16	4-i-BuOPh	6-CF ₃ (3-Py)	30
2-17	4-i-BuOPh	Quin	
2-18	4-i-BuOPh	1-iBuPip	
2-19	4-i-BuO(3-Py)	4-iPrOPh	
2-20	4-i-BuO(3-F)Ph	4-iPrOPh	
2-21	4-i-BuO(2-F)Ph	4-iPrOPh	

40

上記表 2 において、本発明の一般式 (I-2) を有する化合物として、好適には、
 例示化合物番号 2-6 : N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(2-ナフチル)ビニル]-4-イソブトキシベンズアミド、
 例示化合物番号 2-16 : N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ビニル}-4-イソブトキシベンズアミド、
 例示化合物番号 2-19 : N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-6-イソブトキシニコチンアミド及び
 例示化合物番号 2-21 : 2-フルオロ-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-イソブトキシベンズアミド

50

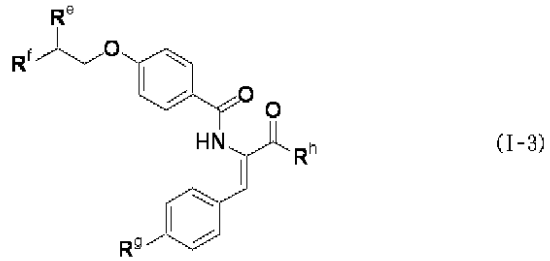
ル) アミノ] カルボニル} - 2 - (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] - 4-イソブトキシベンズアミドである。

【0108】

(表3) 例示化合物表3

【0109】

【化12】



10

【0110】

化合物番号 R^e R^f R^g R^h

3-1 Me Me iPrO 2-HOPrNH

3-2 Me Me iPrO 2-HOBuNH

20

3-3	Me	Me	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-4	Me	Me	iPrO	2-HO-2-MePrNH	
3-5	Me	Me	iPrO	2,3-diHOPrNH	
3-6	Me	Me	iPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-7	Me	Me	iPrO	2-HO-1,1-diMeEtNH	
3-8	Me	Me	iPrO	2-HOEt(Me)N	10
3-9	Me	Me	iPrO	2-AcOEtNH	
3-10	Me	Me	iPrO	3-HOPrNH	
3-11	Me	Me	iPrO	4-HOBuNH	
3-12	Me	Me	iPrO	2-MeOEtNH	
3-13	Me	Me	iPrO	THFMeNH	
3-14	Me	Me	iPrO	MeOCOMeNH	20
3-15	Me	Me	iPrO	HOOCMeNH	
3-16	Me	Me	iPrO	PhNHCOOEtNH	
3-17	Me	Me	iPrO	2-HOPhNH	
3-18	Me	Me	iPrO	3-HOPhNH	
3-19	Me	Me	iPrO	PhNH	
3-20	Me	Me	iPrO	FurMeNH	30
3-21	Me	Me	iPrO	2-PyMeNH	
3-22	Me	Me	iPrO	4-HOPhNH	
3-23	Me	Me	iPrO	ThiMeNH	
3-24	Me	Me	iPrO	2-PhEtNH	
3-25	Me	Me	iPrO	2-(2-Py)EtNH	
3-26	Me	Me	iPrO	H ₂ NCOMeNH	40
3-27	Me	Me	iPrO	2-HO-cPnNH	
3-28	Me	Me	iPrO	CNMeNH	
3-29	Me	Me	iPrO	PrNH	
3-30	Me	Me	iPrO	2-FEtNH	

3-31	Me	Me	iPrO	H ₂ N	
3-32	Me	Me	iPrO	H ₂ NEtNH	
3-33	Me	Me	iPrO	AcNH ₂ EtNH	
3-34	Me	Me	iPrO	H ₂ NCONH ₂ EtNH	
3-35	Me	Me	iPrO	BocNH ₂ EtNH	
3-36	Me	Me	iPrO	Ph ₂ INEtNH	10
3-37	Me	Me	iPrO	2-DDQZEtNH	
3-38	Me	Me	iPrO	Pyrd	
3-39	Me	Me	iPrO	Mor	
3-40	Me	Me	iPrO	4-BocPiz	
3-41	Me	Me	iPrO	HO	
3-42	Me	Me	iPrO	EtO	20
3-43	Me	Me	iPrO	2-HOEtO	
3-44	Me	Me	iPrO	EtONH	
3-45	Me	Me	iPrO	2-HOEtONH	
3-46	Me	Me	iPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-47	Me	Me	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-48	Me	Me	cPrO	2-HOPrNH	30
3-49	Me	Me	cPrO	2-HOBuNH	
3-50	Me	Me	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-51	Me	Me	cPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-52	Me	Me	cPrO	2-AcOEtNH	
3-53	Me	Me	cPrO	2-HOPhNH	
3-54	Me	Me	cPrO	PrNH	40
3-55	Me	Me	cPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-56	Me	Me	cPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-57	Me	Me	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-58	Me	Me	CF ₃ O	2-HOPrNH	

3-59	Me	Me	CF ₃ O	2-HOBuNH	
3-60	Me	Me	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH	
3-61	Me	Me	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH	
3-62	Me	Me	CF ₃ O	2-AcOEtNH	
3-63	Me	Me	CF ₃ O	2-HOPhNH	
3-64	Me	Me	CF ₃ O	PrNH	10
3-65	Me	Me	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH	
3-66	Me	Me	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH	
3-67	Me	Me	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-68	Me	Me	cPr	2-HOPrNH	
3-69	Me	Me	cPr	2-HOBuNH	
3-70	Me	Me	cPr	(1-HO-cPr)MeNH	20
3-71	Me	Me	cPr	1-HO-2-MeEtNH	
3-72	Me	Me	cPr	2-AcOEtNH	
3-73	Me	Me	cPr	2-HOPhNH	
3-74	Me	Me	cPr	PrNH	
3-75	Me	Me	cPr	H ₂ NCOMeNH	
3-76	Me	Me	cPr	2-(MorAcO)EtNH	30
3-77	Me	Me	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-78	H	cPr	iPrO	2-HOPrNH	
3-79	H	cPr	iPrO	2-HOBuNH	
3-80	H	cPr	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-81	H	cPr	iPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-82	H	cPr	iPrO	2-AcOEtNH	40
3-83	H	cPr	iPrO	2-HOPhNH	
3-84	H	cPr	iPrO	PrNH	
3-85	H	cPr	iPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-86	H	cPr	iPrO	2-(MorAcO)EtNH	

3-87	H	cPr	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-88	H	cPr	cPrO	2-HOPrNH	
3-89	H	cPr	cPrO	2-HOBuNH	
3-90	H	cPr	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-91	H	cPr	cPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-92	H	cPr	cPrO	2-AcOEtNH	10
3-93	H	cPr	cPrO	2-HOPhNH	
3-94	H	cPr	cPrO	PrNH	
3-95	H	cPr	cPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-96	H	cPr	cPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-97	H	cPr	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-98	H	cPr	CF ₃ O	2-HOPrNH	20
3-99	H	cPr	CF ₃ O	2-HOBuNH	
3-100	H	cPr	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH	
3-101	H	cPr	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH	
3-102	H	cPr	CF ₃ O	2-AcOEtNH	
3-103	H	cPr	CF ₃ O	2-HOPhNH	
3-104	H	cPr	CF ₃ O	PrNH	30
3-105	H	cPr	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH	
3-106	H	cPr	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH	
3-107	H	cPr	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-108	H	cPr	cPr	2-HOPrNH	
3-109	H	cPr	cPr	2-HOBuNH	
3-110	H	cPr	cPr	(1-HO-cPr)MeNH	40
3-111	H	cPr	cPr	1-HO-2-MeEtNH	
3-112	H	cPr	cPr	2-AcOEtNH	
3-113	H	cPr	cPr	2-HOPhNH	
3-114	H	cPr	cPr	PrNH	

3-115	H	cPr	cPr	$H_2NCOMeNH$	
3-116	H	cPr	cPr	2-(MorAcO)EtNH	
3-117	H	cPr	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-118	H	Ph	iPrO	2-HOPrNH	
3-119	H	Ph	iPrO	2-HOBuNH	
3-120	H	Ph	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH	10
3-121	H	Ph	iPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-122	H	Ph	iPrO	2-AcOEtNH	
3-123	H	Ph	iPrO	2-HOPhNH	
3-124	H	Ph	iPrO	PrNH	
3-125	H	Ph	iPrO	$H_2NCOMeNH$	
3-126	H	Ph	iPrO	2-(MorAcO)EtNH	20
3-127	H	Ph	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-128	H	Ph	cPrO	2-HOPrNH	
3-129	H	Ph	cPrO	2-HOBuNH	
3-130	H	Ph	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-131	H	Ph	cPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-132	H	Ph	cPrO	2-AcOEtNH	30
3-133	H	Ph	cPrO	2-HOPhNH	
3-134	H	Ph	cPrO	PrNH	
3-135	H	Ph	cPrO	$H_2NCOMeNH$	
3-136	H	Ph	cPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-137	H	Ph	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-138	H	Ph	CF_3O	2-HOPrNH	40
3-139	H	Ph	CF_3O	2-HOBuNH	
3-140	H	Ph	CF_3O	(1-HO-cPr)MeNH	
3-141	H	Ph	CF_3O	1-HO-2-MeEtNH	
3-142	H	Ph	CF_3O	2-AcOEtNH	

3-143	H	Ph	CF ₃ O	2-HOPhNH	
3-144	H	Ph	CF ₃ O	PrNH	
3-145	H	Ph	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH	
3-146	H	Ph	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH	
3-147	H	Ph	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-148	H	Ph	cPr	2-HOPrNH	10
3-149	H	Ph	cPr	2-HOBuNH	
3-150	H	Ph	cPr	(1-HO-cPr)MeNH	
3-151	H	Ph	cPr	1-HO-2-MeEtNH	
3-152	H	Ph	cPr	2-AcOEtNH	
3-153	H	Ph	cPr	2-HOPhNH	
3-154	H	Ph	cPr	PrNH	20
3-155	H	Ph	cPr	H ₂ NCOMeNH	
3-156	H	Ph	cPr	2-(MorAcO)EtNH	
3-157	H	Ph	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-158	H	4-MeOPh	iPrO	2-HOPrNH	
3-159	H	4-MeOPh	iPrO	2-HOBuNH	
3-160	H	4-MeOPh	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH	30
3-161	H	4-MeOPh	iPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-162	H	4-MeOPh	iPrO	2-AcOEtNH	
3-163	H	4-MeOPh	iPrO	2-HOPhNH	
3-164	H	4-MeOPh	iPrO	PrNH	
3-165	H	4-MeOPh	iPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-166	H	4-MeOPh	iPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-167	H	4-MeOPh	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	40
3-168	H	4-MeOPh	cPrO	2-HOPrNH	
3-169	H	4-MeOPh	cPrO	2-HOBuNH	
3-170	H	4-MeOPh	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH	

3-171	H	4-MeOPh	cPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-172	H	4-MeOPh	cPrO	2-AcOEtNH	
3-173	H	4-MeOPh	cPrO	2-HOPhNH	
3-174	H	4-MeOPh	cPrO	PrNH	
3-175	H	4-MeOPh	cPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-176	H	4-MeOPh	cPrO	2-(MorAcO)EtNH	10
3-177	H	4-MeOPh	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-178	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-HOPrNH	
3-179	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-HOBuNH	
3-180	H	4-MeOPh	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH	
3-181	H	4-MeOPh	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH	
3-182	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-AcOEtNH	20
3-183	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-HOPhNH	
3-184	H	4-MeOPh	CF ₃ O	PrNH	
3-185	H	4-MeOPh	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH	
3-186	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH	
3-187	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-188	H	4-MeOPh	cPr	2-HOPrNH	30
3-189	H	4-MeOPh	cPr	2-HOBuNH	
3-190	H	4-MeOPh	cPr	(1-HO-cPr)MeNH	
3-191	H	4-MeOPh	cPr	1-HO-2-MeEtNH	
3-192	H	4-MeOPh	cPr	2-AcOEtNH	
3-193	H	4-MeOPh	cPr	2-HOPhNH	
3-194	H	4-MeOPh	cPr	PrNH	40
3-195	H	4-MeOPh	cPr	H ₂ NCOMeNH	
3-196	H	4-MeOPh	cPr	2-(MorAcO)EtNH	
3-197	H	4-MeOPh	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-198	H	4-diMeNPh	iPrO	2-HOPrNH	

3-199	H	4-diMeNPh	iPrO	2-HOBuNH	
3-200	H	4-diMeNPh	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-201	H	4-diMeNPh	iPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-202	H	4-diMeNPh	iPrO	2-AcOEtNH	
3-203	H	4-diMeNPh	iPrO	2-HOPhNH	
3-204	H	4-diMeNPh	iPrO	PrNH	10
3-205	H	4-diMeNPh	iPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-206	H	4-diMeNPh	iPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-207	H	4-diMeNPh	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-208	H	4-diMeNPh	cPrO	2-HOPrNH	
3-209	H	4-diMeNPh	cPrO	2-HOBuNH	
3-210	H	4-diMeNPh	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH	20
3-211	H	4-diMeNPh	cPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-212	H	4-diMeNPh	cPrO	2-AcOEtNH	
3-213	H	4-diMeNPh	cPrO	2-HOPhNH	
3-214	H	4-diMeNPh	cPrO	PrNH	
3-215	H	4-diMeNPh	cPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-216	H	4-diMeNPh	cPrO	2-(MorAcO)EtNH	30
3-217	H	4-diMeNPh	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-218	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-HOPrNH	
3-219	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-HOBuNH	
3-220	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH	
3-221	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH	
3-222	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-AcOEtNH	40
3-223	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-HOPhNH	
3-224	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	PrNH	
3-225	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH	
3-226	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH	

3-227	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-228	H	4-diMeNPh	cPr	2-HOPrNH	
3-229	H	4-diMeNPh	cPr	2-HOBuNH	
3-230	H	4-diMeNPh	cPr	(1-HO-cPr)MeNH	
3-231	H	4-diMeNPh	cPr	1-HO-2-MeEtNH	
3-232	H	4-diMeNPh	cPr	2-AcOEtNH	10
3-233	H	4-diMeNPh	cPr	2-HOPhNH	
3-234	H	4-diMeNPh	cPr	PrNH	
3-235	H	4-diMeNPh	cPr	H ₂ NCOMeNH	
3-236	H	4-diMeNPh	cPr	2-(MorAcO)EtNH	
3-237	H	4-diMeNPh	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-238	H	4-ClPh	iPrO	2-HOPrNH	20
3-239	H	4-ClPh	iPrO	2-HOBuNH	
3-240	H	4-ClPh	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH	
3-241	H	4-ClPh	iPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-242	H	4-ClPh	iPrO	2-AcOEtNH	
3-243	H	4-ClPh	iPrO	2-HOPhNH	
3-244	H	4-ClPh	iPrO	PrNH	30
3-245	H	4-ClPh	iPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-246	H	4-ClPh	iPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-247	H	4-ClPh	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-248	H	4-ClPh	cPrO	2-HOPrNH	
3-249	H	4-ClPh	cPrO	2-HOBuNH	
3-250	H	4-ClPh	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH	40
3-251	H	4-ClPh	cPrO	1-HO-2-MeEtNH	
3-252	H	4-ClPh	cPrO	2-AcOEtNH	
3-253	H	4-ClPh	cPrO	2-HOPhNH	
3-254	H	4-ClPh	cPrO	PrNH	

3-255	H	4-ClPh	cPrO	H ₂ NCOMeNH	
3-256	H	4-ClPh	cPrO	2-(MorAcO)EtNH	
3-257	H	4-ClPh	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-258	H	4-ClPh	CF ₃ O	2-HOPrNH	
3-259	H	4-ClPh	CF ₃ O	2-HOBuNH	
3-260	H	4-ClPh	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH	10
3-261	H	4-ClPh	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH	
3-262	H	4-ClPh	CF ₃ O	2-AcOEtNH	
3-263	H	4-ClPh	CF ₃ O	2-HOPhNH	
3-264	H	4-ClPh	CF ₃ O	PrNH	
3-265	H	4-ClPh	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH	
3-266	H	4-ClPh	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH	20
3-267	H	4-ClPh	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	
3-268	H	4-ClPh	cPr	2-HOPrNH	
3-269	H	4-ClPh	cPr	2-HOBuNH	
3-270	H	4-ClPh	cPr	(1-HO-cPr)MeNH	
3-271	H	4-ClPh	cPr	1-HO-2-MeEtNH	
3-272	H	4-ClPh	cPr	2-AcOEtNH	30
3-273	H	4-ClPh	cPr	2-HOPhNH	
3-274	H	4-ClPh	cPr	PrNH	
3-275	H	4-ClPh	cPr	H ₂ NCOMeNH	
3-276	H	4-ClPh	cPr	2-(MorAcO)EtNH	
3-277	H	4-ClPh	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH	

上記表 3 において本発明の一般式 (I-3) を有する化合物として、好適には、
 3-48~3-77、3-88~3-117、3-128~3-157、3-168~3-197、3-208~3-237、3-248~3-277であり、
 更に好適には、

例示化合物番号 (3-92) : 酢酸 2-({ (2Z)-2-{ [4-(2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ } -3-[4-(シクロプロピルオキシ) フェニル] プロペ-2-ノイル } アミノ) エチル、

例示化合物番号 (3-102) : 酢酸 2-{ [(2Z)-2-{ [4-(2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ } -3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] プロペ-2-ノイル] アミノ } エチル、

例示化合物番号 (3-112) : (実施例 20) 酢酸 2-{ [(2Z)-2-{ [4-

40

50

(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3-(4-シクロプロピルフェニル)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチル、

例示化合物番号(3-172):酢酸 2-{[(2Z)-3-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-2-(4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチル、

例示化合物番号(3-182):酢酸 2-({(2Z)-2-(4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロペ-2-ノイル}アミノ)エチル、

例示化合物番号(3-192):酢酸 2-{[(2Z)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-2-(4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチル、

10

例示化合物番号(3-212):酢酸 2-({(2Z)-3-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-2-[4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル]アミノ)プロペ-2-ノイル}アミノ)エチル、

例示化合物番号(3-222):酢酸 2-({(2Z)-2-[4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル]アミノ)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロペ-2-ノイル}アミノ)エチル、

例示化合物番号(3-232):酢酸 2-({(2Z)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-2-[4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル]アミノ)プロペ-2-ノイル}アミノ)エチル、

20

例示化合物番号(3-252):酢酸 2-({(2Z)-2-(4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3-[4-(シクロプロポキシ)フェニル]プロペ-2-ノイル}アミノ)エチル、

例示化合物番号(3-262):酢酸 2-({(2Z)-2-(4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロペ-2-ノイル}アミノ)エチル及び

例示化合物番号(3-272):酢酸 2-{[(2Z)-2-(4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3-(4-シクロプロピルフェニル)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチルである。

【0111】

30

(一般的製法)

本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

【0112】

下記の製造方法は、通常、公知の方法に準じて行われた。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年刊、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年刊等に記載の方法などがある。

【0113】

40

また、官能基の種類によっては、その官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち、容易に当該官能基に変換することが可能な基によって保護しておくことが製造上必要な場合がある。このような場合には、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。

【0114】

このような官能基としては例えば水酸基、カルボキシル基、水酸基、カルボニル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては、例えば、グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、JOHN WILEY & SONS, INC.、1999年刊に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用い

50

ればよい。

【0115】

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_1-C_6 アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、 C_7-C_{11} アラルキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_2-C_6 アルケニル（例、1-アリルなど）などが用いられる。これらの基は、1乃至3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_1-C_6 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

10

【0116】

水酸基の保護基としては、例えば、 C_1-C_6 アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、 C_7-C_{11} アラルキル（例、ベンジルなど）、ホルミル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、 C_7-C_{11} アラルキルカルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_2-C_6 アルケニル（例、1-アリルなど）などが用いられる。これらの基は、1乃至3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_1-C_6 アルキル（例、メチル、エチル、n-プロピルなど）、 C_1-C_6 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

20

【0117】

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ- C_1-C_6 アルキルアセタールなど）などが用いられる。

【0118】

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル（例、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など）、ベンゾイル、 C_7-C_{11} アラルキルカルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、 C_7-C_{14} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_2-C_6 アルケニル（例、1-アリルなど）などが用いられる。これらの基は、1乃至3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_1-C_6 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

30

【0119】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、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、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

40

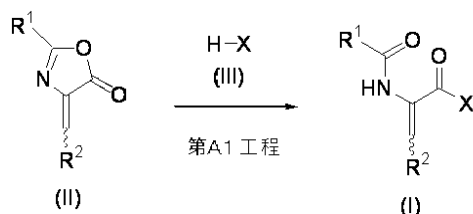
【0120】

A法は、一般式(I)を有する化合物を製造する方法である。

A法

【0121】

【化 1 3】



【0 1 2 2】

上記式中、 R^1 、 R^2 及び X は、前述したものと同意義を示す。

10

【0 1 2 3】

第 A 1 工程は、一般式 (I) を有する化合物を製造する工程であり、一般式 (I I) を有する化合物と一般式 (I I I) を有する化合物とを溶媒存在下反応させることにより行われる。

【0 1 2 4】

上記反応に使用される一般式 (I I I) を有する化合物としては、好適には、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、イソブチルアミン、2-フルオロエチルアミン、2-メトキシエチルアミン、エタノールアミン、エトキシアミン、アミノアセトニトリル、1-アミノ-2-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-1-プロパノール、3-アミノ-1-プロパノール、N-アセチルエチレンジアミン、ベンジルアミン、フルフリルアミン、チオフェン-2-メチルアミン、2-(アミノメチル)ピリジン、1-フェニルエチルアミン、2-フェニルエチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、2-(メチルアミノ)エタノールのような1級若しくは2級脂肪族アミン類又はアニリン、2-アミノフェノール、3-アミノフェノール、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、4-クロロアニリン、4-メトキシアニリンのような芳香族アミン類であり、更に好適には、1級脂肪族アミン類であり、特に更に好適には、エタノールアミンである。

20

【0 1 2 5】

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；N，N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類である。位置異性体として (Z) 体を得る場合には、好適には、アルコール類又はエーテル類であり、更に好適には、アルコール類であり、特に更に好適にはエタノールである。位置異性体として (E) 体を得る場合には、好適には、芳香族炭化水素類であり、更に好適には、トルエンである。

30

【0 1 2 6】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、25℃乃至80℃である。

40

【0 1 2 7】

反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、1分乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

【0 1 2 8】

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、反応液をトルエンのような水と混和しない有機溶媒で抽出し、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を減圧下濃縮し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。

50

【0129】

得られた目的化合物は必要に応じて、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常の有機化合物の分離精製に慣用されている方法（例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム・シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー、セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー、好適には、シリカゲルカラムクロマトグラフィーである。）によって分離、精製することができる。

【0130】

10

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって分離することができる。

【0131】

化合物（I）が、位置異性体、回転異性体、ジアステレオマー等の異性体として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。本法においては、位置異性体として（E）体と（Z）体が生成するが、上記分離精製手段によって分離することができる。

【0132】

また、化合物（I）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。

20

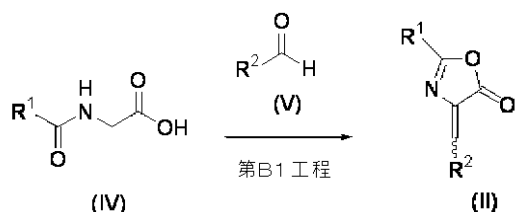
【0133】

B法は、一般式（II）を有する化合物を製造する方法である。

B法

【0134】

【化14】



30

【0135】

上記式中、 R^1 及び R^2 は、前述したものと同意義を示す。

【0136】

第B1工程は、一般式（II）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（IV）を有する化合物と一般式（V）を有する化合物とを溶媒存在下又は非存在下反応させることにより行われる。

【0137】

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；N，N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；無水酢酸のような酸無水物類であり、好適には、酸無水物類であり、更に好適には、無水酢酸である。

40

【0138】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、25℃乃至200℃であり、好適には、80℃乃至120℃である。

【0139】

反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、1分乃至1

50

時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

【0140】

本法により得られた、一般式(I I)を有する化合物は、(E)体及び(Z)体の位置異性体の混合物として得られるが、通常、(Z)体が優先的に得られる。(E)体を製造する場合には、本法により得られた、一般式(I I)を有する化合物をさらに酸処理することにより(E)体の比率を向上させることができる。

【0141】

上記酸処理に用いられる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸であり、更に好適には臭化水素酸である。

【0142】

上記酸処理に用いられる溶媒としては、酢酸が好適である。

【0143】

反応温度は、原料化合物、用いられる酸、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至100℃で行われ、好適には、0℃乃至25℃である。

【0144】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至10時間であり、好適には、30分乃至2時間である。

【0145】

反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

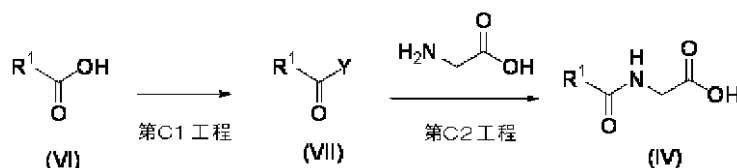
【0146】

C法は、一般式(I V)を有する化合物を製造する方法である。

C法

【0147】

【化15】



【0148】

上記式中、R¹は、前述したものと同意義を示し、Yは、ハロゲン原子又は一般式-O-S(O)₂R^Cで表される基を示す(R^Cは、メトキシ基又は1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す)。

【0149】

第C1工程は、一般式(V I I)を有する化合物を製造する方法である。

【0150】

一般式(V I)を有する化合物とハロゲン化剤又はスルホニル化剤とを、塩基の存在下又は非存在下溶媒中反応させることにより行なわれる。

【0151】

上記反応に使用されるハロゲン化剤としては、通常、一級アルコールのハロゲン化反応に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、オキザリルクロリド；チオニルクロリド、チオニルブロミドのようなチオニルハライド類；三塩化リン、三臭化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リンのような五ハロゲン化リン類；オキシ塩化リン、オキシ臭化リンのようなオキシハロゲン化リン類；塩化N，N-ジメチルクロロホルミウムまた

10

20

30

40

50

は臭化N, N-ジメチルプロモホルミウムのようなV i l s m e i e r型試薬；トリフェニルホスフィンのようなホスフィン類とハロゲン又は四ハロゲン化メタン類との組み合わせ；トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル、臭化リチウムの組み合わせのようなホスフィン類、アゾジカルボン酸エステル類、金属ハロゲン化物の組み合わせであり、好適には、オキザリルクロリドである。更に好適には、触媒量のジメチルホルムアミドとオキザリルクロリドとの組み合わせである。ジメチルホルムアミドの添加は、反応速度を速くする効果がある。

【0152】

上記反応に使用されるスルホニル化剤としては、通常、スルホニル化に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドのようなスルホニルハライドまたは無水スルホン酸であり得、好適には、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドである。

10

【0153】

上記反応に使用される塩基としては、用いられる試薬等によって異なり、特に限定はされないが、例えば、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルイミダゾールのような有機塩基であり得、好適には、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミンである。

【0154】

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、のような脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、ジクロロメタンである。

20

【0155】

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至100℃で行われ、好適には、0℃乃至25℃である。

【0156】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、2時間乃至3時間である。

30

【0157】

第C2工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する方法である。

【0158】

一般式(VII)を有する化合物とグリシンとを、塩基の存在下溶媒中反応させることにより行なわれる。

【0159】

上記反応に使用される塩基としては、用いられる試薬等によって異なり、特に限定はされないが、例えば、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基であり、好適には、トリエチルアミンである。

40

【0160】

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソamilアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；又は水と上記有機溶媒との混合溶媒であり、好適には、エーテル類と水との混合溶媒であり、さらに好適には、テトラヒドロフランと水との混合溶媒である。

50

【0161】

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 100°C で行われ、好適には、 0°C 乃至 25°C である。

【0162】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

【0163】

反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

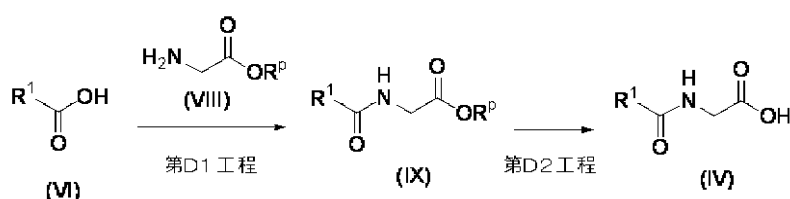
【0164】

D法は、一般式(I V)を有する化合物を製造する方法であり、C法の別法である。

D法

【0165】

【化16】



【0166】

上記式中、 R^1 は、前述したものと同意義を示し、 R^p は、カルボキシル基の保護基を示し、前述したものと同意義である。

【0167】

第D1工程は、一般式(I X)を製造する方法であり、一般式(V I)を有する化合物と一般式(V I I I)を有する化合物とを縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中反応させることにより行なわれる。

