

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4226005号
(P4226005)

(45) 発行日 平成21年2月18日 (2009. 2. 18)

(24) 登録日 平成20年12月5日 (2008. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/30 (2006. 01)

C O 7 D 235/30 C S P A

C O 7 D 263/58 (2006. 01)

C O 7 D 263/58

A 6 1 K 31/424 (2006. 01)

A 6 1 K 31/424

C O 7 D 277/82 (2006. 01)

C O 7 D 277/82

A 6 1 K 31/428 (2006. 01)

A 6 1 K 31/428

請求項の数 11 (全 148 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-513668 (P2005-513668)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月2日 (2004. 9. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2004/012750
 (87) 国際公開番号 W02005/023777
 (87) 国際公開日 平成17年3月17日 (2005. 3. 17)
 審査請求日 平成19年4月9日 (2007. 4. 9)
 (31) 優先権主張番号 60/499, 357
 (32) 優先日 平成15年9月3日 (2003. 9. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-317353 (P2003-317353)
 (32) 優先日 平成15年9月9日 (2003. 9. 9)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-364817 (P2003-364817)
 (32) 優先日 平成15年10月24日 (2003. 10. 24)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000163006
 興和株式会社
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹
 (74) 代理人 100111028
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

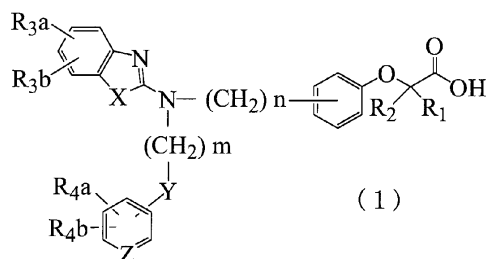
(54) 【発明の名称】 P P A R 活性化化合物及びこれを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (1)

【化 1】



(式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異なって水素原子、メチル基又はエチル基を示し； R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニルオキシ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基、 C_{1-4} アルキルスルフィニル基又は C_{1-4} アルキルチオ基を示すか、 R_{3a} と R_{3b} あるいは R_{4a} と R_{4b} が結合してアルキレンジオキシ基を示し； X は酸素原子、硫黄原子又は $N-R_5$ (R_5 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルフォニ

ル基、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基を示す)を示し; Yは酸素原子を示し; ZはC H又はNを示し; nは1~6の数を示し; mは2~6の数を示す)で表わされる化合物又はその塩。

【請求項2】

Xが酸素原子であり、ZがC Hである請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸、

3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ酢酸、

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸及びこれらの塩から選ばれる化合物。

【請求項4】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項5】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする高脂血症治療剤。

【請求項6】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする動脈硬化症治療剤。

【請求項7】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項8】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする糖尿病合併症治療剤。

【請求項9】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする炎症治療剤。

【請求項10】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする心疾患治療剤。

【請求項11】

請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)のうちタイプ(PPAR)を選択的に活性化し、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の疾患の予防及び/又は治療薬として有用なPPAR活性化化合物及びこれを

10

20

30

40

50

含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

P PARは核内受容体ファミリーの一つとして知られており、現在までに3つのサブタイプ(、 、)の存在が知られている(非特許文献1~5)。

【0003】

このうち、P PARは主に肝臓に発現しており、可塑剤及びフィブレート系薬剤、例えばWy 14643や既に医薬品として市販されているクロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、ゲムフィプロジル等の薬剤により活性化される事が知られている(非特許文献6、7)。

10

【0004】

P PAR 活性化は哺乳動物において脂肪酸の 酸化を亢進し、血中トリグリセリドを低下させる事が知られている。ヒトでは低密度リポ蛋白(LDL)コレステロール、超低密度リポ蛋白(VLDL)コレステロール等の血中脂質の低下が起こり、P PAR 活性化薬は高脂血症等の予防及び/又は治療剤として有用である。また、P PAR 活性化薬は高密度リポ蛋白(HDL)コレステロールの上昇、血管内においては細胞接着因子であるVCAM-1の発現を抑制するので、動脈硬化等の予防及び/又は治療剤として有用であるとも考えられている。さらに、P PAR 活性化薬は、糖尿病や炎症性疾患、さらには心疾患等の予防及び/又は治療に有用であるとも考えられている(非特許文献8~14)。

20

【0005】

一方、P PARは主に脂肪細胞に発現しており、脂肪細胞の分化や増殖に重要な役割を果たしている事が知られている。P PARの活性化剤として、チアゾリジン誘導体、例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等の薬剤が知られている。これらの薬剤はインスリンの感受性が低下した肥太脂肪細胞を、インスリン感受性の高い小型脂肪細胞に誘導して、インスリン抵抗性を改善する事が報告されている(非特許文献15~18)。しかしながら、ヒトにおいて脂肪を増加し、体重の増加や肥満を起こすという好ましくない作用を有する事が報告されており(非特許文献19)、最近ではP PARの拮抗剤によってもインスリン抵抗性改善の可能性を示す報告もされている(非特許文献20~22)。

30

【0006】

また、P PARは体内に普遍的に存在しており、脂質代謝に関与する事が報告されている。しかしながら、高選択的P PAR 活性化剤の報告は少なく、P PARの生物学的意義も不明確の状態であった。現在では多くの書誌にP PAR 活性化剤の構造が報告されており(非特許文献23、24)、最近の報告によると、P PAR 活性化剤であるGW501516はサルにおいてHDLを上昇させる事が報告されている(非特許文献25)。また、活性化P PARを発現させた脂肪細胞や骨格筋細胞では脂肪燃焼を促進することが報告されている(非特許文献26)。しかし一方では、P PAR 活性化剤である(特許文献1)に開示されている化合物Fはヒトマクロファージ内に脂質を蓄積してしまいう好ましくない作用を有する事が報告されており(非特許文献27)、更に、P PAR 欠損マウスを用いた実験により、P PARの活性化は脂質蓄積作用に繋がることが示唆されている(非特許文献28)。これらの現象は動脈硬化の進展と治療において相反する効果であり、よって、P PARの治療上の意義については未だ解明されていない状態であると言える。

40

【0007】

これらのことから、P PAR及び 活性の低いP PAR 選択的な活性化剤は体重増加、肥満を伴わずに、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療に有用である事が期待されている。

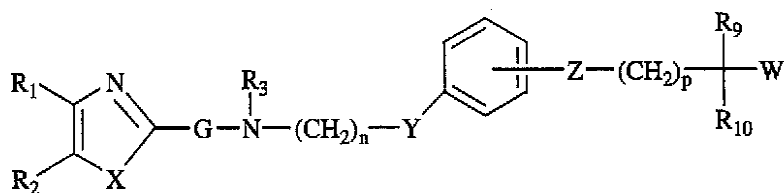
【0008】

P PAR 活性化剤として、(特許文献2)に下記一般構造式が開示されている。

50

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



【 0 0 1 0 】

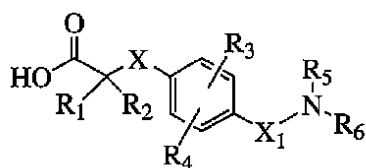
(式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素原子数 1 ~ 8 のアルコキシ基、若しくは炭素原子数 6 ~ 10 のアリール基を表わすか、又は R_1 と R_2 が一緒になって R_1 及び R_2 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成しても良く、 X は酸素原子、硫黄原子、 $-NR_0-$ (R_0 は水素原子又は炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基)、又は $-CH=CH-$ を表わし、 G は単結合又はカルボニル基を表わし、 R_3 は炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素原子数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素原子数 2 ~ 8 のアルキニル基、炭素原子数 3 ~ 7 シクロアルキル基、炭素原子数 3 ~ 7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素原子数 6 ~ 10 のアリール基、アリールアルキル基 (アリール部分の炭素原子数 6 ~ 10 でアルキル部分の炭素原子数 1 ~ 8)、複素環基、又は複素環アルキル基 (アルキル部分の炭素原子数 1 ~ 8) を表わし、 n は 0 ~ 5 の整数を表わし、 Y は $-CH_2-$ 、カルボニル基、又は $-CH=CH-$ を表わし、 Z は酸素原子又は硫黄原子を表わし、 p は 0 ~ 5 の整数を表わし R_4 及び R_5 はそれぞれ水素原子又は炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基を表わし、そして W はカルボキシ基、炭素原子数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、又はテトラゾリル基を表わす)。

【 0 0 1 1 】

更に下記一般構造式の PPAR 活性化剤も開示されている (特許文献 3)。

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



【 0 0 1 3 】

(式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ水素原子、炭素原子数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、 X は単結合、 CH_2 又は酸素原子を表わし、 R_3 及び R_4 はそれぞれ水素原子、炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、アリル又はハロゲン原子を表し、 X_1 は CH_2 、 SO_2 又は $C=O$ を表し、 R_5 は炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基 (場合によっては炭素原子数 1 ~ 6 のアルコキシ基又は炭素原子数 1 ~ 6 のアルキルチオ基が置換する)、炭素原子数 2 ~ 6 のアルケニル基、炭素原子数 0 ~ 6 のアルキルフェニル基 (場合によってはフェニル基に一つ又は複数の CF_3 、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ~ 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ~ 3 のアルコキシ基が置換する) $-CO-C1 \sim 6$ アルキル基、 $-SO_2-C1 \sim 6$ アルキル基を示し、 R_6 はフェニル基又は 1 ~ 3 つの窒素原子を含む 6 員環ヘテロアリール (場合によっては、フェニル基及びヘテロアリール基は炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン原子、 $-O-C1 \sim 6$ アルキル基、 $-SO_2-C1 \sim 3$ アルキル基、フェニル基 (場合によっては、ハロゲン原子、 CF_3 、炭素原子数 1 ~ 3 のアルキル基、 $-O-C1 \sim 3$ アルキル基、アセチル基又はニトリル基から選ばれる一つ又は複数の官能基が置換する) から選ばれる、1 から 3 つの官能基が置換する) を表す)

しかしながら、特許文献 2 に開示される化合物は、及び のいずれのサブタイプに

対しても作用しており、PPAR 選択的であるとは言い難く、特許文献3に開示される化合物もPPAR 選択的であることが望まれており、さらに試験結果の開示が無くPPAR 選択的であるとは言えない。

【非特許文献1】Nature, 347, pp645 - 650, 1990.

【非特許文献2】Cell, 68, pp879 - 887, 1992.

【非特許文献3】Cell, 97, pp161 - 163, 1999.

【非特許文献4】Biochim. Biophys. Acta., 1302, pp93 - 109, 1996.

【非特許文献5】Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527 - 550, 2000.

10

【非特許文献6】Journal of the National Cancer Institute, 90, pp1702 - 1709, 1998.

【非特許文献7】Current Opinion in Lipidology, 10, pp245 - 257, 1999.

【非特許文献8】Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 3, pp81 - 89, 1996.

【非特許文献9】Current Pharmaceutical Design, 3, pp1 - 14, 1997.

【非特許文献10】Current Opinion in Lipidology, 10, pp151 - 159, 1999.

20

【非特許文献11】Current Opinion in Lipidology, 10, pp245 - 257, 1999.

【非特許文献12】The Lancet, 354, pp141 - 148, 1999.

【非特許文献13】Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527 - 550, 2000.

【非特許文献14】Journal of Cardiovascular Risk, 8, pp195 - 201, 2001.

【非特許文献15】Journal of Biological Chemistry, 270, pp12953 - 12956, 1995.

【非特許文献16】Endocrinology, 137, pp4189 - 4195, 1996.

30

【非特許文献17】Trends Endocrinol. Metab., 10, pp9 - 13, 1999.

【非特許文献18】J. Clin. Invest., 101, pp1354 - 1361, 1998.

【非特許文献19】The Lancet, 349, p952, 1997.

【非特許文献20】Proc. Natl. Acad. Sci., 96, pp6102 - 6106, 1999.

【非特許文献21】The Journal of Biological Chemistry, 275, pp1873 - 1877, 2000.

40

【非特許文献22】J. Clin. Invest., 108, pp1001 - 1013, 2001.

【非特許文献23】Diabetes, 46, pp1319 - 1327, 1997.

【非特許文献24】Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527 - 550, 2000.

【非特許文献25】Proc. Natl. Acad. Sci., 98, pp5306 - 5311, 2001.

【非特許文献26】Cell, 113, pp159 - 170, 2003.

【非特許文献27】Journal of Biological Chemistry, 276, pp44258 - 44265, 2001.

50

【非特許文献28】Proc. Natl. Acad. Sci., 99, pp 303-308, 2002.

【特許文献1】国際公開第97/28149号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/46176号パンフレット

【特許文献3】国際公開第04/00762号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

従って、本発明の目的はPPARを選択的に活性化する化合物及びそれを含有する医薬を提供することにある。

10

【0015】

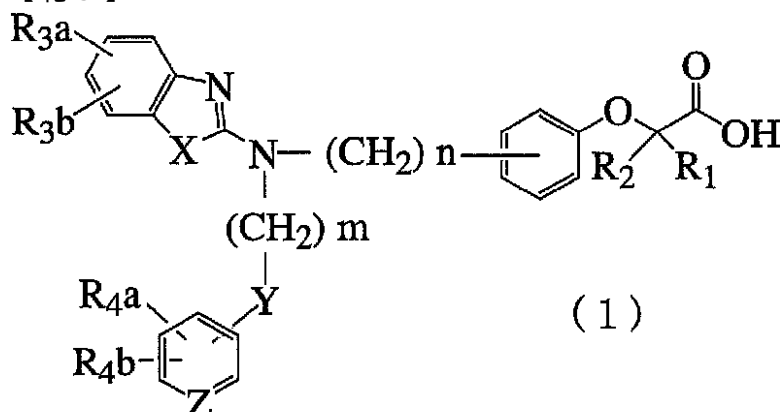
そこで本発明者は、PPARのうちタイプを選択的に活性化する化合物を見出すべく種々検討した結果、後記式(1)で表わされる化合物がPPARを選択的に活性化し、体重増加、肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0016】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0017】

【化3】



20

【0018】

(式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異なって水素原子、メチル基又はエチル基を示し； R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニルオキシ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基、 C_{1-4} アルキルスルフィニル基又は C_{1-4} アルキルチオ基を示すか、 R_{3a} と R_{3b} あるいは R_{4a} と R_{4b} が結合してアルキレンジオキシ基を示し；Xは酸素原子、硫黄原子又はN- R^5 (R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基又は C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基を示す)を示し；Yは酸素原子、S(O)₁ 基(1は0~2の数を示し)、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルホニルアミノ基、アミノスルホニル基又はNH基を示し；ZはCH又はNを示し；nは1~6の数を示し；mは2~6の数を示す)

30

40

で表わされる化合物又はその塩を提供するものである。

【0019】

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分とする高脂血症治療剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分とする糖

50

尿病治療剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分とする糖尿病合併症治療剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分とする炎症治療剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分とする心疾患治療剤を提供するものである。

更に本発明は上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

更にまた本発明は、上記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩の、医薬製造のための使用を提供するものである。

更にまた本発明は、上記一般式(1)で表される化合物又はその塩の、有効量を投与することを特徴とする高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症及び心疾患から選ばれる疾患の処置方法を提供するものである。

【発明の効果】

【0020】

本発明化合物は、PPARのうちタイプを選択的に活性化する作用を有し、体重増加や肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】実施例1化合物のPPARの各アイソフォームに対する活性化倍率を示す図である。

【図2】実施例2化合物のPPARの各アイソフォームに対する活性化倍率を示す図である。

【図3】化合物AのPPARの各アイソフォームに対する活性化倍率を示す図である。

【図4】化合物BのPPARの各アイソフォームに対する活性化倍率を示す図である。

【図5】化合物CのPPARの各アイソフォームに対する活性化倍率を示す図である。

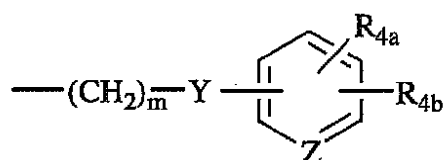
【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明化合物は、一般式(1)から明らかなように、窒素原子上に基

【0023】

【化4】



【0024】

が結合した構造を有する点に特徴がある。このような構造を有する化合物がPPARを選択的に活性化することは全く知られていない。

【0025】

一般式(1)中、R_{3a}、R_{3b}、R_{4a}及びR_{4b}のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。このうちフッ素原子と塩素原子が特に好ましい。

【0026】

R_{3a}、R_{3b}、R_{4a}、R_{4b}及びR₅のC₁₋₄アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。このうちメチル基が特に好ましい。

【0027】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} の C_{1-4} アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等が挙げられる。このうちメトキシ基が特に好ましい。

【0028】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} の C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基としては、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、 n -プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ブチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。このうちメチルカルボニルオキシ基が特に好ましい。

【0029】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} のジ- C_{1-4} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。このうちジメチルアミノ基が特に好ましい。

【0030】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} の C_{1-4} アルキルスルフォニルオキシ基としては、メチルスルフォニルオキシ基、エチルスルフォニルオキシ基等が挙げられる。このうちメチルスルフォニルオキシ基が特に好ましい。

【0031】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 、 R_{4b} 及び R_5 の C_{1-4} アルキルスルフォニル基としては、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基等が挙げられる。このうちメチルスルフォニル基が特に好ましい。

【0032】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} の C_{1-4} アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等が挙げられる。このうちメチルスルフィニル基が特に好ましい。

【0033】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 及び R_{4b} の C_{1-4} アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられる。このうちメチルチオ基が特に好ましい。

【0034】

R_{3a} と R_{3b} あるいは R_{4a} と R_{4b} が結合してできるアルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。このうちメチレンジオキシ基が特に好ましい。

【0035】

R_5 の C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基等が挙げられる。このうちメチルオキシカルボニル基が特に好ましい。

【0036】

R_1 及び R_2 としては、同時に水素原子であるか、同時にメチル基である場合、又はそれぞれメチル基と水素原子、エチル基と水素原子である場合が特に好ましい。

【0037】

Xは酸素原子、硫黄原子又はN- R_5 を示すが、酸素原子が好ましい。また、Yは酸素原子、S(O)₁、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルホニルアミノ基、アミノスルホニル基又はNH基を示すが、酸素原子が好ましい。ZはCH又はNを示すが、CHが好ましい。lは0~2の数を示すが、2が好ましい。nは1~6の数を示すが、1~3の数が好ましい。mは2~6の数を示すが、2~4、特に2又は3が好ましい。

【0038】

本発明の一般式(1)で表わされる化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有

10

20

30

40

50

機酸塩等が挙げられる。

【0039】

また本発明化合物は、水和物に代表される溶媒和物であってもよい。更に、本発明化合物は、シス、トランスの幾何異性体や光学異性体が存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

【0040】

本発明化合物のうち、PPAR 選択性が高くより好ましい化合物としては、2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸、

3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ酢酸、

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸

又はこれらの塩が挙げられる。

【0041】

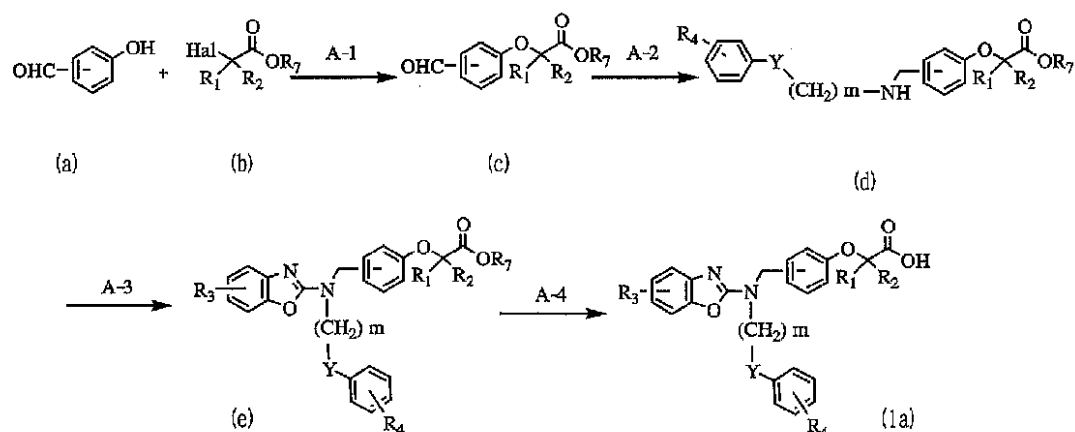
本発明化合物は、例えば以下の反応工程式 A から K に示した製造方法により得ることができる。

(なお以下の式中の R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_5 、 m 、 n 、 X 、 Y 、 Z は前記と同じであり、 R_6 は C_{1-4} アルキル基、トリアルキルシリル基等の水酸基を保護できる置換基 (Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc) 等の書誌を参考) を示し、 R_7 は C_{1-4} アルキル基を示し、 R_3 は R_{3a} 及び R_{3b} を示し、 R_4 は R_{4a} 及び R_{4b} を示し、 Hal はハロゲン原子を示し、 p は 1 又は 2 の数を示す。)

【0042】

【化 5】

反応工程式 A



【0043】

10

20

30

40

50

反応工程式 A の製法は、フェノール化合物 (a) に 2 - ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル (b) を反応させてアルデヒド体 (c) を得、これにアミン化合物を反応させた後還元し、得られたアミノ体 (d) に 2 - ハロ - ベンズオキサゾールを反応させてエステル体 (e) とし、次いで加水分解することにより本発明化合物 (1 a) を得る方法である。

【 0 0 4 4 】

第 1 工程 (A - 1) は、フェノール化合物 (a) を N , N - ジメチルホルムアミド (D M F)、テトラヒドロフラン (T H F)、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3) 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を加え、更に必要量の 2 - ブロモイソ酪酸エステル、2 - ブロモ - n - 酪酸エステル、2 - ブロモプロピオン酸エステル等の 2 - ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル (b) を追加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 2 4 時間攪拌することで達成される。エステルとしては t e r t - ブチルエステル、エチルエステル、メチルエステルなどから適宜選択される。

10

【 0 0 4 5 】

第 2 工程 (A - 2) は、アルデヒド体 (c) を 1 , 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、D M F、T H F、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解後、適宜選択されたアミン化合物と酢酸等の酸を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH(OAc)_3$) 等の還元剤で還元する。反応は必要な場合は不活性ガス雰囲気下にて冷却下乃至室温に数時間乃至 2 4 時間攪拌することにより達成される。

20

【 0 0 4 6 】

第 3 工程 (A - 3) は、原料のアミノ体 (d) を D M F、T H F、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に 2 - クロロベンズオキサゾール等の 2 - ハロ - ベンズオキサゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下に、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱しつつ数時間乃至 2 4 時間攪拌して達成される。

【 0 0 4 7 】

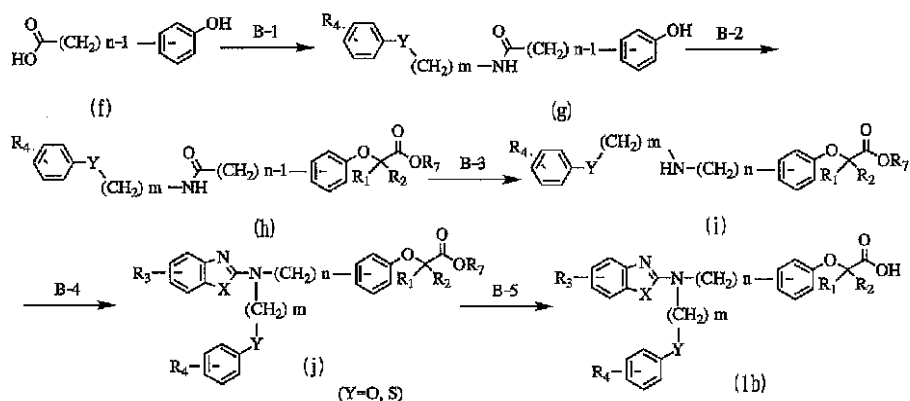
第 4 工程 (A - 4) は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、T H F 等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 2 4 時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。また t e r t - ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至 2 4 時間攪拌することにより達成される。

30

【 0 0 4 8 】

【化 6】

反応工程式B



10

【0049】

反応工程式 B の製法は、原料カルボン酸体 (f) にアミン類を反応させ、得られたアミドフェノール体 (g) に 2 - ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル (b) を反応させ、次に得られたアミド体 (h) を還元して二級アミノ体 (i) とし、これに 2 - ハロベンゾアゾール類を反応させてエステル体 (j) とし、次いで加水分解することにより本発明化合物 (1b) を得る方法である。

20

【0050】

第 1 工程 (B - 1) は、原料カルボン酸体 (f) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル、或いはそれらから適宜に選択される混合溶媒に溶解し、適宜選択されたアミンを上記溶媒に溶解し、冷却下に必要量のジシクロヘキシルカルボジイミド又は 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・HCl などの水溶性カルボジイミド (WSC - HCl) 等の縮合剤を加え、更に必要に応じて 1 - ヒドロキシ - 1H - ベンゾトリアゾール (HOBt) やジメチルアミノピリジン等を加え、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 24 時間反応することにより達成される。