【0168】

上記反応に使用される縮合剤としては、特に限定はないが、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルエステルトリフェニルホスフィンのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステルトリフェニルホスフィン類；N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(D C C)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(E D C I)のようなカルボジイミド誘導体；2-クロル-1-メチルピリジニウムヨージドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類；ジフェニルホスホリルアジド(D P P A)のようなジアリールホスホリルアジド類；クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチルのようなクロロ蟻酸エステル類；ジエチルホスホリルクロリドのようなホスホリルクロリド類；N，N'-カルボジイミダゾール(C D I)のようなイミダゾール誘導体；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(H A T U)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(P y B O P)のようなベンゾトリアゾール誘導体又は4-(4，6-ジメトキシ-1，3，5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(D M T-MM)であり、好適には、D M T-MMである。

【0169】

上記反応に使用される塩基としては、用いられる試薬等によって異なり、特に限定はされないが、例えば、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基であり、好適には、トリエチルアミンである。

【0170】

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタ

10

20

30

40

50

ンのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水であり、好適には、アルコール類又は水、更に好適にはエタノールである。

【0171】

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至100℃で行われ、好適には、0℃乃至50℃である。

10

【0172】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

【0173】

反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

【0174】

第D2工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、一般式(IX)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

【0175】

20

上記反応に使用される塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；又はリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。

【0176】

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；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、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又は水であり、好適には、アルコール類、エーテル類又は水であり、更に好適には、エタノールである。

30

【0177】

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至100℃で行われ、好適には、25℃乃至80℃である。

【0178】

40

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、2時間乃至3時間である。

【0179】

反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

【0180】

E法は、D法第D2工程における、一般式(IX)を有する化合物から一般式(IV)を有する化合物を製造する方法の別法である。

E法

【0181】

50

$$\begin{array}{ccc} \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^p & \xrightarrow{\text{第I工程}} & \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \text{(IX)} & & \text{(IV)} \end{array}$$

上記式中、R¹は、前述したものと同意義を示し、R^Pは、前述したカルボキシ基の保護基のうち酸で脱保護が可能な保護基を示す。

10

「酸で脱保護が可能な保護基」とは、好適には、THP（テトラヒドロピラン）基、テトラヒドロフラニル基、MEM（メトキシエトキシメチル）基、BOM（ベンジルオキシメチル）基、ターシャリブチル（*t*-ブチル）基、ジフェニルメチル基、9-アンスリルメチル、5-ジベンゾイルスベリル基などである。

第 E 1 工程は、一般式 (I V) を有する化合物を製造する工程であり、溶媒中、酸の存在下、一般式 (I X) を有する化合物を加水分解することにより行われる。

上記反応に使用される酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸であり、更に好適にはトリフルオロ酢酸である。

上記反応に使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；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、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、ジクロロメタンである。

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至100℃で行われ、好適には、0℃乃至50℃である。

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至6時間であり、好適には、1時間乃至3時間である。

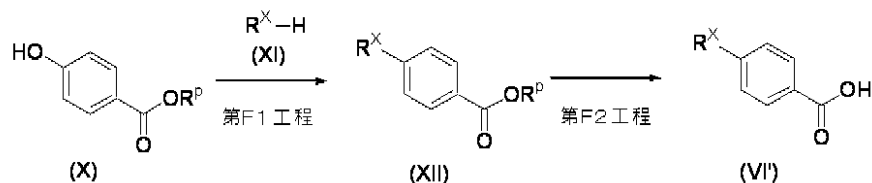
反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

F法は、C法又はD法において一般式(VI)を有する化合物として使用され得る一般式(VI')を有する化合物を製造する方法である。

F 法

【 0 1 9 1 】

【化 18】



【0192】

上記式中、 R^D は、前記D法又はE法と同意義を示し、 R^X は、前記置換基群 α から選択される基のうち、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルケニルオキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキニルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 ヘテロシクリルオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルチオ基及び C_1-C_6 ハロアルキルチオ基からなる群より選択される基を示す。

【0193】

第F1工程は、一般式(XII)を製造する方法であり、一般式(X)を有する化合物と一般式(XI)を有する化合物とを光延試薬等を用いることにより、溶媒中反応させることにより行なわれる。

【0194】

上記反応に使用される光延試薬等とは、好適には、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のようなジアゾジカルボン酸低級アルキルエステル類又は1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボニル類等のアゾ化合物とトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン類又はトリブチルホスフィンのようなトリ低級アルキルホスフィン類等のホスフィン類の組み合わせ、あるいは、トリブチルホスホラニデンアセトニトリルである。さらに好適には、ジアゾジカルボン酸低級アルキルエステル類とトリアリールホスフィン類の組み合わせ又はトリブチルホスホラニデンアセトニトリルであり、さらに特に好適には、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンの組み合わせ又はトリブチルホスホラニデンアセトニトリルである。

【0195】

(1) 用いられる光延試薬等が、トリブチルホスホラニデンアセトニトリルの場合
使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり、好適には、芳香族炭化水素類であり、更に好適には、トルエンである。

【0196】

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至150℃で行われ、好適には、50℃乃至120℃である。

【0197】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、2時間乃至5時間である。

【0198】

(2) 用いられる光延試薬等が、アゾ化合物とホスフィン類の組み合わせの場合
使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジ

クロロメタン、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

【0199】

反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至80℃で行われ、好適には、0℃乃至50℃である。

【0200】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至3時間である。

10

【0201】

反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

【0202】

第F2工程は、一般式(VI')を製造する方法であり、一般式(XII)を有する化合物を溶媒中、塩基又は酸の存在下、D法第D2工程又はE法第E1工程と同様の方法で加水分解することにより行われる。

【0203】

(有用性を示す記載等)

本発明の医薬の有効成分であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、毒性が低く優れた骨吸収抑制作用を有し、本発明の医薬は、特に、骨粗鬆症の予防剤又は治療剤（特に治療剤）として有用である。

20

【0204】

本発明の医薬の有効成分である一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩を、上記予防剤又は治療剤（特に治療剤）として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0205】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蜡のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、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、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシルメチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシルメチルスターチ、カルボキシルメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；

30

40

50

フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0206】

その投与量及び投与方法は症状、年齢等により異なるが、以下のように投与される。

【0207】

経口投与の場合、1回当たりの投与量は、 0.001 mg/kg 乃至 100 mg/kg 、好適には、 0.01 mg/kg 乃至 10 mg/kg である。

【0208】

静脈内投与の場合、1回当たりの投与量は、 0.0001 mg/kg 乃至 10 mg/kg 、好適には、 0.001 mg/kg 乃至 1 mg/kg である。

【0209】

また、投与回数及び投与間隔は、処置されるべき疾患の種類及び重篤度或いは治療的に用いるか又は予防的に用いるかにより異なるが、通常、1日に1回乃至3回或いは1週間乃至1ヶ月に1回乃至6回の間で設定される。本発明の医薬組成物は、物理学的安定性、生物学的吸収性及び体内動態が良好なため、その投与回数が少なくても良いという優れた性質を有している。

【発明の効果】

【0210】

本発明者らは、優れた血液中カルシウム濃度低下作用および骨量減少抑制作用を有する医薬について鋭意研究を行った結果、本発明の一般式（I）を有する化合物を含有する医薬を見出した。

【0211】

本発明の一般式（I）を有する化合物は、毒性が低く、優れた骨吸収抑制作用とそれに起因する血液中カルシウム濃度低下作用および骨量減少抑制作用を有することから、上記のような骨代謝に関連する疾患の予防剤又は治療剤（特に治療剤）として有用である。

【0212】

【発明を実施するための最良の形態】

【0213】

（実施例）

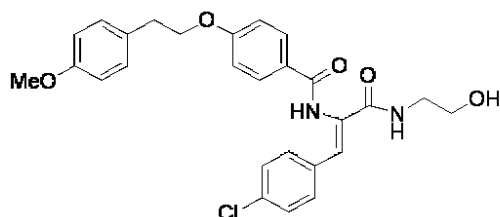
以下に、実施例および試験例を挙げて、本発明について更に具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0214】

（実施例1）N-（（Z）-2-（4-クロロフェニル）-1-〔〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕カルボニル〕ビニル）-4-〔2-（4-メトキシフェニル）エトキシ〕ベンズアミド（例示化合物番号1-144）

【0215】

【化19】



【0216】

（1a）N-（4-ヒドロキシベンゾイル）グリシン tert-ブチルエステル
4-ベンジルオキシ安息香酸（11.1g, 48.6mmol）のジクロロメタン（40mL）溶液に氷冷下、塩化オキサリル（8.7mL, 99.7mmol）とN,N-ジ

10

20

30

40

50

メチルホルムアルデヒド（以下DMF）数滴を加え、室温で2時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン（100mL）に溶解し、氷冷下グリシン tert-ブチルエステル塩酸塩（8.20g, 48.9mmol）とN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（21mL, 120mmol）を加えた。室温で19時間攪拌後、水を加え反応を停止し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を集め濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル，9：1-2：1，V/V）にて精製し、N-[4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル]グリシン tert-ブチルエステルを得た。これを全量メタノール（165mL）に溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素（926mg）を加え、室温で水素雰囲気下3.5時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトろ過後濃縮し、12.2gの標記化合物（無色結晶，収率：定量的）を得た。

10

【0217】

^1H -核磁気共鳴スペクトル（400MHz，DMSO- d_6 ） δ ppm：
9.97（1H，s），8.54（1H，brt， $J=6\text{Hz}$ ），7.70（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），6.78（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），3.83（2H，d， $J=6\text{Hz}$ ），1.41（9H，s）。

【0218】

（1b）N-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン
実施例1（1a）にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル（264mg，1.05mmol）と2-(4-メトキシフェニル)エタノール（176mg，1.16mmol）のトルエン（7mL）溶液に（トリブチルホスホラニリデン）アセトニトリル（428 μL ，1.50mmol）を加えた。100℃にて3.5時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を集め、これを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した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル，6：1-4：1-3：1，V/V）で精製し油状物質（358mg）を得た。本油状物質（358mg，0.929mmol）のジクロロメタン（1mL）溶液にトリフルオロ酢酸（0.5mL）を加え、室温で1時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え懸濁し、生じた沈殿をろ取、ジイソプロピルエーテルで洗浄し248mgの標記化合物（無色結晶，収率：72%）を得た。

20

30

【0219】

^1H -核磁気共鳴スペクトル（400MHz，DMSO- d_6 ） δ ppm：
12.50（1H，brs），8.67（1H，t， $J=5\text{Hz}$ ），7.83（2H，d， $J=8\text{Hz}$ ），7.24（2H，d， $J=8\text{Hz}$ ），7.00（2H，d， $J=8\text{Hz}$ ），6.87（2H，d， $J=8\text{Hz}$ ），4.20（2H，t， $J=6\text{Hz}$ ），3.89（2H，d， $J=5\text{Hz}$ ），3.72（3H，s），2.98（2H，t， $J=6\text{Hz}$ ）。

【0220】

（1c）（4Z）-4-(4-クロロベンジリデン)-2-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン

40

実施例1（1b）にて製造したN-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン（329mg，1.00mmol）、4-クロロベンズアルデヒド（148mg，1.05mmol）、酢酸ナトリウム（111mg，1.35mmol）、無水酢酸（467 μL ，5.00mmol）の混合物を120℃で20分攪拌した後、水を加え反応を停止し、そのまま室温まで激しく攪拌した。析出した沈殿をろ取、水およびヘキサンで洗浄後減圧加熱乾燥することで376mgの標記化合物（黄色粉状，収率：87%）を得た。

【0221】

以下、本環化反応によって得られた化合物をオキサゾロンと称する。

【0222】

50

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz , CDCl_3) δ ppm:
 8.11 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=7\text{Hz}$).

【0223】

(1d) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル] ビニル)-4-[2-(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド

実施例1 (1c) にて製造した (4Z)-4-(4-クロロベンジリデン)-2-{4-[2-(4-メトキシフェニル) エトキシ] フェニル}-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン (108mg, 0.25mmol) のエタノール (0.7mL) 溶液に2-アミノエタノール (18 μ L, 0.30mmol) を加え、60℃にて3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール, 30:1, V/V, 3回展開) にて精製し88mgの標記化合物 (白色アモルファス, 収率:71%) を得た。

【0224】

MS (FAB) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

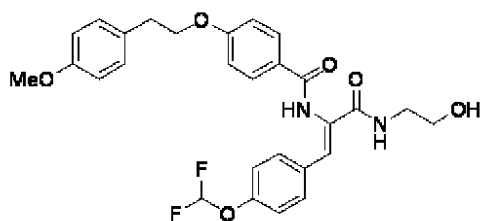
^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:
 9.75 (1H, brs), 8.06 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.63 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.23 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.44 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=6\text{Hz}$).

【0225】

(実施例2) N-((Z)-2-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル] ビニル)-4-[2-(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号1-131)

【0226】

【化20】



【0227】

実施例1 (1b) にて製造した N-{4-[2-(4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (329mg) と、4-(ジフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (139 μ L) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (334mg) を得た。このうち、121mgを使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、114mgの標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0228】

MS (FAB) m/z : 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz , CDCl_3) δ ppm:
 7.89 (1H, brs), 7.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

, 7.00 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 6.87 (2H, d, J=9 Hz), 6.77 (1H, t, J=6 Hz), 6.49 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.17 (2H, t, J=7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=5 Hz), 3.49 (2H, q, J=5 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz)。

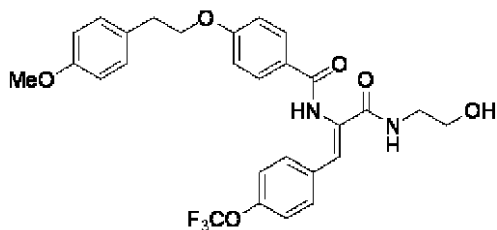
【0229】

(実施例3) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-132)

【0230】

【化21】

10



【0231】

実施例1(1b)にて製造したN-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(329mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(150μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(366mg)を得た。このうち、160mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、126mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

20

【0232】

mp: 139-141℃;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.80 (1H, brs), 8.08 (1H, t, J=5 Hz), 7.95 (2H, d, J=8 Hz), 7.64 (2H, d, J=7 Hz), 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (2H, d, J=7 Hz), 7.17 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8 Hz), 4.64 (1H, t, J=5 Hz), 4.23 (2H, t, J=6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.46 (2H, q, J=6 Hz), 3.24 (2H, q, J=6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6 Hz)。

30

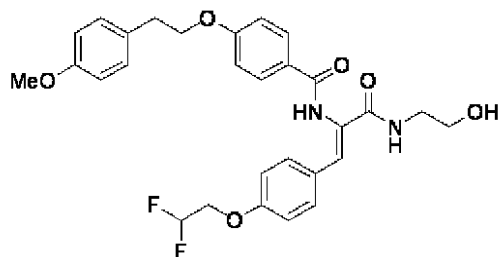
【0233】

(実施例4) N-((Z)-2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-134)

【0234】

【化22】

40



【0235】

(4a) 4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド

文献(J. Med. Chem., (1994), 37, 3977-3985)を参考に

50

実施した。2, 2-ジフルオロエタノール (5.75 g, 70.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (3.36 g, 55%, 77.1 mmol) を窒素気流下、氷冷下にて5分かけて加えた。同温にて10分攪拌の後、反応液に4-フルオロベンズアルデヒド (9.56 g, 77.0 mmol) の DMF (40 mL) 溶液を5分かけて滴下した。室温にて4時間攪拌した後、反応液を氷水 (500 mL) に注ぎ、これをエーテル：ヘキサン (300 mL, 1:1, V/V) にて3回抽出した。抽出した有機層を水 (300 mL) にて3回、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した後に、溶媒を留去して、粗生成物を得た。これに、エーテル／ヘキサン混合液 (20 mL, 1:10, V/V) を加え、上澄みを取り除いた。この操作を計4回繰り返して結晶を洗浄し、10.1 g の標記化合物 (無色結晶, 収率: 77%) を得た。

10

【0236】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:
9.92 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.13 (1H, tt, $J=5.5\text{ Hz}$, 4 Hz), 4.27 (2H, td, $J=1.3\text{ Hz}$, 4 Hz)。

【0237】

(4b) N-((Z)-2-[4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド

実施例1 (1b) にて製造したN-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン (329 mg) と、実施例4 (4a) にて製造した4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (196 mg) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (306 mg) を得た。このうち、158 mg を使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、144 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

20

【0238】

mp: 172-174°C;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:
9.69 (1H, br s), 7.96 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 6.36 (1H, tt, $J=5.5\text{ Hz}$, 3 Hz), 4.63 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 4.30 (2H, td, $J=1.4\text{ Hz}$, 3 Hz), 4.23 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.43 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.22 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)。

30

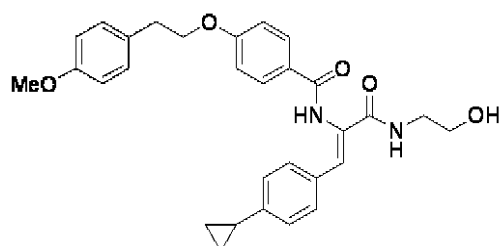
【0239】

(実施例5) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド (例示化合物番号1-138)

40

【0240】

【化23】



【0241】

50

実施例 1 (1b) にて製造した N- {4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (329 mg) と、4-シクロプロピルベンズアルデヒド (Tetrahedron Lett., (2002), 43, 6987-6990 に記載の化合物、154 mg) を用いて、実施例 1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (300 mg) を得た。このうち、154 mg を使用して、実施例 1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、155 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0242】

MS (FAB) m/z : 501 [M+H]⁺ ;

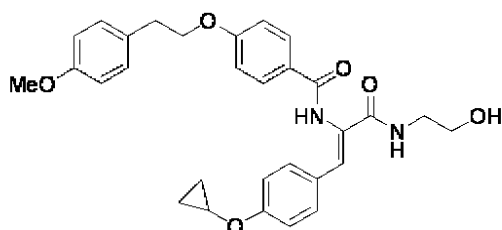
¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.79 (2H, d, J=9 Hz), 7.71 (1H, brs), 7.28 (2H, d, J=8 Hz), 7.20 (2H, d, J=8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8 Hz), 6.93 (2H, d, J=9 Hz), 6.87 (2H, d, J=9 Hz), 6.65 (1H, t, J=5 Hz), 4.18 (2H, t, J=7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=5 Hz), 3.50 (2H, q, J=5 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz), 1.89-1.83 (1H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.71-0.67 (2H, m)。

【0243】

(実施例 6) N- ((Z) -2- [4- (シクロプロピルオキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-130)

【0244】

【化 24】



【0245】

(6a) 1-ブロモ-4-(2-クロロエトキシ)ベンゼン

文献 (J. Org. Chem., (2002), 67, 1093-1101) を参考に製造した。4-ブロモフェノール (50.4 g, 291 mmol) の DMF (500 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (83.0 g, 600 mmol) を加え、同温にて 30 分攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-クロロエチル (70.2 g, 299 mmol) を加えて 50℃ にて 24 時間攪拌した。反応液を 10℃ まで冷却し、水 (500 mL) を加えることにより析出した白色固体をろ取し、さらに水洗 (500 mL) した。50℃ にて減圧乾燥することにより、58.6 g の標記化合物 (収率: 86%) を得た。

【0246】

mp : 54-56℃ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.39 (2H, d, J=9 Hz), 6.81 (2H, d, J=9 Hz), 4.20 (2H, t, J=6 Hz), 3.80 (2H, t, J=6 Hz)。

【0247】

(6b) 1-ブロモ-4-(ビニロキシ)ベンゼン

実施例 6 (6a) にて製造した 1-ブロモ-4-(2-クロロエトキシ)ベンゼン (58.6 g, 249 mmol) のテトラヒドロフラン (以下 THF) (250 mL) 溶液に、-10℃ にて tert-ブトキシカリウム (33.7 g, 300 mmol) を 10 分か

10

20

30

40

50

けて加えた後、室温にて21時間攪拌した。水(500mL)を加え、メチル tert-ブチルエーテル(200mL, 150mL)にて2回抽出した。有機層を集め、飽和食塩水(100mL)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン(100mL)に溶解し、析出した不溶物をろ去し、さらにこの不溶物をヘキサン(5mL)にて5回洗浄した。これらのろ液を集め濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製し、39.0gの標記化合物(無色油状, 収率: 79%)を得た。

【0248】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.43 (2H, d, J=9Hz), 6.89 (2H, d, J=9Hz), 6.59 (1H, dd, J=14Hz, 6Hz), 4.78 (1H, dd, J=14Hz, 2Hz), 4.47 (1H, dd, J=6Hz, 2Hz)。

【0249】

(6c) 4-(シクロプロピルオキシ)ベンズアルデヒド

文献(Tetrahedron Lett., (1998), 39, 8621-8624)を参考に以下のシクロプロパン化を行った。ジクロロメタン(250mL)にジエチル亜鉛(1.0Mヘキサン溶液、250mL, 250mmol)を加え、氷冷下トリフルオロ酢酸(19.2mL, 249mmol)のジクロロメタン(120mL)溶液を100分かけて加え、さらに1時間攪拌した。続いて、氷冷下クロロヨードメタン(20.1mL, 250mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液を40分かけて加えた。同温にて、実施例6(6b)にて製造した1-ブロモ-4-(ビニロキシ)ベンゼン(32.8g, 165mmol)のジクロロメタン(120mL)溶液を20分かけて加えた後、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に0.1N塩酸(400mL)を加え30分攪拌した後、セライトろ過し、さらにヘキサン(200mL)にて洗浄した。ろ液とヘキサン洗浄液を合わせ、有機層を0.1N塩酸(100mL)にて洗浄後、約1gの亜硫酸ナトリウムを含む飽和食塩水(100mL)にて2回洗浄した。この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を留去し、36.0gの1-ブロモ-4-(シクロプロピルオキシ)ベンゼン(黄色油状)を得た。

【0250】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.37 (2H, d, J=9Hz), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 3.72-3.68 (1H, m), 0.79-0.73 (4H, m)。

【0251】

この粗生成物(36.0g, 165mmol)のTHF(350mL)溶液に、窒素雰囲気下、-66℃にてn-ブチルリチウム(116mL, 1.56Mヘキサン溶液, 181mmol)を40分かけて加え、同温にてさらに1時間攪拌した。続いて、反応液にDMF(23.6g, 323mmol)を12分かけて滴下し、同温にて30分攪拌した。室温にて一晩静置後、飽和塩化アンモニウム水溶液(150mL)を5分かけて滴下した。有機層を分け、この有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)、飽和食塩水(100mL)にて洗浄した。また、洗浄液を集めヘキサン(200mL)にて抽出し、すべての有機層を集めて、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル, 9:1, V/V)にて精製し、23.3gの標記化合物(淡黄色油状, 収率: 87%)を得た。

【0252】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.87 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 3.83-3.79 (1H, m), 0.87-0.81 (4H, m)。

【0253】

(6d) N-((Z)-2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-メトキシフェ

ニル) エトキシ] ベンズアミド

実施例 1 (1 b) にて製造した N- {4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (329 mg) と、実施例 6 (6 c) にて製造した 4- (シクロプロピルオキシ) ベンズアルデヒド (170 mg) を用いて、実施例 1 (1 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (304 mg) を得た。このうち、159 mg を使用して、実施例 1 (1 d) に記載された方法と同様に反応を行い、159 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0254】

MS (FAB) m/z : 517 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

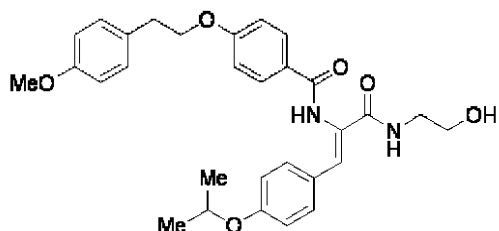
7.81 (2H, d, J=9 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.35 (2H, d, J=9 Hz), 7.21 (2H, d, J=8 Hz), 7.10 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=9 Hz), 6.94 (2H, d, J=9 Hz), 6.87 (2H, d, J=8 Hz), 6.64 (1H, t, J=6 Hz), 4.19 (2H, t, J=7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=5 Hz), 3.71 (1H, sept, J=3 Hz), 3.51 (2H, q, J=5 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz), 0.78-0.75 (4H, m)。

【0255】

(実施例 7) N- [(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-129)

【0256】

【化 25】



【0257】

実施例 1 (1 b) にて製造した N- {4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (248 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (131 μL) を用いて、実施例 1 (1 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (227 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 1 (1 d) に記載された方法と同様に反応を行い、122 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0258】

MS (FAB) m/z : 519 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

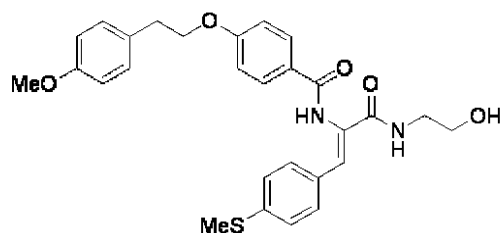
9.67 (1H, br s), 7.97 (2H, d, J=8 Hz), 7.89 (1H, br t, J=5 Hz), 7.47 (2H, d, J=8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8 Hz), 7.18 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8 Hz), 6.89 (2H, d, J=8 Hz), 6.86 (2H, d, J=8 Hz), 4.64-4.58 (2H, m), 4.23 (2H, t, J=7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.43 (2H, q, J=6 Hz), 3.22 (2H, q, J=6 Hz), 3.00 (2H, t, J=7 Hz), 1.23 (6H, d, J=6 Hz)。

【0259】

(実施例 8) N- { (Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (メチルチオ) フェニル] ビニル} -4- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-141)

【0260】

【化26】



【0261】

実施例1(1b)にて製造したN-〔4-〔2-(4-メトキシフェニル)エトキシ〕ベンゾイル〕グリシン(329mg)と、4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド(140μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(342mg)を得た。このうち、156mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、134mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0262】

mp: 61-63℃;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CDCl₃) δ ppm:

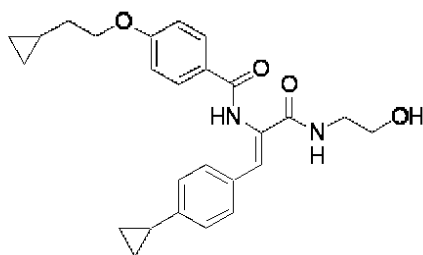
7.79-7.78(3H, m), 7.30(2H, d, J=9Hz), 7.21(2H, d, J=9Hz), 7.16(2H, d, J=9Hz), 7.02(1H, s), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.70(1H, t, J=6Hz), 4.18(2H, t, J=7Hz), 3.80(3H, s), 3.77(2H, t, J=5Hz), 3.50(2H, q, J=5Hz), 3.06(2H, t, J=7Hz), 2.45(3H, s)。

【0263】

(実施例9) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-〔〔(2-ヒドロキエチル)アミノ〕カルボニル〕ビニル〕ベンズアミド(例示化合物番号1-68)

【0264】

【化27】



【0265】

(9a) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)安息香酸

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(8.83g, 58.0mmol)と2-シクロプロピルエタノール(5.13g, 59.6mmol)とトリフェニルホスフィン(15.7g, 59.9mmol)をTHF(250mL)に溶解し、氷冷下攪拌しながらアゾジカルボン酸ジエチル(29.8mL, 40%トルエン溶液, 59.6mmol)を加えた。室温にて2日間攪拌後、反応液に水(200mL)を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機層を合わせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、生じた沈殿をろ去後、ジエチルエーテルを留去した。このろ過操作を2回繰り返し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 20:1, V/V)にて精製し、油状物質(13.2g)を得た。これを全量エタノール(200mL)に溶解し、2M水酸化リチウム水溶液

10

20

30

40

50

(60 mL, 120 mmol)を加え、60℃で50分攪拌した後、氷冷下10%塩酸(40 mL)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集め飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、沈殿をろ取、減圧乾燥して9.28 gの標記化合物(粉状, 収率: 78%)を得た。

【0266】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
12.6 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 4.10 (2H, t, J=7 Hz), 1.64 (2H, q, J=7 Hz), 0.88-0.79 (1H, m), 0.46-0.42 (2H, m), 0.15-0.11 (2H, m)。

10

【0267】

(9b) N-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン
実施例9(9a)にて製造した4-(2-シクロプロピルエトキシ)安息香酸(9.28 g, 45.0 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に氷冷下、塩化オキサリル(8.64 mL, 99.0 mmol)とDMF1滴を加え、室温で1.75時間攪拌後、溶媒を留去した。続いて、得られた残渣をTHF(3 mL)に懸濁し、これを氷冷下、グリシン(4.41 g, 58.7 mmol)とトリエチルアミン(15.7 mL, 112 mmol)の50%THF水溶液(120 mL)に滴下した。室温で1.5時間攪拌後、氷冷下10%塩酸(40 mL)を加え、生じた沈殿をろ取、水で洗浄、減圧加熱乾燥することで11.4 gの標記化合物(粉状, 収率: 97%)を得た。

20

【0268】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
12.5 (1H, brs), 8.64 (1H, brt, J=6 Hz), 7.81 (2H, d, J=9 Hz), 6.98 (2H, d, J=9 Hz), 4.07 (2H, t, J=7 Hz), 3.88 (2H, d, J=6 Hz), 1.63 (2H, q, J=7 Hz), 0.88-0.78 (1H, m), 0.46-0.42 (2H, m), 0.15-0.11 (2H, m)。

【0269】

(9c) (4Z)-4-(4-シクロプロピルベンジリデン)-2-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン

30

実施例9(9b)にて製造したN-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン(184 mg, 0.699 mmol)、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド(113 mg, 0.769 mmol)、酢酸ナトリウム(75 mg, 0.909 mmol)、無水酢酸(660 μL, 6.99 mmol)の混合物を120℃で30分攪拌した後、室温まで放冷した。固化した生成物にヘキサン(2 mL)と水(4 mL)を加え超音波振動により洗浄した後、沈殿をろ取、水およびヘキサンの減圧加熱乾燥することで196 mgの標記化合物(白色粉状, 74%)を得た。

【0270】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm:
8.12 (2H, d, J=9 Hz), 8.10 (2H, d, J=8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8 Hz), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 4.14 (2H, t, J=7 Hz), 1.99-1.93 (1H, m), 1.73 (2H, q, J=6 Hz), 1.10-1.05 (2H, m), 0.93-0.83 (1H, m), 0.83-0.79 (2H, m), 0.55-0.50 (2H, m), 0.17-0.14 (2H, m)。

40

【0271】

(9d) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-[[2-ヒドロキシエチル]アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド

50

実施例 9 (9c) にて製造した (4Z)-4-(4-シクロプロピルベンジリデン)-2-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン (95mg, 0.25mmol) のエタノール (1.6mL) 溶液に 2-アミノエタノール (20μL, 0.33mmol) を加え、60℃にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をヘキサン：酢酸エチル (3:1, V/V) で洗浄した後、沈殿をろ取、減圧乾燥し 95mg の標記化合物 (白色粉状, 収率: 86%) を得た。

【0272】

mp: 195-200℃ (dec.)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δppm:

9.67 (1H, brs), 7.95-7.91 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.15 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=9Hz), 4.62 (1H, t, J=5Hz), 4.10 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 1.90-1.83 (1H, m), 1.65 (2H, q, J=7Hz), 0.95-0.91 (2H, m), 0.89-0.80 (1H, m), 0.68-0.64 (2H, m), 0.47-0.43 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)。

10

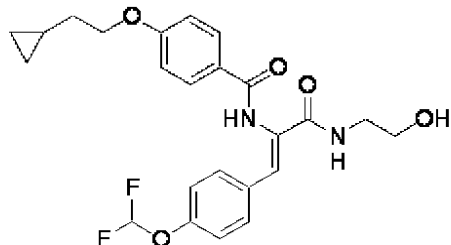
【0273】

(実施例 10) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-((Z)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド (例示化合物番号 1-61)

20

【0274】

【化 28】



【0275】

実施例 9 (9b) にて製造した N-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (150mg) と、4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (83μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (188mg) を得た。このうち、90mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、76mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

30

【0276】

mp: 153-155℃;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δppm:

9.72 (1H, brs), 8.00 (1H, brt, J=6Hz), 7.93 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (1H, t, J=7.4Hz), 7.16 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=9Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 4.62 (1H, t, J=5Hz), 4.10 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 1.64 (2H, q, J=7Hz), 0.88-0.81 (1H, m), 0.47-0.43 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)。

40

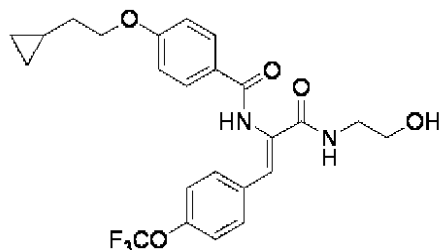
【0277】

(実施例 11) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド (例示化合物番号 1-62)

【0278】

50

【化 29】



【0279】

10

実施例 9 (9b) にて製造した N-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (150 mg) と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (90 μ L) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (176 mg) を得た。このうち、80 mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、74 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0280】

mp: 142-144 $^{\circ}$ C;

^{1} H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.75 (1H, brs), 8.04 (1H, t, J=6 Hz), 7.93 (2H, d, J=9 Hz), 7.62 (2H, d, J=9 Hz), 7.32 (2H, d, J=8 Hz), 7.14 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 4.62 (1H, t, J=5 Hz), 4.10 (2H, t, J=7 Hz), 3.43 (2H, q, J=6 Hz), 3.22 (2H, q, J=6 Hz), 1.64 (2H, q, J=7 Hz), 0.89-0.79 (1H, m), 0.47-0.42 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)。

20

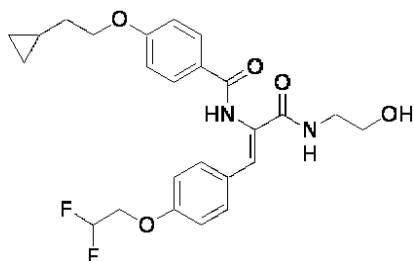
【0281】

(実施例 12) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-((Z)-2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド (例示化合物番号 1-64)

【0282】

【化 30】

30



【0283】

40

実施例 9 (9b) にて製造した N-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (212 mg) と、実施例 4 (4a) にて製造した 4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (170 mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (281 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、164 mg の標記化合物 (淡黄色アモルファス) を得た。

【0284】

MS (FAB) m/z: 475 [M+H] $^{+}$;

^{1} H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.69 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=9 Hz), 7.94 (1H, brt, J=5 Hz), 7.52 (2H, d, J=9 Hz), 7.20 (1H, s), 7.05 (

50

2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.98 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.36 (1 H, tt, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 3 Hz), 4.63 (1 H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 4.31 (2 H, td, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3 Hz), 4.11 (2 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.44 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.23 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 1.65 (2 H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 0.89–0.81 (1 H, m), 0.47–0.43 (2 H, m), 0.16–0.12 (2 H, m)。

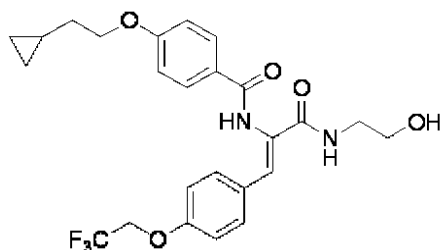
【0285】

(実施例13) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド (例示化合物番号1-65)

10

【0286】

【化31】



20

【0287】

(13a) 4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (787 mg, 55%, 18.0 mmol) を DMF (10 mL) に懸濁し、そこへ 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.00 g, 16.4 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を室温にて5分かけて滴下した。すぐに淡黄色不溶物が析出したが、5分後、4-メチルベンゼンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (4.00 g, 17.2 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を反応液に滴下すると、褐色溶液となり、室温にて1時間攪拌した。反応液に水 (100 mL)、酢酸エチル (150 mL) を加えて有機層を分離後、さらに水 (50 mL) にて5回、10%水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) にて3回、および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を留去して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル, 5:1, V/V) にて精製し、1.40 g の標記化合物 (淡黄色油状、収率：42%) を得た。

30

【0288】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

9.94 (1 H, s), 7.89 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.07 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 4.44 (2 H, q, $J = 8 \text{ Hz}$)。

【0289】

(13b) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド

40

実施例9(9b)にて製造したN-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (150 mg) と、実施例13(13a)にて製造した4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (128 mg) を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (215 mg) を得た。このうち、96 mg を使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、65 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

mp: 173–175 °C;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

9.66 (1 H, br s), 7.96–7.92 (3 H, m), 7.51 (2 H, d, J

50

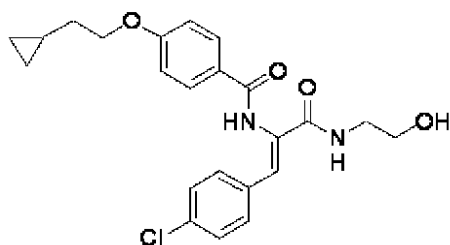
= 9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 4.74 (2H, q, J = 9 Hz), 4.62 (1H, brt, J = 5 Hz), 4.10 (2H, t, J = 7 Hz), 3.42 (2H, q, J = 6 Hz), 3.22 (2H, q, J = 6 Hz), 1.64 (2H, q, J = 7 Hz), 0.88–0.81 (1H, m), 0.47–0.43 (2H, m), 0.16–0.12 (2H, m)。

【0290】

(実施例14) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-(2-シクロプロピルエトキシ) ベンズアミド (例示化合物番号1-109)

【0291】

【化32】



【0292】

実施例9(9b)にて製造したN-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン(213mg)と、4-クロロベンズアルデヒド(131mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(288mg)を得た。これを全量使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、56mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0293】

mp: 143–145°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

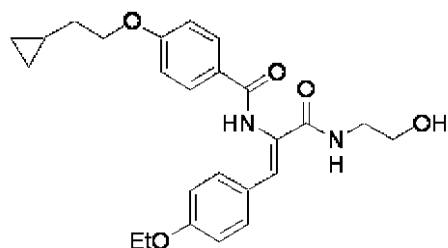
9.75 (1H, s), 8.06 (1H, brt, J = 5 Hz), 7.95 (2H, d, J = 9 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 7.14 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8 Hz), 4.64 (1H, t, J = 5 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6 Hz), 3.44 (2H, q, J = 6 Hz), 3.23 (2H, q, J = 6 Hz), 1.65 (2H, q, J = 6 Hz), 0.88–0.81 (1H, m), 0.47–0.43 (2H, m), 0.16–0.12 (2H, m)。

【0294】

(実施例15) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-((Z)-2-(4-エトキシフェニル)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-58)

【0295】

【化33】



【0296】

10

20

30

40

50

実施例 9 (9b) にて製造した N- [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] グリシン (210 mg) と、4-エトキシベンズアルデヒド (122 μ L) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (180 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、154 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0297】

MS (FAB) m/z : 439 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.64 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=9 Hz), 7.87 (1H, br t, J=5 Hz), 7.46 (2H, d, J=9 Hz), 7.17 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 6.85 (2H, d, J=9 Hz), 4.61 (1H, t, J=6 Hz), 4.10 (2H, t, J=7 Hz), 3.99 (2H, q, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.21 (2H, q, J=6 Hz), 1.65 (2H, q, J=7 Hz), 1.29 (3H, t, J=7 Hz), 0.88-0.81 (1H, m), 0.47-0.43 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)。

10

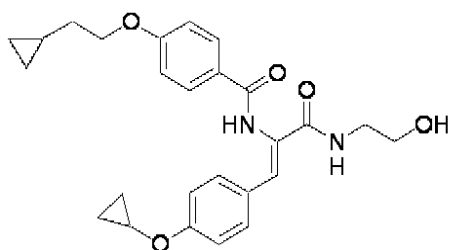
【0298】

(実施例 16) 4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- ((Z) -2- [4- (シクロプロピルオキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド (例示化合物番号 1-60)

【0299】

20

【化 34】



【0300】

30

実施例 9 (9b) にて製造した N- [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] グリシン (263 mg) と、実施例 6 (6c) にて製造した 4- (シクロプロピルオキシ) ベンズアルデヒド (170 mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (235 mg) を得た。このうち、156 mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、157 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

mp : 132-134 $^{\circ}$ C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.88 (1H, br s), 7.82 (2H, d, J=9 Hz), 7.34 (2H, d, J=8 Hz), 7.06 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=9 Hz), 6.93 (2H, d, J=8 Hz), 6.79 (1H, br t, J=6 Hz), 4.08 (2H, t, J=6 Hz), 3.75 (2H, t, J=5 Hz), 3.70 (1H, sept, J=3 Hz), 3.47 (2H, q, J=5 Hz), 1.71 (2H, q, J=6 Hz), 0.89-0.82 (1H, m), 0.78-0.73 (4H, m), 0.52-0.49 (2H, m), 0.15-0.12 (2H, m)。

40

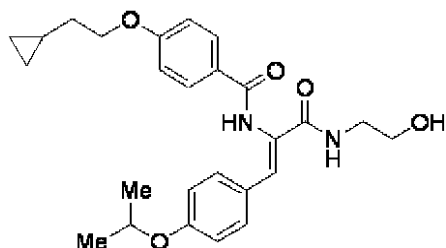
【0301】

(実施例 17) 4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- [(Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (例示化合物番号 1-59)

【0302】

50

【化 3 5】



【0303】

実施例 9 (9b) にて製造した N- [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] グリシン (211mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (139 μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (188mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、90.0mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

10

【0304】

MS (FAB) m/z : 453 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.67 (1H, brs), 7.98 (2H, d, J=9Hz), 7.89 (1H, brt, J=5Hz), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 4.65-4.59 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=7Hz), 3.41 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 1.65 (2H, q, J=7Hz), 1.23 (6H, d, J=6Hz), 0.88-0.82 (1H, m), 0.47-0.43 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)。

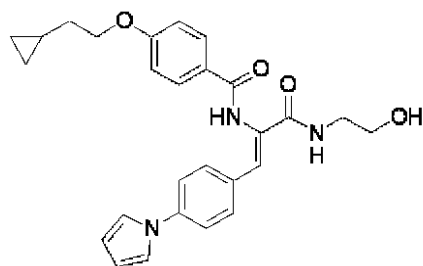
20

【0305】

(実施例 18) 4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- { (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (1H-ピロール-1-イル) フェニル] ビニル} ベンズアミド (例示化合物番号 1-72)

【0306】

【化 3 6】



30

【0307】

実施例 9 (9b) にて製造した N- [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] グリシン (212mg) と、4- (1H-ピロール-1-イル) ベンズアルデヒド (153mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (328mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、113mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

40

【0308】

MS (FAB) m/z : 460 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.78 (1H, s), 8.03-7.98 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=8Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.42-7.41 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 6.26-6.25 (2H, m)

50

, 4.65 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.45 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.24 (2H, q, $J=6$ Hz), 1.65 (2H, q, $J=6$ Hz), 0.88–0.82 (1H, m), 0.48–0.43 (2H, m), 0.16–0.14 (2H, m)。

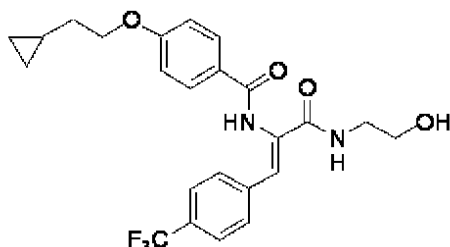
【0309】

(実施例19) 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル}ベンズアミド(例示化合物番号1-69)

【0310】

【化37】

10



【0311】

実施例9(9b)にて製造したN-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]グリシン(212mg)と、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(122μL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(235mg)を得た。これを全量使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、163mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

20

mp: 174–176°C;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.80 (1H, s), 8.13 (1H, br t, $J=6$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.10 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.45 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.23 (2H, q, $J=6$ Hz), 1.64 (2H, q, $J=7$ Hz), 0.87–0.81 (1H, m), 0.47–0.42 (2H, m), 0.16–0.12 (2H, m)。

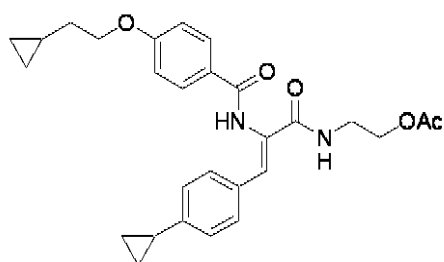
30

【0312】

(実施例20) 酢酸 2-{[(2Z)-2-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3-(4-シクロプロピルフェニル)プロペ-2-ノイル]アミノ}エチル(例示化合物番号3-112)

【0313】

【化38】



40

【0314】

実施例9(9d)にて製造した4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド(197mg, 0.453mmol)のジクロロメタン(2

50

mL) 溶液に塩化アセチル (97.0 μ L、1.36 mmol) と 1,4-ジアザビスクロ [2.2.2] オクタン (287 mg、2.56 mmol) を加え室温で 14 時間攪拌した。水を加え反応を停止し、ジクロロメタンで抽出後、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 1:3, V/V) で精製し、146 mg の標記化合物 (白色粉状, 収率: 68%) を得た。

【0315】

mp: 80–82 °C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.80 (2H, d, J=9 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.28 (2H, d, J=8 Hz), 7.04 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8 Hz), 6.93 (2H, d, J=9 Hz), 6.73 (1H, br t, J=5 Hz), 4.20 (2H, t, J=5 Hz), 4.08 (2H, t, J=7 Hz), 3.60 (2H, q, J=5 Hz), 2.03 (3H, s), 1.89–1.82 (1H, m), 1.70 (2H, q, J=7 Hz), 1.00–0.96 (2H, m), 0.90–0.84 (1H, m), 0.71–0.67 (2H, m), 0.53–0.48 (2H, m), 0.16–0.12 (2H, m)。

10

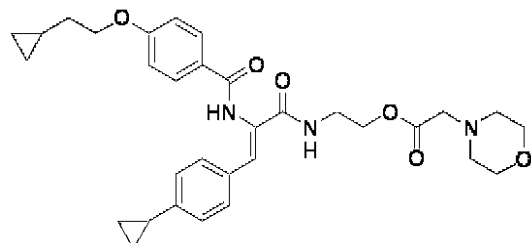
【0316】

(実施例 21) モルホリン-4-イル酢酸 2- { [(2Z)-2- { [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ} -3- (4-シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル (例示化合物番号 3-187)

20

【0317】

【化 39】



【0318】

30

実施例 9 (9d) にて製造した 4- (2-シクロプロピルエトキシ) -N- ((Z)-2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド (355 mg、0.817 mmol) を用いて、文献 (J. Med. Chem., (1994), 37, 4538–4554) の方法に従って合成を行うことにより、73 mg の標記化合物 (白色アモルファス, 収率: 16%) を得た。

【0319】

MS (ESI) m/z: 562 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.71 (1H, s), 8.13 (1H, br t, J=6 Hz), 7.97 (2H, d, J=9 Hz), 7.42 (2H, d, J=8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8 Hz), 7.03 (2H, d, J=8 Hz), 4.13–4.09 (4H, m), 3.56–3.54 (4H, m), 3.41–3.38 (2H, m), 3.19 (2H, s), 2.48–2.47 (4H, m), 1.90–1.85 (1H, m), 1.65 (2H, q, J=6 Hz), 0.94–0.93 (2H, m), 0.87–0.82 (1H, m), 0.68–0.65 (2H, m), 0.47–0.43 (2H, m), 0.15–0.14 (2H, m)。

40

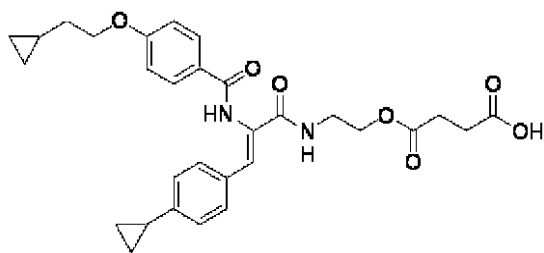
【0320】

(実施例 22) コハク酸 2- { [(2Z)-2- { [4- (2-シクロプロピルエトキシ) ベンゾイル] アミノ} -3- (4-シクロプロピルフェニル) プロペ-2-ノイル] アミノ} エチル (例示化合物番号 3-117)

50

【0321】

【化40】



【0322】

10

実施例9(9d)にて製造した4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド(182mg、0.817mmol)を用いて、文献(Tetrahedron Lett., (1989), 30, 5045-5048)の方法に従って合成を行うことにより、198mgの標記化合物(白色粉状、収率:88%)を得た。

mp:118°C(dec.)

¹H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.22(1H, s), 9.71(1H, s), 8.15(1H, br t, J=6Hz), 7.98(2H, d, J=8Hz), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.14(1H, s), 7.04(2H, d, J=8Hz), 7.02(2H, d, J=8Hz), 4.11(2H, t, J=7Hz), 4.06(2H, t, J=6Hz), 3.38(2H, q, J=6Hz), 2.52-2.46(4H, m), 1.90-1.85(1H, m), 1.65(2H, q, J=7Hz), 0.95-0.92(2H, m), 0.89-0.81(1H, m), 0.68-0.64(2H, m), 0.47-0.43(2H, m), 0.16-0.13(2H, m)。

20

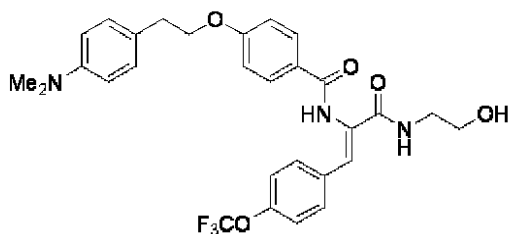
【0323】

(実施例23) 4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}-N-((Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-166)

30

【0324】

【化41】



40

【0325】

(23a) 4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}安息香酸 2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エタノール(567mg, 3.43mmol)を用いて実施例9(9a)に記載された方法と同様の反応を行い、567mgの標記化合物(粉状、収率:63%)を得た。

【0326】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.56(1H, br s), 7.84(2H, d, J=9Hz), 7.11(2H, d, J=9Hz), 6.98(2H, d, J=9Hz), 6.66(2H, d, J=9Hz), 4.16(2H, t, J=7Hz), 2.92(2H, t, J=7Hz), 2.84

50

(6H, s)。

【0327】

(23b) N-(4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル)グリシン

実施例23(23a)にて製造した4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}安息香酸(567mg, 1.99mmol)とグリシンメチルエステル塩酸塩(280mg, 2.23mmol)とのエタノール(10mL)溶液に、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(388μL, 2.23mmol)と4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(615mg, 2.22mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止後、酢酸エチルで2回抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1-2:5, V/V)にて精製して、油状化合物を得た。得られた化合物のエタノール(6mL)溶液に、2M水酸化リチウム水溶液(1.60mL, 3.20mmol)を加え、60℃で40分攪拌した後、氷冷下10%塩酸(3.5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、395mgの標記化合物(白色粉状, 収率:58%)を得た。

【0328】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δppm:
12.50(1H, brs), 8.65(1H, brt, J=6Hz), 7.80(2H, d, J=9Hz), 7.11(2H, d, J=9Hz), 6.98(2H, d, J=9Hz), 6.66(2H, d, J=9Hz), 4.15(2H, t, J=7Hz), 3.87(2H, d, J=6Hz), 2.92(2H, t, J=7Hz), 2.84(6H, s)。

【0329】

(23c) (4Z)-2-(4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン]-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン

実施例23(23b)にて製造したN-(4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル)グリシン(241mg, 0.676mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(106μL, 0.742mmol)、酢酸ナトリウム(83.9mg, 1.02mmol)、無水酢酸(319μL, 3.38mmol)の混合物を120℃で15分攪拌した後、室温まで放冷した。固化した生成物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と、ヘキサンとエタノールを加え超音波振動により洗浄した後、沈殿をろ取、減圧加熱乾燥して234mgの標記化合物(橙色固体, 収率:70%)を得た。

【0330】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δppm:
8.25(2H, d, J=9Hz), 8.11(2H, d, J=9Hz), 7.31(2H, d, J=9Hz), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.13(1H, s), 7.02(2H, d, J=9Hz), 6.73(2H, d, J=8Hz), 4.22(2H, t, J=7Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz), 2.94(6H, s)。

【0331】

(23d) 4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド

実施例23(23c)にて製造した(4Z)-2-(4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン]-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン(234mg, 0.471mmol)のエタノール(0.5mL)溶液に2-アミノエタノール(57μL, 0.944mmol)

）を加え、60℃で2.5時間攪拌後、溶媒を留去した。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：メタノール，50：1，V/V）で精製し、167mgの標記化合物（白色アモルファス，収率：64%）を得た。

【0332】

MS (FAB) m/z : 558 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

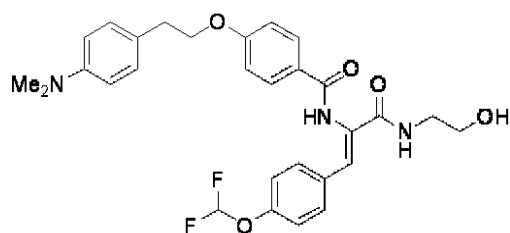
9.79 (1H, s), 8.07 (1H, br t, J=5Hz), 7.95 (2H, d, J=9Hz), 7.64 (2H, d, J=9Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, d, J=9Hz), 6.69 (2H, d, J=9Hz), 4.64 (1H, t, J=5Hz), 4.19 (2H, q, J=7Hz), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.23 (2H, q, J=6Hz), 2.94 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (6H, s)。

10

（実施例24）N-（（Z）-2-〔4-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-1-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕カルボニル〕ビニル）-4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）フェニル〕エトキシ〕ベンズアミド（例示化合物番号1-165）

【0333】

【化42】



20

【0334】

実施例23（23b）にて製造したN-（4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）フェニル〕エトキシ〕ベンゾイル）グリシン（230mg）と、4-（ジフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（93.8μL）を用いて、実施例23（23c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（387mg）を得た。これを全量使用して、実施例23（23d）に記載された方法と同様に反応を行い、247mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

30

【0335】

MS (FAB) m/z : 540 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.73 (1H, s), 8.02 (1H, br t, J=5Hz), 7.95 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (1H, t, J=7.4Hz), 7.18 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8Hz), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.04 (2H, d, J=9Hz), 6.69 (2H, d, J=9Hz), 4.63 (1H, t, J=5Hz), 4.19 (2H, t, J=7Hz), 3.44 (2H, q, J=6Hz), 3.23 (2H, q, J=6Hz), 2.94 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (6H, s)。

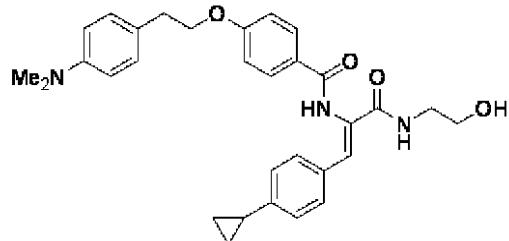
40

【0336】

（実施例25）N-（（Z）-2-（4-シクロプロピルフェニル）-1-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕カルボニル〕ビニル）-4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）フェニル〕エトキシ〕ベンズアミド（例示化合物番号1-172）

【0337】

【化 4 3】



【0338】

10

実施例 23 (23b) にて製造した N-(4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル)グリシン (324mg) と、実施例 5 にて製造した 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (170mg) を用いて、実施例 23 (23c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (360mg) を得た。これを全量使用して、実施例 23 (23d) に記載された方法と同様に反応を行い、293mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0339】

MS (FAB) m/z : 514 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.69 (1H, s), 7.97-7.93 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J=8$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=7$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.20 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.22 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.86 (6H, s), 1.90-1.84 (1H, m), 0.95-0.91 (2H, m), 0.67-0.64 (2H, m)。

20

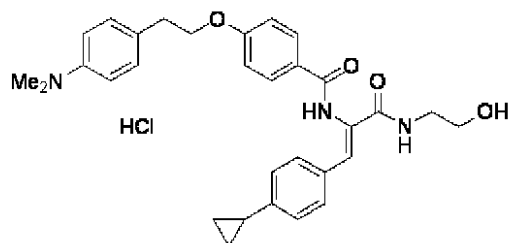
【0340】

(実施例 26) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンズアミド塩酸塩 (例示化合物番号 1-172)

30

【0341】

【化 4 4】



【0342】

40

実施例 25 にて製造した N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-{2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンズアミド (133mg, 0.259mmol) のメタノール (3mL) 溶液に、4N 塩酸酢酸エチル溶液 (97 μ L, 0.388mmol) とメタノール (680 μ L) 混合溶液を加え、室温で 45 分攪拌した。反応混合物を濃縮乾燥し、150mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

元素分析 (%), $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ として:

理論値: C, 64.52; H, 6.81; N, 7.28; Cl, 6.14,

分析値: C, 64.47; H, 6.86; N, 6.82; Cl, 5.75。

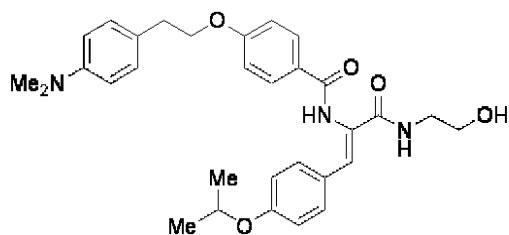
【0343】

50

(実施例 27) 4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- [(Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (例示化合物番号 1-163)

【0344】

【化45】



10

【0345】

実施例 23 (23b) にて製造した N- (4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン (255 mg) と、4- (イソプロポキシ) ベンズアルデヒド (174 mg) を用いて、実施例 23 (23c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (189 mg) を得た。このうち 185 mg を使用して、実施例 23 (23d) に記載された方法と同様に反応を行い、89 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0346】