【0051】

第 2 工程 (B - 2) は、フェノール化合物 (g) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3) 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を加え、更に必要量の 2 - プロモイソ酪酸エステル、2 - プロモ - n - 酪酸エステル、2 - プロモプロピオン酸エステル等の 2 - ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを追加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 24 時間攪拌することで達成される。エステルとしては tert - ブチルエステル、エチルエステル、メチルエステルなどから適宜選択される。

30

【0052】

第 3 工程 (B - 3) は、原料のアミド体 (h) を THF、ジオキサン等の溶媒に溶解後、必要な場合は不活性ガスの雰囲気下にて、必要量の水素化ホウ素 ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) 等の還元剤を加え、室温乃至加熱下に数時間乃至 24 時間攪拌することにより達成される。

40

【0053】

第 4 工程 (B - 4) は、原料の二級アミノ体 (i) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に 2 - クロロベンゾオキサゾール等の 2 - ハロベンゾアゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下にて、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱しつつ数時間乃至 24 時間攪拌して達成される。

【0054】

50

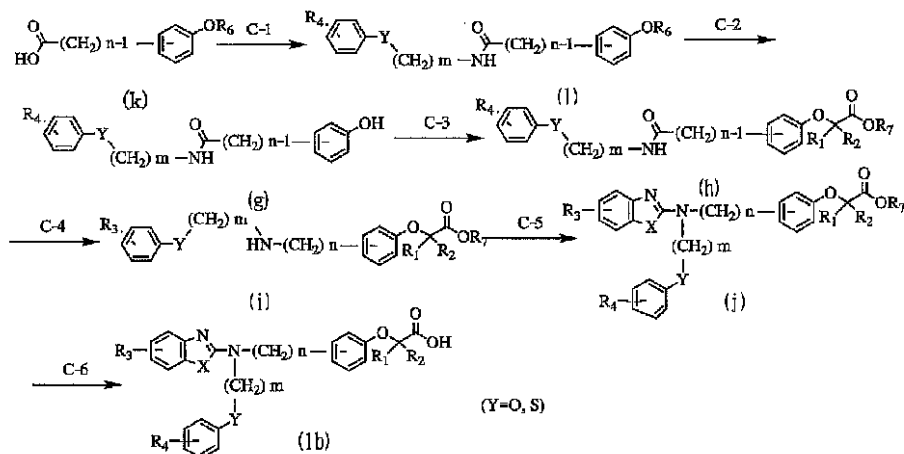
第5工程(B-5)は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert-ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【0055】

【化7】

10

反応工程式C



20

【0056】

反応工程式Cの製法は、原料カルボン酸体(k)にアミン類を反応させて、得られたアミド体(l)のヒドロキシ保護基を脱離させ、得られたフェノール体(g)に2-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを反応させ、次いでこれを還元してアミノ体(i)とし、当該アミノ体(i)に2-ハロベンゾアゾール類を反応させ、次いで加水分解することにより本発明化合物を得る方法である。

30

【0057】

第1工程(C-1)は、原料カルボン酸体(k)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、アセトニトリル、或いはそれらから適宜に選択される混合溶媒に溶解し、適宜選択されたアミンを上記溶媒に溶解し、冷却下に必要量のジシクロヘキシルカルボジイミド又はWSC・HCl等の縮合剤を加え、更に必要に応じてHOBtやジメチルアミノピリジン等を加え、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応することにより達成される。

【0058】

第2工程(C-2)は、第1工程で得られたアミド体(l)を、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等の溶媒に溶解後、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸を加え、冷却下乃至溶媒の沸点付近で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。なお、 $\text{R}_6=\text{H}$ の場合は第2工程の反応を必要としない。

40

【0059】

第3工程(C-3)は、フェノール化合物(g)をDMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の炭酸カリウム(K_2CO_3)、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を加え、更に必要量の2-プロモイソ酪酸エステル、2-プロモ-n-酪酸エステル、2-プロモプロピオン酸エステル等の2-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを追加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することで達成される。エステルとしてはtert-ブチルエステル、エチル

50

エステル、メチルエステルなどから適宜選択される。

【0060】

第4工程(C-4)は、原料のアミド体(h)をTHF、ジオキサン等の溶媒に溶解後、必要な場合は不活性ガスの雰囲気下にて、必要量の水素化ホウ素($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$)等の還元剤を加え、室温乃至加熱下に数時間乃至24時間撪拌することにより達成される。

【0061】

第5工程(C-5)は、原料のアミノ体(i)をDMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に2-クロロベンゾオキサゾール等の2-ハロベンゾアゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下に、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間撪拌することにより達成される。

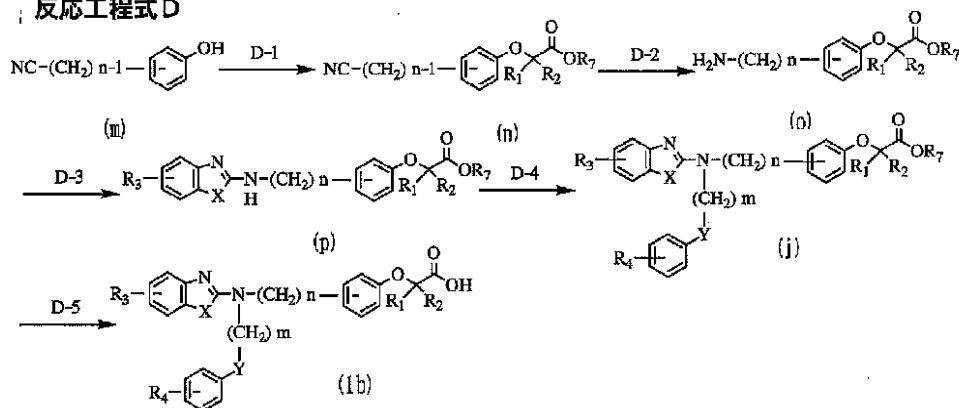
【0062】

第6工程(C-6)は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert-ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間撪拌することにより達成される。

【0063】

【化8】

反応工程式D



【0064】

反応工程式Dの製法は、フェノール化合物(m)に2-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを反応させ、得られたシアノ体(n)を還元してアミノ体(o)とし、これに2-ハロベンゾアゾール類を反応させ、得られたアミノ体(p)にハロゲン化物を反応させた後加水分解することにより本発明化合物(1b)を得る方法である。

【0065】

第1工程(D-1)は、フェノール化合物(m)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の炭酸カリウム(K_2CO_3)、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を加え、更に必要量の2-ブロモイソ酪酸エステル、2-ブロモ-n-酪酸エステル、2-ブロモプロピオン酸エステル等の2-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを追加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間撪拌することで達成される。エステルとしてはtert-ブチルエステル、エチルエステル、メチルエステルなどから適宜選択される。

【 0 0 6 6 】

第2工程(D-2)は、原料のシアノ体(n)をTHF、ジオキサン等の溶媒に溶解後、必要な場合は不活性ガスの雰囲気下にて、必要量の水素化ホウ素($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$)等の還元剤を加え、室温乃至加熱下に数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【 0 0 6 7 】

第3工程(D-3)は、原料のアミノ体(o)をDMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に2-クロロベンズオキサゾール等の2-ハロベンゾアゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下に、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

10

【 0 0 6 8 】

第4工程(D-4)は、原料アミノ体(p)をDMF、THF、ジオキサン、アセトニトリルなどの不活性溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に、適宜選択されたハロゲン化物を添加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【 0 0 6 9 】

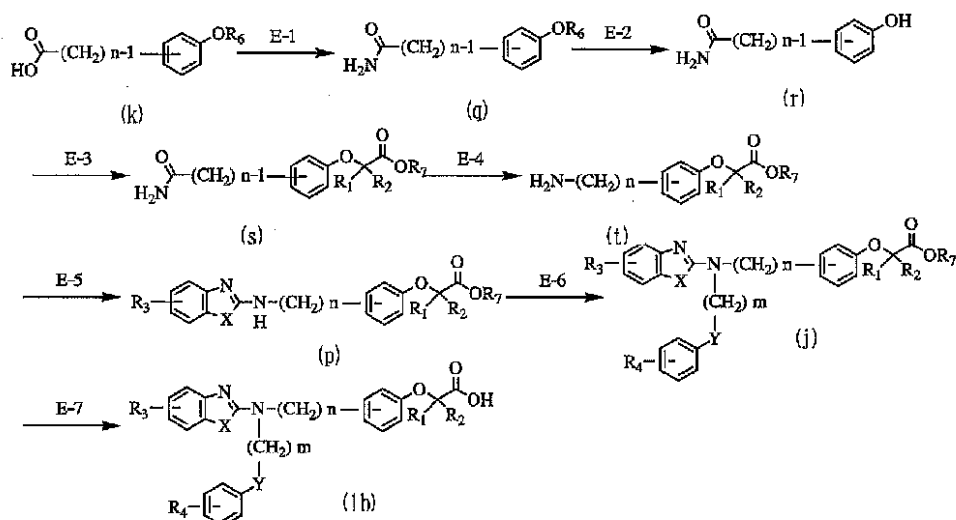
第5工程(D-5)は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下乃至室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert-ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下或いは室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

20

【 0 0 7 0 】

【 化 9 】

反応工程式E



30

40

【 0 0 7 1 】

反応工程式Eの製法は、原料カルボン酸体(k)にアンモニア又はアンモニウム塩を反応させてアミド体(q)とし、得られたアミド体(q)のヒドロキシ保護基を脱離させてフェノール化合物(r)を得、フェノール化合物(r)に2-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを反応させてアミド体(s)を得、これを還元してアミノ体(t)とし、これに2-ハロベンゾアゾール類を反応させてアミノ体(p)とし、さらにこれにハロゲン

50

化物を反応させてアミノ体 (j) とし、次いで加水分解することにより本発明化合物 (1b) を得る方法である。

【0072】

第1工程 (E-1) は、原料カルボン酸体 (k) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル、或いはそれらから適宜に選択される混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3) 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を加え、次に tert - ブチルジカーボネート等の無水物を加え冷却下乃至室温にて数分間乃至3時間攪拌する。次にアンモニアまたはそれを含有する炭酸水素アンモニウム等のアンモニウム塩を加え冷却下乃至室温にて数時間乃至24時間攪拌することで達成される。

10

【0073】

第2工程 (E-2) は、第1工程で得られたアミド体 (q) を必要に応じ、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等の溶媒に溶解後、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸を加え、冷却下乃至溶媒の沸点付近で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。なお、 $R_6 = H$ の場合は第2工程の反応を必要としない。

【0074】

第3工程 (E-3) は、フェノール化合物 (r) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を加え、更に必要量の2 - プロモイソ酪酸エステル、2 - プロモ - n - 酪酸エステル、2 - プロモプロピオン酸エステル等の2 - ハロゲン化アルキルカルボン酸エステルを追加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することで達成される。エステルとしては tert - ブチルエステル、エチルエステル、メチルエステルなどから適宜選択される。

20

【0075】

第4工程 (E-4) は、原料のアミド体 (s) を THF、ジオキサン等の溶媒に溶解後、必要な場合は不活性ガスの雰囲気下にて、必要量の水素化ホウ素 ($BH_3 \cdot THF$) 等の還元剤を加え、室温乃至加熱下に数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【0076】

第5工程 (E-5) は、原料のアミノ体 (t) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に2 - クロロベンズオキサゾール等の2 - ハロベンゾアゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下に、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

30

【0077】

第6工程 (E-6) は、原料アミノ体 (p) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリルなどの不活性溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に、適宜選択されたハロゲン化物を添加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

40

【0078】

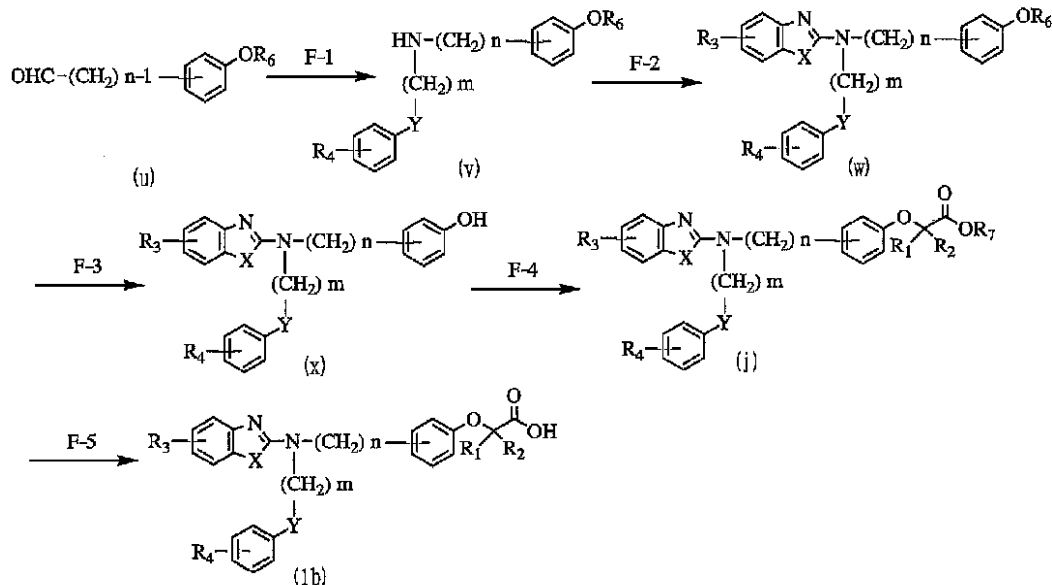
第7工程 (E-7) は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。また tert - ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

50

【 0 0 7 9 】

【 化 1 0 】

反応工程式 F



10

【 0 0 8 0 】

20

反応工程式 F の製法は、原料アルデヒド体 (u) にアミン化合物を反応させ、還元し、得られたアミノ体 (v) に 2 - ハロベンゾアゾール類を反応させ、得られた化合物 (w) のヒドロキシ保護基を脱離させてフェノール体 (x) とし、これに 2 - ヒドロキシカルボン酸エステル類を反応させて化合物 (j) とし、次いで加水分解することにより本発明化合物 (1b) を得る方法である。

【 0 0 8 1 】

第 1 工程 (F - 1) は、原料アルデヒド体 (u) を 1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解後、適宜選択されたアミン化合物と酢酸等の酸を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) 等の還元剤で還元する。反応は必要な場合は不活性ガス雰囲気下にて冷却下乃至室温に数時間乃至 24 時間攪拌することにより達成される。

30

【 0 0 8 2 】

第 2 工程 (F - 2) は、第 1 工程で得られたアミノ体 (v) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に 2 - クロロベンズオキサゾール等の 2 - ハロベンゾアゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下にて、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱しつつ数時間乃至 24 時間攪拌して達成される。

【 0 0 8 3 】

40

第 3 工程 (F - 3) は、アセチル基等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、メタノール、エタノール、THF 等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下乃至室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 24 時間反応する。反応後は塩化アンモニウム水溶液、希塩酸等の酸で中和又は酸性にすることにより達成される。またメトキシメチル基のように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、塩酸などの酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至 24 時間攪拌することにより達成される。更に、tert - ブチルジメチルシリル基のようなシリル基の場合は、THF、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド等のフッ素イオン化合物を加

50

え、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することで達成される。また、DMF、エタノール、メタノール等の溶媒に溶解後、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム等の塩基を添加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することでも達成される。

【0084】

第4工程(F-4)は、第3工程で得られたフェノール体(x)と2-ヒドロキシ酪酸tert-ブチルや乳酸エチルのような、2-ヒドロキシカルボン酸エステルをTHF、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン等の溶媒に溶解し、光延反応の条件下にて、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することで達成される。また、2-ヒドロキシ酪酸tert-ブチルや乳酸エチルのような、2-ヒドロキシカルボン酸エステルをTHF、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、DMF等の溶媒に溶解し、無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を加え、メタンスルホニルクロリドや、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリドを加え、更に第3工程で得られたフェノール体(x)と氷冷下、又は室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間攪拌することで達成される。エステルとしてはtert-ブチルエステル、エチルエステル、メチルエステルなどから適宜選択される。

【0085】

第5工程(F-5)は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert-ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

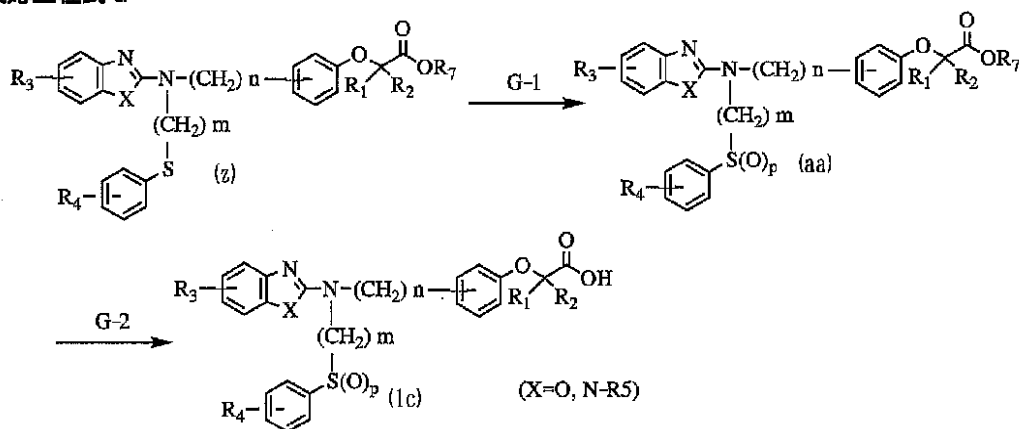
【0086】

なお、本合成ルートでは、R₆が水素の場合においても合成可能であり、R₆=HではF-3の工程を必要としない。

【0087】

【化11】

反応工程式G



【0088】

反応工程式Gの製法は、反応工程式Aで得られた化合物(z)を酸化し、次いでこれを加水分解して本発明化合物(1c)を得る方法である。

【0089】

第1工程(G-1)は、反応工程式Aの第4工程で得られる化合物(z)をクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒に溶解後、m-クロロ過安息香酸やH₂O₂等の過氧化物で酸化する。反応は冷却下乃至室温に数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【 0 0 9 0 】

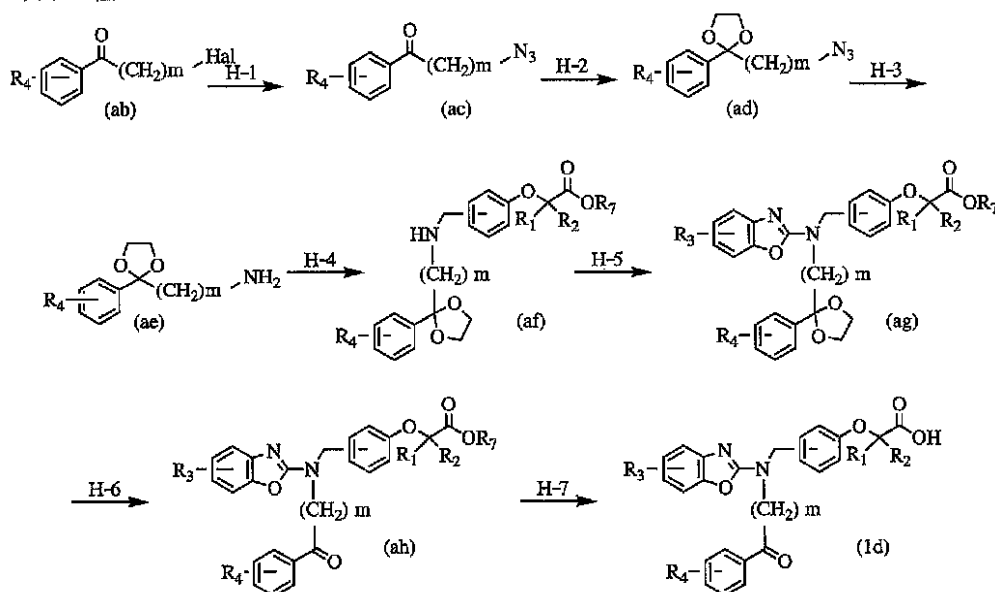
第2工程（G - 2）は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下乃至室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert - ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【 0 0 9 1 】

10

【 化 1 2 】

反応工程式H



20

【 0 0 9 2 】

反応工程式Hの製法は、ハロゲン体（ab）にアジ化ナトリウムを反応させアジド体（ac）を得、カルボニル部分をアセタールなどで保護する。アセタール体（ad）は還元されアミン体（ae）とし、反応工程式A - 2、A - 3と同様の方法により化合物（ag）とする。脱保護によりケト体（ah）に変換し、次いで加水分解することにより本発明化合物（1d）を得る方法である。

30

【 0 0 9 3 】

第1工程（H - 1）は、ハロゲン体（ab）をN，N - ジメチルホルムアミド（DMF）、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量のアジ化ナトリウムを加え、室温乃至溶媒の沸点付近にて数時間乃至24時間攪拌することで達成される。

【 0 0 9 4 】

第2工程（H - 2）は、アジド体（ac）をベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒に溶解後、エチレングリコールとp - トルエンスルホン酸、ピリジニウムp - トルエンスルホン酸（PPTS）などの酸触媒存在下、室温乃至溶媒の沸点付近で攪拌することで達成される。なお、カルボニル部分の保護基はエチレンジオキシ基に限定されるものではなく、適当なアルカンジオールを用いても保護できる。

40

【 0 0 9 5 】

第3工程（H - 3）は、アセタール体（ad）をTHF、1，4 - ジオキサン等の溶媒と水又は水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒に溶解し、必要量のトリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンを加え、室温乃至溶媒の沸点付近で、数時間乃至24時間攪拌して達成される。

【 0 0 9 6 】

50

第4工程(H-4)は、反応工程式A-2と同様の方法で達成することができる。

第5工程(H-5)は、反応工程式A-3と同様の方法で達成することができる。

【0097】

第6工程(H-6)は、化合物(ag)をジオキサン、THF、アセトン等の溶媒に溶解し、必要量のPPTS、塩酸等の酸を加え、室温乃至溶媒の沸点付近にて数時間乃至24時間攪拌することで達成される。

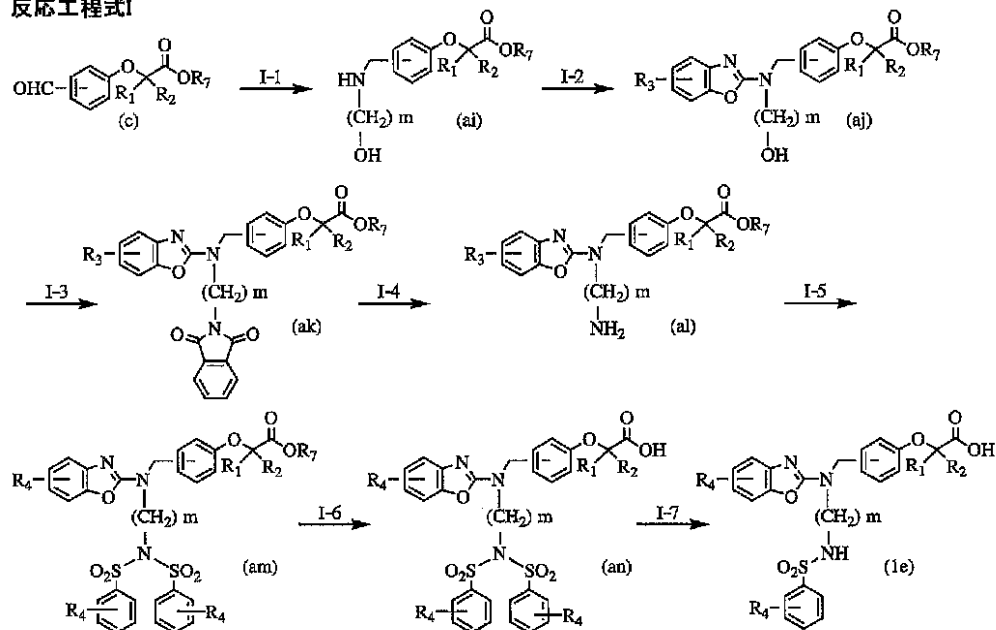
【0098】

第7工程(H-7)は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、ケト体(ah)をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert-ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【0099】

【化13】

反応工程式I



【0100】

反応工程式Iの製法は、反応工程式A-1で得られるアルデヒド体(c)にアミノアルコール類を反応させた後に還元し、得られるアミノアルコール体(ai)を2-ハロベンズオキサゾールと反応させる。アルコール体(aj)にフタルイミドカリウムを導入し、ヒドラジンによりアミノ体(al)とし、スルホンアミド体(am)を得、脱エステル化、次いで加水分解することにより本発明化合物(1e)を得る方法である。

【0101】

第1工程(I-1)は、アルデヒド体(c)を1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解後、適宜選択されたアミノアルコール類と酢酸等の酸を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)等の還元剤で還元する。反応は必要な場合は不活性ガス雰囲気下にて冷却下乃至室温に数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

【0102】

第2工程(I-2)は、アミノアルコール体(ai)をDMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒に溶解し、必要量の K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等

10

20

30

40

50

の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下に 2 - クロロベンズオキサゾール等の 2 - ハロ - ベンズオキサゾールを加え、必要な場合は不活性ガス雰囲気下に、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱しつつ数時間乃至 24 時間攪拌して達成される。