MS (FAB) m/z : 532 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

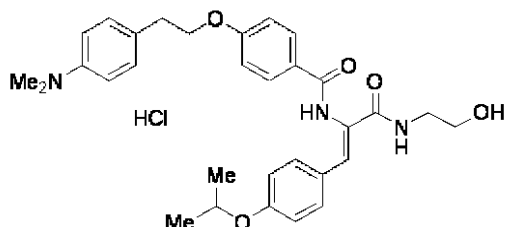
9.63 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J=9 Hz), 7.86 (1H, br t, J=5 Hz), 7.44 (2H, d, J=9 Hz), 7.16 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=9 Hz), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 6.84 (2H, d, J=9 Hz), 6.67 (2H, d, J=9 Hz), 4.63-4.57 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.21 (2H, q, J=6 Hz), 2.93 (2H, t, J=7 Hz), 2.85 (6H, s), 1.22 (6H, d, J=6 Hz)。

【0347】

(実施例 28) 4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- [(Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩 (例示化合物番号 1-163)

【0348】

【化46】



40

【0349】

実施例 27 にて製造した 4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- [(Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (37.7 mg, 0.071 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に 4 N 塩酸酢酸エチル溶液 (27 μL, 0.108 mmol) とメタノール (186 μL) 混合溶液を加え、室温で 40 分攪拌した。反応混合物を濃縮乾燥し、42.3 mg の標記化合物 (白色粉状, 収率: 99%) を得た。

mp : 103-105 °C ;

50

元素分析（%）， $C_{31}H_{37}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として：

理論値：C，61.63；H，7.01；N，6.96；Cl，5.87，

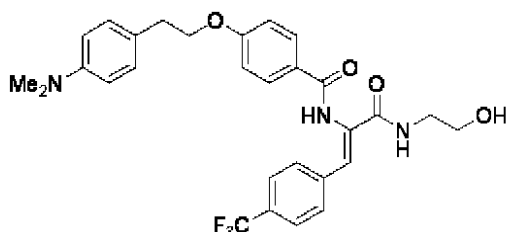
分析値：C，61.62；H，6.74；N，6.93；Cl，5.67。

【0350】

（実施例29）4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- { (Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル} ベンズアミド（例示化合物番号1-173）

【0351】

【化47】



10

【0352】

実施例23（23b）にて製造したN-（4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン（202mg）と、4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド（90.6 μ L）を用いて、実施例23（23c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（241mg）を得た。これを全量使用して、実施例23（23d）に記載された方法と同様に反応を行い、165mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

20

【0353】

MS (FAB) m/z : 542 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm :

9.84 (1H, s), 8.16 (1H, br t, J=6Hz), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 7.70 (4H, s), 7.16 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, d, J=8Hz), 6.69 (2H, d, J=8Hz), 4.65 (1H, t, J=5Hz), 4.19 (2H, t, J=7Hz), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.23 (2H, q, J=6Hz), 2.94 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (6H, s)。

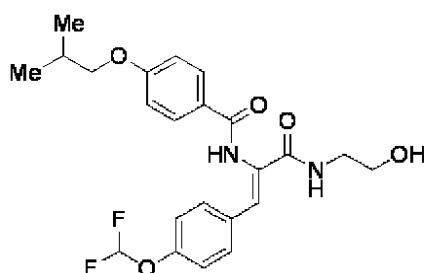
30

【0354】

（実施例30）N-（(Z)-2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル）-4-イソブトキシベンズアミド（例示化合物番号1-4）

【0355】

【化48】



40

【0356】

（30a）N-（4-イソブトキシベンゾイル）グリシン

文献（J. Am. Chem. Soc., 61, 3050 (1939)）の方法に従って製造した4-イソブトキシ安息香酸（55.0g，283mmol）を用いて、実施例9

50

(9b)に記載された方法と同様に反応を行い、50.2gの標記化合物(無色結晶, 収率: 71%)を得た。

mp: 140–142°C

(30b) N-((Z)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(184mg)と、4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(165mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン195mgを得た。それを全量使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、99mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

10

【0357】

mp: 75–78°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.17(1H, brs), 7.78(2H, d, J=9Hz), 7.35(2H, d, J=9Hz), 7.02(2H, d, J=9Hz), 6.97(1H, brt, J=5Hz), 6.94(1H, s), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.47(1H, t, J=7.4Hz), 3.75(2H, d, J=7Hz), 3.73–3.72(2H, m), 3.44(2H, q, J=5Hz), 3.26(1H, brs), 2.10(1H, sept, J=7Hz), 1.04(6H, d, J=7Hz)。

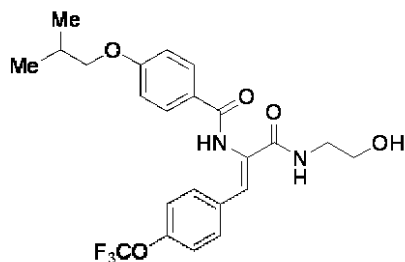
20

【0358】

(実施例31) N-{ (Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-イソブトキシベンズアミド(例示化合物番号1-5)

【0359】

【化49】



30

【0360】

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(539mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(351μL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(659mg)を得た。このうち、106mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、58mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0361】

40

mp: 170–171°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.76(3H, brd, J=9Hz), 7.39(2H, d, J=9Hz), 7.15(2H, d, J=8Hz), 7.01(1H, s), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.68(1H, brt, J=6Hz), 3.78(2H, brs), 3.76(2H, d, J=7Hz), 3.51(2H, q, J=5Hz), 2.97(1H, brs), 2.11(1H, sept, J=7Hz), 1.04(6H, d, J=7Hz)。

【0362】

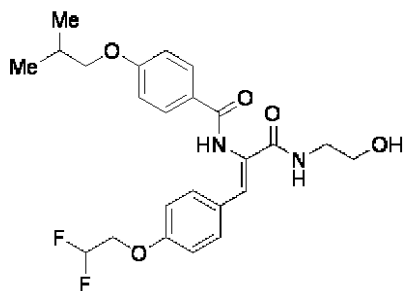
(実施例32) N-((Z)-2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-イソブトキシ

50

ベンズアミド（例示化合物番号 1-7）

【0363】

【化50】



10

【0364】

実施例 30（30a）にて製造した N-（4-イソブトキシベンゾイル）グリシン（184mg）と、実施例 4（4a）にて製造した 4-（2, 2-ジフルオロエトキシ）ベンズアルデヒド（150mg）を用いて、実施例 9（9c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（256mg）を得た。このうち、122mg を使用して、実施例 9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、63mg の標記化合物（白色粉状）を得た。

【0365】

mp : 150-151℃ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm :

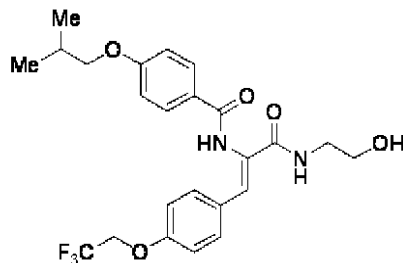
9.66 (1H, brs), 7.97-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 6.95 (2H, d, J=9Hz), 6.34 (1H, tt, J=5.4Hz, 4Hz), 4.62 (1H, brt, J=5Hz), 4.29 (2H, td, J=1.5Hz, 3Hz), 3.83 (2H, d, J=6Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.21 (2H, q, J=6Hz), 2.04 (1H, sept, J=7Hz), 1.00 (6H, d, J=7Hz)。

【0366】

（実施例 33）N- { (Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ビニル } -4-イソブトキシベンズアミド（例示化合物番号 1-8）

【0367】

【化51】



40

【0368】

実施例 30（30a）にて製造した N-（4-イソブトキシベンゾイル）グリシン（500mg）と、実施例 13（13a）にて製造した 4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）ベンズアルデヒド（447mg）を用いて、実施例 9（9c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（592mg）を得た。このうち、100mg を使用して、実施例 9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、85mg の標記化合物（白色固体）を得た。

50

【0369】

mp : 176 – 178 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.80 (2H, d, J = 9 Hz), 7.70 (1H, brs), 7.38 (2H, d, J = 9 Hz), 7.08 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 9 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9 Hz), 6.66 (1H, brs), 4.33 (2H, q, J = 8 Hz), 3.80 – 3.76 (4H, m), 3.52 (2H, q, J = 5 Hz), 2.10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1.05 (6H, d, J = 7 Hz)。

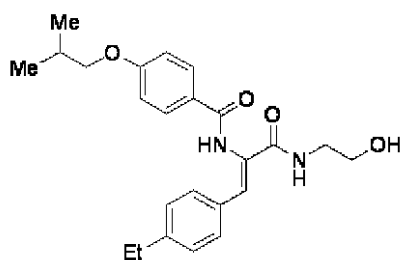
【0370】

(実施例34) N-((Z)-2-(4-エチルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-10)

10

【0371】

【化52】



20

【0372】

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(520mg)と、4-エチルベンズアルデヒド(312μL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(442mg)を得た。このうち、122mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、110mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0373】

mp : 174 – 176 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.81 (2H, d, J = 9 Hz), 7.61 (1H, brs), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8 Hz), 7.10 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 6 Hz), 3.83 – 3.80 (2H, m), 3.78 (2H, d, J = 7 Hz), 3.53 (2H, q, J = 5 Hz), 2.64 (2H, q, J = 7 Hz), 2.11 (1H, quint, J = 7 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04 (6H, d, J = 7 Hz)。

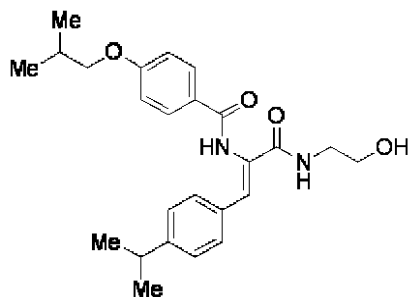
【0374】

(実施例35) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロピルフェニル)ビニル]-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-11)

40

【0375】

【化 5 3】



10

【0 3 7 6】

実施例 30 (30 a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (183 mg) と、4-イソプロピルベンズアルデヒド (118 mg) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (188 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、127 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0 3 7 7】

mp : 178 - 180 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

8.06 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J=9 Hz), 7.31 (2H, d, J=8 Hz), 7.16 (2H, d, J=8 Hz), 7.00 (1H, s), 6.90-6.88 (3H, m), 3.75 (2H, d, J=6 Hz), 3.71 (2H, q, J=5 Hz), 3.43-3.40 (3H, m), 2.86 (1H, sept, J=7 Hz), 2.10 (1H, sept, J=7 Hz), 1.22 (6H, d, J=7 Hz), 1.04 (6H, d, J=7 Hz)。

20

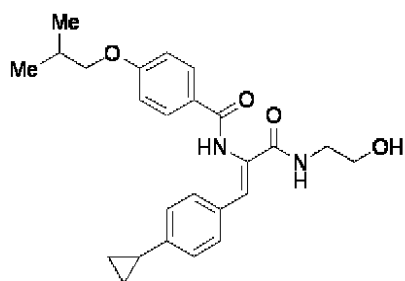
【0 3 7 8】

(実施例 36) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号 1-12)

【0 3 7 9】

30

【化 5 4】



【0 3 8 0】

40

実施例 30 (30 a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (215 mg) と、実施例 5 にて製造した 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (135 mg) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (215 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、126 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0 3 8 1】

mp : 180 - 181 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.69 (1H, br s), 7.96 (2H, d, J=9 Hz), 7.94 (1H, br t, J=6 Hz), 7.42 (2H, d, J=8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.0

50

4 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.02 (2H, d, $J=8$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=5$ Hz), 3.84 (2H, d, $J=6$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.22 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.05 (1H, sept, $J=7$ Hz), 1.90–1.85 (1H, m), 1.00 (6H, d, $J=7$ Hz), 0.95–0.91 (2H, m), 0.67–0.64 (2H, m)。

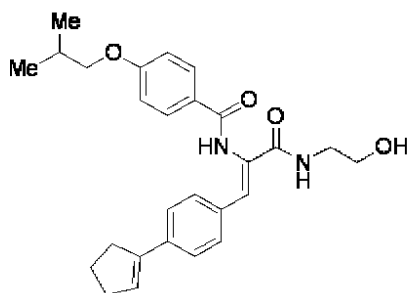
【0382】

(実施例37) N-((Z)-2-(4-シクロペンタ-1-エン-1-イルフェニル)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-14)

【0383】

10

【化55】



20

【0384】

(37a) 4-シクロペンタ-1-エン-1-イルベンズアルデヒド

1-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ベンゼン (2.29 g, 9.91 mmol) の THF (25 mL) 溶液に -78°C にて、n-ブチルリチウム (7.2 mL, 1.56 M ヘキサン溶液, 11.2 mmol) を加え、同温にて2時間攪拌した。その後、シクロペンタノン (1.34 mL, 15.1 mmol) を加え、室温まで温度を上げた後1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル, 5:1, V/V) で精製し、油状化合物を得た。得られた油状化合物のジクロロメタン-水 (9.1 mL, 100:1, V/V) 混合溶液にトリフルオロ酢酸 (9 mL) を室温に加え、そのまま20分攪拌した。溶媒を留去、得られ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：酢酸エチル, 10:1, V/V) にて精製し、1.18 g の標記化合物 (淡褐色結晶, 収率: 90%) を得た。

30

【0385】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

9.97 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8$ Hz), 6.41–6.40 (1H, m), 2.77–2.73 (2H, m), 2.60–2.56 (2H, m), 2.06 (2H, quint, $J=7$ Hz)。

【0386】

40

(37b) N-((Z)-2-(4-シクロペンタ-1-エン-1-イルフェニル)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド

実施例30 (30a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (216 mg) と、実施例37 (37a) にて製造した 4-シクロペンタ-1-エン-1-イルベンズアルデヒド (157 mg) を用いて、実施例9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (194 mg) を得た。これを全量使用して、実施例9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、128 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0387】

50

MS (FAB) m/z : 449 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

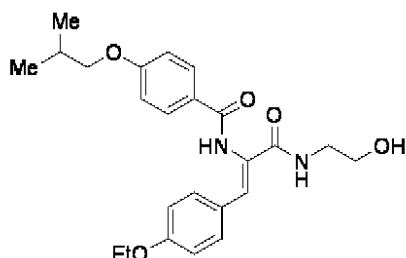
9.72 (1H, s), 7.98–7.94 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=8$ Hz), 6.31 (1H, brs), 4.62 (1H, brt, $J=5$ Hz), 3.82 (2H, d, $J=6$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.22 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.63–2.59 (2H, m), 2.47–2.44 (2H, m), 2.04 (1H, sept, $J=6$ Hz), 1.92 (2H, quint, $J=7$ Hz), 0.99 (6H, d, $J=6$ Hz)。

【0388】

(実施例38) N-((Z)-2-(4-エトキシフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-1)

【0389】

【化56】



【0390】

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンズイル)グリシン(514mg)と、4-エトキシベンズアルデヒド(338mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(422mg)を得た。このうち、102mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、54mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0391】

mp: 124–125°C;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.64 (1H, brs), 7.95 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.86 (1H, brt, $J=5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.61 (1H, brt, $J=6$ Hz), 4.00 (2H, q, $J=7$ Hz), 3.83 (2H, q, $J=7$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.04 (1H, sept, $J=6$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.00 (6H, d, $J=7$ Hz)。

【0392】

(実施例39) N-((Z)-2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-3)

【0393】

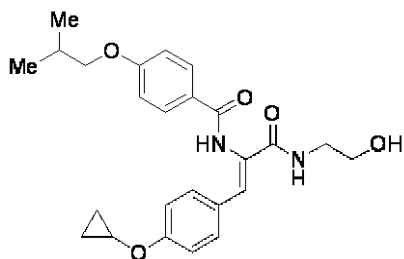
10

20

30

40

【化 5 7】



【0394】

10

実施例 30 (30a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (155mg) と、実施例 6 (6c) にて製造した 4-(シクロプロピルオキシ) ベンズアルデヒド (200mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (141mg) を得た。このうち、126mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、126mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0395】

MS (FAB) m/z : 439 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.03 (1H, brs), 7.79 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.99 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.87 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 3.74 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.71-3.67 (3H, m), 3.42 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 3.38 (1H, brs), 2.09 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.80-0.71 (4H, m)。

20

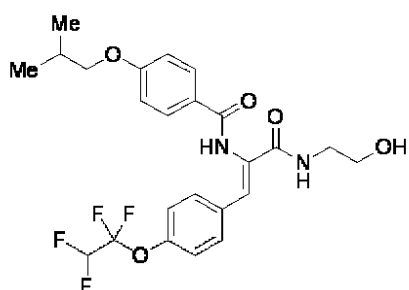
【0396】

(実施例 40) N-{ (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- [4- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] ビニル } -4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号 1-9)

【0397】

30

【化 5 8】



【0398】

40

実施例 30 (30a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (518mg) と、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンズアルデヒド (375 μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (715mg) を得た。このうち、101mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、89mg の標記化合物 (白色固体) を得た。

【0399】

mp: 174-177 $^{\circ}\text{C}$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.79 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.66 (1H, brs), 7.42 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 6.95 (

50

2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.62 (1 H, brt, $J = 6 \text{ Hz}$), 5.90 (1 H, t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 3 Hz), 3.83–3.79 (2 H, m), 3.78 (2 H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.53 (2 H, q, $J = 5 \text{ Hz}$), 2.91 (1 H, brs), 2.11 (1 H, quint, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.04 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$).

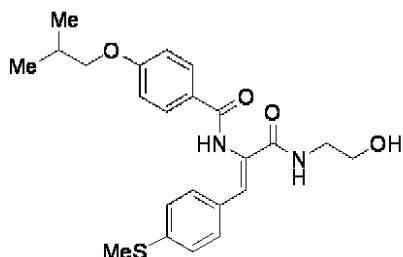
【0400】

(実施例41) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(メチルチオ)フェニル]ビニル}-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-15)

【0401】

【化59】

10



【0402】

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(520mg)と、4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド(303μL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(594mg)を得た。このうち、129mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、134mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

20

【0403】

mp: 161–163℃;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.30 (1 H, brs), 7.78 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.24 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.09 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.08 (1 H, brt, $J = 5 \text{ Hz}$), 6.88 (1 H, s), 6.87 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 3.74 (2 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.67 (2 H, brs), 3.46 (1 H, brs), 3.39 (2 H, q, $J = 5 \text{ Hz}$), 2.43 (3 H, s), 2.10 (1 H, sept, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.04 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$).

30

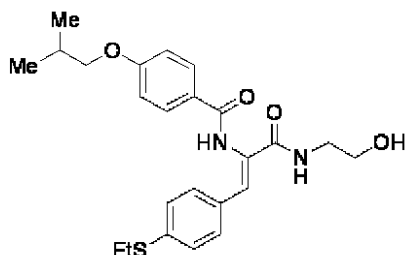
【0404】

(実施例42) N-((Z)-2-[4-(エチルチオ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号1-16)

【0405】

【化60】

40



【0406】

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(520mg)と、4-(エチルチオ)ベンズアルデヒド(387mg)を用いて、実施例9

50

(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(574mg)を得た。このうち、100mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、82mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0407】

mp: 153–155℃;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.80(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, brs), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.23(2H, d, J=9Hz), 7.05(1H, brs), 6.94(2H, d, J=9Hz), 6.65(1H, brs), 3.81–3.76(4H, m), 3.51(2H, q, J=5Hz), 3.05(1H, brs), 2.95(2H, q, J=7Hz), 2.16–2.04(1H, m), 1.33(3H, t, J=7Hz), 1.04(6H, d, J=7Hz)。

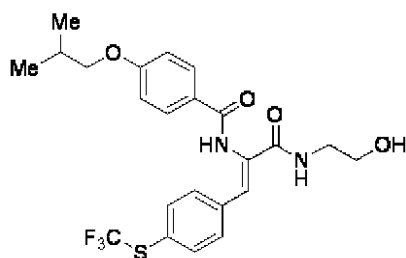
10

【0408】

(実施例43) N-((Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- { 4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル } ビニル) -4-イソブトキシベンズアミド(例示化合物番号1-17)

【0409】

【化61】



20

【0410】

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(512mg)と、4- [(トリフルオロメチル) チオ] ベンズアルデヒド(462mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(719mg)を得た。このうち、101mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、101mgの標記化合物(淡黄色アモルファス)を得た。

30

【0411】

MS (FAB) m/z: 483 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.39(1H, brs), 7.76(2H, d, J=9Hz), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.07(1H, brt, J=5Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.85(1H, s), 3.75(2H, d, J=7Hz), 3.70(2H, q, J=4Hz), 3.40(2H, q, J=5Hz), 3.28(1H, brt, J=5Hz), 2.10(1H, sept, J=7Hz), 1.04(6H, d, J=7Hz)。

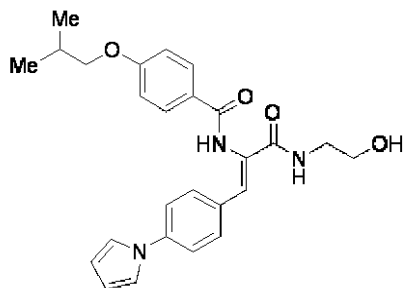
40

【0412】

(実施例44) N- { (Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- [4- (1H-ピロール-1-イル) フェニル] ビニル } -4-イソブトキシベンズアミド(例示化合物番号1-18)

【0413】

【化 6 2】



10

【0 4 1 4】

実施例 30 (30 a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (520 mg) と、4-(1H-ピロール-1-イル) ベンズアルデヒド (390 mg) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (723 mg) を得た。このうち、200 mg を使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、163 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0 4 1 5】

mp : 174 - 176 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

8.18 (1H, brs), 7.76 (2H, d, J=9 Hz), 7.38 (2H, d, J=9 Hz), 7.26 (2H, d, J=9 Hz), 7.02 (2H, t, J=2 Hz), 6.99 (1H, brt, J=6 Hz), 6.96 (1H, brs), 6.84 (2H, d, J=9 Hz), 6.31 (2H, t, J=2 Hz), 3.74-3.69 (4H, m), 3.44 (2H, q, J=4 Hz), 2.08 (1H, sept, J=7 Hz), 1.03 (6H, d, J=7 Hz)。

20

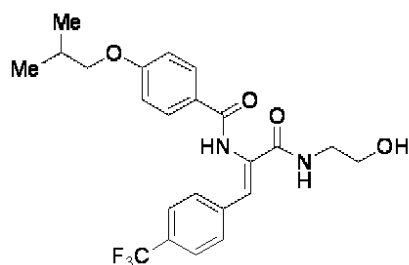
【0 4 1 6】

(実施例 45) N-{ (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] ビニル } -4-イソブトキシベンズアミド (例示化合物番号 1-13)

【0 4 1 7】

30

【化 6 3】



【0 4 1 8】

40

実施例 30 (30 a) にて製造した N-(4-イソブトキシベンゾイル) グリシン (524 mg) と、4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (314 μL) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (663 mg) を得た。このうち、95 mg を使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、43 mg の標記化合物 (無色結晶) を得た。

【0 4 1 9】

mp : 207 - 210 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.82 (1H, brs), 7.74 (2H, d, J=9 Hz), 7.56 (2H, d, J=8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8 Hz), 7.00 (1H, s), 6.91 (

50

2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.68 (1 H, br t, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.80 (2 H, br s), 3.76 (2 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.52 (2 H, q, $J = 5 \text{ Hz}$), 2.92 (1 H, br s), 2.10 (1 H, sept, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.04 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$)。

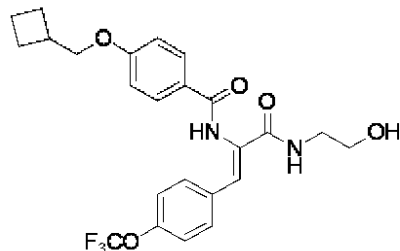
【0420】

(実施例46) 4-(シクロブチルメトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド(例示化合物番号1-251)

【0421】

【化64】

10



【0422】

(46a) N-[4-(シクロブチルメトキシ)ベンゾイル]グリシン

20

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(3.81 g, 25.0 mmol)と、シクロブチルメタノール(2.36 mL, 25.0 mmol)を用いて、実施例9(9a)及び(9b)に記載された方法と同様に反応を行い、6.41 gの標記化合物(無色油状, 収率: 97%)を得た。

【0423】

(46b) 4-(シクロブチルメトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド

実施例46(46a)にて製造したN-[4-(シクロブチルメトキシ)ベンゾイル]グリシン(150 mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(90 µL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾン(161 mg)を得た。このうち、81 mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、73 mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

30

【0424】

mp: 168-170°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.75 (1 H, br s), 8.04 (1 H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 7.92 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.62 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.32 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.14 (1 H, br s), 7.02 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 4.62 (1 H, br t, $J = 6 \text{ Hz}$), 4.02 (2 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.43 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.22 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 2.73 (1 H, sept, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.12-2.04 (2 H, m), 1.96-1.79 (4 H, m)。

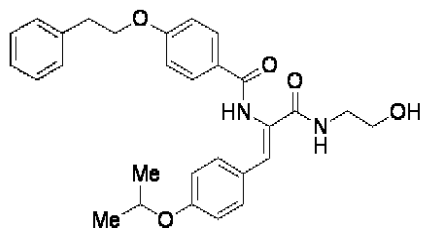
40

【0425】

(実施例47) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-112)

【0426】

【化 6 5】



【0 4 2 7】

(47a) N-〔4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル〕グリシン

10

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (2.23 g, 14.7 mmol) と、2-フェニルエタノール (1.80 mL, 15.1 mmol) を用いて、実施例 9 (9a) 及び (9b) に記載された方法と同様に反応を行い、3.23 g の標記化合物 (淡黄色粉状, 収率: 74%) を得た。

[ただし、この場合は、2 M 水酸化リチウム水溶液に代えて 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた]

(47b) N-〔(Z)-1-〔〔(2-ヒドロキシエチル)アミノ〕カルボニル〕-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル〕-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド

実施例 47 (47a) にて製造した N-〔4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル〕グリシン (174 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (101 μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (205 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、111 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

20

【0 4 2 8】

MS (FAB) m/z: 488 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.64 (1H, brs), 7.95 (2H, d, J=9 Hz), 7.86 (1H, brt, J=6 Hz), 7.45 (2H, d, J=9 Hz), 7.34-7.28 (4H, m), 7.23-7.20 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 6.84 (2H, d, J=9 Hz), 4.63-4.57 (2H, m), 4.28 (2H, t, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.21 (2H, q, J=6 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz), 1.22 (6H, d, J=7 Hz)。

30

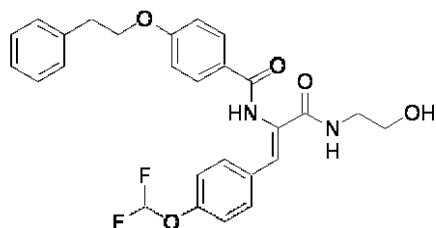
【0 4 2 9】

(実施例 48) N-((Z)-2-〔4-(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-1-〔〔(2-ヒドロキシエチル)アミノ〕カルボニル〕ビニル)-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド (例示化合物番号 1-114)

【0 4 3 0】

【化 6 6】

40



【0 4 3 1】

実施例 47 (47a) にて製造した N-〔4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル〕グリシン (150 mg) と、4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (73 μL)

50

を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (181 mg) を得た。このうち、88 mg を使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、74 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0432】

mp: 155–157 °C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.71 (1H, brs), 8.00 (1H, brt, J=6 Hz), 7.93 (2H, d, J=9 Hz), 7.56 (2H, d, J=9 Hz), 7.33–7.28 (4H, m), 7.23 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.22–7.19 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=9 Hz), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 4.62 (1H, brt, J=5 Hz), 4.27 (2H, t, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.22 (2H, q, J=6 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz)。

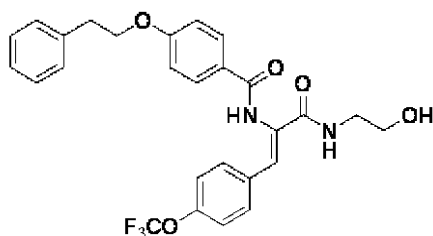
10

【0433】

(実施例 49) N- { (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル } -4- (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド (例示化合物番号 1-115)

【0434】

【化 67】



20

【0435】

実施例 47 (47 a) にて製造した N- [4- (2-フェニルエトキシ) ベンゾイル] グリシン (150 mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (79 μL) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (172 mg) を得た。このうち、80 mg を使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、64 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

30

【0436】

MS (FAB) m/z: 515 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.76 (1H, brs), 8.04 (1H, brt, J=6 Hz), 7.92 (2H, d, J=9 Hz), 7.61 (2H, d, J=9 Hz), 7.34–7.28 (6H, m), 7.23–7.20 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 4.62 (1H, brt, J=5 Hz), 4.27 (2H, t, J=7 Hz), 3.43 (2H, q, J=6 Hz), 3.22 (2H, q, J=6 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz)。

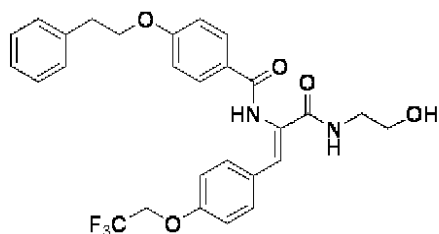
40

【0437】

(実施例 50) N- { (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ビニル } -4- (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド (例示化合物番号 1-118)

【0438】

【化 6 8】



【0 4 3 9】

実施例 47 (47a) にて製造した N-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (150 mg) と、実施例 13 (13a) にて製造した 4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (113 mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (186 mg) を得た。このうち、88 mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、64 mg の標記化合物 (白色固体) を得た。

10

【0 4 4 0】

mp: 194-196 °C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.68 (1H, brs), 7.95-7.92 (3H, m), 7.50 (2H, d, J=9 Hz), 7.34-7.28 (4H, m), 7.24-7.19 (2H, m), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 6.99 (2H, d, J=9 Hz), 4.74 (2H, q, J=9 Hz), 4.62 (1H, brt, J=5 Hz), 4.27 (2H, t, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.21 (2H, q, J=6 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz)。

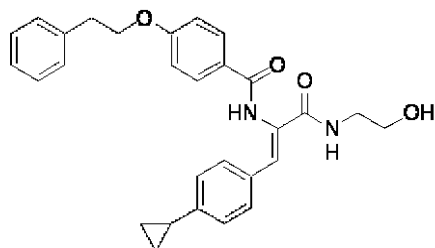
20

【0 4 4 1】

(実施例 51) N-(Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド (例示化合物番号 1-121)

【0 4 4 2】

【化 6 9】



30

【0 4 4 3】

実施例 47 (47a) にて製造した N-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (180 mg) と、実施例 5 にて製造した 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (97 mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (196 mg) を得た。このうち、95 mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、67 mg の標記化合物 (淡黄色粉状) を得た。

40

【0 4 4 4】

mp: 113-115 °C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.66 (1H, brs), 7.94 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, t, J=6 Hz), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.34-7.28 (4H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 7.14 (1H, brs), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 7.00 (2H, d, J=9 Hz), 4.61 (1H, t, J=6 Hz),

50

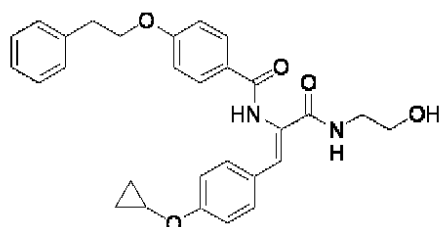
4. 28 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3. 42 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 21 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 06 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 90–1. 83 (1H, m), 0. 95–0. 90 (2H, m), 0. 67–0. 63 (2H, m)。

【0445】

(実施例52) N-((Z)-2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-113)

【0446】

【化70】



10

【0447】

実施例47(47a)にて製造したN-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]グリシン(185mg)と、実施例6(6c)にて製造した4-(シクロプロピルオキシ)ベンズアルデヒド(180mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(220mg)を得た。このうち、101mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、58mgの標記化合物(淡黄色アモルファス)を得た。

20

【0448】

MS (FAB) m/z : 487 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9. 65 (1H, br s), 7. 95 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 89 (1H, br t, $J=6\text{ Hz}$), 7. 47 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 34–7. 28 (4H, m), 7. 23–7. 20 (1H, m), 7. 17 (1H, s), 7. 03 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6. 98 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4. 61 (1H, br t, $J=5\text{ Hz}$), 4. 27 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3. 81 (1H, quint, $J=3\text{ Hz}$), 3. 42 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 21 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 06 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 0. 78–0. 73 (2H, m), 0. 63–0. 59 (2H, m)。

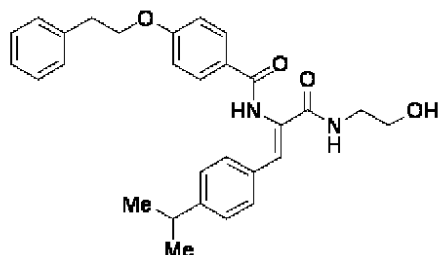
30

【0449】

(実施例53) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロピルフェニル)ビニル]-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-120)

【0450】

【化71】



40

【0451】

実施例47(47a)にて製造したN-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]

50

グリシン（187mg）と、4-イソプロピルベンズアルデヒド（104μL）を用いて、実施例9（9c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（147mg）を得た。これを全量使用して、実施例9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、114mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

【0452】

MS (FAB) m/z : 473 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆）δppm :

9.69 (1H, s), 7.95-7.90 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8 Hz), 7.34-7.28 (4H, m), 7.24-7.22 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=9 Hz), 7.16 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9 Hz), 4.61 (1H, t, J=5 Hz), 4.28 (2H, t, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.21 (2H, q, J=6 Hz), 3.06 (2H, t, J=7 Hz), 2.83 (1H, sept, J=7 Hz), 1.16 (6H, d, J=7 Hz)。

10

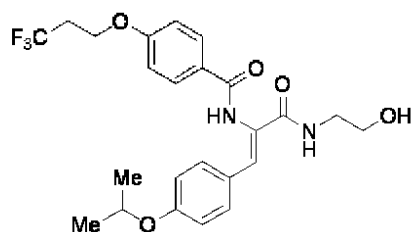
【0453】

（実施例54）N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンズアミド（例示化合物番号1-274）

【0454】

【化72】

20



【0455】

（54a）N-[4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンゾイル]グリシン 4-ヒドロキシ安息香酸メチル（1.52g, 9.99mmol）と、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール（1.14g, 9.99mmol）を用いて、実施例9（9a）及び（9b）に記載された方法と同様に反応を行い、385mgの標記化合物（白色粉状, 収率: 14%）を得た。

30

【0456】

（54b）N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンズアミド

実施例54（54a）にて製造したN-[4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンゾイル]グリシン（291mg）と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド（173mg）を用いて、実施例9（9c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（240mg）を得た。このうち、76mgを使用して、実施例9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、69mgの標記化合物（白色粉状）を得た。

40

【0457】

mp : 84-86℃ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃）δppm :

8.76 (1H, brs), 7.79 (2H, d, J=9 Hz), 7.32 (1H, brt, J=6 Hz), 7.20 (2H, d, J=9 Hz), 6.78 (2H, d, J=9 Hz), 6.77 (1H, s), 6.68 (2H, d, J=9 Hz), 4.45 (1H, sept, J=6 Hz), 4.15 (2H, t, J=6 Hz), 3.74 (1H, brs), 3.54 (2H, brs), 3.24 (2H, q, J=4 Hz), 2.66-2.55

50

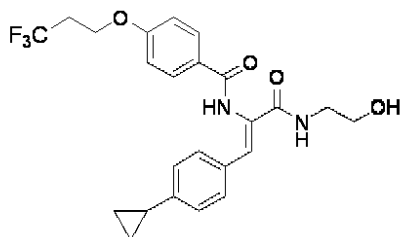
(2 H, m), 1.28 (6 H, d, J = 6 Hz)。

【0458】

(実施例55) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-279)

【0459】

【化73】



10

【0460】

実施例54(54a)にて製造したN-[4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンゾイル]グリシン(1.46g)と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド(768mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(1.72g)を得た。これを全量使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、1.22gの標記化合物(白色粉状)を得た。

20

【0461】

mp: 185-187°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.69(1H, br s), 7.96(2H, d, J=9Hz), 7.93(1H, br t, J=5Hz), 7.39(2H, d, J=8Hz), 7.15(1H, s), 7.06(2H, d, J=9Hz), 7.00(2H, d, J=8Hz), 4.61(1H, t, J=5Hz), 4.29(2H, t, J=6Hz), 3.43(2H, q, J=6Hz), 3.22(2H, q, J=6Hz), 2.88-2.77(2H, m), 1.90-1.83(1H, m), 0.95-0.91(2H, m), 0.67-0.64(2H, m)。

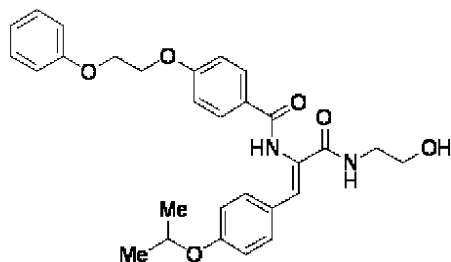
30

【0462】

(実施例56) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(2-フェノキシエトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-313)

【0463】

【化74】



40

【0464】

(56a) N-[4-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾイル]グリシン

実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル(249mg, 0.991mmol)と、2-フェノキシエタノール(163μL, 1.19mmol)を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に

50

反応を行い、241mgの標記化合物（白色粉状，収率：78%）を得た。

【0465】

(56b) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(2-フェノキシエトキシ)ベンズアミド

実施例56(56a)にて製造したN-[4-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾイル]グリシン(241mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(133μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(250mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、129mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

10

【0466】

MS(FAB) m/z: 505 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.66(1H, brs), 7.97(2H, d, J=9Hz), 7.88(1H, brt, J=6Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.29(2H, dd, J=9Hz, 7Hz), 7.16(1H, s), 7.09(2H, d, J=9Hz), 6.98(2H, d, J=9Hz), 6.94(1H, t, J=7Hz), 6.84(2H, d, J=7Hz), 4.64-4.58(2H, m), 4.42-4.40(2H, m), 4.35-4.32(2H, m), 3.43(2H, q, J=6Hz), 3.22(2H, q, J=6Hz), 1.23(6H, d, J=6Hz)。

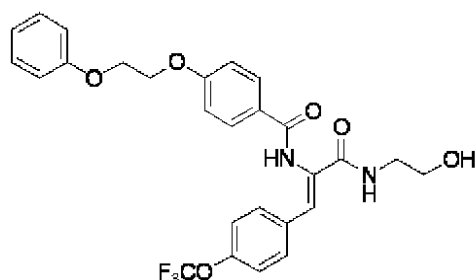
20

【0467】

(実施例57) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-(2-フェノキシエトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-317)

【0468】

【化75】



30

【0469】

実施例56(56a)にて製造したN-[4-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾイル]グリシン(157mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(69μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(176mg)を得た。このうち、175mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、58mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

40

【0470】

MS(ESI) m/z: 531 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.81(1H, brs), 8.08(1H, brt, J=6Hz), 7.97(2H, d, J=9Hz), 7.65(2H, d, J=9Hz), 7.34(2H, d, J=9Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.17(1H, s), 7.11(2H, d, J=8Hz), 7.00(2H, d, J=9Hz), 6.96(1H, t, J=7Hz), 4.64(1H, brt, J=5Hz), 4.43-4.41(2H, m), 4.35-4.33(2H, m), 3.45(2H, q, J=6Hz), 3.24(2H, q, J=6Hz)。

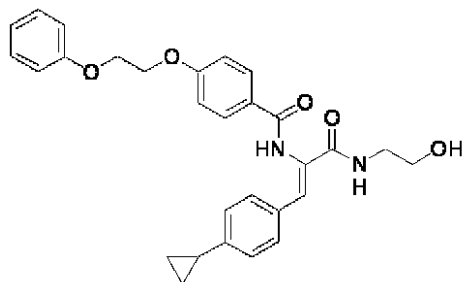
50

【0471】

(実施例58) N-(Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-(2-フェノキシエトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-316)

【0472】

【化76】



10

【0473】

実施例56(56a)にて製造したN-[4-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾイル]グリシン(157mg)と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド(71mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(166mg)を得た。このうち、165mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、62mgの標記化合物(淡黄色アモルファス)を得た。

20

【0474】

MS(ESI) m/z: 487 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.72(1H, brs), 8.00-7.94(3H, m), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, t, J=8Hz), 7.18(1H, s), 7.11(2H, d, J=8Hz), 7.05-6.95(5H, m), 4.63(1H, brt, J=5Hz), 4.43-4.40(2H, m), 4.36-4.33(2H, m), 3.44(2H, q, J=6Hz), 3.23(2H, q, J=6Hz), 1.91-1.84(1H, m), 0.96-0.91(2H, m), 0.68-0.64(2H, m)。

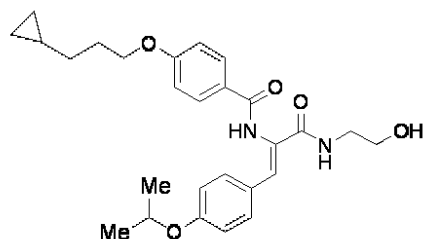
30

【0475】

(実施例59) 4-(3-シクロプロピルプロポキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(例示化合物番号1-323)

【0476】

【化77】



40

【0477】

(59a) N-[4-(3-シクロプロピルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(6.09g, 40.0mmol)と、3-シクロプロピルプロパン-1-オール(Heilv. Chim. Acta, (2003), 86, 865-893に記載の化合物, 4.41g, 44.0mmol)を用いて、実施例9(9a)及び(9b)に記載された方法と同様に反応を行い、5.74gの標記化合物(白色粉状, 収率: 51%)を得た。

50

【0478】

(59b) 4-(3-シクロプロピルプロポキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

実施例59(59a)にて製造したN-[4-(3-シクロプロピルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン(139mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(86mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(124mg)を得た。このうち、91mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、63mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0479】

mp: 64-66°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

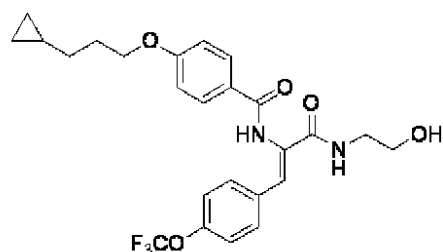
8.29(1H, brs), 7.81(2H, d, J=9Hz), 7.28(2H, d, J=9Hz), 7.07(1H, brt, J=6Hz), 6.95(1H, s), 6.86(2H, d, J=9Hz), 6.75(2H, d, J=9Hz), 4.50(1H, sept, J=6Hz), 4.01(2H, t, J=6Hz), 3.64(2H, t, J=5Hz), 3.36(2H, q, J=5Hz), 1.90(2H, quint, J=7Hz), 1.38(2H, q, J=7Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 0.75-0.67(1H, m), 0.47-0.43(2H, m), 0.07-0.04(2H, m)。

【0480】

(実施例60) 4-(3-シクロプロピルプロポキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド(例示化合物番号1-327)

【0481】

【化78】



【0482】

実施例59(59a)にて製造したN-[4-(3-シクロプロピルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン(277mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(150μL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(224mg)を得た。このうち、151mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、123mgの標記化合物(無色アモルファス)を得た。

【0483】

MS(FAB) m/z: 493 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.91(1H, brs), 7.78(2H, d, J=9Hz), 7.40(2H, d, J=9Hz), 7.16(2H, d, J=8Hz), 7.01(1H, s), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.78(1H, t, J=5Hz), 4.05(2H, t, J=6Hz), 3.78(2H, brq, J=4Hz), 3.49(2H, q, J=4Hz), 3.05(1H, brt, J=6Hz), 1.92(2H, quint, J=7Hz), 1.39(2H, q, J=7Hz), 0.74-0.67(1H, m), 0.47-

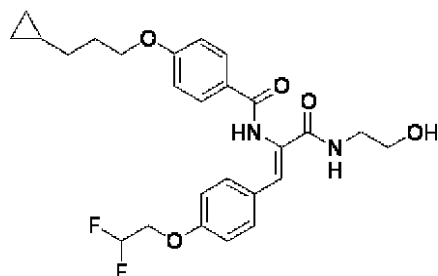
0.43 (2H, m), 0.07–0.04 (2H, m)。

【0484】

(実施例61) 4-(3-シクロプロピルプロポキシ)-N-((Z)-2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-330)

【0485】

【化79】



10

【0486】

実施例59(59a)にて製造したN-[4-(3-シクロプロピルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン(277mg)と、実施例4(4a)にて製造した4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド(196mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(244mg)を得た。このうち、150mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、84mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

20

【0487】

mp: 149–151°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.81–7.79 (3H, m), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.06 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 6.86 (2H, d, J=8Hz), 6.74 (1H, t, J=6Hz), 6.07 (1H, tt, J=5.5Hz, 4Hz), 4.16 (2H, td, J=1.3Hz, 4Hz), 4.05 (2H, t, J=7Hz), 3.77 (2H, t, J=5Hz), 3.50 (2H, q, J=5Hz), 1.92 (2H, quint, J=7Hz), 1.39 (2H, q, J=7Hz), 0.76–0.68 (1H, m), 0.47–0.44 (2H, m), 0.07–0.04 (2H, m)。

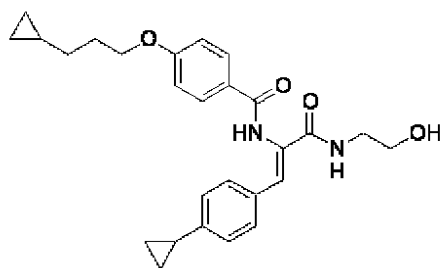
30

【0488】

(実施例62) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-(3-シクロプロピルプロポキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-326)

【0489】

【化80】



40

【0490】

実施例59(59a)にて製造したN-[4-(3-シクロプロピルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン(277mg)と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズア

50

ルデヒド (154 mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (260 mg) を得た。このうち、151 mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、148 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0491】

mp : 170 - 171 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.80 (2H, d, J=9 Hz), 7.67 (1H, br s), 7.29 (2H, d, J=8 Hz), 7.06 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 6.94 (2H, d, J=8 Hz), 6.61 (1H, br t, J=5 Hz), 4.06 (2H, t, J=7 Hz), 3.79 (2H, br s), 3.51 (2H, q, J=5 Hz), 3.09 (1H, br s), 1.96-1.84 (3H, m), 1.39 (2H, q, J=7 Hz), 1.02-0.97 (2H, m), 0.73-0.68 (3H, m), 0.47-0.43 (2H, m), 0.07-0.04 (2H, m)。

10

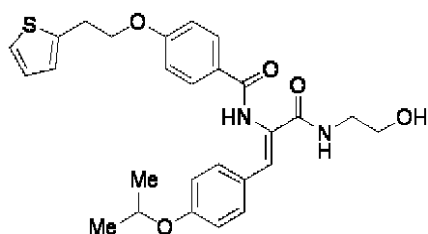
【0492】

(実施例 63) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル]-4-[2-(2-チエニルエトキシ)] ベンズアミド (例示化合物番号 1-283)

【0493】

【化 81】

20



【0494】

(63a) N-{4-[2-(2-チエニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン

4-ヒドロキシアニソ酸メチル (1.55 g, 10.2 mmol) と、2-(2-チエニル) エタノール (1.20 mL, 10.8 mmol) を用いて、実施例 9 (9a) 及び (9b) に記載された方法と同様に反応を行い、2.02 g の標記化合物 (白色粉状, 収率: 65%) を得た。

30

[ただし、この場合は、2 M 水酸化リチウム水溶液に代えて 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた]

(63b) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル]-4-[2-(2-チエニルエトキシ)] ベンズアミド

実施例 63 (63a) にて製造した N-{4-[2-(2-チエニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (251 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (139 μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (191 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、134 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

40

【0495】

MS (FAB) m/z : 495 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.65 (1H, br s), 7.96 (2H, d, J=9 Hz), 7.87 (1H, br t, J=6 Hz), 7.45 (2H, d, J=9 Hz), 7.35 (1H, dd, J=5 Hz, 2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9 Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 6.84 (2H, d, J=9 Hz), 4.63-4.57 (2

50

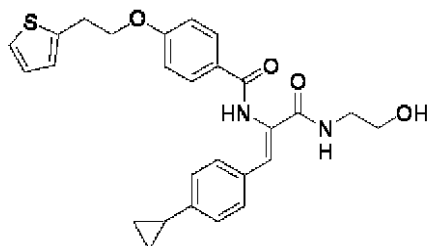
H, m), 4.27 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.28 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J=6$ Hz), 1.22 (6H, d, $J=6$ Hz)。

【0496】

(実施例64) N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-[[2-ヒドロキシエチル]アミノ]カルボニル}ベンジル)-4-[2-(2-チエニル)エトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-288)

【0497】

【化82】



10

【0498】

実施例63(63a)にて製造したN-{4-[2-(2-チエニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(279mg)と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド(171mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(268mg)を得た。これを全量使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、124mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

20

【0499】

MS (FAB) m/z : 477 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.71 (1H, s), 7.98-7.94 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 7.17 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.02 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.00-6.97 (2H, m), 4.63 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.29 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.29 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.22 (2H, q, $J=6$ Hz), 1.90-1.84 (1H, m), 0.95-0.91 (2H, m), 0.67-0.64 (2H, m)。

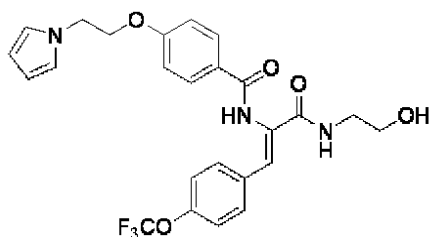
30

【0500】

(実施例65) N-{((Z)-1-[[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル]-4-[2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-295)}

【0501】

【化83】



40

【0502】

(65a) N-{4-[2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(913mg, 6.00mmol)と、2-(1H-ピ

50

ロール-1-イル) エタノール (692 μ L, 6.60 mmol) を用いて、実施例 23 (23a) に記載された方法と同様に反応を行い、対応する安息香酸誘導体 (1.23 g, 収率: 89%) を得た。このうち 578 mg (2.50 mmol) を使用して実施例 23 (23b) に記載された方法と同様に反応を行い、568 mg の標記化合物 (無色結晶, 収率: 79%) を得た。

【0503】

(65b) N- { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} - 4 - [2- (1H-ピロール-1-イル) エトキシ] ベンズアミド

実施例 65 (65a) にて製造した N- {4- [2- (1H-ピロール-1-イル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (120 mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (63 μ L) を用いて、実施例 23 (23c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (128 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 23 (23d) に記載された方法と同様に反応を行い、91 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0504】

MS (FAB) m/z : 504 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

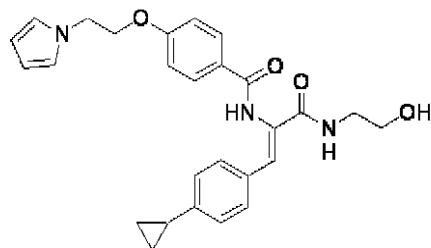
8.36 (1H, brs), 7.75 (2H, d, J=8 Hz), 7.35 (2H, d, J=9 Hz), 7.10 (2H, d, J=8 Hz), 7.01 (1H, t, J=6 Hz), 6.87 (1H, s), 6.82 (2H, d, J=9 Hz), 6.75 (2H, t, J=2 Hz), 6.18 (2H, t, J=2 Hz), 4.28 (2H, t, J=5 Hz), 4.20 (2H, t, J=5 Hz), 3.70 (2H, t, J=5 Hz), 3.39 (2H, q, J=5 Hz), 3.26 (1H, brs)。

【0505】

(実施例 66) N- ((Z) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2- (1H-ピロール-1-イル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-297)

【0506】

【化 84】



【0507】

実施例 65 (65a) にて製造した N- {4- [2- (1H-ピロール-1-イル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (173 mg) と、実施例 5 にて製造した 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (92 mg) を用いて、実施例 23 (23c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (178 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 23 (23d) に記載された方法と同様に反応を行い、118 mg の標記化合物 (淡黄色アモルファス) を得た。

【0508】

MS (FAB) m/z : 460 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.67 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, t, J=6 Hz), 7.38 (2H, d, J=9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.01 (

2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.99 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.82 (2 H, t, $J = 2 \text{ Hz}$), 5.98 (2 H, t, $J = 2 \text{ Hz}$), 4.61 (1 H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 4.32–4.26 (4 H, m), 3.42 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.21 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 1.89–1.83 (1 H, m), 0.95–0.90 (2 H, m), 0.67–0.63 (2 H, m)。

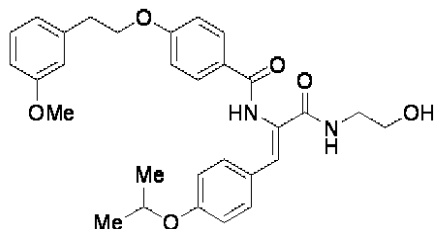
【0509】

(実施例67) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-146)

【0510】

10

【化85】



【0511】

(67a) N-{4-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン 20

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.26 g, 28.0 mmol)と、2-(3-メトキシフェニル)エタノール(4.32 mL, 31.0 mmol)を用いて、実施例9(9a)及び(9b)に記載された方法と同様に反応を行い、8.54 gの標記化合物(無色結晶, 収率: 92%)を得た。

【0512】

(67b) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド

実施例67(67a)にて製造したN-{4-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(264 mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(138 mg)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(236 mg)を得た。このうち、151 mgを使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、138 mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

30

【0513】

MS (FAB) m/z : 519 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.31 (1 H, br s), 7.70 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.17–7.12 (3 H, m), 7.05 (1 H, br t, $J = 6 \text{ Hz}$), 6.81 (1 H, s), 6.78–6.69 (5 H, m), 6.63 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 4.39 (1 H, sept, $J = 6 \text{ Hz}$), 4.08 (2 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.72 (3 H, s), 3.57 (1 H, br d, $J = 5 \text{ Hz}$), 3.53 (2 H, br d, $J = 4 \text{ Hz}$), 3.24 (2 H, q, $J = 4 \text{ Hz}$), 2.98 (2 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.21 (6 H, d, $J = 6 \text{ Hz}$)。

40

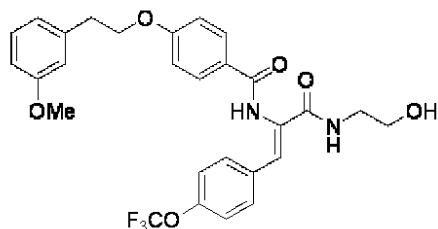
【0514】

(実施例68) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-149)

【0515】

50

【化 8 6】



【0 5 1 6】

実施例 67 (67a) にて製造した N- {4- [2- (3-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (329mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (200mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (416mg) を得た。このうち、121mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、96mg の標記化合物 (無色アモルファス) を得た。

10

【0 5 1 7】

MS (FAB) m/z : 545 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.80 (1H, brs), 8.08 (1H, t, J=6Hz), 7.97 (2H, d, J=9Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.18 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=9Hz), 6.93 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=9Hz), 6.81 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 4.65 (1H, t, J=6Hz), 4.29 (2H, t, J=7Hz), 3.75 (3H, s), 3.47 (2H, q, J=6Hz), 3.25 (2H, q, J=6Hz), 3.04 (2H, t, J=7Hz)。

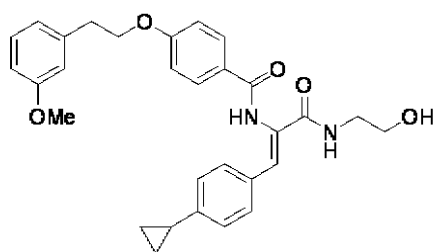
20

【0 5 1 8】

(実施例 69) N- ((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4- [2-(3-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-155)

【0 5 1 9】

【化 8 7】



【0 5 2 0】

実施例 67 (67a) にて製造した N- {4- [2- (3-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (231mg) と、実施例 5 にて製造した 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (108mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (249mg) を得た。このうち、101mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、97mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

40

【0 5 2 1】

MS (FAB) m/z : 501 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.69 (1H, brs), 7.96 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, t,

50

$J = 5 \text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.02 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 6.92–6.90 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 8 \text{ Hz}$, 2 Hz), 4.62 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 4.28 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.44 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.23 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.87 (1H, sept, $J = 5 \text{ Hz}$), 0.95–0.91 (2H, m), 0.67–0.64 (2H, m)。

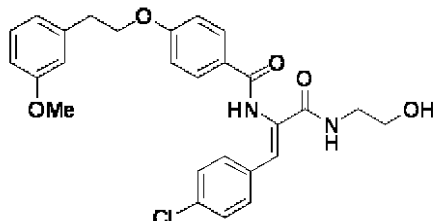
【0522】

(実施例70) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル] ビニル)-4-[2-(3-メトキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号1-161)

10

【0523】

【化88】



20

【0524】

実施例67 (67a) にて製造したN-{4-[2-(3-メトキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (329mg) と、4-クロロベンズアルデヒド (148mg) を用いて、実施例9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (396mg) を得た。このうち、108mg を使用して、実施例9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、90mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0525】

mp: 54–56 °C;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.76 (1H, brs), 8.06 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J = 8 \text{ Hz}$, 2 Hz), 4.64 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 4.28 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.45 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.24 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$)。