【0103】

第 3 工程 (I - 3) は、アルコール体 (aj) を DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン等の溶媒に溶解し、フタルイミドカリウムを加え、光延反応の条件下にて、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 24 時間攪拌することで達成される。

【0104】

第 4 工程 (I - 4) は、フタルイミド体 (ak) をメタノール、エタノール、イソプロパノールなどの溶媒に溶解し、ヒドラジンを加え、室温乃至溶媒の沸点付近にて数時間乃至 24 時間攪拌することで達成される。

【0105】

第 5 工程 (I - 5) は、アミノ体 (al) を DMF、アセトニトリル、1,4 - ジオキサン、THF、クロロホルムなどの溶媒に溶解し、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、又は Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基存在下、アリールスルホニルクロリドを加え、冷却下乃至溶媒の沸点付近にて数時間乃至 24 時間攪拌することで達成される。

【0106】

第 6 工程 (I - 6) は、スルホンアミド体 (am) をジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至 24 時間攪拌することにより達成される。

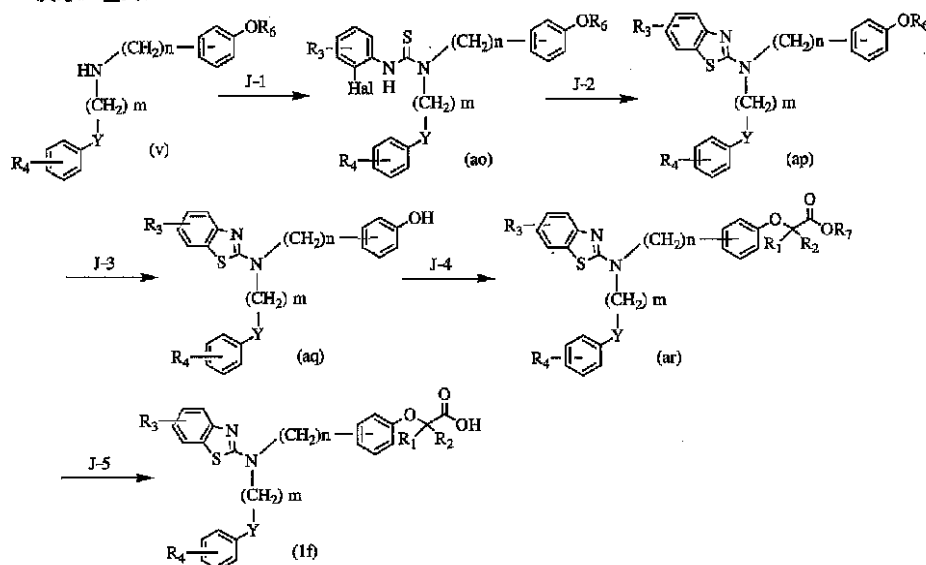
【0107】

第 7 工程 (I - 7) は、カルボン酸体 (an) をメタノール、エタノール、THF 等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 24 時間反応することにより達成される。

【0108】

【化 14】

反応工程式 J



【0109】

反応工程式 J の製法は、反応工程式 F - 1 で得られる化合物 (v) と 2 - ハロゲン化フェニルイソチオシアナートを反応させてチオウレア体 (ao) を得、これをパラジウムと反応させベンゾチアゾール体 (ap) を得る。得られたベンゾチアゾール体 (ap) をフ

10

20

30

40

50

エノール体 (a q) とし、エステル体 (a r) に変換後、次いで加水分解することにより本発明化合物 (1 f) を得る方法である。

【 0 1 1 0 】

第 1 工程 (J - 1) は、反応工程式 F - 1 で得られる化合物 (v) を N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) 、テトラヒドロフラン (T H F) 、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム等の溶媒に溶解し、2 - ハロゲン化フェニルイソチオシアナートを加え、冷却下乃至室温に数時間乃至 2 4 時間攪拌することにより達成される。ハロゲンは臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【 0 1 1 1 】

第 2 工程 (J - 2) は、チオウレア体 (a o) を T H F 、ジオキサン、D M F 、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒に溶解後、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 等のパラジウム触媒を加え、場合によっては適宜選択された d p p f 、d p p p 、d p p e 、 Ph_3P 等の配位子を加えて室温乃至溶媒の沸点付近にて数時間乃至 2 4 時間攪拌することにより達成される。反応は必要な場合は不活性ガス雰囲気下にて行うことができる。

【 0 1 1 2 】

第 3 工程 (J - 3) は、アセチル基等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、メタノール、エタノール、T H F 等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下乃至室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 2 4 時間反応する。反応後は塩化アンモニウム水溶液、希塩酸等の酸で中和又は酸性にすることにより達成される。またメトキシメチル基のように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の酸に安定な溶媒に溶解した後、塩酸などの酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至 2 4 時間攪拌することにより達成される。更に、tert - ブチルジメチルシリル基のようなシリル基の場合は、T H F 、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド等のフッ素イオン化合物を加え、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 2 4 時間攪拌することで達成される。また、D M F 、エタノール、メタノール等の溶媒に溶解後、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム等の塩基を添加し、室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 2 4 時間攪拌することでも達成される。

【 0 1 1 3 】

第 4 工程 (J - 4) は、原料のフェノール体 (a q) を D M F 、T H F 、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン等の溶媒に溶解し、乳酸エステル、2 - ヒドロキシ酪酸エステル等の 2 - ヒドロキシカルボン酸エステルを光延反応の条件で反応させることにより達成される。また、2 - ヒドロキシカルボン酸エステルはメタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基等の脱離基に変換し、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下にて室温乃至溶媒の沸点付近で加熱しつつ数時間乃至 2 4 時間攪拌して達成される。さらに、原料のフェノール体 (a q) を D M F 、T H F 、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン等の溶媒に溶解し、2 - ブロモプロピオン酸エチル、2 - ブロモ酪酸エチル等の 2 - ハロカルボン酸エステルと、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下にて室温乃至溶媒の沸点付近で加熱しつつ数時間乃至 2 4 時間攪拌することによっても達成できる。

【 0 1 1 4 】

第 5 工程 (J - 5) は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、エステル体をメタノール、エタノール、T H F 等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至 2 4 時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。また tert - ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム

10

20

30

40

50

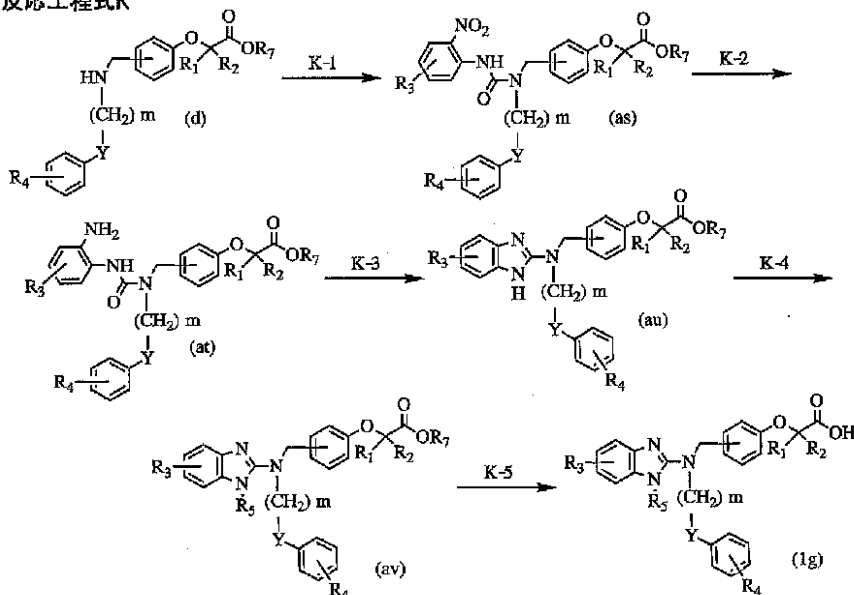
等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。

なお、本合成ルートでは、 R_6 が水素の場合においても合成可能であり、 $R_6 = H$ では J - 3 の工程を必要としない。

【0115】

【化15】

反応工程式K



【0116】

反応工程式 K の製法は、反応工程式 A の過程で得られるアミノ体 (d) に 2 - ニトロフェニルイソシアナートを反応させてニトロ体 (as) を得、これを還元し、得られたウレア体 (at) を酸と反応させてエステル体 (au) とし、必要であればハロゲン化物と反応させ N - 置換体 (av) とし、次いで加水分解することにより本発明化合物 (1g) を得る方法である。

【0117】

第 1 工程 (K - 1) は、アミノ体 (d) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム等の溶媒に溶解し、必要量の 2 - ニトロフェニルイソシアナート、又は置換基を有する 2 - ニトロフェニルイソシアナートを加え、冷却下乃至室温にて数時間乃至 24 時間攪拌することで達成される。

【0118】

第 2 工程 (K - 2) は、ニトロ体 (as) をメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン等の溶媒に溶解後、水素雰囲気下またはギ酸存在下、パラジウム炭素等の金属触媒で還元することにより達成される。

【0119】

第 3 工程 (K - 3) は、原料のウレア体 (as) をクロロホルム、トルエン等の溶媒に溶解し、必要量のオキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン等の酸存在下、室温乃至溶媒の沸点付近で、数時間乃至 24 時間攪拌して達成される。

【0120】

第 4 工程 (K - 4) は、エステル体 (au) を DMF、アセトニトリル、1, 4 - ジオキサン、THF 等の溶媒に溶解し、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、又は Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の無機塩基存在下、ヨードメタン等のハロゲン化アルキルやメタンスルホニルクロライド等のスルホン酸クロライド等を加え、冷却下乃至溶媒の沸点付近にて数時間乃至 24 時間攪拌することで達成される。

【 0 1 2 1 】

第5工程（K - 5）は、メチル或いはエチルエステル等のようにアルカリで容易に加水分解されるエステルの場合は、N - 置換体（a v）体をメタノール、エタノール、THF等の溶媒に溶解後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又はそれらの水溶液を加え、冷却下あるいは室温乃至溶媒の沸点付近で加熱し、数時間乃至24時間反応する。反応後は塩酸等の酸で酸性にすることにより達成される。またtert - ブチルエステルのように、酸で容易に分解されるエステルの場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解した後、トリフルオロ酢酸等の酸を添加し、冷却下乃至室温で数時間乃至24時間攪拌することにより達成される。なお、R5が水素の場合、第4工程（K - 4）は必要としない。

10

【 0 1 2 2 】

本発明化合物は、上記の方法によって得られるが、更に必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。

【 0 1 2 3 】

かくして得られる本発明化合物は、後記試験例に示すように、選択的なPPAR 活性化作用を有することから、ヒトを含む哺乳類における体重増加、肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性腎症等）、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用である。

【 0 1 2 4 】

本発明の医薬は、本発明化合物（1）又はその塩を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口用固形製剤、経口用液体製剤、注射剤、坐剤、外用剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤とのいずれでもよく、これらの投与形態は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

20

【 0 1 2 5 】

経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物（1）に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ゼラチン液、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としてはカンテン末、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、着色剤としては、β - カロチン、黄色三二酸化鉄、カルメラ等を、矯味剤としては白糖、橙皮等を例示できる。

30

【 0 1 2 6 】

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物（1）に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば矯味剤としては白糖等が、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント等が、保存剤としてはパラオキシ安息香酸エステル等が挙げられる。

40

【 0 1 2 7 】

注射剤を調製する場合は、本発明化合物（1）にpH調節剤、安定化剤、等張化剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えばpH調節剤としては、リン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム等が、等張化剤としては、塩化ナトリウム、等が例示できる。

【 0 1 2 8 】

50

坐薬を調製する場合は、本発明化合物(1)に担体、界面活性剤を加えて常法により製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、担体としてはポリエチレングリコール、ハードファット等を、界面活性剤としてはポリソルベート80等を例示できる。

【0129】

外用剤を調製する場合は、本発明化合物(1)に基剤、水溶性高分子、溶媒、界面活性剤、保存剤等を加えて、常法により液剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤等を製造することができる。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、精製ラノリン等が、水溶性高分子としてはカルボキシビニルポリマー等が、溶媒としてはグリセリン、水等が、界面活性剤としてはポリオキシエチレン脂肪酸エステル等が、保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル等が挙げられる。

10

【0130】

点眼剤を調製する場合は、本発明化合物(1)にpH調節剤、安定化剤、等張化剤、保存剤等を加えて常法により製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、pH調節剤としては、リン酸ナトリウム等を、安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA等を、等張化剤としては、塩化ナトリウム等を、保存剤としては、クロロブタノール等を例示できる。

【0131】

点鼻剤を調製する場合は、本発明化合物(1)にpH調節剤、安定化剤、等張化剤、保存剤等を加えて常法により製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、pH調節剤としてはリン酸ナトリウム等を、安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA等を、等張化剤としては、塩化ナトリウム等を、保存剤としては、塩化ベンザルコニウム等を例示できる。

20

【0132】

点耳剤を調製する場合は、本発明化合物(1)にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、保存剤等を加えて常法により製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、pH調節剤及び緩衝剤としてはリン酸ナトリウム等を、安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA等を、等張化剤としては、塩化ナトリウム等を、保存剤としては、塩化ベンザルコニウム等を例示できる。

30

【0133】

貼付剤を調製する場合は、本発明化合物(1)に粘着剤、溶媒、架橋剤、界面活性剤等を加えて常法により含水型貼付剤、プラスター貼付剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、粘着剤としてはポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸2-エチルヘキシル、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等を、溶媒としてはグリセリン、水等を、架橋剤としては、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、乾燥水酸化アルミニウムゲル等を、界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等を例示できる。

【0134】

本発明の医薬の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して本発明化合物(1)として1日1~1000mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

40

【実施例】

【0135】

以下に実施例を例示して本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0136】

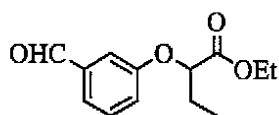
製造例1

2-(3-ホルミルフェノキシ)酪酸エチルの合成

50

【 0 1 3 7 】

【 化 1 6 】



【 0 1 3 8 】

3 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 8 . 3 g , 0 . 1 5 0 m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド 1 5 0 m L に溶解し、次に炭酸カリウム (2 2 . 8 0 g , 0 . 1 6 5 m o l) を加え、最後にエチル 2 - プロモブチレート (2 9 . 2 6 g , 0 . 1 5 0 m o l) を加え 8 0 にて一夜攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、無色油状物を得た。 (3 5 . 2 9 g , 0 . 1 4 9 m o l , 9 9 . 6 %)

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 1 0 (t , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 2 6 (t , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 9 9 - 2 . 0 6 (m , 2 H) , 4 . 2 3 (q , J = 7 H z , 2 H) , 4 . 6 5 (t , J = 6 H z , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 9 . 9 5 (s , 1 H) .

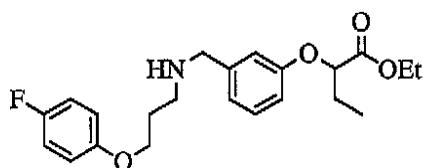
【 0 1 3 9 】

製造例 2

2 - [3 - [N - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸エチルの合成

【 0 1 4 0 】

【 化 1 7 】



【 0 1 4 1 】

2 - (3 - ホルミルフェノキシ) 酪酸エチル (5 . 0 g , 2 1 . 2 m m o l) を 1 , 2 - ジクロロエタン 2 0 m L に溶解させ、3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピルアミン (4 . 6 5 g , 2 7 . 5 m m o l) を加え 2 0 分攪拌した。室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 5 % , 7 . 1 g , 3 1 . 8 m m o l) と酢酸を少量加え、終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 3 0 / 1) で精製し目的化合物 6 . 7 g (8 1 %) を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 0 7 (t , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 2 4 (t , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 9 3 - 2 . 0 1 (m , 4 H) , 2 . 8 0 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 2 H) , 4 . 0 0 (t , J = 6 H z , 2 H) , 4 . 2 1 (q , J = 7 H z , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 6 H z , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 8 4 (m , 3 H) , 6 . 8 9 - 6 . 9 8 (m , 4 H) , 7 . 2 1 (t , J = 8 H z , 1 H)

【 0 1 4 2 】

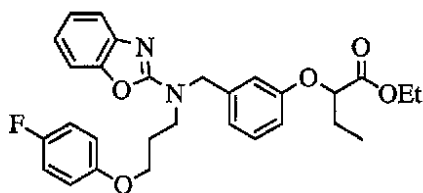
製造例 3

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノ

キシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸エチルの合成

【0143】

【化18】



【0144】

10

2-[3-[N-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸エチル(6.2g, 15.9mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.1g, 23.8mmol)を滴下した。さらに2-クロロベンズオキサゾール(2.9g, 19.0mmol)を加え室温で15分攪拌した後、50℃で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し目的化合物7.5g(93%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.05(t, J=7Hz, 3H), 1.17(t, J=7Hz, 3H), 1.96(quintet, J=7Hz, 2H), 2.14(quintet, J=6Hz, 2H), 3.70(t, J=7Hz, 2H), 4.00(t, J=6Hz, 2H), 4.12(q, J=7Hz, 2H), 4.51(t, J=6Hz, 1H), 4.72(d, J=16Hz, 1H), 4.77(d, J=16Hz, 1H), 6.75-6.81(m, 3H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.01(t, J=8Hz, 1H), 7.17(t, J=8Hz, 1H), 7.19-7.23(m, 2H), 7.36(d, J=7Hz, 1H)

20

【0145】

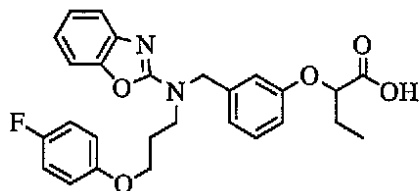
実施例1

2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

30

【0146】

【化19】



【0147】

40

2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸エチル(7.3g, 14.4mmol)をメタノール-テトラヒドロフラン混合溶媒25mLに溶解させ、2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(21.6mL, 43.2mmol)を滴下した。60℃で2時間攪拌した後減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=60/1)で精製し目的化合物6.7g(q.)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.04(t, J=7Hz, 3H), 1.95(quintet, J=7Hz, 2H), 2.04(quintet, J=6Hz, 2H), 3.56-3.64(m, 2H), 3.87(t, J=6Hz, 2H)

50

), 4.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.73 - 6.93 (m, 7H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H)
【0148】

以下、実施例1と同様にして実施例2から実施例30の化合物を合成した。

【0149】

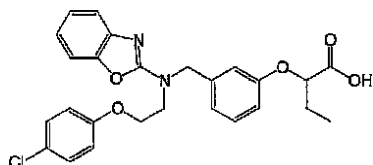
実施例2

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0150】

10

【化20】



【0151】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.09 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.00 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.79 - 3.81 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H).

20

【0152】

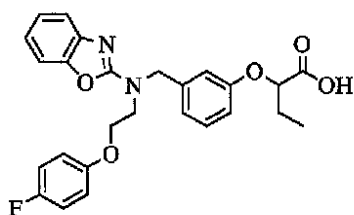
実施例3

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0153】

30

【化21】



【0154】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 3.8 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 4H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H).

40

【0155】

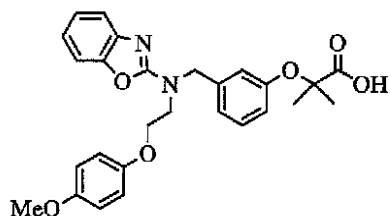
実施例4

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0156】

50

【化 2 2】



【0157】

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.59 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.09 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.71 - 6.81 (m, 4H), 6.81 - 7.05 (m, 5H), 7.10 - 7.25 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

【0158】

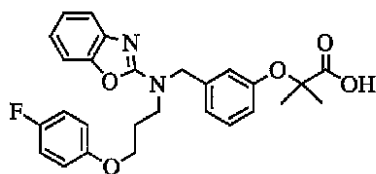
実施例 5

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸の合成

【0159】

【化 2 3】

20



【0160】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.56 (s, 6H), 2.04 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.88 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.74 - 6.94 (m, 7H), 6.99 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H)

30

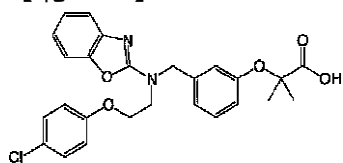
【0161】

実施例 6

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸の合成

【0162】

【化 2 4】



【0163】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.56 (s, 6H), 3.81 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 5H), 7.36 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H).

【0164】

実施例 7

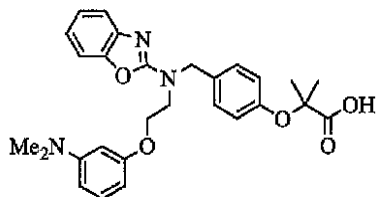
40

50

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 1 6 5 】

【 化 2 5 】



10

【 0 1 6 6 】

^1H -NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 5 2 (s , 6 H) , 2 . 8 7 (s , 6 H) , 3 . 8 1 (t , J = 5 H z , 2 H) , 4 . 0 9 (t , J = 5 H z , 2 H) , 4 . 8 1 (s , 2 H) , 6 . 2 0 (s , 1 H) , 6 . 2 8 (d , J = 8 H z , 1 H) , 6 . 4 0 (d , 8 H z , 1 H) , 6 . 7 9 (d , J = 8 H z , 2 H) , 7 . 0 1 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 0 8 - 7 . 1 8 (m , 4 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 8 H z , 1 H) .

【 0 1 6 7 】

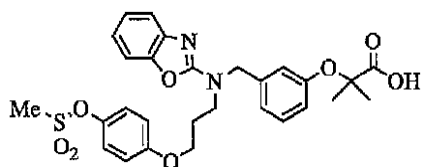
実施例 8

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メタンスルホニルオキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

20

【 0 1 6 8 】

【 化 2 6 】



30

【 0 1 6 9 】

^1H -NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 5 3 (s , 6 H) , 2 . 1 2 (b r s , 2 H) , 3 . 0 9 (s , 3 H) , 3 . 7 4 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 9 7 (t , J = 6 H z , 2 H) , 4 . 7 4 (s , 2 H) , 6 . 8 0 - 6 . 9 1 (m , 5 H) , 7 . 1 1 - 7 . 2 6 (m , 6 H) , 7 . 4 4 (d , J = 7 H z , 1 H)

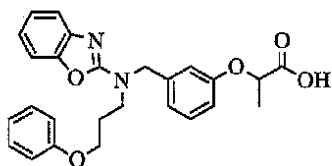
【 0 1 7 0 】

実施例 9

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 1 7 1 】

【 化 2 7 】



【 0 1 7 2 】

^1H -NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 6 1 (d , J = 7 H z , 3 H) , 2 . 0 6 (q u i n t e t , J = 6 H z , 2 H) , 3 . 6 1 - 3 . 6 5 (m , 2 H

50

), 3.92 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.60 - 4.73 (m, 3H), 6.80 - 6.95 (m, 6H), 7.00 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.10 - 7.26 (m, 5H), 7.36 (d, J = 7 Hz, 1H)

【0173】

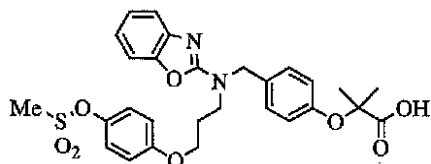
実施例10

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メタンスルホニルオキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【0174】

【化28】

10



【0175】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.58 (s, 6H), 2.15 (brs, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.80 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 11.40 (brs, 1H)

20

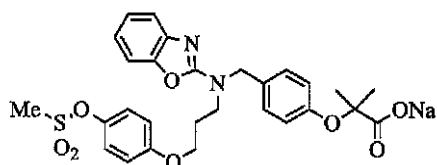
【0176】

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メタンスルホニルオキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸ナトリウム

【0177】

【化29】

30



【0178】

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メタンスルホニルオキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (5.96 g, 10.7 mmol) をメタノールに溶解させ、NaOMe (580 mg, 10.7 mmol) のメタノール溶液を室温にて加え、1時間攪拌した。減圧濃縮を行い、ヘキサンを加え得られた固体を精製し、白色アモルファス状粉末 5.2 g (84%) を得た。

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.61 (s, 6H), 2.03 (brs, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.56 (brs, 2H), 3.88 (brs, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.81 - 6.83 (m, 4H), 7.01 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H)

【0179】

実施例11

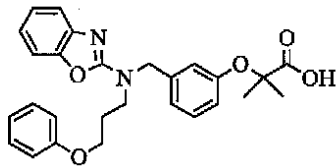
2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル]

50

アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸の合成

【0180】

【化30】



【0181】

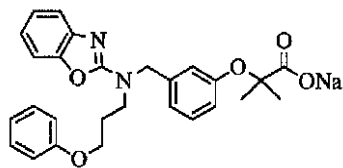
MS (m/z): 460 (M⁺)

【0182】

2-[[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸ナトリウム

【0183】

【化31】



【0184】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.36 (s, 6H), 2.80 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 - 6.86 (m, 4H), 6.89 - 6.96 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 3H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H).