30

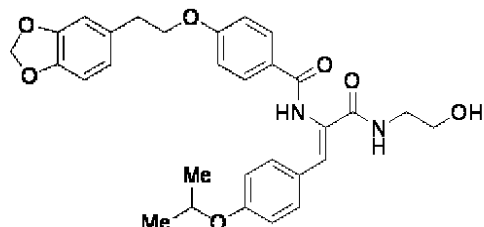
【0526】

(実施例71) 4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) エトキシ]-N-[(Z)-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル]-2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (例示化合物番号1-331)

40

【0527】

【化89】



【0528】

50

(71a) N- {4- [2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン

実施例1 (1a) にて製造したN- (4-ヒドロキシベンゾイル) グリシン tert-ブチルエステル (300mg, 1.19mmol) と、2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) エタノール (Tetrahedron, (2003), 59, 3369-3378 に記載の化合物, 239mg, 1.44mmol) を用いて、実施例1 (1b) に記載された方法と同様に反応を行い、356mg の標記化合物 (淡赤色粉状, 収率: 87%) を得た。

【0529】

(71b) 4- [2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) エトキシ] -N- [(Z)-1- {[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド

実施例71 (71a) にて製造したN- {4- [2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (179mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (95 μ L) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (212mg) を得た。これを全量使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、94mg の標記化合物 (淡黄色アモルファス) を得た。

【0530】

MS (FAB) m/z : 533 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

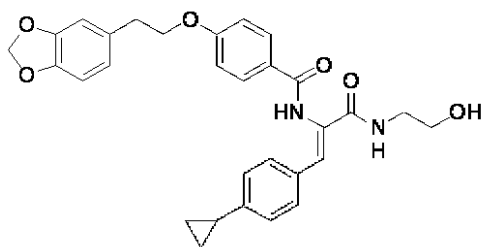
9.64 (1H, brs), 7.95 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, t, J=6Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 6.93 (1H, d, J=2Hz), 6.85 (1H, d, J=2Hz), 6.83 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 5.96 (2H, s), 4.63-4.57 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=7Hz), 3.42 (2H, t, J=6Hz), 3.21 (2H, q, J=6Hz), 2.98 (2H, t, J=7Hz), 1.23 (6H, d, J=6Hz)。

【0531】

(実施例72) 4- [2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) エトキシ] -N- [(Z)-2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- {[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル] ベンズアミド (例示化合物番号1-334)

【0532】

【化90】



【0533】

実施例71 (71a) にて製造したN- {4- [2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (180mg) と、実施例5 にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド (95mg) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (192mg) を得た。これを全量使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、123mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0534】

mp : 113-115 $^{\circ}$ C ;

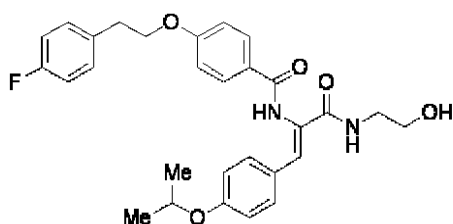
^1H -核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 9.69 (1H, brs), 7.95 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=1\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, 1 Hz), 5.98 (2H, s), 4.62 (1H, brt, $J=5\text{ Hz}$), 4.23 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.22 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.87 (1H, quint, $J=3\text{ Hz}$), 0.95-0.91 (2H, m), 0.67-0.64 (2H, m)。

【0535】

(実施例73) 4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (例示化合物番号1-214)

【0536】

【化91】



【0537】

(73a) N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン

実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル (249 mg, 0.991 mmol) と、2-(4-フルオロフェニル)エタノール (150 μL , 1.20 mmol) を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行い、241 mgの標記化合物 (収率: 91%) を得た。

【0538】

(73b) 4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

実施例73(73a)にて製造したN-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン (250 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (137 μL) を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾン (215 mg) を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、122 mgの標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0539】

MS (FAB) m/z: 507 [M+H] $^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 9.64 (1H, brs), 7.95 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.86 (1H, brt, $J=6\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.36 (2H, dd, $J=9\text{ Hz}$, 6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.12 (2H, t, $J=9\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.63-4.57 (2H, m), 4.26 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.21 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.05 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.22 (6H, d, $J=6\text{ Hz}$)。

【0540】

(実施例74) 4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-N-{(Z)-1-

10

20

30

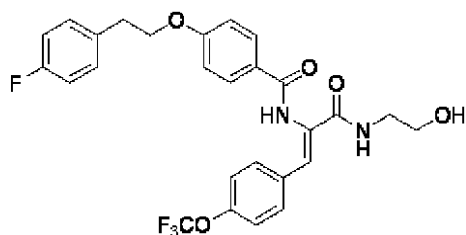
40

50

{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} - 2 - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド (例示化合物番号 1-217)

【0541】

【化92】



10

【0542】

実施例 73 (73a) にて製造した N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (317mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (200mg) を用いて、実施例 1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (360mg) を得た。このうち、109mg を使用して、実施例 1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、92mg の標記化合物 (無色アモルファス) を得た。

【0543】

MS (FAB) m/z : 533 [M+H]⁺ ;

20

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.79 (1H, brs), 8.07 (1H, t, J=5Hz), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 7.64 (2H, d, J=9Hz), 7.38 (2H, dd, J=8Hz, 6Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, s), 7.14 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 4.64 (1H, t, J=5Hz), 4.27 (2H, t, J=7Hz), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.24 (2H, q, J=6Hz), 3.06 (2H, t, J=7Hz)。

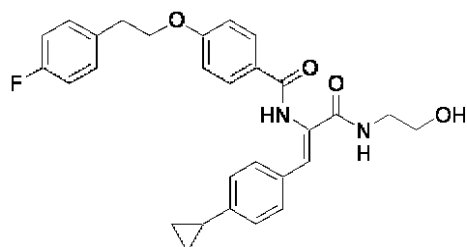
【0544】

(実施例 75) N- ((Z) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) - 4 - [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-223)

30

【0545】

【化93】



40

【0546】

実施例 73 (73a) にて製造した N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (254mg) と、実施例 5 にて製造した 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (130mg) を用いて、実施例 1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (226mg) を得た。これを全量使用して、実施例 1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、166mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0547】

MS (FAB) m/z : 489 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

50

9.67 (1H, s), 7.95–7.91 (3H, m), 7.40–7.34 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.13 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.61 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.26 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=7$ Hz), 1.90–1.83 (1H, m), 0.95–0.90 (2H, m), 0.67–0.63 (2H, m)。

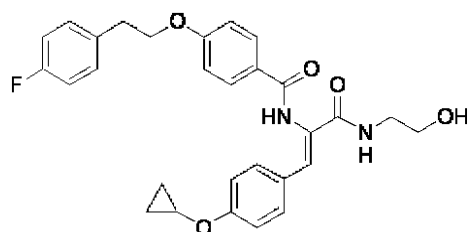
【0548】

(実施例76) N-((Z)-2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンズアミド (例示化合物番号1-215)

10

【0549】

【化94】



20

【0550】

実施例73(73a)にて製造したN-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンズイル}グリシン(203mg)と、実施例6(6c)にて製造した4-(シクロプロピルオキシ)ベンズアルデヒド(116mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(179mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、132mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0551】

MS (FAB) m/z : 505 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

30

9.65 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.89 (1H, brt, $J=6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J=9$ Hz, 6 Hz), 7.17 (1H, s), 7.12 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=9$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.26 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.81 (1H, sept, $J=3$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=7$ Hz), 0.78–0.73 (2H, m), 0.63–0.59 (2H, m)。

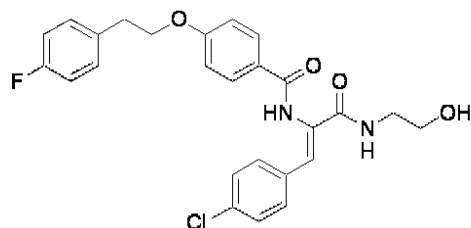
【0552】

(実施例77) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンズアミド (例示化合物番号1-229)

40

【0553】

【化 9 5】



【0554】

実施例 73 (73a) にて製造した N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (317mg) と、4-クロロベンズアルデヒド (148mg) を用いて、実施例 1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (342mg) を得た。このうち、110mg を使用して、実施例 1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、98mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0555】

mp : 60-63℃ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO-d₆) δppm :

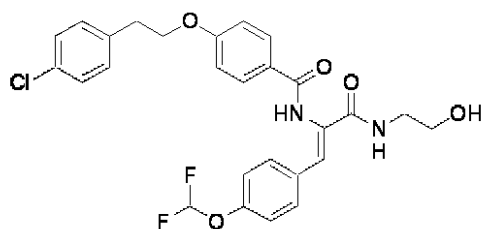
9.76 (1H, brs), 8.06 (1H, t, J=5Hz), 7.95 (2H, d, J=9Hz), 7.54 (2H, d, J=8Hz), 7.40-7.37 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 4.64 (1H, t, J=5Hz), 4.27 (2H, t, J=7Hz), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.24 (2H, q, J=6Hz), 3.06 (2H, t, J=7Hz)。

【0556】

(実施例 78) 4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] -N- ((Z)-2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) ベンズアミド (例示化合物番号 1-199)

【0557】

【化 9 6】



【0558】

(78a) N- {4- [2- (4-クロロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン N- (4-ヒドロキシベンゾイル) グリシンエチルエステル (J. Med. Chem., (1999), 42, 1041-1052 に記載の化合物、663mg, 2.97mmol) と、2- (4-クロロフェニル) エタノール (447μL, 3.30mmol) のトルエン (12mL) 溶液に (トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリル (1.31g, 4.89mmol) を加えた。100℃ にて 4 時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル, 4:1-3:1-酢酸エチル, V/V) で精製し粉状物質 (1.23g) を得た。これを全量エタノール (12mL) に溶解し、2M 水酸化リチウム水溶液 (3.00mL, 6.00mmol) を加えて 60℃ で 30 分攪拌した後、氷冷下 10% 塩酸 (2.1mL) を加えた。生じた沈殿をろ取り、水とジイソプロピルエーテルで順次洗浄した後に、減圧乾燥することで 861mg の標記化合物 (粉状, 収率: 87%) を得た。

【0559】

(78b) 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-((Z)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド

実施例78(78a)にて製造したN-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(267mg)と、4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(111μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(333mg)を得た。このうち118mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、91mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

10

【0560】

mp: 160-162°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.71(1H, brs), 8.00(1H, brt, J=6Hz), 7.92(2H, d, J=9Hz), 7.56(2H, d, J=9Hz), 7.35(4H, s), 7.23(1H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, s), 7.11(2H, d, J=9Hz), 7.02(2H, d, J=9Hz), 4.62(1H, t, J=5Hz), 4.26(2H, t, J=7Hz), 3.43(2H, q, J=6Hz), 3.22(2H, q, J=6Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz)。

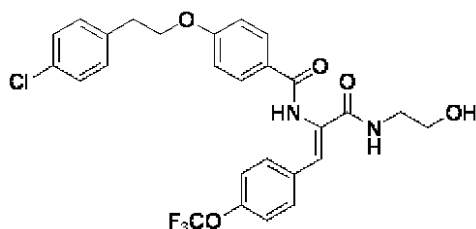
20

【0561】

(実施例79) 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド(例示化合物番号1-200)

【0562】

【化97】



30

【0563】

実施例78(78a)にて製造したN-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(234mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(110μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(208mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、160mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0564】

MS(FAB) m/z: 549 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.76(1H, s), 8.04(1H, brt, J=5Hz), 7.92(2H, d, J=9Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.35(4H, s), 7.31(2H, d, J=9Hz), 7.14(1H, s), 7.02(2H, d, J=9Hz), 4.62(1H, t, J=5Hz), 4.26(2H, t, J=7Hz), 3.43(2H, q, J=6Hz), 3.22(2H, q, J=6Hz), 3.06(2H, t, J=7Hz)。

40

【0565】

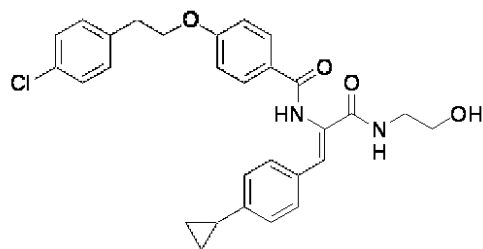
(実施例80) 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-((Z)-2-(

50

4-シクロプロピルフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-206)

【0566】

【化98】



10

【0567】

実施例78(78a)にて製造したN-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(238mg)と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド(124mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(215mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、173mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0568】

MS(FAB) m/z: 505 [M+H]⁺;

20

¹H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, DMSO-d₆) δppm:

9.69(1H, s), 7.97-7.93(3H, m), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.38(4H, s), 7.17(1H, s), 7.05(2H, d, J=9Hz), 7.01(2H, d, J=8Hz), 4.63(1H, t, J=5Hz), 4.28(2H, t, J=6Hz), 3.44(2H, q, J=6Hz), 3.23(2H, q, J=6Hz), 3.07(2H, t, J=6Hz), 1.89-1.84(1H, m), 0.95-0.91(2H, m), 0.67-0.64(2H, m)。

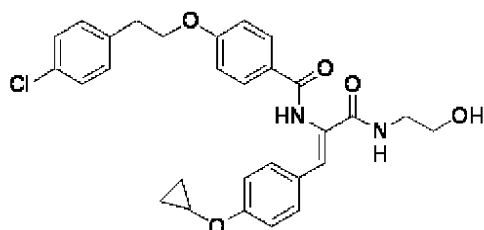
【0569】

(実施例81) 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-((Z)-2-[4-(シクロプロピルオキシ)フェニル]-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-198)

30

【0570】

【化99】



40

【0571】

実施例78(78a)にて製造したN-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(267mg)と、実施例6(6c)にて製造した4-(シクロプロピルオキシ)ベンズアルデヒド(136mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(341mg)を得た。このうち115mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、79mgの標記化合物(淡黄色粉状)を得た。

【0572】

mp: 66-69°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δppm:

50

9.65 (1H, br s), 7.95 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.89 (1H, br t, $J=6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.36 (4H, s), 7.17 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=9$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.26 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.81 (1H, sept, $J=3$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.06 (2H, t, $J=7$ Hz), 0.78–0.73 (2H, m), 0.63–0.59 (2H, m)。

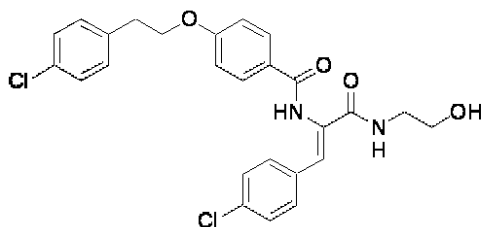
【0573】

(実施例82) 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-212)

10

【0574】

【化100】



20

【0575】

実施例78(78a)にて製造したN-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(267mg)と、4-クロロベンズアルデヒド(118mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(301mg)を得た。このうち110mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、50mgの標記化合物(無色結晶)を得た。

【0576】

mp: 137–139°C;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.72 (1H, br s), 8.04 (1H, br t, $J=6$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.35 (4H, s), 7.11 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.26 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.06 (2H, t, $J=7$ Hz)。

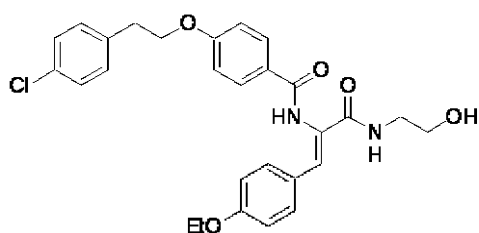
30

【0577】

(実施例83) 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-((Z)-2-(4-エトキシフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-196)

【0578】

【化101】



40

【0579】

実施例78(78a)にて製造したN-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]

50

〕ベンゾイル}グリシン(236mg)と、4-エトキシベンズアルデヒド(107μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(183mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、124mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0580】

MS(FAB)m/z: 509 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.64(1H, s), 7.94(2H, d, J=9Hz), 7.87(1H, br t, J=6Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.36(4H, s), 7.16(1H, s), 7.02(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 4.61(1H, t, J=6Hz), 4.27(2H, t, J=7Hz), 3.99(2H, q, J=7Hz), 3.42(2H, q, J=6Hz), 3.21(2H, q, J=6Hz), 3.06(2H, t, J=7Hz), 1.28(3H, t, J=7Hz)。

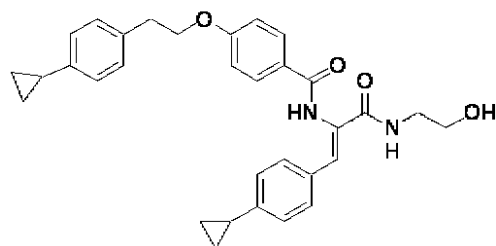
10

【0581】

(実施例84) 4-[2-(4-シクロプロピルフェニル)エトキシ]-N-((Z)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-240)

【0582】

【化102】



20

【0583】

(84a) 4-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]安息香酸メチル

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(1.09g, 7.14mmol)と2-(4-ブロモフェニル)エタノール(1.44g, 7.14mmol)とトリフェニルホスフィン(2.06g, 7.86mmol)をTHF(44mL)に溶解し、氷冷下攪拌しながらアジカルボン酸ジエチル(3.57mL, 40%トルエン溶液, 7.86mmol)を加えた。室温にて2日間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 19:1-9:1, V/V)にて精製し、1.75gの標記化合物(白色粉状, 収率:73%)を得た。

30

【0584】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.95(2H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=9Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 4.19(2H, t, J=7Hz), 3.87(3H, s), 3.06(2H, t, J=7Hz)。

40

【0585】

(84b) 4-[2-(4-シクロプロピルフェニル)エトキシ]安息香酸

Tetrahedron Lett., (2002), 43, 6987-6990に記載の方法に従ってシクロプロピル化反応を行った。ホウ酸シクロプロピル(298mg, 3.46mmol)をトルエン(10mL)-水(0.54mL)混合溶媒に溶解し、実施例84(84a)にて製造した4-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]安息香酸メチル(893mg, 2.66mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(15%トルエン溶液, 0.58mL, 0.266mmol)、リン酸カリウム(2.16g, 9.86mmol)、および酢酸パラジウム(45mg, 0.200mmol)を加え、100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルを加え水(2回)と飽和食塩水で順

50

次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル，9：1，V/V）にて精製し、対応するシクロプロピル体（544mg，1.84mmol）を得た。

【0586】

その全量をエタノール（4.59mL）に溶解し、2M水酸化リチウム水溶液（1.84mL，3.67mmol）を加えて60℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、水と1N塩酸（3.67mL，3.67mmol）を加え、生じた沈殿をろ取、減圧加熱乾燥することで448mgの標記化合物（収率：60%）を得た。

【0587】

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz，DMSO-d₆）δppm：
12.68（1H，brs），7.86（2H，d，J=9Hz），7.19（2H，d，J=8Hz），7.01（2H，d，J=7Hz），6.99（2H，d，J=8Hz），4.22（2H，t，J=7Hz），2.99（2H，t，J=7Hz），1.88（1H，quint，J=4Hz），0.93-0.89（2H，m），0.64-0.60（2H，m）。

10

【0588】

（84c）N-〔4-〔2-（4-シクロプロピルフェニル）エトキシ〕ベンゾイル〕グリシン

実施例84（84b）にて製造した4-〔2-（4-シクロプロピルフェニル）エトキシ〕安息香酸（444mg，1.57mmol）を用いて、実施例9（9b）に記載された方法と同様に反応を行い、492mgの標記化合物（白色粉状，収率：92%）を得た。

20

【0589】

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz，DMSO-d₆）δppm：
12.56（1H，brs），8.67（1H，brt，J=6Hz），7.82（2H，d，J=9Hz），7.20（2H，d，J=8Hz），7.01（2H，d，J=8Hz），7.00（2H，d，J=8Hz），4.21（2H，t，J=7Hz），3.88（2H，d，J=5Hz），2.99（2H，t，J=7Hz），1.88（1H，quint，J=5Hz），0.93-0.89（2H，m），0.65-0.61（2H，m）。

30

【0590】

（84d）4-〔2-（4-シクロプロピルフェニル）エトキシ〕-N-（（Z）-2-（4-シクロプロピルフェニル）-1-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕カルボニル〕ビニル）ベンズアミド

実施例84（84c）にて製造したN-〔4-〔2-（4-シクロプロピルフェニル）エトキシ〕ベンゾイル〕グリシン（150mg）と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド（68mg）を用いて、実施例9（9c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン（100mg）を得た。このうち97mgを使用して、実施例9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、77mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

40

【0591】

MS（FAB）m/z：511 [M+H]⁺；

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz，DMSO-d₆）δppm：
9.66（1H，brs），7.94-7.90（3H，m），7.39（2H，d，J=8Hz），7.19（2H，d，J=8Hz），7.14（1H，s），7.03-6.98（6H，m），4.61（1H，t，J=5Hz），4.23（2H，t，J=7Hz），3.42（2H，q，J=6Hz），3.21（2H，q，J=6Hz），3.00（2H，t，J=7Hz），1.91-1.83（2H，m），0.95-0.89（4H，m），0.67-0.61（4H，m）。

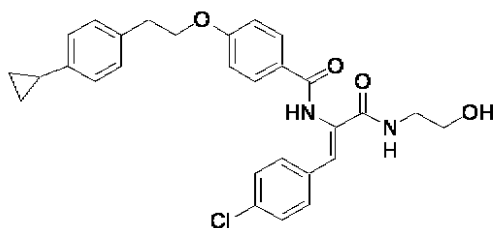
【0592】

50

(実施例 85) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}ビニル)-4-[2-(4-シクロプロピルフェニル)エトキシ]ベンズアミド (例示化合物番号 1-246)

【0593】

【化103】



10

【0594】

実施例 84 (84c) にて製造した N-{4-[2-(4-シクロプロピルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン (150 mg) と、4-クロロベンズアルデヒド (65 mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (112 mg) を得た。このうち 109 mg を使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、90 mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0595】

MS (FAB) m/z : 506 [M+H]⁺ ;

20

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.72 (1H, brs), 8.03 (1H, t, J=6 Hz), 7.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.50 (2H, d, J=9 Hz), 7.37 (2H, d, J=9 Hz), 7.18 (2H, d, J=8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=9 Hz), 7.00 (2H, d, J=8 Hz), 4.62 (1H, t, J=5 Hz), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 3.43 (2H, q, J=6 Hz), 3.22 (2H, q, J=6 Hz), 3.00 (2H, t, J=7 Hz), 1.91-1.84 (1H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.65-0.61 (2H, m)。

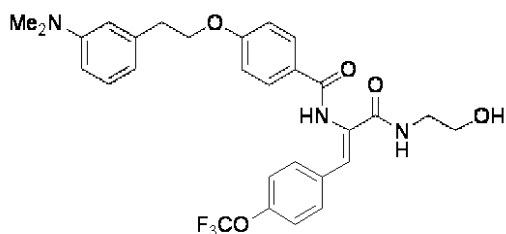
【0596】

(実施例 86) 4-{2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド (例示化合物番号 1-183)

30

【0597】

【化104】



40

【0598】

(86a) N-(4-{2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]エトキシ}ベンゾイル)グリシン

N-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシンエチルエステル (J. Med. Chem., (1999), 42, 1041-1052 に記載の化合物, 666 mg, 2.98 mmol) と、2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]エタノール (555 mg, 3.36 mmol) を用いて、実施例 78 (78a) に記載された方法と同様に反応を行い、783 mg (白色粉状, 収率: 77%) の標記化合物を得た。

【0599】

50

(86b) 4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} -N- { (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} ベンズアミド

実施例86 (86a) にて製造したN- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン (242mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (110μL) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (245mg) を得た。これを全量使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、192mgの標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0600】

MS (FAB) m/z : 558 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

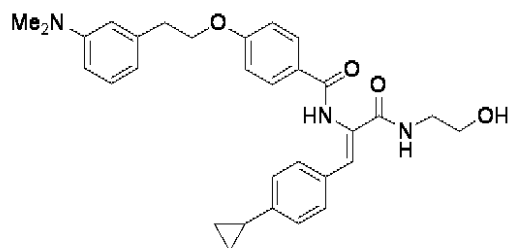
9.76 (1H, s), 8.05 (1H, brt, J=6Hz), 7.92 (2H, d, J=9Hz), 7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.31 (2H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, s), 7.09 (1H, t, J=8Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 6.68 (1H, brs), 6.60 (1H, d, J=7Hz), 6.57 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 4.62 (1H, t, J=5Hz), 4.25 (2H, t, J=7Hz), 3.44 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 2.98 (2H, t, J=7Hz), 2.88 (6H, s)。

【0601】

(実施例87) N- ((Z) -2- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンズアミド (例示化合物番号1-189)

【0602】

【化105】



【0603】

実施例86 (86a) にて製造したN- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン (242mg) と、実施例5にて製造した4-シクロプロピルベンズアルデヒド (126mg) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (222mg) を得た。これを全量使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、145mgの標記化合物 (淡黄色アモルファス) を得た。

【0604】

MS (FAB) m/z : 514 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.69 (1H, s), 7.97-7.93 (3H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, s), 7.12 (1H, t, J=8Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz), 6.70 (1H, brs), 6.63 (1H, d, J=7Hz), 6.60 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 4.62 (1H, t, J=5Hz), 4.27 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 2.89 (6H, s), 1.90-1.84 (1H, m), 0.95-0.91 (

10

20

30

40

50

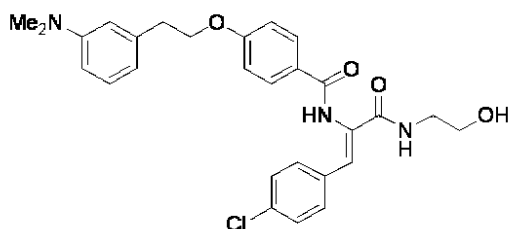
2 H, m), 0.67–0.64 (2 H, m)。

【0605】

(実施例88) N-((Z)-2-(4-クロロフェニル)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル)-4-{2-[3-(ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンズアミド (例示化合物番号1-195)

【0606】

【化106】



10

【0607】

実施例86 (86a) にて製造したN-(4-{2-[3-(ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン (241 mg) と、4-クロロベンズアルデヒド (108 mg) を用いて、実施例1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (227 mg) を得た。これを全量使用して、実施例1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、160 mgの標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

20

【0608】

MS (FAB) m/z: 508 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.72 (1H, s), 8.03 (1H, br t, J=6 Hz), 7.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.50 (2H, d, J=9 Hz), 7.37 (2H, d, J=9 Hz), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, t, J=7 Hz), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 6.67 (1H, br s), 6.60 (1H, d, J=7 Hz), 6.57 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz), 4.62 (1H, t, J=6 Hz), 4.25 (2H, t, J=7 Hz), 3.43 (2H, q, J=6 Hz), 3.22 (2H, q, J=6 Hz), 2.98 (2H, t, J=7 Hz), 2.87 (6H, s)。

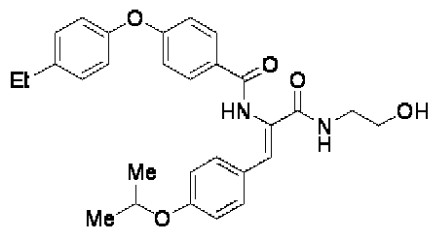
30

【0609】

(実施例89) 4-(4-エチルフェノキシ)-N-[(Z)-1-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (例示化合物番号1-335)

【0610】

【化107】



40

【0611】

(89a) N-[4-(4-エチルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン

4-(4-エチルフェノキシ) ベンズアルデヒド (J. Med. Chem., (1996), 39, 3984-3997に記載の化合物, 500 mg, 2.21 mmol) を使用して、酸化反応 (Tetrahedron, (1987), 43, 4767-4776に記載の方法) を行った。4-(4-エチルフェノキシ) ベンズアルデヒドのtert-ブタノール (3.6 mL)-水 (1.0 mL) 混合溶液に、2-メチル-2-ブテン (9

50

40 μ L, 8.84 mmol), リン酸二水素ナトリウム二水和物 (338 mg, 2.16 mmol), 亜塩素酸ナトリウム (80%, 875 mg, 7.74 mmol) を加え室温にて攪拌した。1 N 塩酸にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に溶媒を留去し、622 mg の4-(4-エチルフェノキシ)安息香酸 (白色粉状, 収率: 定量的) を得た。これを全量使用して、実施例9 (9b) と同様に反応を行い437 mg の標記化合物 (淡赤色粉状, 収率: 66%) を得た。

【0612】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.54 (1H, brs), 8.73 (1H, brt, $J=6\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 3.90 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$)。 10

【0613】

(89b) (4Z)-2-[4-(4-エチルフェノキシ)フェニル]-4-(4-イソプロポキシベンジリデン)-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン

実施例89 (89a) にて製造したN-[4-(4-エチルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン (200 mg, 0.668 mmol) と無水酢酸 (0.38 mL, 4.03 mmol) の混合物を80℃で20分攪拌し、反応混合物に酢酸エチルを加えて室温まで冷却した。溶媒を留去した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 3:1, V/V) にて精製し、2-[4-(4-エチルフェノキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン (120 mg, 0.427 mmol) を得た。これを全量ベンゼン (0.9 mL) に溶解し、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (71 mg, 0.432 mmol) とトリエチルアミン (24 μ L, 0.172 mmol) を加え、90℃にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。有機層を集め飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に濃縮し、181 mg の標記化合物 (褐色油状, 収率: 99%) を得た。 20