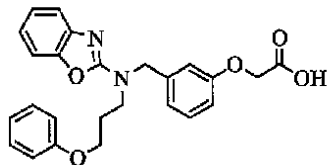
【0185】

実施例12

3-[[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ酢酸の合成

【0186】

【化32】



【0187】

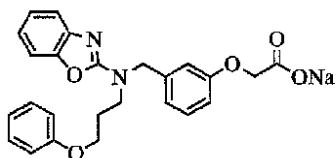
MS (m/z): 432 (M⁺)

【0188】

3-[[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ酢酸ナトリウム

【0189】

【化 3 3】



【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 2.09 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.83 - 6.91 (m, 6H), 6.99 (td, $J = 8, 1\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (td, $J = 8, 1\text{ Hz}$, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 5H).

10

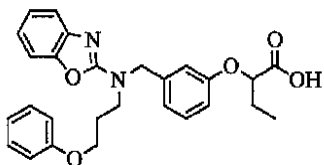
【0191】

実施例 13

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0192】

【化 3 4】



20

【0193】

MS (m/z): 460 (M^+)

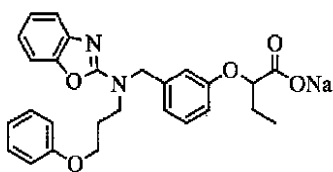
【0194】

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸ナトリウム

【0195】

30

【化 3 5】



【0196】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 0.90 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.67 - 1.75 (m, 2H), 2.09 - 2.11 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.99 - 4.03 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.65 - 6.75 (m, 3H), 6.90 - 7.00 (m, 4H), 7.13 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H).

40

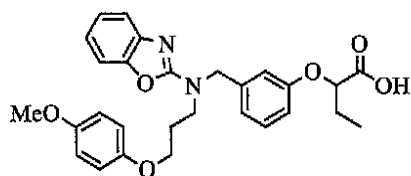
【0197】

実施例 14

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0198】

【化 3 6】



【 0 1 9 9 】

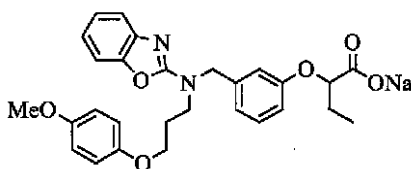
MS (m/z) : 490 (M⁺)

【 0 2 0 0 】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸ナトリウム

【 0 2 0 1 】

【化 3 7】



【 0 2 0 2 】

¹H - NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm : 1 . 03 (t , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 87 - 1 . 92 (m , 2 H) , 2 . 09 (q u i n t e t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 3 . 67 - 3 . 73 (m , 5 H) , 3 . 95 (t , J = 6 Hz , 2 H) , 4 . 35 (t , J = 6 Hz , 1 H) , 4 . 74 (s , 2 H) , 6 . 78 - 6 . 90 (m , 7 H) , 7 . 00 (t d , J = 8 , 1 Hz , 1 H) , 7 . 14 - 7 . 27 (m , 4 H) .

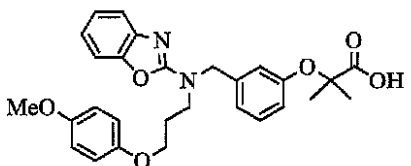
【 0 2 0 3 】

実施例 15

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 2 0 4 】

【化 3 8】



【 0 2 0 5 】

MS (m/z) : 490 (M⁺)

【 0 2 0 6 】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸ナトリウム

【 0 2 0 7 】

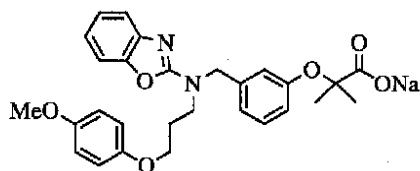
10

20

30

40

【化39】



【0208】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.35 (s, 6H), 2.03 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.60 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.87 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.70 - 6.83 (m, 6H), 6.93 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00 - 7.02 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

10

【0209】

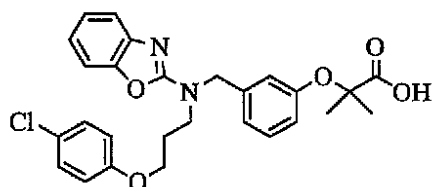
実施例16

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸の合成

【0210】

【化40】

20



【0211】

MS (m/z): 494 (M^+), 496 ($M^+ + 2$)

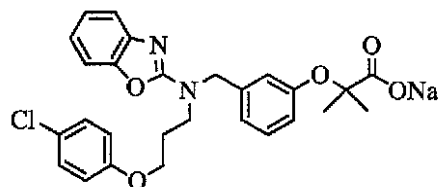
【0212】

2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸ナトリウム

30

【0213】

【化41】



【0214】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1.35 (s, 6H), 2.08 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.64 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4.01 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.72 - 6.76 (m, 2H), 6.94 - 7.00 (m, 3H), 7.08 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 4H).

40

【0215】

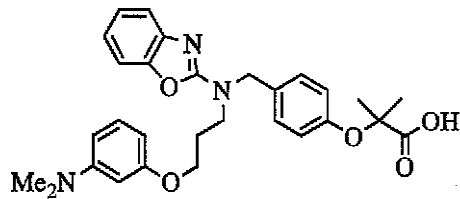
実施例17

2-[4-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(3-ジメチルアミノフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸の合成

50

【 0 2 1 6 】

【 化 4 2 】



【 0 2 1 7 】

MS (m/z) : 489 (M⁺)

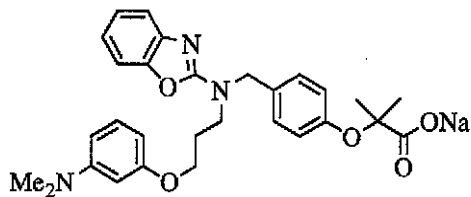
10

【 0 2 1 8 】

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (3 - ジメチルアミノ
フェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸ナトリウ
ム

【 0 2 1 9 】

【 化 4 3 】



20

【 0 2 2 0 】

¹H - NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm : 1 . 52 (s , 6 H) , 2 . 0
5 - 2 . 08 (m , 2 H) , 2 . 87 (s , 6 H) , 3 . 86 (t , J = 5 Hz , 2 H)
, 4 . 18 (t , J = 5 Hz , 2 H) , 4 . 80 (s , 2 H) , 6 . 30 - 6 . 47 (m
, 3 H) , 6 . 84 (dd , J = 7 , 2 Hz , H) , 7 . 03 - 7 . 09 (m , 2 H) ,
7 . 15 - 7 . 31 (m , 5 H) .

【 0 2 2 1 】

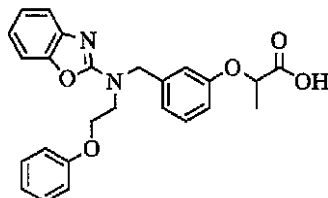
30

実施例 18

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] ア
ミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 2 2 2 】

【 化 4 4 】



40

【 0 2 2 3 】

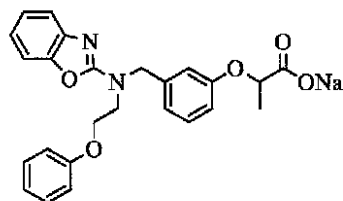
MS (m/z) : 432 (M⁺)

【 0 2 2 4 】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] ア
ミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸ナトリウム

【 0 2 2 5 】

【化 4 5】



【 0 2 2 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 1.46 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 3.87 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.23 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.75 - 4.80 (m, 3H), 6.76 (dd, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

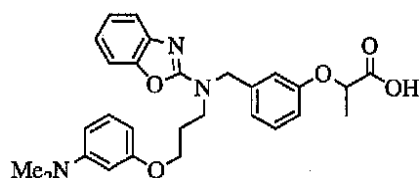
【 0 2 2 7】

実施例 19

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 2 2 8】

【化 4 6】



【 0 2 2 9】

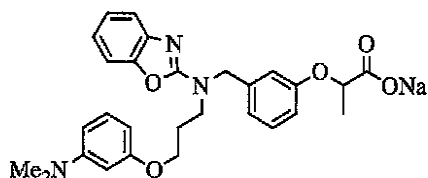
MS (m/z): 489 (M^+)

【 0 2 3 0】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸ナトリウム

【 0 2 3 1】

【化 4 7】



【 0 2 3 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.38 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 3.93 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.51 - 4.55 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 6.25 - 6.28 (m, 2H), 6.36 (dd, $J = 11, 2\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 6.94 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

【 0 2 3 3】

10

20

30

40

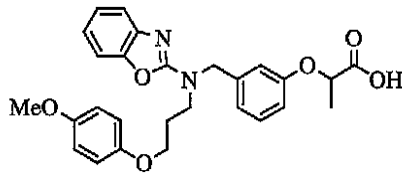
50

実施例 20

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 2 3 4 】

【 化 4 8 】



10

【 0 2 3 5 】

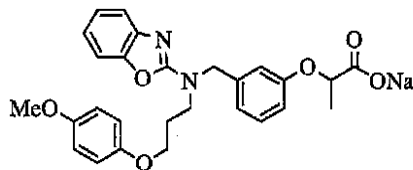
MS (m / z) : 4 7 6 (M ⁺)

【 0 2 3 6 】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸ナトリウム

【 0 2 3 7 】

【 化 4 9 】



20

【 0 2 3 8 】

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , C D ₃ O D) ppm : 1 . 5 0 (d , J = 7 Hz , 3 H) , 2 . 0 9 (q u i n t e t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 6 8 - 3 . 7 5 (m , 5 H) , 3 . 9 4 (t , J = 6 Hz , 2 H) , 4 . 5 8 (q , J = 7 Hz , 1 H) , 4 . 7 4 (s , 2 H) , 6 . 7 8 - 6 . 8 7 (m , 7 H) , 7 . 0 0 (t d , J = 8 , 1 Hz , 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 2 7 (m , 4 H) .

30

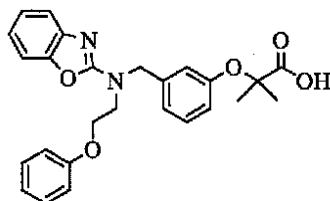
【 0 2 3 9 】

実施例 21

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 2 4 0 】

【 化 5 0 】



40

【 0 2 4 1 】

MS (m / z) : 4 4 6 (M ⁺)

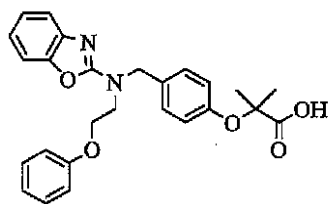
【 0 2 4 2 】

実施例 22

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 2 4 3 】

【化 5 1】



【 0 2 4 4 】

MS (m/z) : 446 (M⁺)

【 0 2 4 5 】

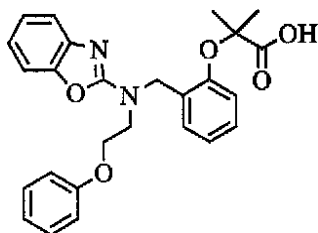
10

実施例 2 3

2 - [2 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 2 4 6 】

【化 5 2】



20

【 0 2 4 7 】

MS (m/z) : 446 (M⁺)

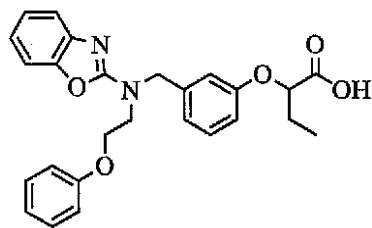
【 0 2 4 8 】

実施例 2 4

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 2 4 9 】

【化 5 3】



30

【 0 2 5 0 】

MS (m/z) : 446 (M⁺)

【 0 2 5 1 】

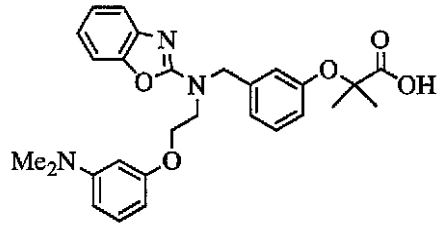
実施例 2 5

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

40

【 0 2 5 2 】

【化 5 4】



【 0 2 5 3 】

10

MS (m/z) : 489 (M⁺)

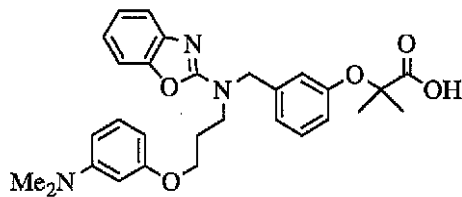
【 0 2 5 4 】

実施例 2 6

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 2 5 5 】

【化 5 5】



20

【 0 2 5 6 】

MS (m/z) : 503 (M⁺)

【 0 2 5 7 】

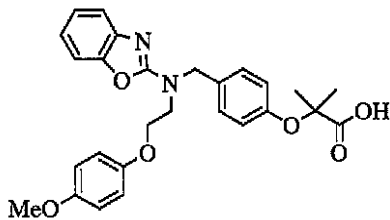
実施例 2 7

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

30

【 0 2 5 8 】

【化 5 6】



【 0 2 5 9 】

40

MS (m/z) : 476 (M⁺)

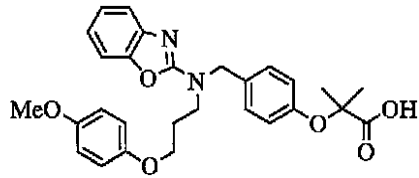
【 0 2 6 0 】

実施例 2 8

2 - [4 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 2 6 1 】

【化 5 7】



【 0 2 6 2 】

MS (m/z) : 490 (M⁺)

【 0 2 6 3 】

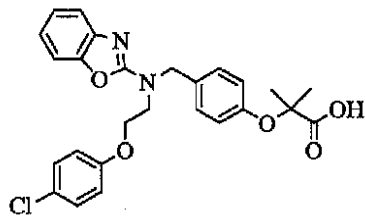
10

実施例 29

2-[4-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-(4-chlorophenyl)ethyl]amino]methyl]phenyl-2-methylpropanoate の合成

【 0 2 6 4 】

【化 5 8】



20

【 0 2 6 5 】

MS (m/z) : 480 (M⁺), 482 (M⁺ + 2)

【 0 2 6 6 】

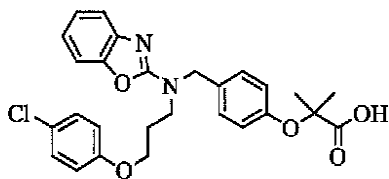
実施例 30

2-[4-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-(4-chlorophenyl)propyl]amino]methyl]phenyl-2-methylpropanoate の合成

【 0 2 6 7 】

【化 5 9】

30



【 0 2 6 8 】

MS (m/z) : 494 (M⁺), 496 (M⁺ + 2)

【 0 2 6 9 】

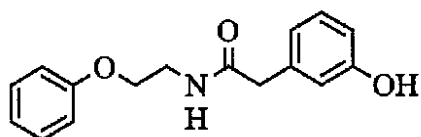
製造例 4

40

N-2-フェノキシエチル-3-ヒドロキシフェニルアセトアミドの合成

【 0 2 7 0 】

【化 6 0】



【 0 2 7 1 】

3-ヒドロキシフェニル酢酸 (1.5 g, 9.88 mmol) をジクロロメタンに溶解

50

させ、WSC・HCl (2.82 g, 14.76 mmol)、2-フェノキシエチルアミン (1.5 g, 10.95 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物を2.85 g, 定量的、淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 3.38 (s, 2H), 3.61 (q, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.00 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 5.97 (br, 1H), 6.71 - 6.86 (m, 4H), 6.96 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.07 - 7.30 (m, 4H).

【0272】

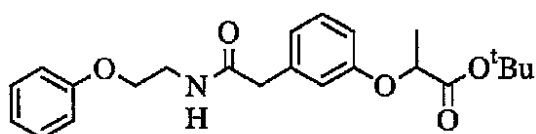
10

製造例5

2-[3-(N-2-フェノキシエチルアミノカルボニルメチル)フェノキシ]プロピオン酸 tert-ブチルの合成

【0273】

【化61】



20

【0274】

N-2-フェノキシエチル-3-ヒドロキシフェニルアセトアミド (1.4 g, 5.16 mmol) をアセトニトリル 10 mL に溶解させ、tert-ブチル 2-プロモプロピオネート (1.3 g, 6.19 mmol)、炭酸カリウム 1.07 g (7.74 mmol) を加え、80 で一晩攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、クロマトグラフィーにて精製し、目的物を1.14 g、収率54%黄色油状物として得た。

【0275】

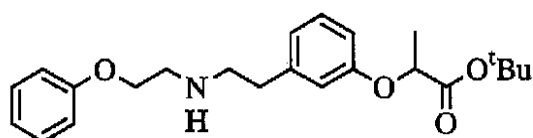
製造例6

2-[3-[2-(N-2-フェノキシエチル)アミノエチル]フェノキシ]プロピオン酸 tert-ブチルの合成

30

【0276】

【化62】



【0277】

2-[3-(2-フェノキシエチルアミノカルボニルメチル)フェノキシ]プロピオン酸 tert-ブチル (1.14 g, 2.86 mmol) をアルゴン雰囲気下にて、テトラヒドロフラン 5 mL に溶解させ、0 に冷却し、1 M - ボラン・THF 錯体 / THF 溶液 (8.5 mL, 8.5 mmol) を加え、30分攪拌した後、50 にて3時間攪拌した。反応終了後、放冷し、メタノールを加え、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、クロマトグラフィーにて精製し、目的物を940 mg 収率85%無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.43 (s, 9H), 1.56 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.79 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.05 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.60 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J = 2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6

50

. 75 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H).

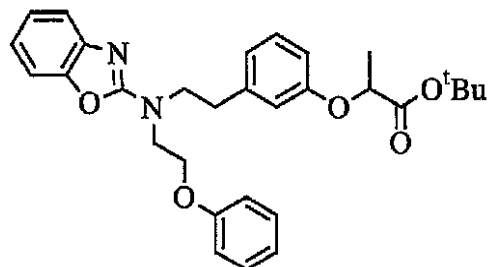
【0278】

製造例7

2-[3-[2-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-フェノキシエチル]アミノエチル]フェノキシ]プロピオン酸tert-ブチルの合成

【0279】

【化63】



10

【0280】

2-[3-[2-(N-2-フェノキシエチル)アミノエチル]フェノキシ]プロピオン酸tert-ブチル(200mg, 0.519mmol)をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、2-クロロベンズオキサゾール(95mg, 0.623mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL, 0.623mmol)を加え、80℃で一晩撹拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。クロマトグラフィーで精製し、目的物を266mg収率定量的、黄色油状物として得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.43(s, 9H), 1.57(d, J = 8 Hz, 3H), 3.02(t, J = 8 Hz, 2H), 3.82 - 3.90(m, 4H), 4.20(t, J = 5 Hz, 2H), 4.60(q, J = 7 Hz, 1H), 6.69(dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6.72 - 7.02(m, 6H), 7.18(t, J = 8 Hz, 1H), 7.14 - 7.29(m, 4H), 7.36(d, J = 8 Hz, 1H).

30

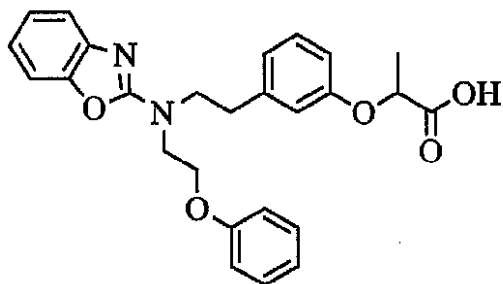
【0281】

実施例31

2-[3-[2-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-フェノキシエチル]アミノエチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0282】

【化64】



40

【0283】

2-[3-[2-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-フェノキシエチル]アミノエチル]フェノキシ]プロピオン酸tert-ブチル(266mg, 0.530mmol)をジクロロメタン3mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸1mLを加え室温で一時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をプレパラティブTLCにて精製し、目

50

的化合物を 115 mg 収率 54% 黄色油状物として得た。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.60 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 3.02 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.68 - 4.19 (m, 6H), 4.60 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)

【0284】

以下、実施例 31 と同様にして実施例 32 から実施例 73 の化合物を合成した。

【0285】

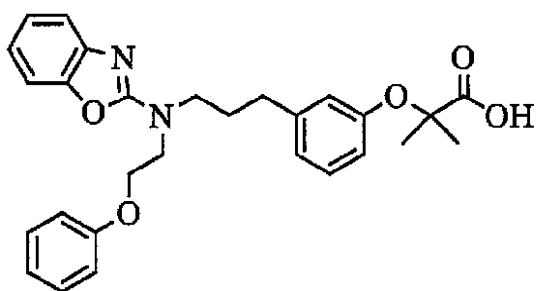
10

実施例 32

2 - [3 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【0286】

【化 65】



20

【0287】

MS (m/z): 474 (M^+)

【0288】

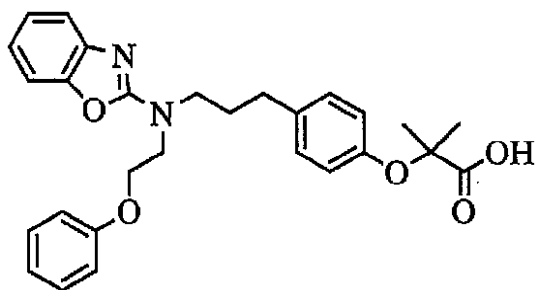
実施例 33

2 - [4 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

30

【0289】

【化 66】



40

【0290】

MS (m/z): 474 (M^+)

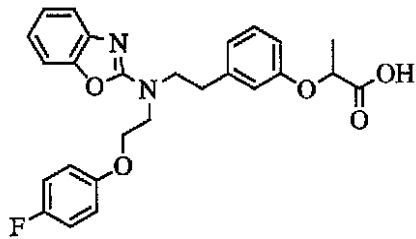
【0291】

実施例 34

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【0292】

【化 6 7】



【 0 2 9 3】

MS (m/z) : 464 (M⁺)

10

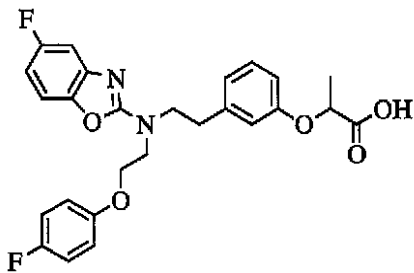
【 0 2 9 4】

実施例 3 5

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 2 9 5】

【化 6 8】



20

【 0 2 9 6】

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ppm : 1 . 57 (d , J = 7 Hz , 3 H) , 2 . 90 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 64 - 3 . 80 (m , 6 H) , 4 . 65 (q , J = 7 Hz , 1 H) , 6 . 67 - 7 . 12 (m , 11 H) .