【0614】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.13 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.69-4.62 (1H, m), 2.67 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 1.38 (6H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$)。 30

【0615】

(89c) 4-(4-エチルフェノキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

実施例89 (89b) にて製造した (4Z)-2-[4-(4-エチルフェノキシ)フェニル]-4-(4-イソプロポキシベンジリデン)-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン (181 mg, 0.422 mmol) を使用して、実施例9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、115 mg の標記化合物 (淡黄色アモルファス, 収率: 56%) を得た。 40

【0616】

MS (FAB) m/z: 489 [M+H]⁺;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.73 (1H, brs), 8.00 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.89 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.64-4.58 (2H, m), 3 50

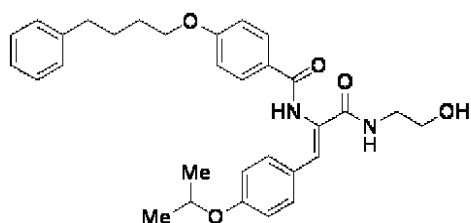
. 4 3 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3. 2 2 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 2. 6 2 (2 H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 2 3 (6 H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 1. 2 0 (3 H, t, $J = 8 \text{ Hz}$)。

【0617】

(実施例90) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-307)

【0618】

【化108】



10

【0619】

(90a) N-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]グリシン

実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル(249mg, 0.991mmol)と、4-フェニルブタン-1-オール(200μL, 1.30mmol)を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行い、203mgの標記化合物(白色粉状, 収率: 63%)を得た。

20

【0620】

(90b) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド

実施例90(90a)にて製造したN-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]グリシン(203mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(108μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(167mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、110mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

30

【0621】

MS (FAB) m/z: 517 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9. 63 (1 H, s), 7. 94 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7. 86 (1 H, brt, $J = 6 \text{ Hz}$), 7. 45 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7. 29-7. 25 (2 H, m), 7. 21-7. 14 (4 H, m), 7. 01 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6. 84 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 4. 63-4. 57 (2 H, m), 4. 07 (2 H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 3. 42 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 3. 21 (2 H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 2. 65 (2 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 77-1. 71 (4 H, m), 1. 22 (6 H, d, $J = 6 \text{ Hz}$)。

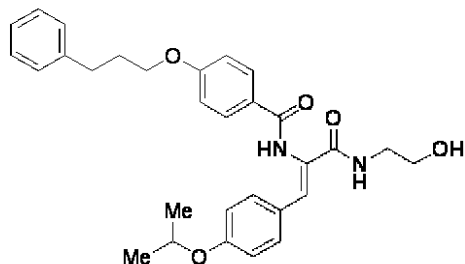
40

【0622】

(実施例91) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンズアミド(例示化合物番号1-301)

【0623】

【化 109】



【0624】

10

(91a) N-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシンメチルエステル

4-ベンジルオキシ安息香酸 (2.29 g, 10.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に氷冷下、塩化オキザリル (4.0 mL, 45.9 mmol) と DMF 数滴を加え、ジクロロメタン (2.5 mL) を追加した後、室温で 2.5 時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下グリシンメチルエステル塩酸塩 (1.39 g, 11.1 mmol) と N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (4.4 mL, 25.2 mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌後、水を加え反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を集め濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル, 3：4-0：1, V/V) にて精製し、N-[4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル]グリシンメチルエステルを得た。このうち 1.66 g をメタノール (8 mL) と THF (8 mL) の混合溶媒に溶解し、20% 水酸化パラジウム-炭素 (168 mg) を加え、室温で水素雰囲気下 4 時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトろ過後濃縮し、1.19 g の標記化合物 (白色粉状, 収率：85%) を得た。

20

【0625】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 10.0 (1H, s), 8.65 (1H, brt, $J=6\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 3.95 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 3.63 (3H, s)。

【0626】

30

(91b) N-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン

実施例 91 (91a) にて製造した N-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシンメチルエステル (0.34 g, 1.63 mmol) と 3-フェニルプロパン-1-オール (0.23 mL, 1.70 mmol) とトリフェニルホスフィン (457 mg, 1.74 mmol) を THF (6.5 mL) に溶解し、氷冷下攪拌しながらアゾジカルボン酸ジエチル (0.88 mL, 40% トルエン溶液, 1.76 mmol) を加えた。室温にて 3.5 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル, 5：1-3：1-2：1-1：1, V/V) で精製し 490 mg の油状物質を得た。

40

【0627】

その全量をエタノール (7.5 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.80 mL, 7.60 mmol) を加えて 90 °C で 2 時間攪拌した。氷冷後、濃塩酸を加え酸性とした後、濃縮してエタノールを留去した。生じた沈殿をろ取、水で洗浄後減圧加熱乾燥することで 318 mg の標記化合物 (収率：63%) を得た。

【0628】

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 12.6 (1H, brs), 8.67 (1H, brt, $J=6\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.30-7.17 (5H, m), 7.01 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.90 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 2.75

50

(2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.06–2.01 (2H, m)。

【0629】

(91c) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンズアミド

実施例91(91b)にて製造したN-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイル]グリシン(227mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(125 μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(244mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、130mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

10

【0630】

MS(FAB) m/z : 503 $[M+H]^+$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

9.64 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.86 (1H, brt, $J=5\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.29–7.17 (5H, m), 7.16 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.63–4.57 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.21 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.08–2.01 (2H, m), 1.23 (6H, d, $J=6\text{ Hz}$)。

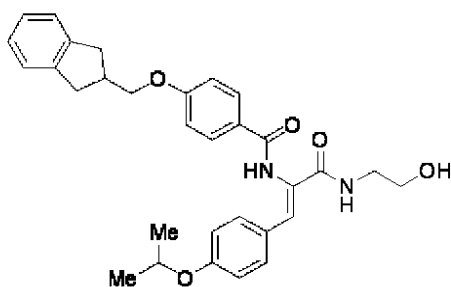
20

【0631】

(実施例92) 4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(例示化合物番号1-341)

【0632】

【化110】



30

【0633】

(92a) N-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)ベンゾイル]グリシン

実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル(250mg, 0.995mmol)と、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメタノール(J. Med. Chem., (1989), 32, 1326–1334に記載の化合物, 165mg, 1.11mmol)を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行い、263mgの標記化合物(無色結晶, 収率: 85%)を得た。

40

【0634】

(92b) 4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

実施例92(92a)にて製造したN-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)ベンゾイル]グリシン(258mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(138 μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を

50

行い、対応するオキサゾロン（279mg）を得た。これを全量使用して、実施例1（1d）に記載された方法と同様に反応を行い、130mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

【0635】

MS (FAB) m/z : 515 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.68 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=9Hz), 7.89 (1H, brt, J=5Hz), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.26-7.24 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.15-7.12 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=9Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 4.64-4.59 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=7Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 3.11 (2H, dd, J=16Hz, 8Hz), 2.94 (1H, sept, J=7Hz), 2.81 (2H, dd, J=16Hz, 7Hz), 1.23 (6H, d, J=6Hz)。

10

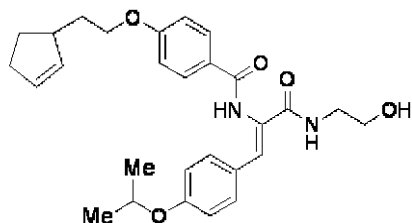
【0636】

(実施例93) 4-(2-シクロペンタ-2-エン-1-イルエトキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (例示化合物番号1-344)

【0637】

【化111】

20



【0638】

(93a) N-[4-(2-シクロペンタ-2-エン-1-イルエトキシ)ベンゾイル]グリシン

30

実施例1（1a）にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル (157mg, 0.625mmol) と、2-シクロペンタ-2-エン-1-イルエタノール (J. Org. Chem., (2000), 65, 4241-4250に記載の化合物, 85mg, 0.75mmol) を用いて、実施例1（1b）に記載された方法と同様に反応を行い、128mgの標記化合物（白色粉状, 収率: 72%）を得た。

【0639】

(93b) 4-(2-シクロペンタ-2-エン-1-イルエトキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

40

実施例93（93a）にて製造したN-[4-(2-シクロペンタ-2-エン-1-イルエトキシ)ベンゾイル]グリシン (128mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (76mg) を用いて、実施例1（1c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (90mg) を得た。このうち、75mgを使用して、実施例1（1d）に記載された方法と同様に反応を行い、77mgの標記化合物（白色粉状）を得た。

【0640】

mp : 67-70°C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.94 (1H, brs), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.32 (2H, d, J=9Hz), 7.04 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 6.83 (

50

1 H, t, $J=5$ Hz), 6.80 (2 H, d, $J=9$ Hz), 5.80–5.76 (1 H, m), 5.74–5.71 (1 H, m), 4.52 (1 H, sept, $J=6$ Hz), 4.05 (2 H, t, $J=6$ Hz), 3.73 (2 H, t, $J=5$ Hz), 3.45 (2 H, q, $J=5$ Hz), 3.33 (1 H, brs), 2.88 (1 H, brt, $J=6$ Hz), 2.43–2.26 (2 H, m), 2.17–2.07 (1 H, m), 1.92 (1 H, sept, $J=7$ Hz), 1.80 (1 H, sept, $J=7$ Hz), 1.54–1.45 (1 H, m), 1.32 (6 H, d, $J=6$ Hz)。

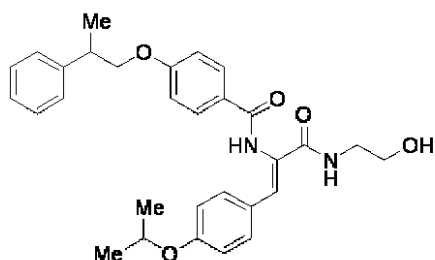
【0641】

(実施例94) N-[(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4-(2-フェニルプロポキシ) ベンズアミド (例示化合物番号1-347)

10

【0642】

【化112】



20

【0643】

(94a) N-[4-(2-フェニルプロポキシ) ベンゾイル] グリシン

実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル(247mg, 0.983mmol)と、2-フェニルプロパン-1-オール(185μL, 1.32mmol)を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行い、221mgの標記化合物(白色粉状, 収率: 72%)を得た。

【0644】

(94b) N-[(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4-(2-フェニルプロポキシ) ベンズアミド

30

実施例94(94a)にて製造したN-[4-(2-フェニルプロポキシ) ベンゾイル] グリシン(219mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(121μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(185mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、134mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0645】

MS (FAB) m/z: 503 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δppm:

9.63 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.85 (1 H, brt, $J=6$ Hz), 7.44 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.35–7.29 (4 H, m), 7.23–7.20 (1 H, m), 7.15 (1 H, s), 7.01 (2 H, d, $J=9$ Hz), 6.83 (2 H, d, $J=9$ Hz), 4.63–4.57 (2 H, m), 4.21–4.10 (2 H, m), 3.41 (2 H, q, $J=6$ Hz), 3.25–3.18 (3 H, m), 1.33 (3 H, d, $J=7$ Hz), 1.22 (6 H, d, $J=6$ Hz)。

40

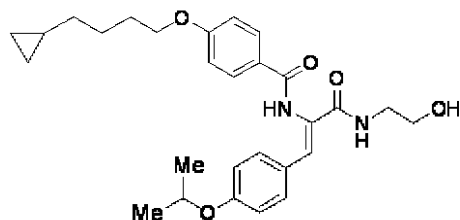
【0646】

(実施例95) 4-(4-シクロプロピルブトキシ) -N-[(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (例示化合物番号1-350)

【0647】

50

【化 1 1 3】



【0 6 4 8】

(95a) N-[4-(4-シクロプロピルブトキシ)ベンゾイル]グリシン

10

実施例 1 (1a) にて製造した N-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル (251 mg, 1.00 mmol) と、4-シクロプロピルブタン-1-オール (J. Med. Chem., (1998), 41, 1112-1123 に記載の化合物、137 mg, 1.20 mmol) を用いて、実施例 1 (1b) に記載された方法と同様に反応を行い、257 mg の標記化合物 (白色粉状, 収率: 88%) を得た。

【0 6 4 9】

(95b) 4-(4-シクロプロピルブトキシ)-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

実施例 95 (95a) にて製造した N-[4-(4-シクロプロピルブトキシ)ベンゾイル]グリシン (146 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (86 mg) を用いて、実施例 1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (94 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、55 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

20

【0 6 5 0】

mp: 53-55°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.14 (1H, brs), 7.81 (2H, d, J=9 Hz), 7.30 (2H, d, J=9 Hz), 6.99 (1H, s), 6.97 (1H, t, J=5 Hz), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 6.77 (2H, d, J=9 Hz), 4.51 (1H, sept, J=6 Hz), 3.98 (2H, t, J=6 Hz), 3.68 (2H, t, J=5 Hz), 3.40 (2H, q, J=5 Hz), 1.88-1.77 (2H, m), 1.62-1.51 (2H, m), 1.31 (6H, d, J=6 Hz), 1.32-1.26 (2H, m), 0.73-0.65 (1H, m), 0.45-0.41 (2H, m), 0.05-0.02 (2H, m)。

30

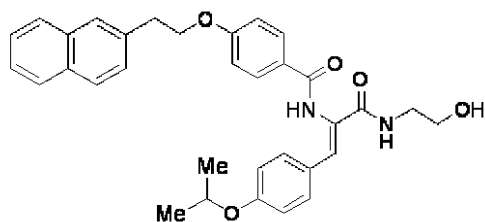
【0 6 5 1】

(実施例 96) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]ベンズアミド (例示化合物番号 1-353)

【0 6 5 2】

40

【化 1 1 4】



【0 6 5 3】

(96a) N-{4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン

50

実施例 1 (1 a) にて製造した N-(4-ヒドロキシベンゾイル) グリシン tert-ブチルエステル (251 mg, 1.00 mmol) と、2-(2-ナフチル) エタノール (207 mg, 1.20 mmol) を用いて、実施例 1 (1 b) に記載された方法と同様に反応を行い、314 mg の標記化合物 (白色粉状, 収率: 90%) を得た。

【0654】

(96b) N-[(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4-[2-(2-ナフチル) エトキシ] ベンズアミド

実施例 96 (96a) にて製造した N-{4-[2-(2-ナフチル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (140 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (69 mg) を用いて、実施例 1 (1 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (108 mg) を得た。このうち、81 mg を使用して、実施例 1 (1 d) に記載された方法と同様に反応を行い、57 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0655】

mp: 78-79 °C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

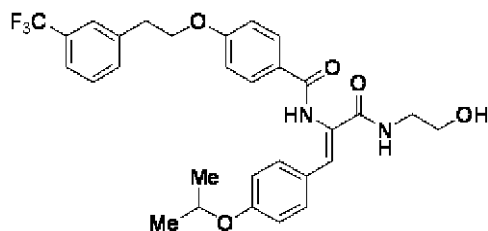
8.03 (1H, brs), 7.82-7.75 (5H, m), 7.69 (1H, s), 7.47-7.37 (3H, m), 7.27 (2H, d, J=9 Hz), 6.97 (1H, s), 6.88-6.86 (3H, m), 6.74 (2H, d, J=9 Hz), 4.47 (1H, sept, J=6 Hz), 4.26 (2H, t, J=6 Hz), 3.67 (2H, t, J=5 Hz), 3.39 (2H, q, J=5 Hz), 3.25 (2H, t, J=6 Hz), 1.28 (6H, d, J=6 Hz)。

【0656】

(実施例 97) N-[(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4-{2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} ベンズアミド (例示化合物番号 1-356)

【0657】

【化115】



【0658】

(97a) N-(4-{2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン

実施例 1 (1 a) にて製造した N-(4-ヒドロキシベンゾイル) グリシン tert-ブチルエステル (502 mg, 2.00 mmol) と、2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] エタノール (330 μL, 2.20 mmol) を用いて、実施例 1 (1 b) に記載された方法と同様に反応を行い、368 mg の標記化合物 (白色粉状, 収率: 80%) を得た。

【0659】

(97b) N-[(Z)-1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } -2-(4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4-{2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} ベンズアミド

実施例 97 (97a) にて製造した N-(4-{2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} ベンゾイル) グリシン (368 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (174 μL) を用いて、実施例 1 (1 c) に記載された方法と同様に反応を

行い、対応するオキサゾロン（338mg）を得た。これを全量使用して、実施例1（1d）に記載された方法と同様に反応を行い、311mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

【0660】

MS (FAB) m/z : 557 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.68 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=7Hz), 7.89 (1H, brt, J=5Hz), 7.74 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7Hz), 7.62-7.55 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 6.86 (2H, d, J=8Hz), 4.64-4.58 (2H, m), 4.34 (2H, d, J=6Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.24-3.17 (4H, m), 1.23 (6H, d, J=6Hz)。

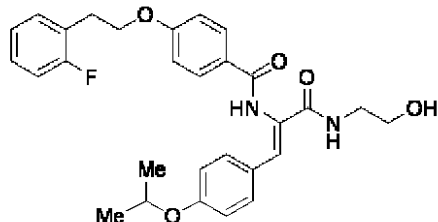
10

【0661】

(実施例98) 4-[2-(2-フルオロフェニル)エトキシ]-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (例示化合物番号1-359)

【0662】

【化116】



20

【0663】

(98a) N-{4-[2-(2-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン

実施例1（1a）にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル (231mg, 0.919mmol) と、2-(2-フルオロフェニル)エタノール (137μL, 1.02mmol) を用いて、実施例1（1b）に記載された方法と同様に反応を行い、214mgの標記化合物（白色粉状、収率：73%）を得た。

30

【0664】

(98b) 4-[2-(2-フルオロフェニル)エトキシ]-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

実施例98（98a）にて製造したN-{4-[2-(2-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン (214mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (118μL) を用いて、実施例1（1c）に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (232mg) を得た。これを全量使用して、実施例1（1d）に記載された方法と同様に反応を行い、168mgの標記化合物（白色アモルファス）を得た。

40

【0665】

MS (FAB) m/z : 507 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

9.68 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, brt, J=5Hz), 7.48-7.42 (3H, m), 7.34-7.29 (1H, m), 7.22-7.16 (3H, m), 7.05 (2H, d, J=8Hz), 6.86 (2H, d, J=8Hz), 4.64-4.59 (2H, m), 4.29 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, q, J=6Hz), 3.22 (2H, q, J=6Hz), 3.11

50

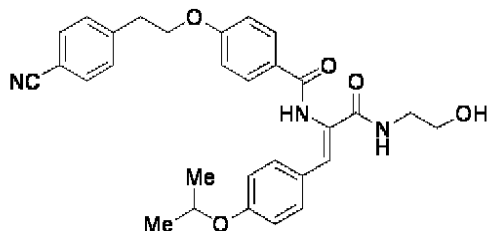
(2 H, t, J = 7 Hz), 1.23 (6 H, d, J = 6 Hz)。

【0666】

(実施例99) 4-[2-(4-シアノフェニル)エトキシ]-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(例示化合物番号1-362)

【0667】

【化117】



10

【0668】

(99a) N-{4-[2-(4-シアノフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン
実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル(582 mg, 3.83 mmol)と、4-(2-ヒドロキシエチル)ベンズニトリル(592 mg, 4.02 mmol)を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行い、226 mgの標記化合物(白色粉状, 収率: 46%)を得た。

20

【0669】

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
12.5 (1 H, s), 8.65 (1 H, t, J = 9 Hz), 7.80 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.77 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.53 (2 H, d, J = 9 Hz), 6.98 (2 H, d, J = 9 Hz), 4.29 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.87 (2 H, d, J = 6 Hz), 3.15 (2 H, t, J = 7 Hz)。

【0670】

(99b) 4-[2-(4-シアノフェニル)エトキシ]-N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]ベンズアミド

30

実施例99(99a)にて製造したN-{4-[2-(4-シアノフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(226 mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(121 μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾン(217 mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、128 mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0671】

MS (FAB) m/z: 514 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
9.65 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.87 (1 H, br t, J = 5 Hz), 7.78 (2 H, d, J = 8 Hz), 7.55 (2 H, d, J = 8 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1 H, s), 7.02 (2 H, d, J = 9 Hz), 6.83 (2 H, d, J = 9 Hz), 4.63-4.57 (2 H, m), 4.32 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.42 (2 H, q, J = 6 Hz), 3.21 (2 H, q, J = 6 Hz), 3.16 (2 H, t, J = 7 Hz), 1.22 (6 H, d, J = 6 Hz)。

40

【0672】

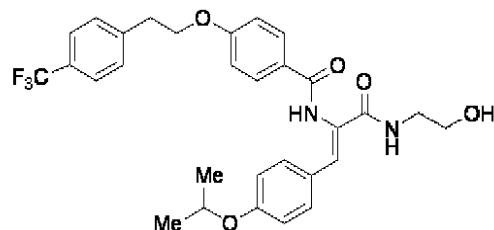
(実施例100) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-{2-[4-(トリフルオロ

50

メチル) フェニル] エトキシ} ベンズアミド (例示化合物番号 1-365)

【0673】

【化118】



10

【0674】

(100a) N-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}ベンゾイル)グリシン

実施例1(1a)にて製造したN-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシン tert-ブチルエステル(251mg, 1.00mmol)と、文献(J. Med. Chem., (2002), 45, 4321-4335)に記載の方法に従って製造した2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノール(209mg, 1.10mmol)を用いて、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行い、278mgの標記化合物(白色粉状, 収率: 定量的)を得た。

【0675】

20

(100b) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}ベンズアミド

実施例100(100a)にて製造したN-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}ベンゾイル)グリシン(278mg)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(130mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(180mg)を得た。これを全量使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、28mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0676】

30

MS (FAB) m/z: 557 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.79 (3H, brd, J=9Hz), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=9Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.72-6.68 (1H, m), 4.51 (1H, sept, J=6Hz), 4.23 (2H, t, J=7Hz), 3.74 (2H, brs), 3.46 (2H, q, J=5Hz), 3.17 (3H, brt, J=7Hz), 1.31 (6H, d, J=6Hz)。

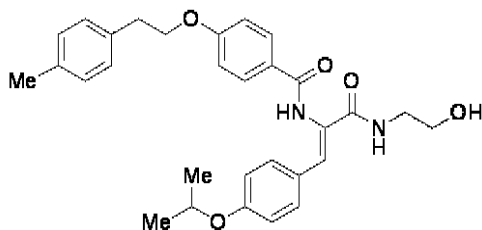
【0677】

(実施例101) N-[(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-[2-(4-メチルフェニル)エトキシ]ベンズアミド (例示化合物番号 1-368)

40

【0678】

【化 1 1 9】



【 0 6 7 9】

(101a) N- {4- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン 10

実施例 1 (1a) にて製造した N- (4-ヒドロキシベンゾイル) グリシン tert-ブチルエステル (275 mg, 1.09 mmol) と、2- (4-メチルフェニル) エタノール (159 μ L, 1.14 mmol) を用いて、実施例 1 (1b) に記載された方法と同様に反応を行い、306 mg の標記化合物 (無色結晶, 収率: 90%) を得た。

【 0 6 8 0】

(101b) N- [(Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- (4-イソプロポキシフェニル) ビニル] -4- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] ベンズアミド

実施例 101 (101a) にて製造した N- {4- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン (306 mg) と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (176 mg) を用いて、実施例 1 (1c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (335 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 1 (1d) に記載された方法と同様に反応を行い、300 mg の標記化合物 (淡黄色アモルファス) を得た。 20

【 0 6 8 1】

MS (FAB) m/z : 503 [M+H]⁺ ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

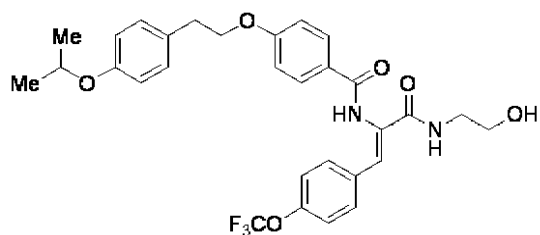
9.63 (1H, brs), 7.94 (2H, d, J=9 Hz), 7.86 (1H, brt, J=5 Hz), 7.44 (2H, d, J=9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=8 Hz), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 6.84 (2H, d, J=9 Hz), 4.63-4.57 (2H, m), 4.24 (2H, t, J=7 Hz), 3.42 (2H, q, J=6 Hz), 3.21 (2H, q, J=6 Hz), 3.01 (2H, t, J=7 Hz), 2.27 (3H, s), 1.22 (6H, d, J=6 Hz). 30

【 0 6 8 2】

(実施例 102) N- { (Z) -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- [2- (4-イソプロポキシフェニル) エトキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-373)

【 0 6 8 3】

【化 1 2 0】



【 0 6 8 4】

(102a) N- {4- [2- (4-イソプロポキシフェニル) エトキシ] ベンゾイル} グリシン 50

N-(4-ヒドロキシベンゾイル)グリシンエチルエステル(J. Med. Chem., (1999), 42, 1041-1052に記載の化合物、397mg, 2.20mmol)と、2-(4-イソプロポキシフェニル)エタノール(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1983), 619-624に記載の化合物、447mg, 2.00mmol)を用いて、実施例78(78a)に記載された方法と同様に反応を行い、636mgの標記化合物(白色粉状, 収率: 82%)を得た。

【0685】

(102b) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エトキシ]ベンズアミド

実施例102(102a)にて製造したN-{4-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エトキシ]ベンゾイル}グリシン(228mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(96μL)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(207mg)を得た。このうち204mgを使用して、実施例1(1d)に記載された方法と同様に反応を行い、171mgの標記化合物(白色アモルファス)を得た。

【0686】

MS(FAB) m/z: 573 [M+H]⁺;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

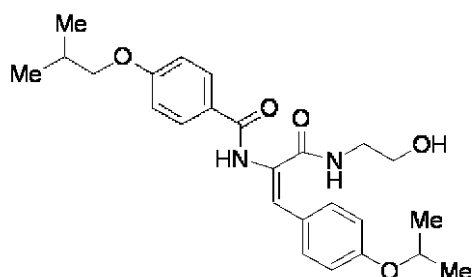
9.76(1H, brs), 8.05(1H, t, J=6Hz), 7.92(2H, d, J=9Hz), 7.62(2H, d, J=9Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.20(2H, d, J=9Hz), 7.14(1H, s), 7.02(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.62(1H, t, J=5Hz), 4.55(1H, sept, J=6Hz), 4.22(2H, t, J=7Hz), 3.44(2H, q, J=6Hz), 3.22(2H, q, J=6Hz), 2.98(2H, t, J=7Hz), 1.24(6H, d, J=6Hz)。

【0687】

(実施例103) N-[(E)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-イソブトキシベンズアミド

【0688】

【化121】



【0689】

(103a) 2-(4-イソブトキシフェニル)-4-(4-イソプロポキシベンジリデン)-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン

実施例30(30a)にて製造したN-(4-イソブトキシベンゾイル)グリシン(5.00g)と、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(3.59g)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(4.21g)を得た。このうち313mgを、33%臭化水素-酢酸溶液(5.0mL)に室温にて溶解し、0.5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥後、282mgの標記化合物(黄色粉状, 収率: 84%, 4E体/4Z体=4.6/1混合物)を得た。

【0690】

MS (FAB) m/z : 380 $[M+H]^+$;

4 E 体: ^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:
 8.18 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.66 (1H, quint, $J=6\text{ Hz}$), 3.80 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 2.12 (1H, sept, $J=6\text{ Hz}$), 1.38 (6H, d, $J=5\text{ Hz}$), 1.05 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$).

【0691】

(103b) N-[(E)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-(4-イソプロポキシフェニル)ビニル]-4-イソブトキシベンズアミド

10

実施例103 (103a) にて製造した2-(4-イソブトキシフェニル)-4-(4-イソプロポキシベンジリデン)-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン (151 mg, 0.398 mmol, 4 E 体/4 Z 体=4.6/1 混合物) のトルエン (2.0 mL) 溶液に2-アミノエタノール (50 μL , 0.828 mmol) を加え、50℃にて15分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を集め、これを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した後、溶媒を留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し37 mg の標記化合物 (白色固体, 収率: 21%) を得た。[また標記化合物に対応するZ体53 mg (白色固体, 収率: 30%) を得た。]

MS (FAB) m/z : 441 $[M+H]^+$;

20

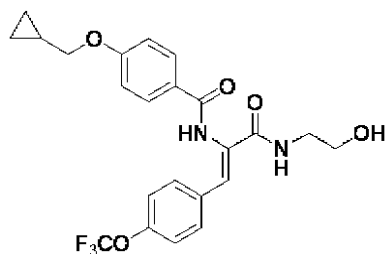
^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:
 8.50 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.17 (1H, brt, $J=6\text{ Hz}$), 4.56 (1H, sept, $J=6\text{ Hz}$), 3.77 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.36 (2H, q, $J=5\text{ Hz}$), 2.11 (1H, sept, $J=7\text{ Hz}$), 1.35 (6H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.04 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$).