【 0 2 9 7】

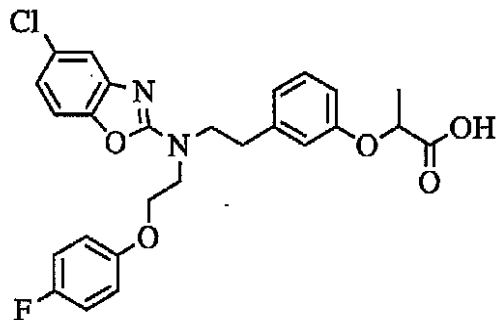
実施例 3 6

30

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 2 9 8】

【化 6 9】



40

【 0 2 9 9】

MS (m/z) : 498 (M⁺) , 500 (M⁺ + 2)

【 0 3 0 0】

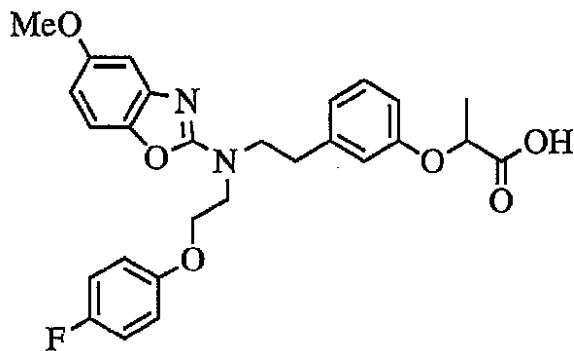
実施例 3 7

2 - [3 - [2 - [N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル - N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

50

【 0 3 0 1 】

【 化 7 0 】



10

【 0 3 0 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.50 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 2.84 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.53 - 3.95 (m, 9 H), 4.61 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 6.51 (dd, $J = 3, 9\text{ Hz}$, 1 H), 6.63 - 6.92 (m, 7 H), 7.02 - 7.30 (m, 3 H)

【 0 3 0 3 】

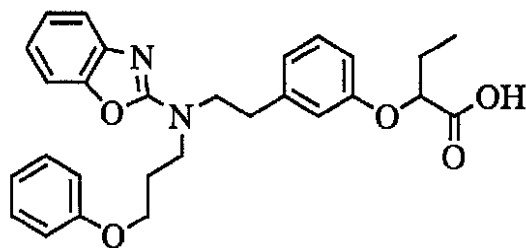
実施例 38

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピ
ル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

20

【 0 3 0 4 】

【 化 7 1 】



30

【 0 3 0 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.07 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.98 - 2.06 (m, 4 H), 2.87 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.45 - 3.74 (4 H, m), 3.92 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.55 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.76 - 6.80 (m, 2 H), 6.85 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2 H), 6.91 - 7.03 (m, 3 H), 7.09 - 7.19 (m, 4 H), 7.25 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.33 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【 0 3 0 6 】

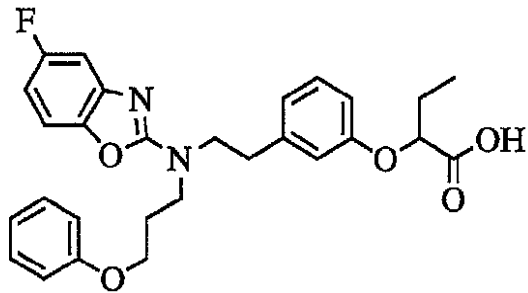
実施例 39

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェ
ノキシプロピル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

40

【 0 3 0 7 】

【化 7 2】



10

【0308】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.07 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3 H), 1.98 - 2.06 (m, 4 H), 2.91 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.49 - 3.74 (m, 4 H), 3.95 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.56 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.65 - 7.26 (m, 11 H), 8.06 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H)

【0309】

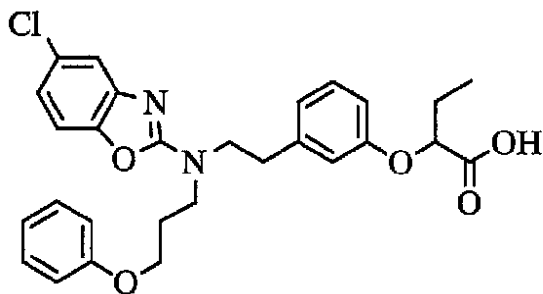
実施例 40

2-[3-[2-[N-(5-クロロベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノエチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0310】

20

【化 7 3】



30

【0311】

MS (m/z): 508 (M^+), 510 ($M^+ + 2$)

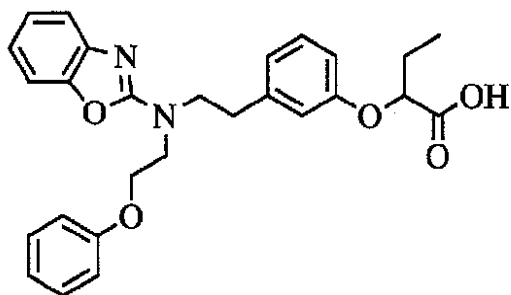
【0312】

実施例 41

2-[3-[2-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-フェノキシエチル]アミノエチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0313】

【化 7 4】



40

【0314】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.08 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.96 - 2.02 (m, 2 H), 2.95 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.58

50

- 3.64 (m, 1H), 3.77 - 4.14 (m, 5H), 4.52 (q, J = 6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.79 - 6.82 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 6H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H)

【0315】

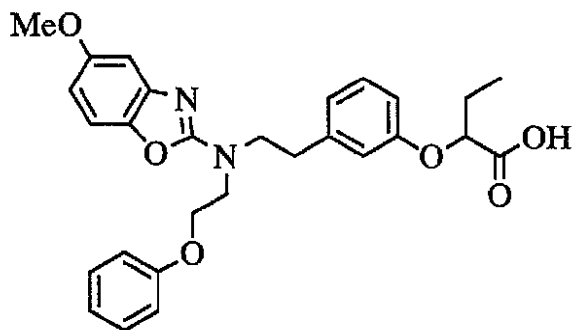
実施例 4 2

2 - [3 - [2 - [N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【0316】

【化 7 5】

10



20

【0317】

MS (m/z) : 490 (M⁺)

【0318】

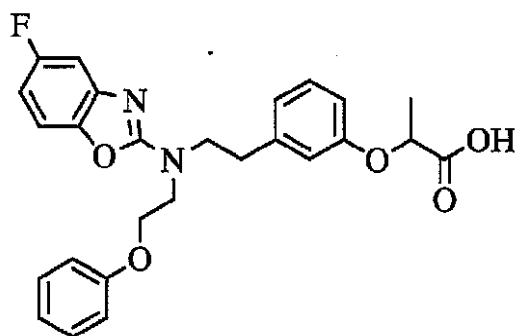
実施例 4 3

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【0319】

【化 7 6】

30



【0320】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.00 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.70 - 4.18 (m, 6H), 4.67 (q, J = 7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 5H)

40

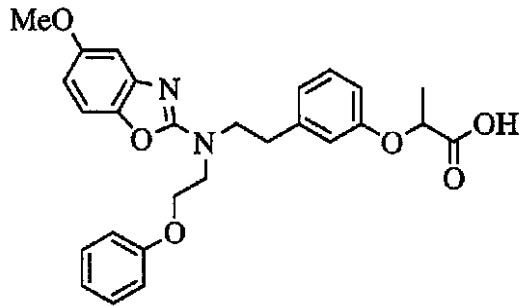
【0321】

実施例 4 4

2 - [3 - [2 - [N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【0322】

【化 77】



10

【0323】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.59 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 3.00 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90 - 4.21 (m, 5H), 4.58 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.72 (dd, $J = 2, 9\text{ Hz}$, 1H), 6.79 - 6.98 (m, 6H), 7.09 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H)

【0324】

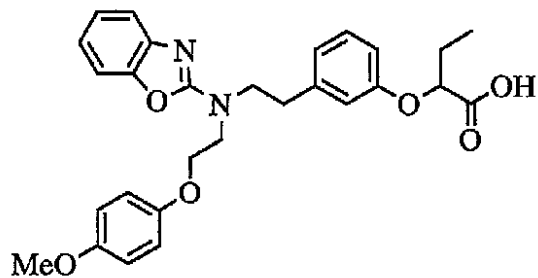
実施例 45

2-[3-[2-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミノエチル]フェノキシ]酪酸の合成

20

【0325】

【化 78】



30

【0326】

MS (m/z): 490 (M^+)

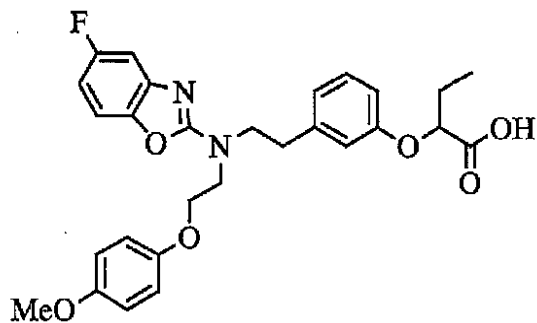
【0327】

実施例 46

2-[3-[2-[N-(5-フルオロベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミノエチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0328】

【化 79】



40

【0329】

MS (m/z): 508 (M^+)

【0330】

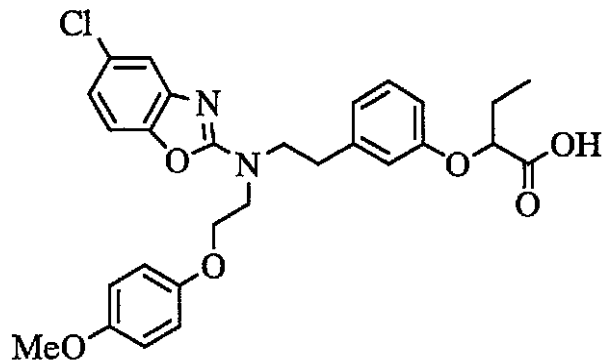
50

実施例 47

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 3 1 】

【 化 8 0 】



10

【 0 3 3 2 】

MS (m / z) : 5 2 4 (M ⁺) , 5 2 6 (M ⁺ + 2)

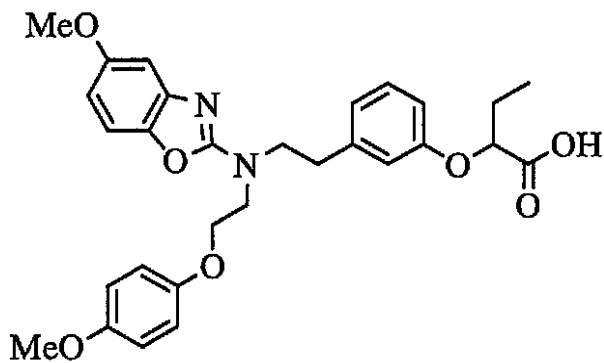
【 0 3 3 3 】

実施例 48

2 - [3 - [2 - [N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 3 4 】

【 化 8 1 】



30

【 0 3 3 5 】

MS (m / z) : 5 2 0 (M ⁺)

【 0 3 3 6 】

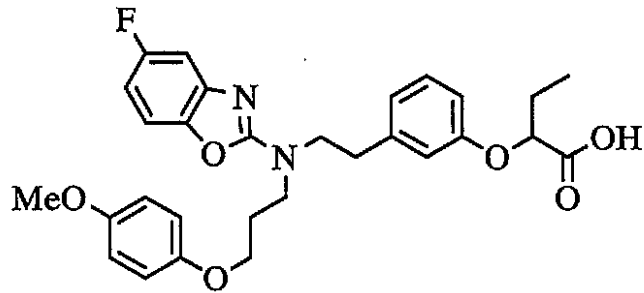
実施例 49

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 3 7 】

40

【化 8 2】



10

【 0 3 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.07 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 4 H), 2.88 - 2.95 (m, 2 H), 3.49 - 3.74 (m, 7 H), 3.91 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.56 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.74 - 7.26 (m, 11 H)

【 0 3 3 9 】

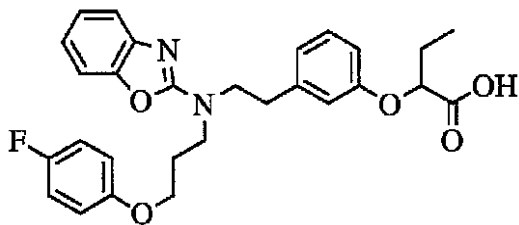
実施例 5 0

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 4 0 】

20

【化 8 3】



【 0 3 4 1 】

MS (m/z): 492 (M^+)

30

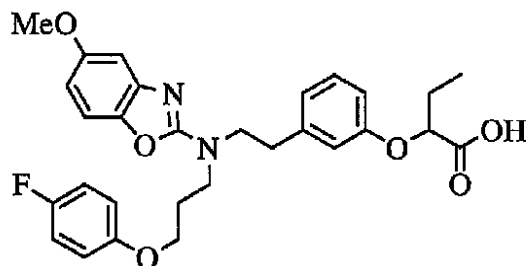
【 0 3 4 2 】

実施例 5 1

2 - [3 - [2 - [N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル - N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 4 3 】

【化 8 4】



40

【 0 3 4 4 】

MS (m/z): 522 (M^+)

【 0 3 4 5 】

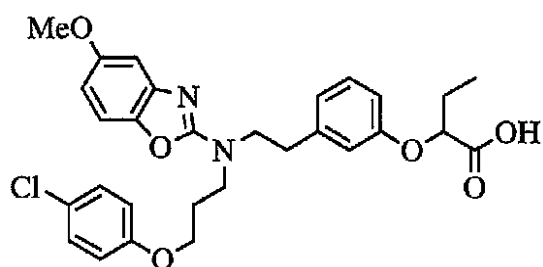
実施例 5 2

2 - [3 - [2 - [N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル - N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

50

【 0 3 4 6 】

【 化 8 5 】



10

【 0 3 4 7 】

MS (m/z) : 538 (M⁺), 540 (M⁺ + 2)

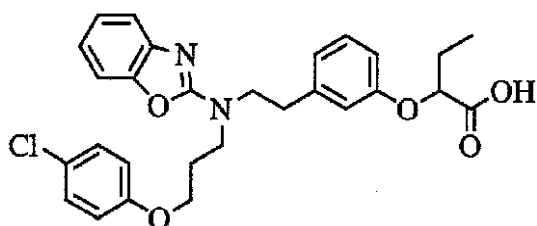
【 0 3 4 8 】

実施例 5 3

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 4 9 】

【 化 8 6 】



20

【 0 3 5 0 】

MS (m/z) : 508 (M⁺), 510 (M⁺ + 2)

【 0 3 5 1 】

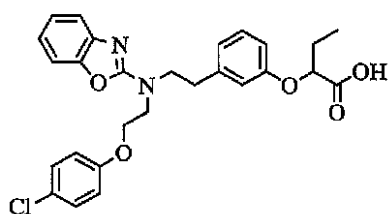
実施例 5 4

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

30

【 0 3 5 2 】

【 化 8 7 】



40

【 0 3 5 3 】

¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm : 0.94 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.77 - 1.85 (m, 2 H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.71 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.74 (t, J = 7 Hz, 2 H), 4.03 (t, J = 5 Hz, 2 H), 4.45 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.61 - 7.19 (m, 12 H).

【 0 3 5 4 】

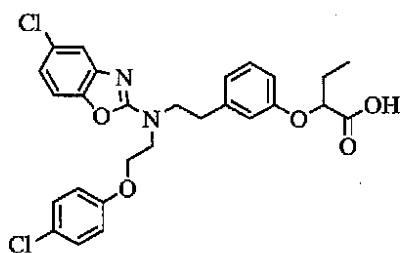
実施例 5 5

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

50

【 0 3 5 5 】

【 化 8 8 】



10

【 0 3 5 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.94 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.89 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.71 - 3.77 (m, 4 H), 4.04 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.44 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.61 - 7.14 (m, 11 H).

【 0 3 5 7 】

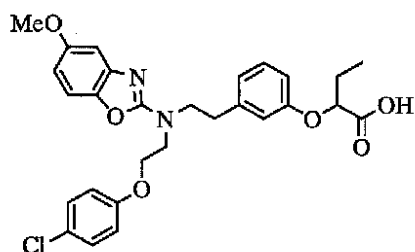
実施例 5 6

2 - [3 - [2 - [N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル - N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 5 8 】

20

【 化 8 9 】



【 0 3 5 9 】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.94 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.77 - 1.85 (m, 2 H), 2.88 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70 - 3.74 (m, 4 H), 4.02 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.45 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.48 - 7.12 (m, 11 H).

【 0 3 6 0 】

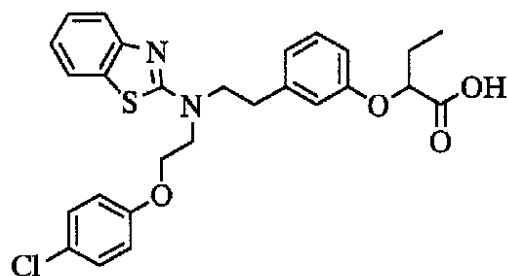
実施例 5 7

2 - [3 - [2 - [N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 3 6 1 】

【 化 9 0 】

40



【 0 3 6 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.04 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3

50

H) , 1 . 8 8 - 1 . 9 3 (m , 2 H) , 3 . 0 0 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 8 0 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 8 4 (t , J = 5 H z , 2 H) , 4 . 1 5 (t , J = 5 H z , 2 H) , 4 . 5 3 (t , J = 5 H z , 1 H) , 6 . 7 4 - 7 . 6 3 (m , 1 2 H) .

【 0 3 6 3 】

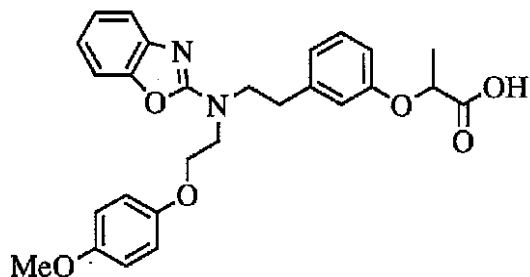
实施例 58

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフ
エノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 6 4 】

【化 9 1】

10



【 0 3 6 5 】

MS (m / z) : 4 7 6 (M ⁺)

20

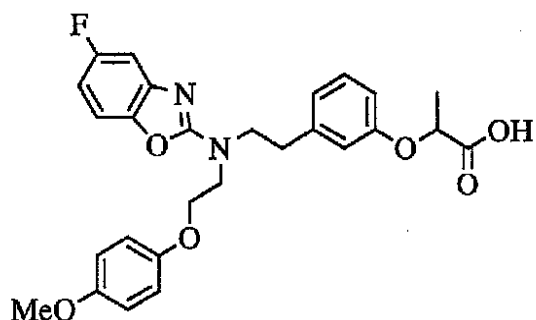
【 0 3 6 6 】

实施例 59

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 6 7 】

【化 9 2】



30

【 0 3 6 8 】

MS (m / z) : 494 (M ⁺)

【 0 3 6 9 】

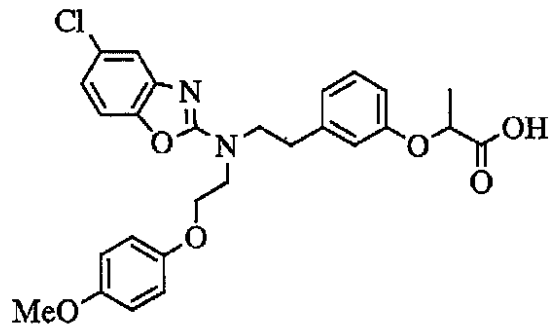
实施例 60

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 -
メトキシフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

40

【 0 3 7 0 】

【化 9 3】



10

【 0 3 7 1】

MS (m/z) : 510 (M⁺), 512 (M⁺ + 2)

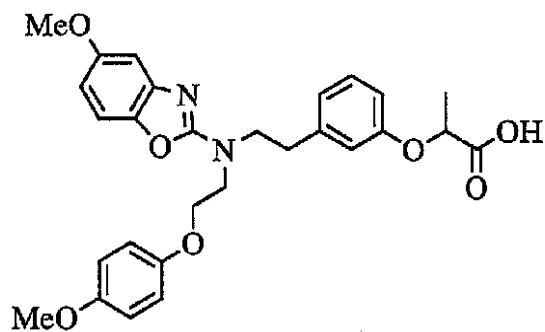
【 0 3 7 2】

実施例 6 1

2 - [3 - [2 - [N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 7 3】

【化 9 4】



20

【 0 3 7 4】

MS (m/z) : 506 (M⁺)

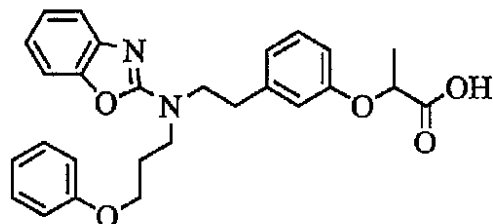
【 0 3 7 5】

実施例 6 2

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 7 6】

【化 9 5】



40

【 0 3 7 7】

MS (m/z) : 460 (M⁺)

【 0 3 7 8】

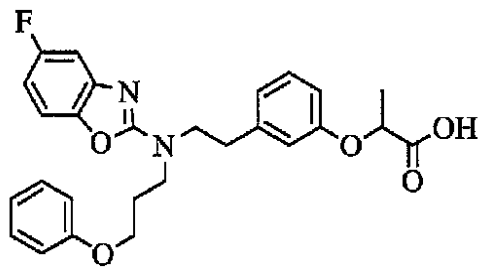
実施例 6 3

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

50

【 0 3 7 9 】

【 化 9 6 】



10

【 0 3 8 0 】

MS (m/z) : 478 (M⁺)

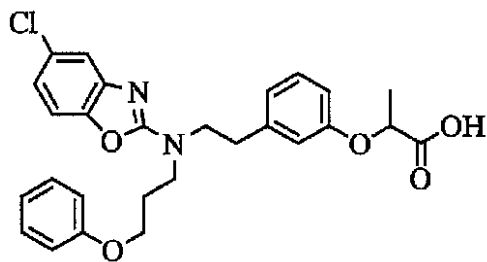
【 0 3 8 1 】

実施例 6 4

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 8 2 】

【 化 9 7 】



20

【 0 3 8 3 】

MS (m/z) : 494 (M⁺) , 496 (M⁺ + 2)

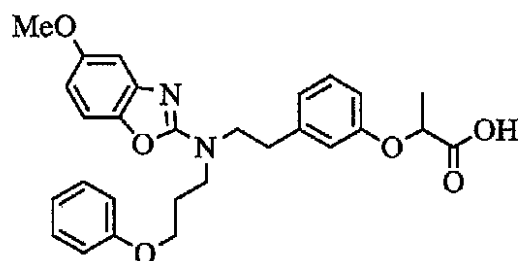
【 0 3 8 4 】

実施例 6 5

2 - [3 - [2 - [N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 8 5 】

【 化 9 8 】



40

【 0 3 8 6 】

MS (m/z) : 490 (M⁺)

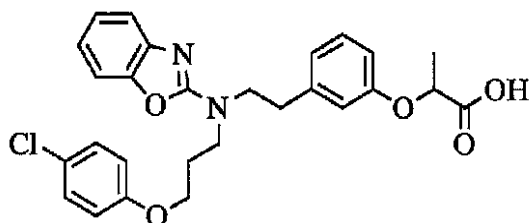
【 0 3 8 7 】

実施例 6 6

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 8 8 】

【化 9 9】



【 0 3 8 9】

MS (m/z) : 494 (M⁺), 496 (M⁺ + 2)

10

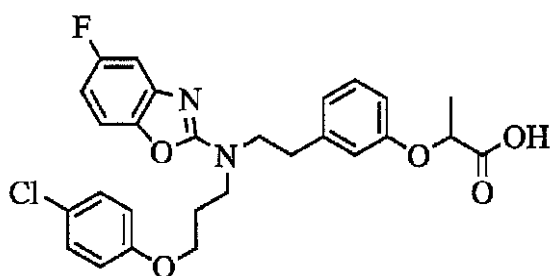
【 0 3 9 0】

実施例 6 7

2 - [3 - [2 - [N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル - N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 9 1】

【化 1 0 0】



20

【 0 3 9 2】

MS (m/z) : 512 (M⁺), 514 (M⁺ + 2)

【 0 3 9 3】

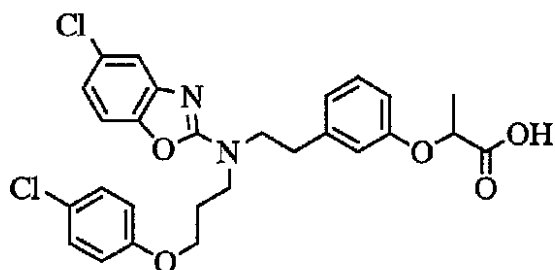
実施例 6 8

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

30

【 0 3 9 4】

【化 1 0 1】



40

【 0 3 9 5】

MS (m/z) : 528 (M⁺), 530 (M⁺ + 2), 532 (M⁺ + 4)

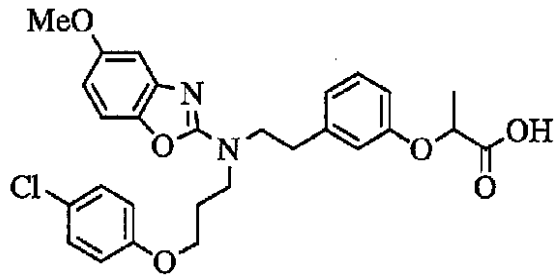
【 0 3 9 6】

実施例 6 9

2 - [3 - [2 - [N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル - N - (5 - メトキシベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 3 9 7】

【化 1 0 2】



10

【 0 3 9 8】

MS (m/z) : 524 (M⁺), 526 (M⁺ + 2)

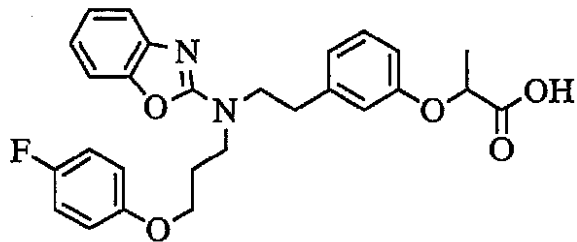
【 0 3 9 9】

実施例 7 0

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 4 0 0】

【化 1 0 3】



20

【 0 4 0 1】

MS (m/z) : 478 (M⁺)

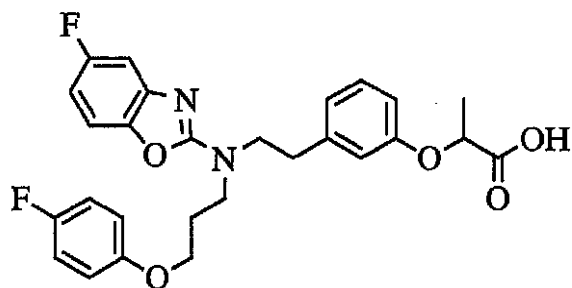
【 0 4 0 2】

実施例 7 1

2 - [3 - [2 - [N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 4 0 3】

【化 1 0 4】



40

【 0 4 0 4】

MS (m/z) : 496 (M⁺)

【 0 4 0 5】

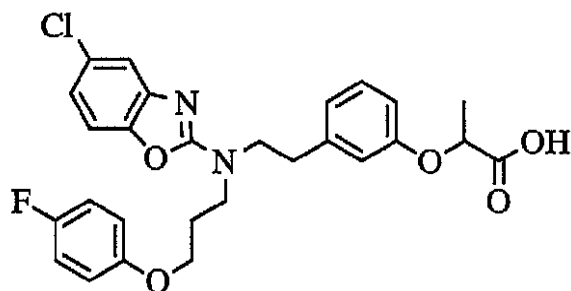
実施例 7 2

2 - [3 - [2 - [N - (5 - クロロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 4 0 6】

50

【化 1 0 5】



10

【 0 4 0 7】

MS (m/z) : 512 (M⁺), 514 (M⁺ + 2)

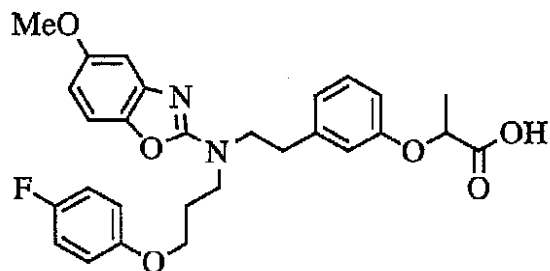
【 0 4 0 8】

実施例 7 3

2 - [3 - [2 - [N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル - N - (5 - メトキシ
ベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノエチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 4 0 9】

【化 1 0 6】



20

【 0 4 1 0】

MS (m/z) : 508 (M⁺)

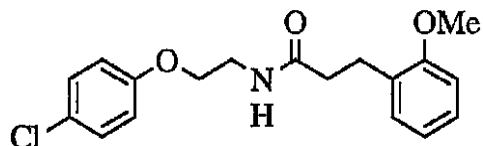
【 0 4 1 1】

製造例 8

N - (4 - クロロフェノキシエチル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロパンアミドの
合成

【 0 4 1 2】

【化 1 0 7】



30

【 0 4 1 3】

3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 (8 . 3 g , 4 6 . 2 m m o l) をテトラ
ヒドロフラン 2 0 m L に溶解させた。室温にて 4 - クロロフェノキシエチルアミン (1 0
. 3 g , 6 0 . 0 m m o l) を滴下した。その後、氷冷下、WSC・HCl (1 1 . 5 g
, 6 0 . 0 m m o l) の塩化メチレン溶液 1 0 m L をゆっくり滴下し、終夜攪拌した。氷
冷下、希塩酸を滴下しクロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水
硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム
/ メタノール = 2 0 / 1) で精製し目的化合物 1 2 . 8 g (8 3 %) を得た。

40

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 2 . 5 0 (t , J = 8 H z , 2
H) , 2 . 9 5 (t , J = 8 H z , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 8 1
(s , 3 H) , 3 . 9 1 (t , J = 5 H z , 2 H) , 5 . 8 7 (b r s , 1 H) , 6 . 7

50

5 - 6 . 8 4 (m , 4 H) , 7 . 1 2 (d , J = 7 H z , 2 H) , 7 . 2 3 (d , J = 9 H z , 2 H)

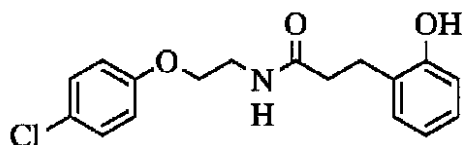
【 0 4 1 4 】

製造例 9

N - (4 - クロロフェノキシエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロパンアミドの合成

【 0 4 1 5 】

【 化 1 0 8 】



10

【 0 4 1 6 】

N - (4 - クロロフェノキシエチル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロパンアミド (1 2 . 8 g , 3 8 . 3 m m o l) を塩化メチレン 1 0 . 0 m L に溶解させ氷冷下、 1 . 0 M - 三臭化ホウ素・塩化メチレン溶液 (4 9 . 8 m L , 4 9 . 8 m m o l) をゆっくり滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、氷冷下にて水をゆっくり滴下し、 3 0 分攪拌した。クロロホルムで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 0 / 1) で精製し白色固体 1 1 . 6 g (9 5 %) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 2 . 6 4 (t , J = 6 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (t , J = 6 H z , 2 H) , 3 . 6 1 - 3 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 9 4 (t , J = 5 H z , 2 H) , 5 . 9 9 (b r s , 1 H) , 6 . 7 5 (d , J = 9 H z , 2 H) , 6 . 8 2 (t , J = 7 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d , J = 7 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (d , J = 7 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (t , J = 7 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 9 H z , 2 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H)

【 0 4 1 7 】

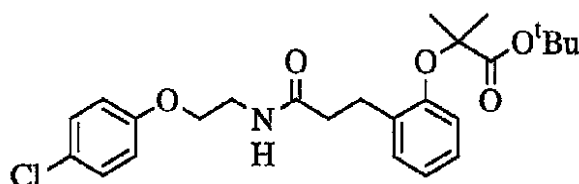
製造例 1 0

2 - [2 - [2 - [N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチルアミノカルボニル] エチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 t e r t - ブチルの合成

30

【 0 4 1 8 】

【 化 1 0 9 】



40

【 0 4 1 9 】

N - (4 - クロロフェノキシエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (1 1 . 6 g , 3 6 . 3 m m o l) をアセトニトリル 1 5 m L に溶解させ、炭酸カリウム (1 5 . 0 g , 1 0 9 m m o l) を添加した。その後、2 - プロモイソ酪酸 t e r t - ブチル (2 0 . 2 g , 9 0 . 7 m m o l) を加え 7 0 で 4 日間攪拌した。水を添加し酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 5 0 / 1) で精製し目的化合物 7 . 4 g (4 4 %) を得た。

【 0 4 2 0 】

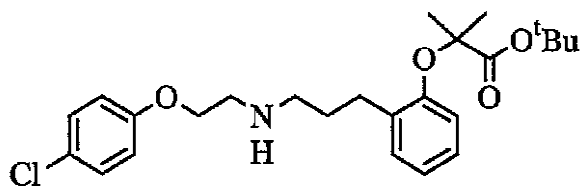
製造例 1 1

50

2 - [2 - [3 - [N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチル合成

【 0 4 2 1 】

【 化 1 1 0 】



10

【 0 4 2 2 】

2 - [2 - [2 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチルアミノカルボニル] エチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチル (7 . 4 g , 1 6 . 0 m m o l) をテトラヒドロフラン 5 . 0 m L に溶解させた。室温で 1 . 0 M - ボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (3 2 . 0 m L , 3 2 . 0 m m o l) を滴下し 5 0 で 3 時間攪拌した。氷冷下、濃塩酸を加え室温で 3 時間攪拌した。氷冷下にて 8 0 % - エチルアミン水溶液を滴下し、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 5 0 / 1) で精製し目的化合物 3 . 9 g (5 4 %) を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 5 8 (s , 6 H) , 1 . 8 3 (q u i n t e t , J = 7 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (t , J = 8 H z , 2 H) , 2 . 7 0 (t , J = 7 H z , 2 H) , 2 . 9 9 (t , J = 5 H z , 2 H) , 4 . 0 3 (t , J = 5 H z , 2 H) , 6 . 6 8 (d , J = 8 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (t , J = 9 H z , 2 H) , 6 . 8 4 - 6 . 8 8 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 1 2 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 9 H z , 2 H)

20

【 0 4 2 3 】

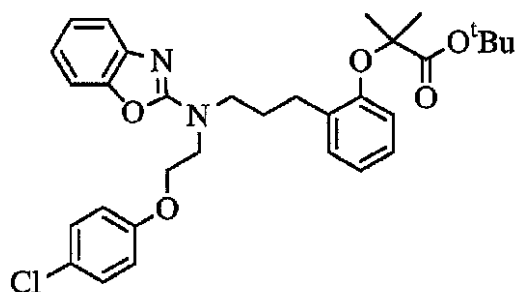
製造例 1 2

2 - [2 - [3 - [N - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチルの合成

30

【 0 4 2 4 】

【 化 1 1 1 】



40

【 0 4 2 5 】

2 - [2 - [3 - [N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチル (3 . 9 g , 8 . 7 1 m m o l) を D M F 5 . 0 m L に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 g , 1 0 . 5 m m o l) を滴下した。さらに 2 - クロロベンゾオキサゾール (1 . 6 g , 1 0 . 5 m m o l) を滴下し 7 0 にて終夜攪拌させた。水を添加し酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製し目的化合物 4 . 5 g (9 0 %) を得た。

50

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.37 (s, 9H), 1.57 (s, 6H), 2.02 - 2.10 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.22 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 6.87 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.04 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)

【0426】

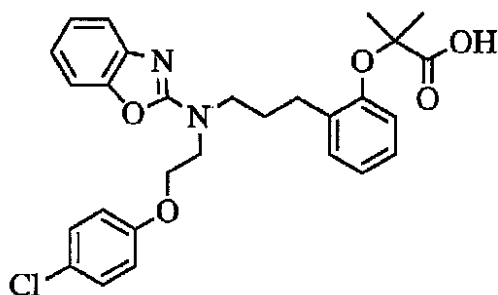
実施例 74

2 - [2 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル]アミノプロピル]フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

10

【0427】

【化112】



20

【0428】

2 - [2 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル]アミノプロピル]フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチル (4.5 g, 7.87 mmol) を塩化メチレン 10.0 mL に溶解させ、50% - トリフルオロ酢酸 / 塩化メチレン溶液 6.8 g を滴下し室温で3時間撹拌した。減圧濃縮しトルエンで共沸した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 50 / 1) で精製し目的化合物 3.3 g (83%) を得た。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.61 (s, 6H), 1.94 - 2.14 (br, 2H), 2.69 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3.64 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3.85 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.09 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 6.70 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)

30

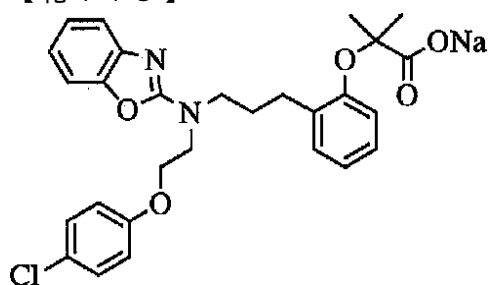
【0429】

2 - [2 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル]アミノプロピル]フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸ナトリウムの合成

40

【0430】

【化113】



50

【 0 4 3 1 】

2 - [2 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (3 . 2 g , 6 . 2 8 m m o l) をメタノールに溶解させ、NaOMe (3 4 0 m g , 6 . 2 8 m m o l) のメタノール溶液を室温にて加え、1時間攪拌した。

減圧濃縮を行い、ヘキサンを加え得られた固体を精製し、白色アモルファス状粉末 2 . 7 g (8 1 %) を得た。

^1H -NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) p p m : 1 . 3 5 (s , 6 H) , 1 . 8 0 - 2 . 0 0 (b r , 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 6 0 (b r , 2 H) , 3 . 4 5 - 3 . 6 0 (b r , 2 H) , 3 . 8 0 (b r s , 2 H) , 4 . 0 5 - 4 . 1 3 (b r , 2 H) , 6 . 7 0 (d , J = 9 H z , 2 H) , 6 . 7 5 - 6 . 8 0 (m , 2 H) , 6 . 8 7 - 7 . 0 1 (m , 3 H) , 7 . 0 8 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 1 3 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 9 H z , 2 H) , 7 . 2 8 (t , J = 8 H z , 1 H)

MS (F A B) m / z : 5 3 3 [($\text{M}^+ + 1$) + 2] , 5 3 1 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 4 3 2 】

以下、実施例 7 4 と同様にして実施例 7 5 の化合物を合成した。

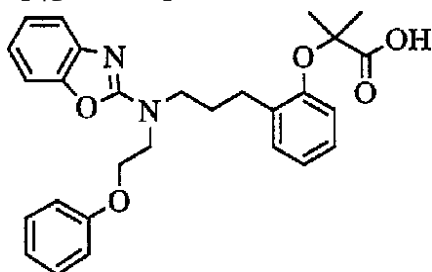
【 0 4 3 3 】

実施例 7 5

2 - [2 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノプロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 4 3 4 】

【 化 1 1 4 】



【 0 4 3 5 】

MS (m / z) : 4 7 4 (M^+)

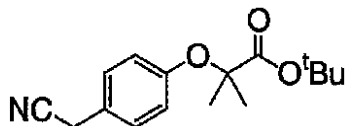
【 0 4 3 6 】

製造例 1 3

2 - [4 - (シアノメチル) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 t e r t - ブチルの合成

【 0 4 3 7 】

【 化 1 1 5 】



【 0 4 3 8 】

4 - ヒドロキシアセトニトリル (1 3 . 3 g , 1 0 0 m m o l) 、炭酸カリウム (2 0 . 7 3 g , 1 5 0 m m o l) をジメチルホルムアミド 7 5 m L に加え、2 - プロモイソ酪酸 t e r t - ブチル (5 0 . 4 1 m L , 2 5 0 m m o l) を加えて 8 0 にて 2 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 1) で精製し、目的物を得た。 (1 8 . 6 2 g , 6 7 . 6 2 m m o l , 6 7 . 6 %)

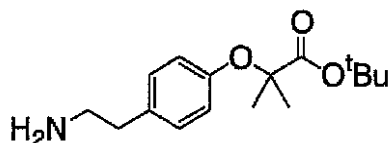
【 0 4 3 9 】

製造例 1 4

2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチルの合成

【 0 4 4 0 】

【 化 1 1 6 】



10

【 0 4 4 1 】

2 - [4 - (シアノメチル) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチル (5 . 5 0 g , 2 0 . 0 m m o l) をテトラヒドロフラン 9 0 m L に溶解し、窒素雰囲気下ボラン・テトラヒドロフラン錯体 / テトラヒドロフラン溶液 [1 . 0 8 M - B H ₃ · T H F / T H F (9 2 . 6 m L , 1 0 0 m m o l)] を加え、5 0 、3 時間攪拌した。次に、0 にて 1 M - 塩酸を徐々に加え、室温にて 1 時間攪拌後炭酸ナトリウムで塩基性にした。テトラヒドロフランを留去しクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1) で精製し目的物を得た。 (5 . 1 6 g , 1 3 . 0 2 m m o l , 6 5 . 1 %)

20

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 4 5 (s , 9 H) , 1 . 5 5 (s , 6 H) , 2 . 6 7 (t , J = 7 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (t , J = 7 H z , 2 H) , 6 . 8 0 (d t , J = 9 , 3 H z , 2 H) , 7 . 0 5 (d t , J = 9 , 3 H z , 2 H) .

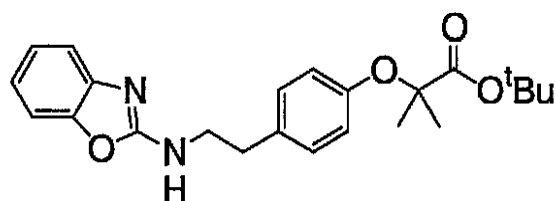
【 0 4 4 2 】

製造例 1 5

2 - [4 - [2 - N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチルの合成

【 0 4 4 3 】

【 化 1 1 7 】



30

【 0 4 4 4 】

2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチル (2 9 0 m g , 1 . 0 4 m m o l) をテトラヒドロフラン 4 m L に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2 7 2 μ L , 1 . 5 6 m m o l) を加え、最後に 2 - クロロベンズオキサゾール (1 4 5 μ L , 1 . 2 5 m m o l) を加えアルゴン雰囲気下室温にて 1 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、反応液を濾過した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1) で分離し目的物を得た。 (3 6 7 m g , 0 . 9 2 5 m m o l , 8 8 . 9 %)

40

【 0 4 4 5 】

製造例 1 6

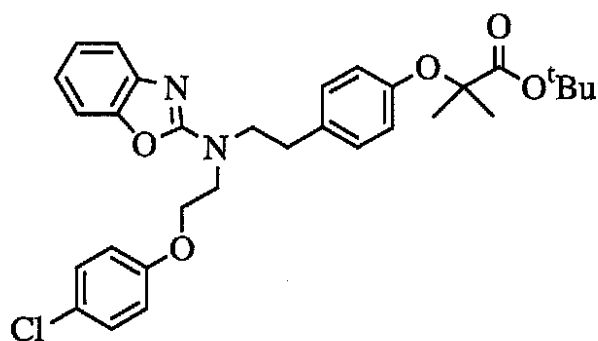
2 - [4 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 *tert* - ブチ

50

ル

【 0 4 4 6 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 4 4 7 】

2 - [4 - [2 - N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチル (50 mg , 0 . 126 mmol) をアセトニトリル 3 mL に溶解し、炭酸セシウム (62 mg , 0 . 189 mmol)、2 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - ブロモエタン (59 mg , 0 . 252 mmol) を加え、70

にて 14 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮し、プレパラティブ TLC (シリカゲル、n - ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1) で精製し目的物を得た。 (26 mg , 0 . 0474 mmol , 37 . 6 %)

20

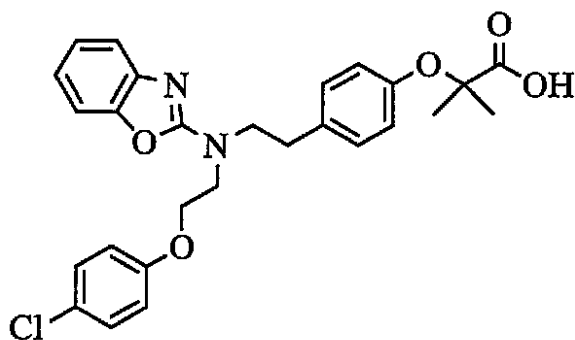
【 0 4 4 8 】

実施例 76

2 - [4 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 4 4 9 】

【 化 1 1 9 】



30

【 0 4 5 0 】

2 - [4 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチル (26 mg , 0 . 0474 mmol) をジクロロメタン 6 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0 . 5 mL を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸後、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮しプレパラティブ TLC (シリカゲル、クロロホルム / メタノール = 10 / 1) で精製し目的物を得た。 (23 mg , 0 . 0467 mmol , 98 . 5 %)

40

MS (FAB) m / z : 495 (M⁺ + 1)

【 0 4 5 1 】

以下、実施例 76 と同様にして実施例 77 から実施例 79 の化合物を合成した。

【 0 4 5 2 】

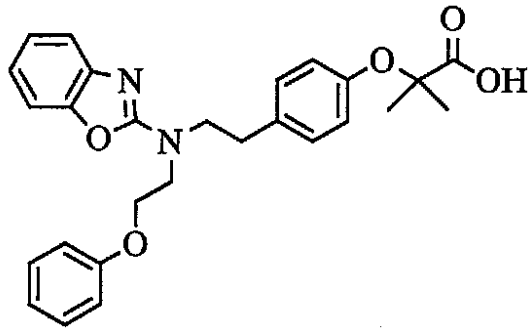
50

実施例 77

2 - [4 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 4 5 3 】

【 化 1 2 0 】



10

【 0 4 5 4 】

MS (m / z) : 4 6 0 (M ⁺)

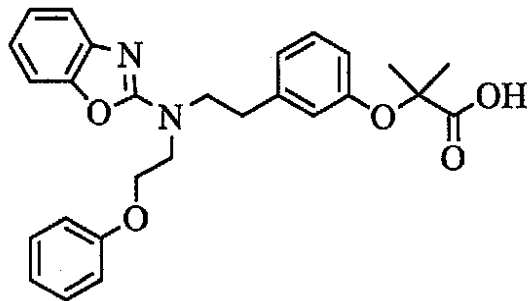
【 0 4 5 5 】

実施例 78

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 4 5 6 】

【 化 1 2 1 】



20

30

【 0 4 5 7 】

MS (m / z) : 4 6 0 (M ⁺)

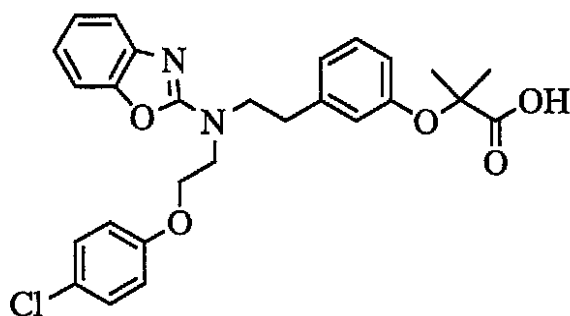
【 0 4 5 8 】

実施例 79

2 - [3 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【 0 4 5 9 】

【 化 1 2 2 】



40

【 0 4 6 0 】

50

MS (FAB) m/z : 495 (M⁺ + 1), 497 [(M⁺ + 1) + 2]

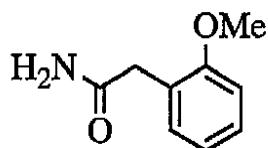
【0461】

製造例 17

2 - メトキシフェニルアセトアミドの合成

【0462】

【化123】



10

【0463】

2 - メトキシフェニル酢酸 (10.0 g, 60.1 mmol) をアセトニトリル 15 mL に溶解し、ピリジン (2.84 g, 36.1 mmol), ジtert - ブチルジカーボネート [Boc₂O (19.6 g, 90.2 mmol)] を加えた。室温で 10 分攪拌した後、炭酸水素アンモニウム (7.1 g, 90.2 mmol) を加えた。反応終了後、反応液を減圧濃縮した後、水に注ぎクロロホルムで抽出後、1 M - 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、精製せず製造例 18 に用いた。

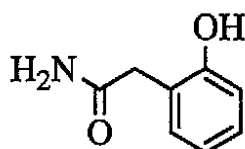
【0464】

製造例 18

2 - ヒドロキシフェニルアセトアミドの合成

【0465】

【化124】



20

【0466】

2 - メトキシフェニルアセトアミド (13.0 g, 78.6 mmol) を塩化メチレン 10.0 mL に溶解させ氷冷下、1.0 M - 三臭化ホウ素・塩化メチレン溶液 (157 mL, 157 mmol) をゆっくり滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、氷冷下にて水をゆっくり滴下し、30 分攪拌した。クロロホルムで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1) で精製し白色固体 (1.8 g, 11.9 mmol, 15%) を得た。

30

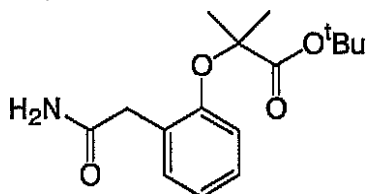
【0467】

製造例 19

2 - [2 - (アミノカルボニルメチル) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチルの合成

【0468】

【化125】



40

【0469】

2 - ヒドロキシフェニルアセトアミド (1.2 g, 7.93 mmol) をアセトニトリル 10 mL に溶解させ、炭酸カリウム (5.5 g, 39.6 mmol) を添加した。その

50

後、2-ブロモイソ酪酸 *tert*-ブチル (8.9 g, 39.6 mmol) を加え 80 で攪拌した。反応終了後、水を添加し酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1) で精製し目的化合物 (1.4 g, 4.87 mmol, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.43 (s, 9H), 1.65 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 6.10 - 6.35 (br, 2H), 6.75 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H)

【0470】

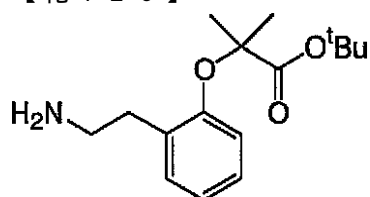
10

製造例 20

2-[2-(2-アミノエチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸 *tert*-ブチルの合成

【0471】

【化126】



20

【0472】

2-[2-(アミノカルボニルメチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸 *tert*-ブチル (1.4 g, 4.87 mmol) をテトラヒドロフラン 5.0 mL に溶解し、窒素雰囲気下、ボラン・THF 錯体 / THF 溶液 [1.0 M - $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ / THF (14.6 mL, 14.6 mmol)] を加え、50、3時間攪拌した。次に、0 にて濃塩酸を徐々に加え室温にて1時間攪拌後エチルアミン水溶液で塩基性にした。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製し目的物を得た。(830 mg, 2.97 mmol, 61%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.43 (s, 9H), 1.65 (s, 6H), 2.09 (br s, 2H), 2.79 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H)

30

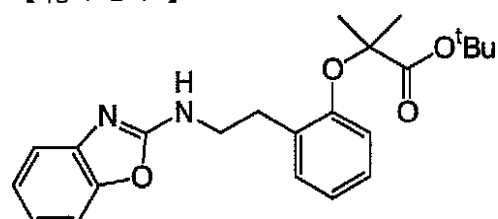
【0473】

製造例 21

2-[2-[2-(N-ベンズオキサゾール-2-イル)アミノエチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸 *tert*-ブチルの合成

【0474】

【化127】



40

【0475】

2-[2-(2-アミノエチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸 *tert*-ブチル (762 mg, 2.73 mmol) をテトラヒドロフラン 5.0 mL に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (422.6 mg, 3.27 mmol) を加え、最後に2-クロ

50

ロベンズオキサゾール (502.4 mg, 3.27 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、反応液を濾過した。減圧濃縮を行い、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 = 6/1) で精製し目的物を得た。(977 mg, 2.46 mmol, 90%)