(実施例104) 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}ベンズアミド (例示化合物番号1-440)

30

【0692】

【化122】



40

【0693】

実施例9 (9b) に記載された方法と同様の方法にて製造したN-[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゾイル]グリシン (499 mg) と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (300 μL) を用いて、実施例9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (668 mg) を得た。これを全量使用して、実施例9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、698 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0694】

mp: 144-145℃;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

50

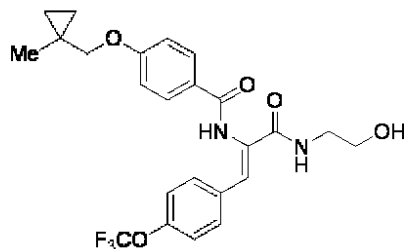
9.77 (1H, br s), 8.06 (1H, t, $J=6$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=6$ Hz), 3.90 (2H, d, $J=7$ Hz), 3.45 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.23 (2H, q, $J=6$ Hz), 1.28–1.21 (1H, m), 0.61–0.57 (2H, m), 0.36–0.32 (2H, m)。

(実施例105) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]ベンズアミド(例示化合物番号1-443)

【0695】

10

【化123】



【0696】

20

実施例9(9b)に記載された方法と同様の方法にて製造したN-{4-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]ベンゾイル}グリシン(363mg)と、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(207μL)を用いて、実施例9(9c)に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン(532mg)を得た。これを全量使用して、実施例9(9d)に記載された方法と同様に反応を行い、545mgの標記化合物(白色粉状)を得た。

【0697】

mp: 170–173°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.77 (1H, br s), 8.06 (1H, t, $J=6$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=6$ Hz), 3.84 (2H, s), 3.45 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.23 (2H, q, $J=6$ Hz), 1.19 (3H, s), 0.55–0.53 (2H, m), 0.42–0.40 (2H, m)。

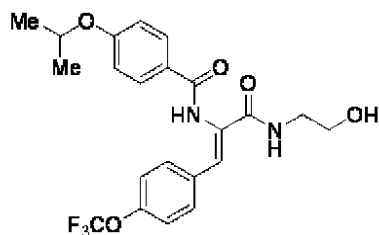
30

(実施例106) N-{(Z)-1-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ビニル}-4-イソプロポキシベンズアミド(例示化合物番号1-415)

【0698】

【化124】

40



【0699】

N-(4-イソプロポキシベンゾイル)グリシン(Tetrahedron Lett., (1995), 36, 6193–6196に記載の化合物、380mg)と、4-(ト

50

リフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (240 μ L) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (548 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、588 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0700】

mp : 142 – 146 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

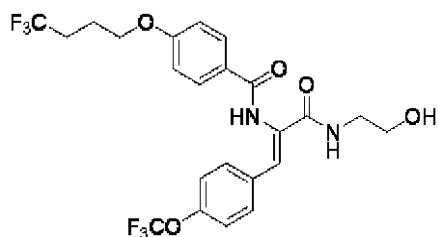
9.77 (1H, brs), 8.05 (1H, t, J=6 Hz), 7.93 (2H, d, J=9 Hz), 7.64 (2H, d, J=9 Hz), 7.34 (2H, d, J=9 Hz), 7.16 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=9 Hz), 4.74 (1H, sept, J=6 Hz), 4.63 (1H, t, J=6 Hz), 3.44 (2H, q, J=6 Hz), 3.23 (2H, q, J=6 Hz), 1.29 (6H, d, J=6 Hz)。

10

(実施例 107) N- { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } - 2 - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル } - 4 - (4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ) ベンズアミド (例示化合物番号 1-506)

【0701】

【化125】



20

【0702】

実施例 9 (9b) に記載された方法と同様の方法にて製造した N- [4- (4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ) ベンゾイル] グリシン (350 mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (172 μ L) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (337 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、297 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

30

【0703】

mp : 160 – 163 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

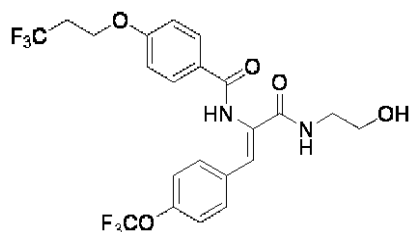
9.79 (1H, brs), 8.06 (1H, t, J=6 Hz), 7.95 (2H, d, J=9 Hz), 7.64 (2H, d, J=9 Hz), 7.33 (2H, d, J=9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9 Hz), 4.63 (1H, t, J=6 Hz), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (2H, q, J=6 Hz), 3.23 (2H, q, J=6 Hz), 2.56 – 2.38 (2H, m), 2.00 – 1.93 (2H, m)。

40

(実施例 108) N- { (Z) - 1 - { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } - 2 - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル } - 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド (例示化合物番号 1-277)

【0704】

【化 1 2 6】



【0 7 0 5】

実施例 9 (9 b) に記載された方法と同様の方法にて製造した N- [4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンゾイル] グリシン (291 mg) と、4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (150 μL) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (390 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、349 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

10

【0 7 0 6】

mp : 159-160 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

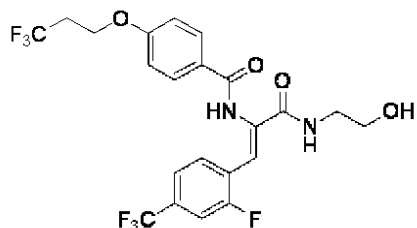
9.82 (1H, br s), 8.08 (1H, t, J=6 Hz), 7.97 (2H, d, J=9 Hz), 7.64 (2H, d, J=9 Hz), 7.34 (2H, d, J=9 Hz), 7.17 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=9 Hz), 4.64 (1H, t, J=6 Hz), 4.30 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (2H, q, J=6 Hz), 3.23 (2H, q, J=6 Hz), 2.87-2.78 (2H, m)。

20

(実施例 109) N- ((Z) -2- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} ビニル) -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

【0 7 0 7】

【化 1 2 7】



30

【0 7 0 8】

実施例 9 (9 b) に記載された方法と同様の方法にて製造した N- [4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンゾイル] グリシン (300 mg) と、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (150 μL) を用いて、実施例 9 (9 c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (265 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9 d) に記載された方法と同様に反応を行い、286 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

40

【0 7 0 9】

mp : 203-205 °C ;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

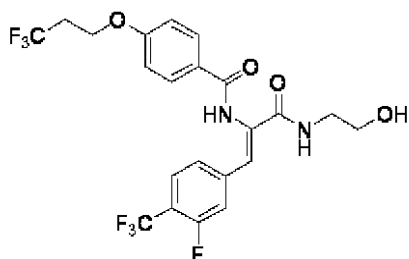
9.83 (1H, s), 8.26 (1H, t, J=5 Hz), 7.90 (2H, d, J=9 Hz), 7.71 (2H, d, J=9 Hz), 7.54 (1H, d, J=8 Hz), 7.07 (2H, d, J=9 Hz), 7.06 (1H, s), 4.65 (1H, t, J=5 Hz), 4.29 (2H, t, J=6 Hz), 3.46 (2H, q, J=6 Hz), 3.25 (2H, q, J=6 Hz), 2.88-2.77 (2H, m)。

50

(実施例 110) N-((Z)-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル] ビニル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

【0710】

【化128】



10

【0711】

実施例 9 (9b) に記載された方法と同様の方法にて製造した N-[4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ) ベンゾイル] グリシン (300mg) と、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (208mg) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (274mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、281mg の標記化合物 (淡黄色粉状) を得た。

20

【0712】

mp: 185-186°C;

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δppm:

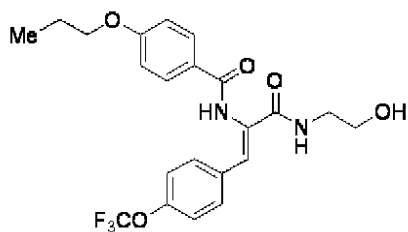
9.90 (1H, s), 8.23 (1H, t, J=6Hz), 7.95 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, t, J=8Hz), 7.59 (1H, d, J=13Hz), 7.52 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=9Hz), 4.65 (1H, t, J=6Hz), 4.30 (2H, t, J=6Hz), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.24 (2H, q, J=6Hz), 2.89-2.77 (2H, m)。

(実施例 111) N-{ (Z)-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル] -2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -ビニル} -4-プロポキシベンズアミド

30

【0713】

【化129】



40

【0714】

N-(4-プロポキシベンゾイル) グリシン (Chem. Abstr., (1974), 80, 60167w に記載の化合物、403mg) と、4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (255μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (461mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、353mg の標記化合物 (白色アモルファス) を得た。

【0715】

mp: 185-186°C;

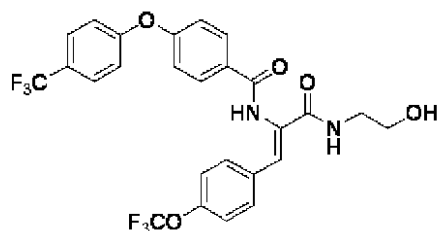
50

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 9.79 (1H, s), 8.07 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.44 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 1.80–1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$).

(実施例 112) N-{(Z)-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル}-4-[4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンズアミド (例示化合物番号 1-519)

【0716】

【化130】



【0717】

実施例 9 (9b) に記載された方法と同様の方法にて製造した N-[[4-[4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンゾイル] グリシン (382 mg) と、4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (169 μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行い、対応するオキサゾロン (256 mg) を得た。これを全量使用して、実施例 9 (9d) に記載された方法と同様に反応を行い、256 mg の標記化合物 (白色粉状) を得た。

【0718】

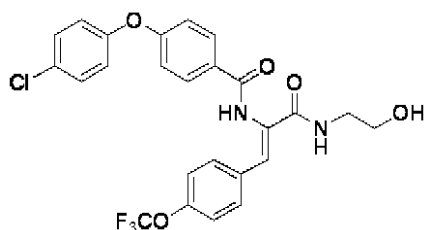
mp : 84–86 $^{\circ}\text{C}$;

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 9.96 (1H, br s), 8.12 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.26–7.19 (5H, m), 4.64 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.24 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$).

(実施例 113) 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(Z)-1-[[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル] ベンズアミド

【0719】

【化131】



【0720】

実施例 9 (9b) に記載された方法と同様の方法にて製造した N-[[4-(4-クロロフェノキシ) ベンゾイル] グリシン (333 mg) と、4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (163 μL) を用いて、実施例 9 (9c) に記載された方法と同様に反応を行

10

20

30

40

50

い、対応するオキサゾロン（270mg）を得た。これを全量使用して、実施例9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、248mgの標記化合物（白色粉状）を得た。

【0721】

mp: 77–82℃;

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆）δppm:

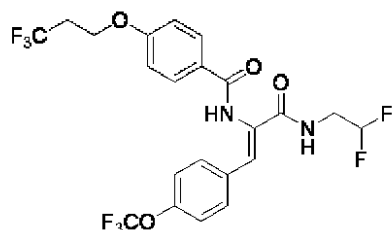
9.91 (1H, brs), 8.09 (1H, t, J=6Hz), 8.02 (2H, d, J=9Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.35 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.11 (2H, d, J=9Hz), 4.63 (1H, t, J=6Hz), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.23 (2H, q, J=6Hz)。

10

（実施例114）N- { (Z)-1- { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] カルボニル} -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ビニル} -4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ベンズアミド

【0722】

【化132】



20

【0723】

実施例108の製造過程で得られたオキサゾロン（223mg）と、2, 2-ジフルオロエチルアミン（49mg）を用いて、実施例9（9d）に記載された方法と同様に反応を行い、180mgの標記化合物（白色粉状）を得た。

【0724】

mp: 142–143℃;

¹H-核磁気共鳴スペクトル（500MHz, DMSO-d₆）δppm:

9.89 (1H, s), 8.53 (1H, t, J=6Hz), 7.98 (2H, d, J=9Hz), 7.67 (2H, d, J=9Hz), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=9Hz), 6.03 (1H, tt, J=5.6Hz, 4Hz), 4.30 (2H, t, J=6Hz), 3.59–3.51 (2H, m), 2.87–2.78 (2H, m)。

30

【0725】

上記実施例1乃至実施例114の他にも同様にして、表4の化合物を合成した。表4中、例示化合物番号は前記表1、2及び3に記載の例示化合物番号である。

【0726】

【表 4】
(表4)

例示化合物番号	状態	融点(°C)	FABMS([M+H] ⁺)
1-6	無色結晶	142-143	
1-20	無色結晶	76-80	
1-21	無色結晶	85-89	
1-22	無色結晶	198-200	
1-23	無色結晶	183-185	
1-24	無色結晶	125-128	
1-25	無色結晶	177-179	
1-26	白色アモルファス		465

1-27	白色アモルファス	439	
1-28	白色アモルファス	477	
1-29	淡黄色結晶	107-110	
1-30	無色結晶	194-197	
1-31	無色結晶	154-156	
1-31(塩酸塩)	黄色結晶	162-165	10
1-32	無色結晶	138-140	
1-33	無色結晶	191-193	
1-34	淡黄色結晶	106-109	
1-35	淡黄色結晶	93-96	
1-36	淡黄色結晶	110-113	
1-37	淡黄色アモルファス	476	20
1-38	無色結晶	194-196	
1-39	無色結晶	208(dec.)	
1-40	無色結晶	74-77	
1-41	淡黄色アモルファス	70-80	
1-42	淡黄色アモルファス	453	
1-43	無色結晶	143-145	30
1-44	無色結晶	135-137	
1-45	淡黄色アモルファス	495	
1-46	無色結晶	103-107	
1-47	無色結晶	133-134	
1-48	白色アモルファス	455	
1-49	無色結晶	121-123	40
1-50	無色結晶	129-130	
1-51	淡黄色アモルファス	467	
1-52	淡黄色アモルファス	477	
1-53	白色アモルファス	495	

1-54	無色結晶	166-168		
1-55	黄色アモルファス	66-78	489	
1-71	無色結晶	164-166		
1-73	淡黄色アモルファス		471	
1-110	無色結晶	156-158		
1-126	無色結晶	123-125		10
1-147	白色アモルファス		517	
1-164	白色アモルファス		530	
1-168	無色結晶	190-192		
1-175	白色アモルファス		520	
1-249	無色結晶	73-76		
1-250	無色結晶	168-170		20
1-254	無色結晶	169-171		
1-257	無色結晶	195-197		
1-259	無色結晶	180-183		
1-262	白色アモルファス		465	
1-263	無色アモルファス		475	
1-272	無色結晶	142-144		30
1-273	白色アモルファス		443	
1-275	無色結晶	138-140		
1-281	無色結晶	170-172		
1-284	無色結晶	59-62		
1-290	無色結晶	144-146		
1-293	白色アモルファス		476	40
1-315	白色アモルファス		503	
1-319	白色アモルファス		513	
1-320	無色結晶	103-105		
1-321	無色結晶	138-140		

1-322	無色結晶	158-159	
1-341	白色アモルファス		501
1-372	白色アモルファス		529
1-374	無色結晶	141-144	
1-377	淡黄色結晶	112-114	
1-380	無色結晶	120-122	10
1-383	白色アモルファス		412
1-386	無色結晶	82-85	
1-389	淡黄色結晶	97-100	
1-392	無色結晶	141-143	
1-395	無色結晶	205-207	
1-398	無色結晶	79-81	20
1-401	白色アモルファス		425
1-404	白色アモルファス		435
1-407	白色アモルファス		451
1-410	淡黄色結晶	81-84	
1-413	淡黄色結晶	92-95	
1-416	白色アモルファス		441
1-419	淡黄色結晶	75-78	30
1-422	白色アモルファス		481
1-425	無色結晶	176-178	
1-428	無色結晶	94-97	
1-431	白色アモルファス		467
1-432	白色アモルファス		465
1-434	無色結晶	156-158	40
1-435	無色結晶	89-92	
1-438	白色アモルファス		439
1-441	無色結晶	90-92	

1-444	無色結晶	165-167	
1-447	無色結晶	79-81	
1-450	無色結晶	94-96	
1-451	白色アモルファス		465
1-453	無色結晶	191-193	
1-454	無色結晶	178-180	10
1-457	白色アモルファス		495
1-460	白色アモルファス		533
1-463	白色アモルファス		495
1-466	淡黄色アモルファス		481
1-467	白色アモルファス		479
1-468	無色結晶	144-145	20
1-469	無色結晶	165-167	
1-470	無色結晶	155-156	
1-471	無色結晶	179-181	
1-472	無色結晶	151-153	
1-473	無色結晶	60-62	
1-476	無色結晶	137-139	30
1-477	無色結晶	70-73	
1-480	無色結晶	72-74	
1-483	無色結晶	89-92	
1-486	白色アモルファス		453
1-489	白色アモルファス		467
1-492	白色アモルファス		431
1-495	無色結晶	84-86	40
1-498	白色アモルファス		445
1-501	無色結晶	86-88	
1-504	無色結晶	70-73	

1-507	無色結晶	71-74	
1-510	白色アモルファス		399
1-513	白色アモルファス		461
1-515	白色アモルファス		469
1-517	淡黄色アモルファス		529
1-520	無色結晶	193-195	10
1-523	黄色アモルファス		501
1-526	淡黄色アモルファス		499
1-529	白色アモルファス		531
1-532	無色結晶	87-88	
1-535	淡黄色結晶	90-92	
1-538	白色アモルファス		532
1-541	無色結晶	81-83	20
1-544	淡黄色アモルファス		549(ESI ⁺)
1-545	白色アモルファス		547
1-546	白色アモルファス		575
1-547	淡黄色アモルファス		557(ESI ⁺)
1-550	無色結晶	65-68	30
1-553	白色アモルファス		547
1-556	無色結晶	81-83	
1-559	白色アモルファス		571
1-562	白色アモルファス		563
1-565	白色アモルファス		504
1-565(塩酸塩)	無色結晶	96-98	40
1-568(塩酸塩)	無色結晶	77-80	
1-571	淡黄色結晶	64-68	
1-574	淡黄色結晶	61-65	
1-577	淡茶色アモルファス		510

1-580	無色結晶	61-64		
1-583	淡黄色アモルファス		546	
1-586	無色結晶	146-148		
1-589	白色アモルファス		483	
1-592	白色アモルファス	165-167	465	
1-593	白色アモルファス		471	10
1-596	白色アモルファス		497	
1-599	無色結晶	177-179		
1-600	無色結晶	147		
1-603	白色アモルファス		519	
1-606	淡黄色アモルファス		533	
1-609	白色アモルファス		467	20
1-612	淡黄色結晶	107-109		
1-618	無色結晶	137-138		
1-623	黄色アモルファス		571	
1-624	白色アモルファス		531	
1-625	白色アモルファス		537	
1-626	黄色アモルファス		559	30
1-627	白色アモルファス		525	
1-629	茶色結晶	89-93		
1-630	桃色アモルファス		584	
1-631	無色結晶	159-160		
1-632	白色アモルファス		535	
2-1	無色結晶	129-131		40
2-2	白色アモルファス		483	
2-3	無色結晶	89-91	413	
2-4	無色アモルファス		441	
2-5	無色結晶	64-66		

2-6	無色結晶	150-152		
2-7	淡黄色結晶	147-149		
2-8	淡黄色アモルファス		467	
2-9	無色結晶	86-89		
2-10	無色結晶	68-70		
2-11	無色結晶	113-115		10
2-12	白色アモルファス	64-70	595	
2-13	無色結晶	155-158		
2-14	淡黄色結晶	133-135		
2-15	無色結晶	107-110		
2-16	無色結晶	184-187		
2-17	無色結晶	123-126		20
2-18	淡黄色結晶	82-84		
2-19	淡黄色結晶	74-76		
2-20	無色結晶	80-83		
2-21	白色アモルファス	51-54	459	
3-1	無色結晶	156-158		
3-1(R体)	無色結晶	75-78		30
3-1(S体)	無色結晶	75-77		
3-2	無色結晶	76-78		
3-3	無色結晶	144-146		
3-4	無色結晶	182-184		
3-5	無色結晶	88-90		
3-6(R体)	無色結晶	82-85		40
3-6(S体)	無色結晶	82-84		
3-7	無色結晶	85-87		
3-8	淡黄色アモルファス	70-75	455	
3-9	無色結晶	135-137		

3-10	無色結晶	156-159	
3-11	淡黄色結晶	151-153	
3-12	無色結晶	123-125	
3-13	白色アモルファス		481
3-14	無色結晶	156-158	
3-15	黄色結晶	147-149	10
3-16	無色結晶	103-105	
3-17	淡黄色結晶	101-103	
3-18	無色結晶	112-115	
3-19	無色結晶	186-190	
3-20	白色アモルファス		477
3-21	無色結晶		488
3-22	茶色結晶	229-232	20
3-23	無色結晶	96-99	
3-24	無色結晶	74-76	
3-25	無色結晶	60-62	
3-26	無色結晶	179-180	
3-27	無色結晶	93-95	30
3-28	淡黄色結晶	195-197	
3-29	無色結晶	176-177	
3-30	無色結晶	83-85	
3-31	無色結晶	240-241	
3-32	黄色結晶	208-211	
3-33	無色結晶	98-101	40
3-34	淡黄色結晶	107-109	
3-35	白色アモルファス	87-91	540
3-36	無色結晶	134-136	
3-37	淡黄色結晶	153-155	

3-38	無色結晶	101-103	
3-39	淡黄色アモルファス	86-101	467
3-40	白色アモルファス	108-110	566
3-41	無色結晶	224-226	
3-42	無色アモルファス		426
3-43	白色アモルファス		442
3-44	白色アモルファス		441
3-45	白色アモルファス		457

10

なお表4中、dec. は分解温度を示す。

【0727】

(試験例1) 血液中カルシウム濃度低下作用の評価

生体における血液中のカルシウム濃度は、腸管からの吸収と尿中への排泄および骨組織における溶出(骨吸収)と吸着(骨形成)によって厳密に制御され一定に保たれている。骨吸収と骨形成の盛んな幼若ラットにおいて骨吸収を強力に抑制すると、有意な血液中カルシウム濃度の低下が認められる。本発明の化合物を投与した幼若ラットの血液中カルシウム濃度の低下を指標に、骨吸収の抑制作用を評価した。

20

【0728】

試験には12～24時間絶食した4週齢雄性Wistarラットを用いた。各被験化合物を0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁し、その懸濁液をラットに5ml/kg経口投与した。正常対照群には0.5%MCのみを同様に投与した。各被験化合物及び0.5%MCのみの投与から6時間後に、エーテル麻酔下でラット頸静脈から採血した。血液はただちに室温にて遠心して(10000回転、5分間)、血清を分離した。血清中カルシウム濃度を自動分析装置(日本電子株式会社、JCA-BM2250)にて測定した。試験群毎にラットを5匹用いた。

30

【0729】

試験結果を、下記表5に示した。正常対照群との比較試験を行い、次式により血清中カルシウム濃度低下率(%)を算出し、評価を行った。

【0730】

血清中カルシウム濃度低下率(%) = ([正常対照群の血清中カルシウム濃度] - [被験化合物投与群の血清中カルシウム濃度] / [正常対照群の血清中カルシウム濃度]) × 100

【表 5】

(表5)

被験化合物	投与量	血清中カルシウム濃度低下率
	(mg/kg)	(%)
実施例5	10	27.6
実施例9	20	29.3
実施例11	20	30.6
実施例14	10	33.2
実施例16	10	27.2

10

通常血液中カルシウム濃度は厳密に一定に保たれているにもかかわらず、本化合物の投与により血液中カルシウム濃度の低下が見られた。この結果より、本発明の化合物の有する血液中カルシウム濃度低下作用が強力であると考えられる。

【0731】

(試験例2) 骨密度減少の抑制作用および抗関節炎作用の評価

関節リウマチにおいては関節炎による腫れや痛みばかりではなく、顕著な骨吸収の亢進による全身性の骨量減少や関節破壊が認められる。ヒトの関節リウマチに類似した関節炎を発症するラットアジュバント関節炎モデルを用い、関節炎による骨密度減少および足蹠体積増加に対する本発明の化合物の効果を評価した。

【0732】

試験には8週齢雌性Lewisラットを用いた。Mycobacterium butyricum加熱死菌体をメノウ乳鉢で微細化後、乾熱滅菌した流動パラフィンに2mg/mLになるよう懸濁し、超音波処理をしてアジュバントを調製した。エーテル麻酔下、正常対照群を除く対照群および被験化合物投与群のラット尾根部の皮内2箇所、アジュバントを0.05mLずつ(計1.0mL/ラット)注射した。アジュバント注射14日後から0.5%MCに懸濁した被験化合物を、7日間1日1回、5ml/kg経口投与した。対照群には0.5%MCのみを同様に投与した。アジュバント注射21日後、足蹠浮腫容積測定装置(室町機械株式会社、TK-101CMP)にて後肢足蹠の体積を測定した後、大腿骨を採取した。大腿骨は軟組織を取り除いた後、エタノールにて十分に固定・脱水・乾燥させた。大腿骨の骨密度は骨密度測定装置(アロカ株式会社、DOS-600 EX-IIR)により測定した。試験群毎にラットを5匹用いた。

20

30

40

【0733】

試験結果を、下記表6に示した。正常対照群および対照群との比較試験を行い、次式により骨密度減少抑制率(%)及び足蹠浮腫抑制率(%)を算出し、評価を行った。

【0734】

骨密度減少抑制率(%) = (1 - ([正常対照群の大腿骨骨密度] - [被験化合物投与群の大腿骨骨密度]) / [正常対照群の大腿骨骨密度] - [対照群の大腿骨骨密度]) × 100

足蹠浮腫抑制率(%) = (1 - ([被験化合物投与群の足蹠体積] - [正常対照群の足蹠体積]) / [対照群の足蹠体積] - [正常対照群の足蹠体積]) × 100

50

【表 6】

(表6)

被験化合物	投与量	骨密度減少抑制率	足蹠浮腫抑制率
(mg/kg)		(%)	(%)
実施例3	10	57	22
実施例5	10	54	25
実施例9	10	37	11
実施例11	10	40	29
実施例14	10	86	12
実施例16	10	70	35

10

20

【0735】

本発明の化合物の投与により、骨密度低下及び足蹠体積増加に対する有意な抑制効果が観察され、本発明の化合物の骨代謝に関連する疾患及び炎症疾患に対する予防剤又は治療剤としての効果が確認できる。

【産業上の利用可能性】

【0736】

本発明の医薬は、優れた骨吸収抑制作用による血液中カルシウム濃度低下効果および骨量減少抑制効果を有し、毒性も弱いので、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ等、特にヒト）における骨代謝に関連する疾患、例えば、骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌の骨転移、歯周病、骨ページェット病、変形性関節症等の予防薬又は治療薬として有用である。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 317/54	(2006.01)	C 0 7 D 317/54
C 0 7 D 333/16	(2006.01)	C 0 7 D 333/16
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166
A 6 1 K 31/222	(2006.01)	A 6 1 K 31/222
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/402	(2006.01)	A 6 1 K 31/402
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04

- (72)発明者 金子 俊雄
 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 木村 富美夫
 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内

審査官 關 政立

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 2 9 7 7 (WO, A 1)
 特表 2 0 0 1 - 5 0 6 9 6 5 (JP, A)
 特開昭 6 3 - 1 6 6 8 5 1 (JP, A)
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 0 6 1 3 (WO, A 1)
 特開 2 0 0 0 - 2 0 4 0 7 1 (JP, A)
 特開平 0 5 - 2 2 1 8 6 0 (JP, A)
 特開平 0 5 - 1 4 8 2 7 9 (JP, A)
 Topuzyan, V. O., Synthesis and biological properties of N-substituted α, β -dehydrodipeptides, Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1 9 9 5 年, 29(3), p. 42-44
 Hoshina, H., Formation of Isoquinoline and 1-Azetine Derivatives via Novel Photocyclization of Substituted α -Dehydrophenylalanines, Tetrahedron, 2 0 0 0 年, 56(19), p. 2941-2951
 Kuchar, M., Synthesis and antiinflammatory effect of 1-(ethoxycarbonylmethyl)imidazolin-5-one derivatives, Cesko-Slovenska Farmacie, 1 9 7 5 年, 24(7), p. 287-292
 Lupsa, I., Aminolysis of unsaturated oxazolones. IV. Morpholides, piperidines, cyclohexylamides, β -hydroxyethylamides, Revista de Chimie, 1 9 7 4 年, 25(2), p. 95-101

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 237/22
 A61K 31/166
 A61K 31/222
 A61K 31/36
 A61K 31/381
 A61K 31/402
 A61K 31/5375

A61P 1/02

A61P 3/14

A61P 19/08

A61P 19/10

A61P 29/00

A61P 35/04

C07C 255/54

C07C 323/63

C07D 207/325

C07D 265/30

C07D 317/54

C07D 333/16

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)