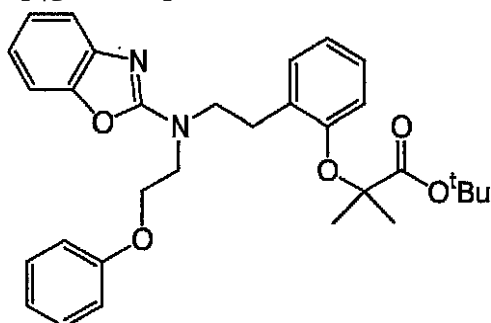
【0476】

製造例 22

2 - [2 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチルの合成

【0477】

【化128】



【0478】

2 - [2 - [2 - (N - ベンズオキサゾール - 2 - イル) アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチル (157 mg, 0.40 mmol) をアセトニトリル 3.0 mL に溶解し、炭酸セシウム (282 mg, 0.87 mmol)、2 - フェノキシエチルプロミド (160 mg, 0.80 mmol) を加え、80 °C にて終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し目的物を得た。(85.3 mg, 0.17 mmol, 41%)

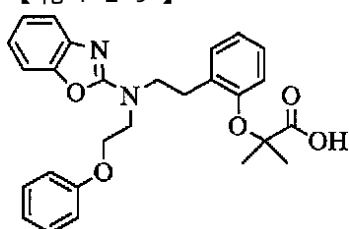
【0479】

実施例 80

2 - [2 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【0480】

【化129】



【0481】

2 - [2 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチル (85.3 mg, 0.17 mmol) を塩化メチレン 3.0 mL に溶解し、50% - トリフルオロ酢酸/塩化メチレン溶液を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸後、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮しプレパラティブ TLC (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し目的物を得た。(63.5 mg, 0.14 mmol, 81%)

MS (m/z): 460 (M⁺)

【0482】

以下、実施例 80 と同様にして実施例 81 の化合物を合成した。

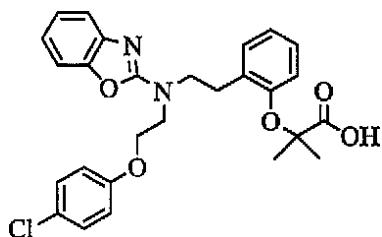
【0483】

実施例 81

2 - [2 - [2 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノエチル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸の合成

【0484】

【化130】



10

【0485】

MS (m/z) : 494 (M^+) , 496 ($M^+ + 2$)

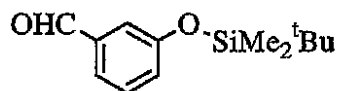
【0486】

製造例 23

3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒドの合成

【0487】

【化131】



20

【0488】

3 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5 . 0 g , 40 . 9 mmol) をアセトニトリル 10 . 0 mL に溶解し、次に炭酸カリウム (11 . 3 g , 81 . 9 mmol) を加え、最後に tert - ブチルジメチルクロロシラン (7 . 4 g , 49 . 1 mmol) を加え室温にて 30

攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1) で精製し、目的化合物 9 . 1 g (94 %) を得た。

^1H - NMR (400 MHz , CDCl_3) ppm : 0 . 00 (s , 6 H) , 0 . 77 (s , 9 H) , 6 . 88 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 10 (s , 1 H) , 7 . 18 (t , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 25 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 9 . 73 (s , 1 H)

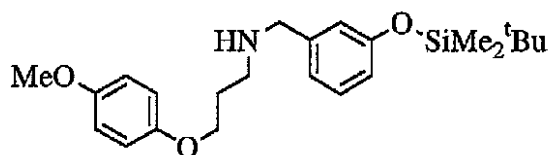
【0489】

製造例 24

N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル - 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミンの合成 40

【0490】

【化132】



【0491】

50

3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒド (1 . 5 g , 6 . 3 4 m m o l) を 1 , 2 - ジクロロエタン 1 0 . 0 m L に溶解させ、3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピルアミン (1 . 5 g , 8 . 2 5 m m o l) を加え 2 0 分攪拌した。室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 7 5 g , 8 . 2 5 m m o l) と酢酸 (4 9 5 m g , 8 . 2 5 m m o l) を加え、終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 5 0 / 1) で精製し目的化合物 1 . 9 g (7 8 %) を得た。

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 0 0 (s , 6 H) , 0 . 7 3 (s , 9 H) , 1 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 6 6 (b r . s , 2 H) , 3 . 5 8 (s , 3 H) , 3 . 6 1 (s , 2 H) , 3 . 8 1 (t , J = 6 H z , 2 H) , 6 . 5 5 (d , J = 7 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (b r . s , 5 H) , 6 . 7 3 (d , J = 7 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (t , J = 7 H z , 1 H)

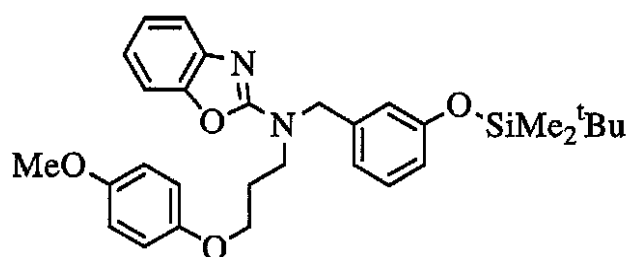
【 0 4 9 2 】

製造例 2 5

N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル - 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミンの合成

【 0 4 9 3 】

【 化 1 3 3 】



【 0 4 9 4 】

N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル - 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミン (1 . 9 g , 5 . 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド 3 . 0 m L に溶解させ、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (7 6 8 m g , 5 . 9 m m o l) を滴下した。さらに 2 - クロロベンズオキサゾール (9 1 2 m g , 5 . 9 4 m m o l) を加え室温で 1 5 分攪拌した後、7 0 ° で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1) で精製し目的化合物 1 . 9 g (7 3 %) を得た。

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 0 5 (s , 9 H) , 0 . 8 5 (s , 6 H) , 1 . 9 7 - 2 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 6 0 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 6 7 (s , 3 H) , 3 . 8 7 (t , J = 6 H z , 2 H) , 4 . 6 3 (s , 2 H) , 6 . 6 5 - 6 . 8 0 (m , 7 H) , 6 . 9 1 (t , J = 7 H z , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 7 . 1 2 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 8 H z , 1 H)

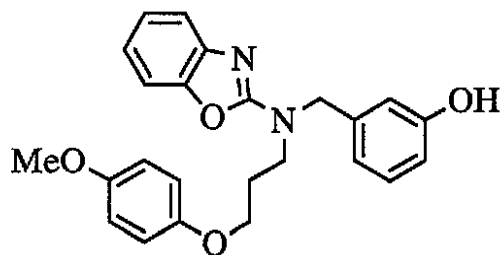
【 0 4 9 5 】

製造例 2 6

N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル - 3 - ヒドロキシベンジルアミンの合成

【 0 4 9 6 】

【化 1 3 4】



【0 4 9 7】

10

N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル - 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミン (1.9 g, 3.6 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド / H₂O (10 / 1) 混合溶媒 5.0 mL に溶解させ、炭酸セシウム (1.2 g, 3.6 mmol) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後減圧濃縮し、1.0 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し目的化合物 1.3 g (89%) を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.98 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.65 - 6.81 (m, 7H), 6.90 - 7.13 (m, 5H)

20

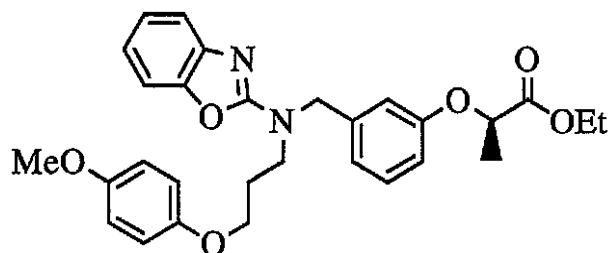
【0 4 9 8】

製造例 27

(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチルの合成

【0 4 9 9】

【化 1 3 5】



30

【0 5 0 0】

N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル - 3 - ヒドロキシベンジルアミン (244 mg, 0.66 mmol) をトルエン 5.0 mL に溶解させ、次に (S) - 乳酸エチル (78.4 mg, 0.66 mmol) とトリフェニルホスフィン (174 mg, 0.66 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、0 にて 40% - ジエチルアゾジカルボキシレート / トルエン溶液 (289 mL, 0.66 mmol) をゆっくりと滴下し、室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製し目的化合物 180 mg (60%) を得た。

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.12 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.07 - 4.18 (m, 2H), 4.68 (q, J = 7 Hz, 1H)

50

, 4.72 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (s, 4H), 6.83 (br. s, 1H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H)

【0501】

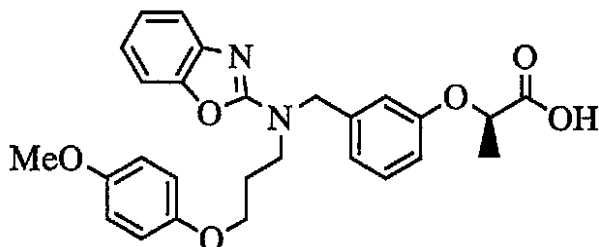
実施例 8 2

(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0502】

【化136】

10



【0503】

(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチル (180 mg, 0.36 mmol) をテトラヒドロフラン/H₂O (6/1) の混合溶媒 4.0 mL に溶解し、水酸化リチウム・H₂O (25.9 mg, 0.43 mmol) を加え、0 にて1時間攪拌した。氷冷下にて1N HCl 水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し目的化合物 112 mg (65%) を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.40 (br. s, 3H), 1.98 - 2.03 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.55 (br. s, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.70 - 6.81 (m, 7H), 6.93 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03 - 7.14 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H)

30

【0504】

以下、実施例 8 2 と同様にして実施例 8 3 から実施例 8 8 の化合物を合成した。

【0505】

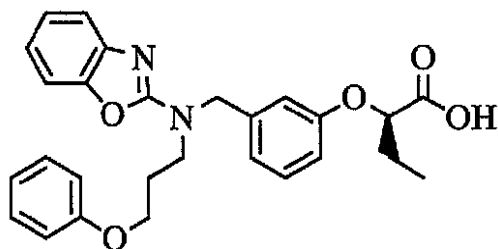
実施例 8 3

(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0506】

【化137】

40



【0507】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.99 (t, J = 7 Hz, 3

50

H), 1.91 (quintet, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 1.99 (quintet, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3.53 (td, $J = 7, 2 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H), 4.46 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 - 6.78 (m, 5H), 6.85 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 - 7.19 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H).

【0508】

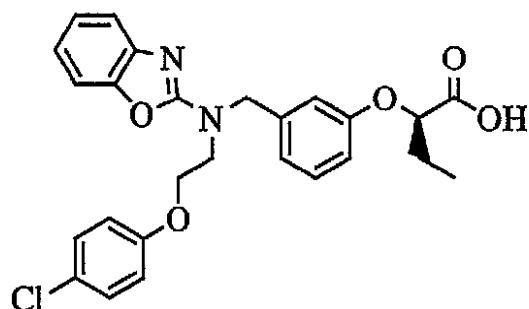
実施例 84

(R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

10

【0509】

【化138】



20

【0510】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 0.95 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 4.23 (t, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.76 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 3H), 7.01 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H).

【0511】

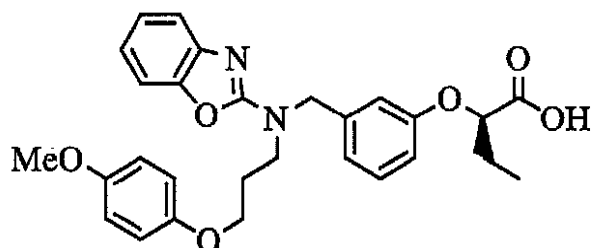
実施例 85

(R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

30

【0512】

【化139】



40

【0513】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.94 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.99 (quintet, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.60 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.40 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.69 - 6.80 (m, 7H), 6.91 (dt, $J = 7.2, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dt, $J = 7.2, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 4H).

50

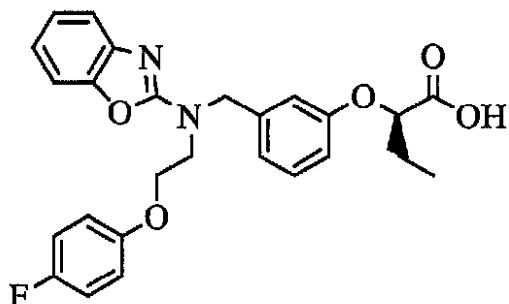
【 0 5 1 4 】

実施例 8 6

(R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオ
ロフェノキシ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 5 1 5 】

【 化 1 4 0 】



10

【 0 5 1 6 】

^1H -NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) ppm : 0 . 9 4 (t , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 7 7 - 1 . 8 2 (m , 2 H) , 3 . 8 6 (t , J = 6 Hz , 2 H) , 4 . 2 1 (t , J = 6 Hz , 2 H) , 4 . 4 6 (b r . s , 1 H) , 4 . 8 1 (s , 2 H) , 6 . 7 5 (d , J = 9 Hz , 1 H) , 6 . 8 7 - 6 . 9 3 (m , 4 H) , 7 . 0 2 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 0 6 (t , J = 9 Hz , 2 H) , 7 . 1 6 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 2 1 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

20

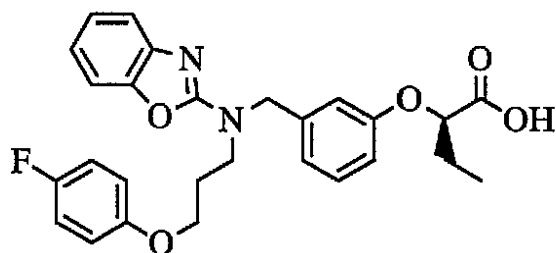
【 0 5 1 7 】

実施例 8 7

(R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオ
ロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 5 1 8 】

【 化 1 4 1 】



30

【 0 5 1 9 】

^1H -NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6 , 6 0) ppm : 0 . 9 4 (t , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 7 3 - 1 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 0 6 (q u i n t e t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 6 5 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 9 8 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 4 . 3 5 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 4 . 7 0 (s , 2 H) , 6 . 7 6 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 6 . 8 6 - 6 . 9 2 (m , 4 H) , 6 . 9 7 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 0 4 (t , J = 8 Hz , 2 H) , 7 . 1 2 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 1 7 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 2 6 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

40

【 0 5 2 0 】

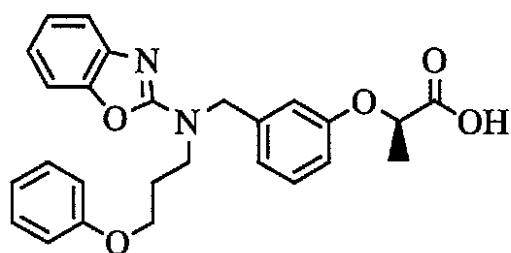
実施例 8 8

(R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシ
プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

50

【 0 5 2 1 】

【 化 1 4 2 】



10

【 0 5 2 2 】

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.46 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.09 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4.00 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.78 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 4H), 6.98 (td, $J = 8, 1\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (td, $J = 8, 1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 5H).

【 0 5 2 3 】

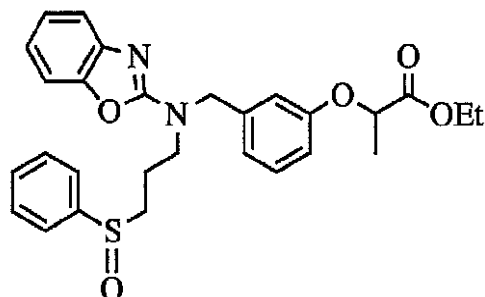
製造例 28

3 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェニルスルフィニルプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチルの合成

20

【 0 5 2 4 】

【 化 1 4 3 】



30

【 0 5 2 5 】

3 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェニルチオプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチル (50.0 mg, 0.1 mmol) の塩化メチレン溶液に、室温で m -クロロ過安息香酸 (18 mg, 0.1 mmol) を加え同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を 10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) に加え、クロロホルムを用いて抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下、溶媒を留去した。得られた淡黄色油状の化合物をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

40

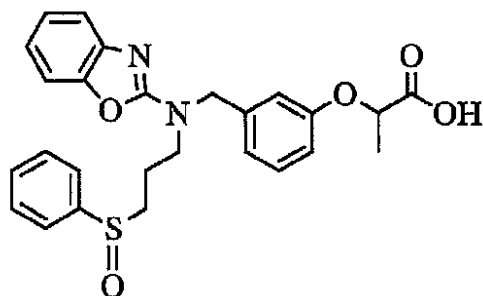
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.19 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.58 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.97 - 2.16 (m, 2H), 2.72 - 2.91 (m, 2H), 3.55 - 3.69 (m, 2H), 4.12 - 4.21 (m, 2H), 4.64 - 4.74 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 5H).

【 0 5 2 6 】

50

3 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェニルスルフィニル
プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【化 1 4 4】



10

3 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェニルスルフィニ
 ルプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチル (4 9 m g 0 . 0 9 6 m m
 o l) をエタノール 1 m L に溶解し、室温にて 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、 8 0
 にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロ
 ホルムで抽出した。クロロホルム層を乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、プレパ
 ラティブ T L C (シリカゲル、クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1) で精製し目的物を
 得た。 (4 5 m g , 9 8 . 0 %)

20

¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm: 1.53 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.89 - 2.10 (m, 2H), 2.81 - 3.10 (m, 2H), 3.61 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.63 - 4.75 (m, 3H), 6.79 - 6.86 (m, 3H), 7.04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 5H).

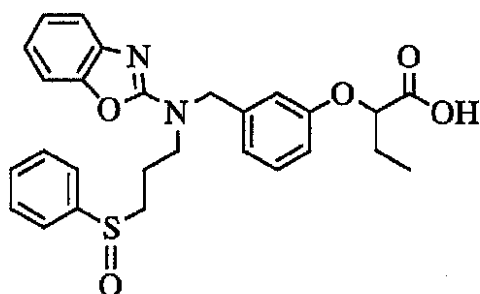
以下、実施例 89 と同様にして実施例 90 と実施例 91 の化合物を合成した。

30

实施例 90

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - ベンゼンスルフィニル
プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【化 1 4 5】



40

¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm: 1.03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.89 - 2.05 (m, 4H), 2.80 - 3.00 (m, 2H), 3.59 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 6.80 - 6.86 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (d,

50

J = 8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 5 H).

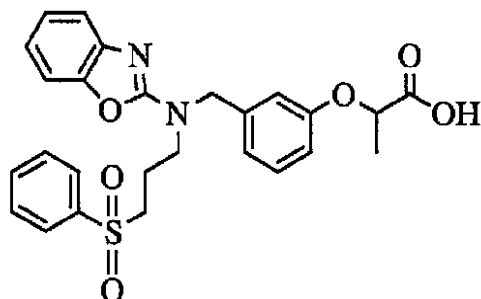
【0533】

実施例 9 1

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - ベンゼンスルフォニルプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【0534】

【化146】



10

【0535】

¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm: 1.52 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.98 (quintet, J = 7 Hz, 2 H), 3.21 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.58 (t, J = 7 Hz, 2 H), 4.64 - 4.67 (m, 3 H), 6.78 - 6.84 (m, 3 H), 7.04 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2 H).

20

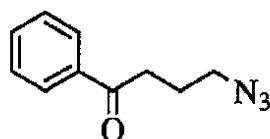
【0536】

製造例 2 9

4 - アジドブチロフェノンの合成

【0537】

【化147】



30

【0538】

4 - クロロブチロフェノン (300.0 mg, 1.64 mmol) を室温にて N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、同温度にてアジ化ナトリウム (1.07 g, 16.42 mmol) を加えた後、100 にて 24 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた後酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、無色油状物を得た。(285.5 mg, 91.9%)

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 2.05 (quintet, J = 7 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.43 (t, J = 7 Hz, 2 H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.97 (dd, J = 6, 1 Hz, 1 H).

【0539】

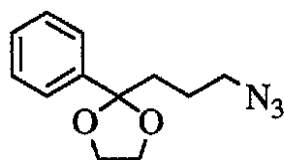
製造例 3 0

4, 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチルアジドの合成

50

【 0 5 4 0 】

【 化 1 4 8 】



【 0 5 4 1 】

4 - アジドブチロフェノン (1 0 0 . 0 m g , 0 . 5 3 m m o l) を室温にてトルエン (5 m L) に溶解し、同温度にてエチレングリコール (0 . 0 6 m L , 1 . 0 6 m m o l) 、 p - トルエンスルホン酸・一水和物 (1 0 . 1 m g , 0 . 0 5 m m o l) を順次加えた後、ディーン・スターク管を用いて 2 4 時間還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、無色油状物を得た。 (1 3 3 m g)

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) p p m : 1 . 6 7 (q u i n t e t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 2 6 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 7 8 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 0 2 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 7 (m , 3 H) , 7 . 4 5 (d d , $J = 7 , 1 \text{ Hz}$, 2 H) .

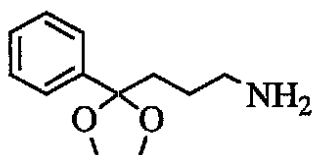
【 0 5 4 2 】

製造例 3 1

4 , 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチルアミンの合成

【 0 5 4 3 】

【 化 1 4 9 】



【 0 5 4 4 】

4 , 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチルアジド (1 3 0 . 0 m g , 0 . 5 6 m m o l) を室温にてテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解し、同温度にて水 (0 . 0 1 m L , 0 . 5 6 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (1 4 6 . 2 m g , 0 . 5 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m L) 溶液を順次加えた後、室温にて 2 4 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた後クロロホルムにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、無色油状物を得た。 (6 1 . 8 m g , 5 6 . 4 % f o r 2 s t e p s .)

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 M H z , CDCl_3) p p m : 1 . 4 7 (q u i n t e t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 8 9 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 1 4 (b r . s , 2 H) , 2 . 6 3 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 5 7 - 3 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 8 5 - 4 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 6 7 (m , 5 H) .

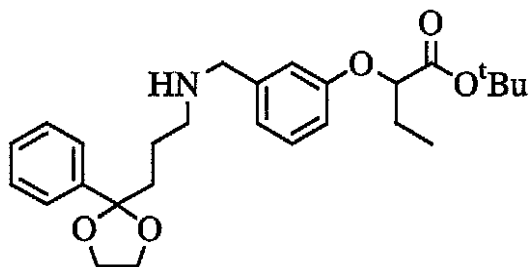
【 0 5 4 5 】

製造例 3 2

2 - [3 - [N - (4 , 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチル) アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 t e r t - ブチルの合成

【 0 5 4 6 】

【化 150】



【0547】

10

4, 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチルアミン (27.0 mg, 0.13 mmol) を室温にてクロロホルム (3 mL) に溶解し、同温度にて 2 - (3 - フォルミルフェノキシ) 酪酸 tert - ブチル (34.4 g, 0.13 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (41.4 mg, 0.20 mmol) を順次加えた後、室温にて 12 時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた後クロロホルムにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、無色油状物を得た。(38.5 mg, 64.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) ppm: 1.06 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.56 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 1.81 - 2.05 (m, 4 H), 2.24 (br. s, 1 H), 2.59 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.62 - 3.82 (m, 4 H), 3.99 (s, 2 H), 4.43 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.70 - 6.89 (m, 3 H), 7.15 - 7.41 (m, 6 H).

20

【0548】

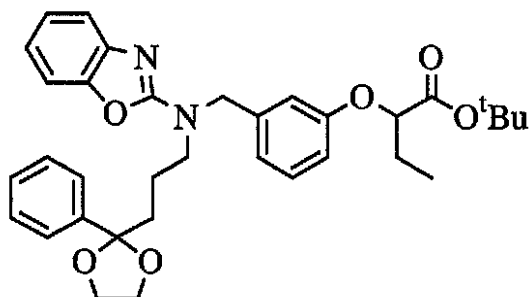
製造例 33

2 - [3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - (4, 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチル) アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチルの合成

【0549】

【化 151】

30



【0550】

40

2 - [3 - [N - (4, 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチル) アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチル (38.0 mg, 0.08 mmol) を室温にて N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.022 mL, 0.13 mmol) を加え完全に溶解し、2 - クロロベンズオキサゾール (0.014 mL, 0.13 mmol) を滴下した。80 にて 1 時間撹拌後、反応液を室温に戻した。反応溶液を水に加えた後酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、無色油状物を得た。(47.8 mg, 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) ppm: (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1

50

. 38 (s, 9H), 1.70 - 1.95 (m, 6H), 3.48 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.68 - 3.72 (m, 2H), 3.92 - 4.04 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.74 - 6.85 (m, 3H), 7.00 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.12 - 7.43 (m, 9H).

【0551】

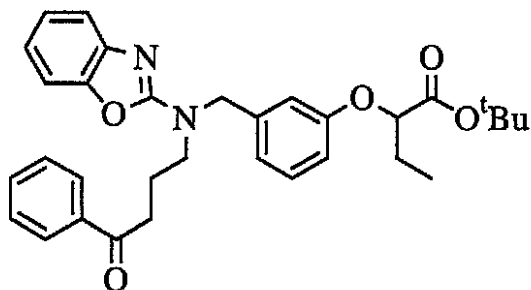
製造例 34

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - (4 - オキソ - 4 - フェニルブチル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチルの合成

【0552】

【化152】

10



【0553】

20

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - (4, 4 - エチレンジオキシ - 4 - フェニルブチル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチル (48.0 mg, 0.08 mmol) を室温にてアセトン - 水 (10 : 1, 5.5 mL) に溶解し、同温度にてピリジニウム p - トルエンシルホネート (2.2 mg, 0.01 mmol) を加えた後、24 時間還流した。反応液を室温に戻した後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、無色油状物を得た。(40.6 mg, 89.8%)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.91 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.12 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 16, 20 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7 Hz, 2H).

30

【0554】

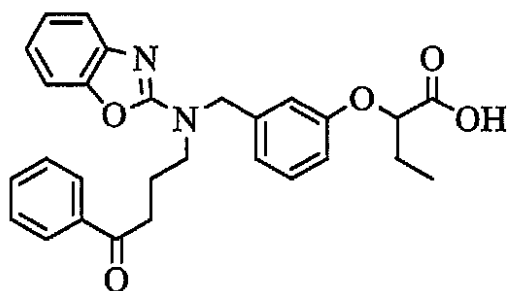
実施例 92

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - (4 - オキソ - 4 - フェニルブチル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

40

【0555】

【化 1 5 3】



【 0 5 5 6】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - (4 - オキソ - 4 - フェニルブチル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 *tert* - ブチル (40 . 0 mg , 0 . 08 mmol) を室温にてジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0 にてトリフルオロ酢酸 (2 mL) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエン (1 mL) を加え減圧下トリフルオロ酢酸を共沸させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 10 / 1) で精製し、白色固体を得た。 (35 . 8 mg , 100 %)

¹ H - NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm : 0 . 93 (t , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 76 - 1 . 84 (m , 2 H) , 1 . 98 (quintet , J = 7 Hz , 2 H) , 2 . 95 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 50 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 4 . 40 (t , J = 6 Hz , 1 H) , 4 . 64 (s , 2 H) , 6 . 72 (d , J = 7 Hz , 1 H) , 6 . 81 (d , J = 7 Hz , 2 H) , 6 . 89 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 03 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 11 (t , J = 8 Hz , 3 H) , 7 . 31 (t , J = 8 Hz , 2 H) , 7 . 42 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 80 (d , J = 8 Hz , 2 H) .

【 0 5 5 7】

以下、実施例 9 2 と同様にして実施例 9 3 の化合物を合成した。

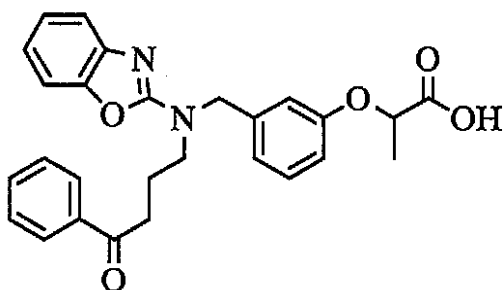
【 0 5 5 8】

実施例 9 3

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - (4 - オキソ - 4 - フェニルブチル)] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 5 5 9】

【化 1 5 4】



【 0 5 6 0】

¹ H - NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm : 1 . 52 (d , J = 7 Hz , 3 H) , 2 . 07 (quintet , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 03 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 59 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 4 . 67 - 4 . 73 (m , 3 H) , 6 . 80 (d , J = 9 Hz , 1 H) , 6 . 91 (d , J = 7 Hz , 2 H) , 6 . 98 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 12 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 21 (t , J = 8 Hz , 3 H) , 7 . 40 (t , J = 8 Hz , 2 H) , 7 . 51 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 80 (d , J = 8 Hz , 2 H) .

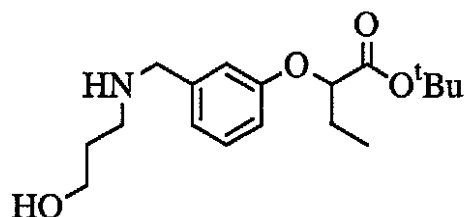
【 0 5 6 1】

製造例 3 5

2 - [3 - [N - (3 - ヒドロキシプロピル) アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 t e r t - ブチルの合成

【 0 5 6 2 】

【 化 1 5 5 】



10

【 0 5 6 3 】

2 - (3 - フォルミルフェノキシ) 酪酸 t e r t - ブチル (1 0 5 . 1 m g , 0 . 4 2 m m o l) を室温にてクロロホルム (1 0 m L) に溶解し、同温度にて 3 - アミノ - 1 - プロパノール (0 . 0 4 m L , 0 . 4 7 m m o l) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 3 4 . 6 m g , 0 . 6 3 m m o l) 、酢酸 (0 . 0 3 m L , 0 . 5 1 m m o l) を順次加えた後、室温にて 2 4 時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた後クロロホルムにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、無色油状物を得た。 (4 3 . 3 m g , 3 3 . 3 %)
¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 4 3 (s , 9 H) , 1 . 5 7 (d , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 7 3 (q u i n t e t , J = 6 H z , 2 H) , 2 . 8 8 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 8 0 (m , 4 H) , 4 . 2 9 (b r . s , 2 H) , 4 . 6 3 (q , J = 7 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (d d , J = 8 , 3 H z , 1 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (t , J = 8 H z , 1 H) .

20

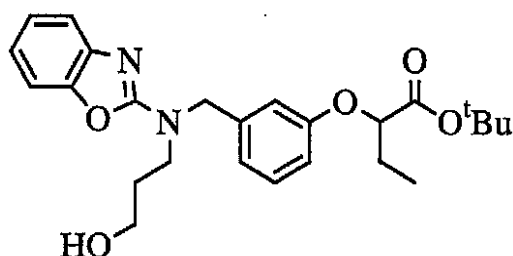
【 0 5 6 4 】

製造例 3 6

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - ヒドロキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 t e r t - ブチルの合成

【 0 5 6 5 】

【 化 1 5 6 】



40

【 0 5 6 6 】

2 - [3 - [N - (3 - ヒドロキシプロピル) アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 t e r t - ブチル (4 3 . 0 m g , 0 . 1 4 m m o l) を室温にて N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 m L , 0 . 2 1 m m o l) を加え完全に溶解し、2 - クロロベンズオキサゾール (0 . 0 2 m L , 0 . 2 1 m m o l) を滴下した。8 0 ° にて 2 0 時間撹拌後、反応液を室温に戻した。反応溶液を水に加えた後酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、無色油状物を得た。 (4 7 . 9 m g , 8 0 . 2 %)

50

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.38 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.74 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.58 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.60 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.92 (br. s, 1H), 6.77 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

【0567】

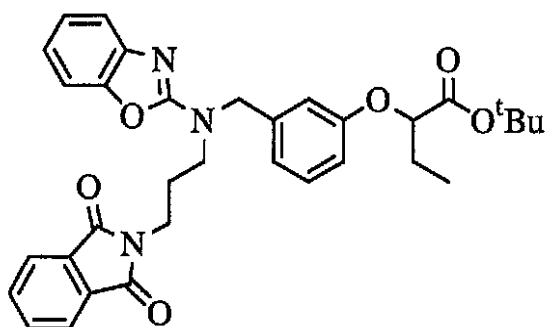
製造例37

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フタルイミドプロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチルの合成

10

【0568】

【化157】



20

【0569】

アルゴン雰囲気下 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - ヒドロキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチル (47.0 mg, 0.11 mmol)、フタルイミド (19.5 mg, 0.13 mmol)、トリフェニルホスフィン (34.7 mg, 0.13 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、0 にてジエチルアゾジカルボキシレート (0.06 mL, 0.13 mmol) を滴下した。室温にて3時間攪拌した後、反応液を水に加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液をろ過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、無色油状物を得た。(61.2 mg, 100%)

30

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.38 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.07 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4.58 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 2H), 7.81 - 7.87 (m, 2H).

40

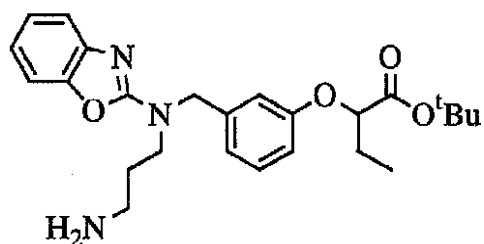
【0570】

製造例38

2 - [3 - [[N - 3 - アミノプロピル - N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチルの合成

【0571】

【化 1 5 8】



【 0 5 7 2】

10

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - フタルイミドプロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 *tert* - ブチル (60 mg , 0 . 11 mmol) を室温にてエタノール (10 mL) に溶解し、同温度にてヒドラジノー水和物 (0 . 03 mL , 0 . 55 mmol) を加えた後、80 にて24時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n* - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) で精製し、無色油状物を得た。 (31 . 0 mg , 63 . 8 %)

¹ H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ppm : 1 . 42 (s , 9 H) , 1 . 57 (d , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 88 - 1 . 98 (m , 2 H) , 3 . 20 - 3 . 33 (m , 4 H) , 4 . 62 (q , J = 7 Hz , 1 H) , 4 . 69 (s , 2 H) , 5 . 80 (br . s , 2 H) , 6 . 74 (d , J = 7 Hz , 2 H) , 6 . 81 (s , 1 H) , 6 . 80 - 7 . 02 (m , 3 H) , 7 . 22 - 7 . 26 (m , 2 H) .

20

【 0 5 7 3】

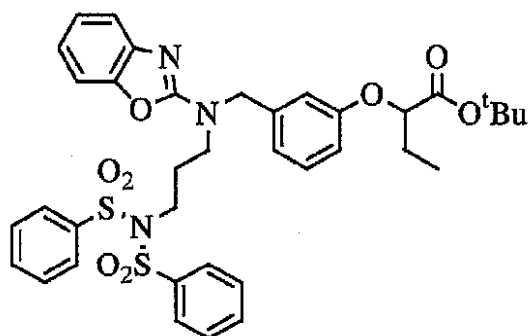
製造例 39

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] - N - 3 - (N' , N' - ビス (ベンゼンスルフォニル) アミノ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 *tert* - ブチルの合成

【 0 5 7 4】

【化 1 5 9】

30



40

【 0 5 7 5】

2 - [3 - [[N - 3 - アミノプロピル - N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 *tert* - ブチル (30 . 0 mg , 0 . 068 mmol) を室温にてテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、同温度にてベンゼンスルホンクロリド (0 . 009 mL , 0 . 068 mmol) 、トリエチルアミン (0 . 009 mL , 0 . 068 mmol) を順次滴下した。室温にて48時間攪拌した後、反応液を水に加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液をろ過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n* - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、無色油状物を得た。 (26 . 6 mg , 55 . 4 %)

50

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.44 (s, 9H), 1.60 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.11 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (dd, $J = 15, 24\text{ Hz}$, 2H), 4.71 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 6.72 - 6.80 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.08 (dt, $J = 7, 2\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 2H).

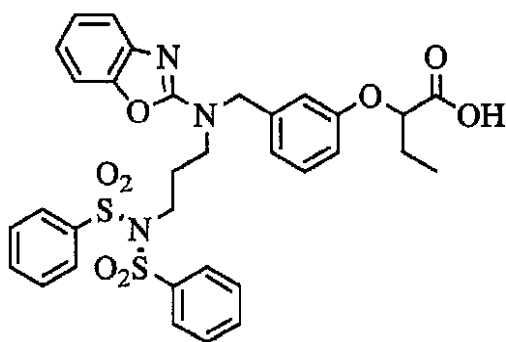
【0576】

製造例 40

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] - N - 3 - (N', N' - ビス (ベンゼンスルフォニル) アミノ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【0577】

【化160】



【0578】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] - N - 3 - (N', N' - ビス (ベンゼンスルフォニル) アミノ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 tert - ブチル (26.0 mg, 0.037 mmol) を室温にてジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0 にてトリフルオロ酢酸 (2 mL) を滴下した後、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエン (1 mL) を加え減圧下トリフルオロ酢酸を共沸させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 10 / 1) で精製し、白色固体を得た。(23.9 mg, 100%)

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.52 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.78 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4.61 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.73 - 6.83 (m, 4H), 6.91 - 6.98 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 - 7.32 (m, 6H), 7.46 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.67 - 7.70 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H).

【0579】

実施例 94

2 - [3 - [[N - 3 - ベンゼンスルフォニルアミドプロピル - N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【0580】

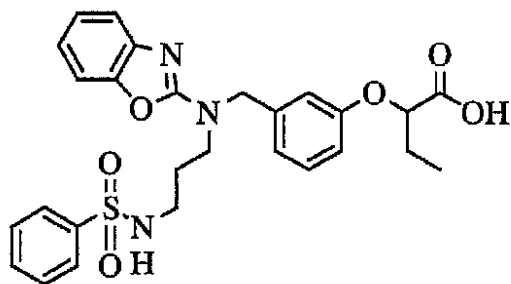
10

20

30

40

【化 1 6 1】



10

【0 5 8 1】

2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] - N - 3 - (N ' , N ' - ビス (ベンゼンスルフォニル) アミノ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 (23 . 9 mg , 0 . 037 mmol) を室温にてエタノール (2 mL) に溶解し、0 にて 4 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を滴下した後、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、1 N - 塩酸水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液をろ過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 10 / 1) で精製し、白色固体を得た。 (14 . 1 mg , 78 . 2 %)

¹ H - NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm : 1 . 43 (d , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 69 (quintet , J = 7 Hz , 2 H) , 2 . 78 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 40 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 4 . 54 (q , J = 7 Hz , 1 H) , 4 . 57 (s , 2 H) , 6 . 70 - 6 . 75 (m , 3 H) , 6 . 95 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 08 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 11 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 18 (d , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 22 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 37 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 7 . 45 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 70 (d , J = 7 Hz , 2 H) .

20

【0 5 8 2】

以下、実施例 9 4 と同様にして実施例 9 5 の化合物を合成した。

【0 5 8 3】

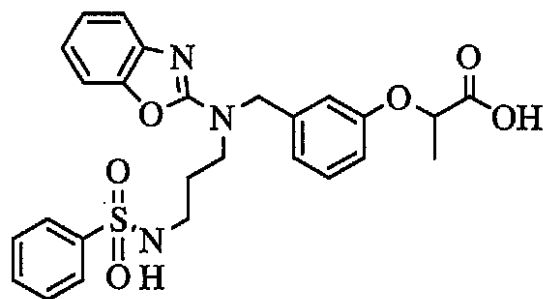
実施例 9 5

2 - [3 - [[N - 3 - ベンゼンスルホンアミドプロピル - N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル)] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

30

【0 5 8 4】

【化 1 6 2】



40

【0 5 8 5】

¹ H - NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm : 1 . 43 (d , J = 7 Hz , 3 H) , 1 . 69 (quintet , J = 7 Hz , 2 H) , 2 . 78 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 3 . 40 (t , J = 7 Hz , 2 H) , 4 . 54 (q , J = 7 Hz , 1 H) , 4 . 57 (s , 2 H) , 6 . 70 - 6 . 75 (m , 3 H) , 6 . 95 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 08 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 11 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 18 (d , J = 7 Hz , 1 H) , 7 . 22 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7 . 37 (t , J = 7 H

50

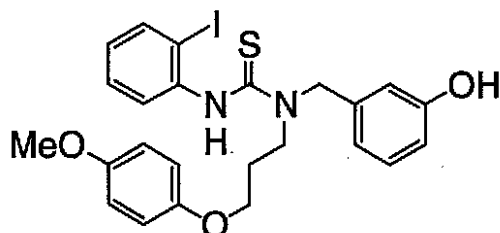
z, 2H), 7.45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7 Hz, 2H).
【0586】

製造例 4 1

3 - [[N - 2 - ヨウドフェニルアミノカルボニル - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノールの合成

【0587】

【化163】



10

【0588】

2 - ヨードフェニルイソチオシアナート (2.5 g, 9.58 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解させ、3 - [N - [3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノール (2.75 g, 9.57 mmol) を加え室温で攪拌した。2 時間後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル (200 mL) を加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、黄色油状物 (4.27 g, 7.79 mmol, 81.3%) を得た。

20

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 2.25 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 - 4.05 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 6.77 (s, 5H), 6.91 - 6.95 (m, 3H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H).

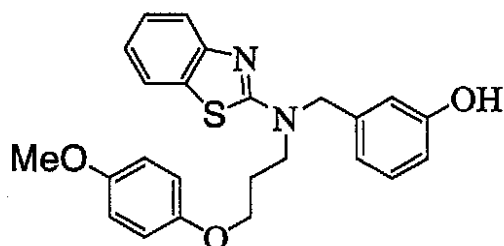
【0589】

製造例 4 2

3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノールの合成

【0590】

【化164】



40

【0591】

アルゴン雰囲気下、3 - [[N - 2 - ヨウドフェニルアミノカルボニル - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノール (4.27 g, 7.79 mmol) を加え 1, 4 - ジオキサン (100 mL) に溶解後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (400 mg, 0.390 mmol), 1, 1' - ビス (フェニルフォスフィノ) フェロセン (215 mg, 0.390 mmol) を加え、80 °C にて攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、淡褐色粉末 (2.31 g, 5.49

50

mmol, 70.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 2.08 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.53 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.96 - 6.83 (m, 7H), 7.04 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H)。

【0592】

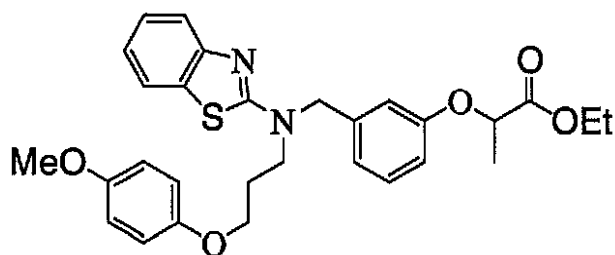
製造例43

3-[[3-N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチルの合成

10

【0593】

【化165】



20

【0594】

アルゴン雰囲気下、3-[[N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノール(1.33 g, 31.6 mmol)をトルエン10 mLに溶解させ、乳酸エチル(486 mg, 4.11 mmol), トリフェニルフホスフィン(1.07 g, 4.11 mmol)を加え0 に冷却した。ジエチルアゾジカルボキシレート(40% in トルエン)(1.8 mL, 4.11 mmol)をゆっくり滴下後、徐々に室温まで昇温し、12時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)に溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、黄色アモルファス(1.17 g, 2.25 mmol, 71.1%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.57 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.16 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.07 - 4.17 (m, 2H), 4.68 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.75 (dd, $J = 9, 2\text{ Hz}$, 1H), 6.81 - 6.83 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dt, $J = 7, 1\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dt, $J = 7, 1\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 7, 1\text{ Hz}$, 2H)。

【0595】

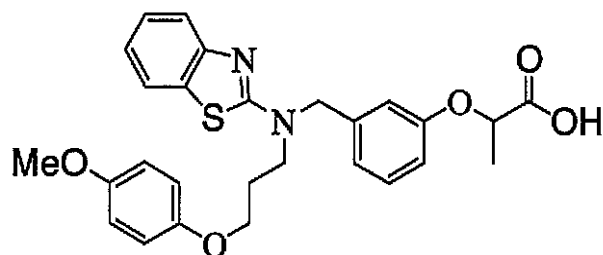
実施例96

40

3-[[3-N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0596】

【化 1 6 6】



【 0 5 9 7】

10

3 - [[3 - N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチル (1 . 1 7 g , 2 . 2 5 mmol) をエタノール (1 0 mL) に溶解後、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 1 3 mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、2 N 塩酸 (5 mL) を加えて溶液を酸性とした後、クロロホルム (2 0 mL) を加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 2 0 / 1) で精製し、淡褐色アモルファス (1 . 0 0 g , 2 . 0 3 mmol , 9 0 . 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ppm : 1 . 5 3 (d , $J = 7 \text{ Hz}$, 3 H) , 2 . 0 4 (br , 2 H) , 3 . 6 1 (br , 2 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 3 . 8 6 (br , 2 H) , 4 . 5 6 (br , 1 H) , 4 . 6 2 (s , 2 H) , 6 . 7 2 - 6 . 8 1 (m , 7 H) , 7 . 0 0 (t , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 8 (br , 1 H) , 7 . 2 4 (t , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 0 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 2 H) .

20

【 0 5 9 8】

以下、実施例 9 6 と同様にして実施例 9 7 から実施例 1 1 1 の化合物を合成した。

【 0 5 9 9】

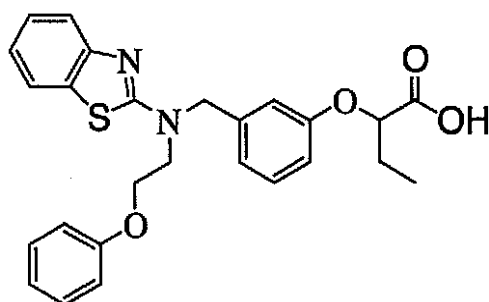
実施例 9 7

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 6 0 0】

30

【化 1 6 7】



40

【 0 6 0 1】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CD_3OD) ppm : 0 . 9 1 (t , $J = 8 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 7 5 - 1 . 8 2 (m , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 8 7 (m , 2 H) , 4 . 1 1 (t , $J = 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 3 8 (t , $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 7 3 (s , 2 H) , 6 . 7 0 (d , $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 7 9 (m , 4 H) , 6 . 9 5 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 8 - 7 . 1 3 (m , 4 H) , 7 . 1 6 (t , $J = 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 9 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 0 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) .

【 0 6 0 2】

実施例 9 8

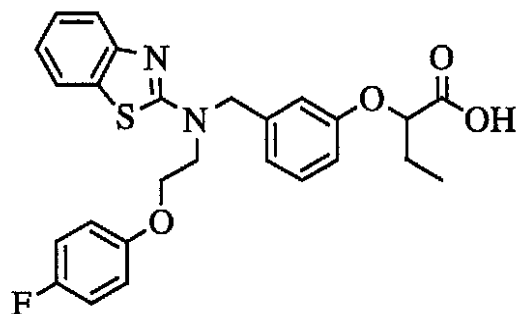
2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ)

50

シ) エチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【0603】

【化168】



10

【0604】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.92 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.76 - 1.82 (m, 2 H), 3.84 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.10 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.36 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 6.70 - 6.87 (m, 7 H), 6.96 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.10 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.17 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.39 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

20

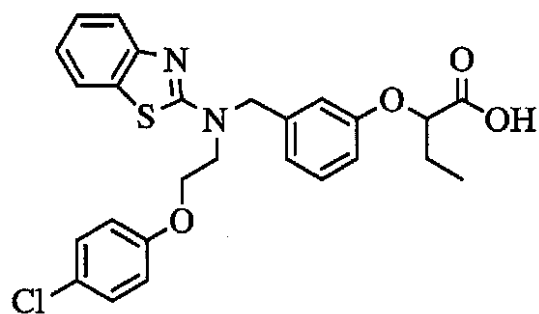
【0605】

実施例 99

2-[3-[[N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-N-2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0606】

【化169】



30

【0607】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.92 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.76 - 1.82 (m, 2 H), 3.85 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.12 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.33 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 6.70 - 6.79 (m, 5 H), 6.95 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 3 H), 7.18 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.39 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

40

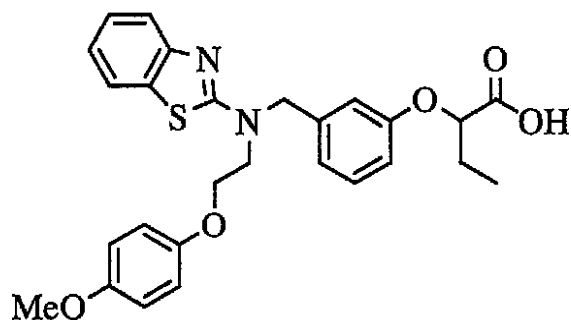
【0608】

実施例 100

2-[3-[[N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-N-2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0609】

【化 170】



10

【0610】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.01 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.85 - 1.90 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.91 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.17 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.42 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 6.79 - 6.81 (m, 5 H), 6.86 - 6.88 (m, 2 H), 7.06 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.26 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.61 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H).

【0611】

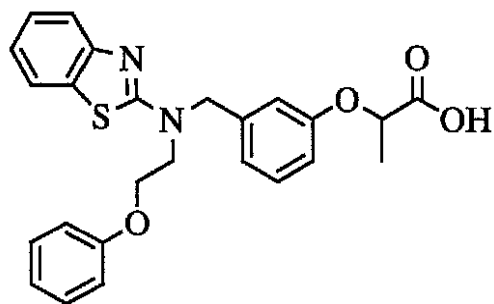
20

実施例 101

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【0612】

【化 171】



30

【0613】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.49 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 3.93 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.21 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.62 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 6.79 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 5 H), 7.05 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 3 H), 7.26 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

40

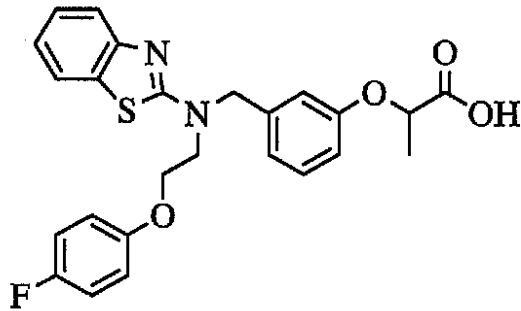
【0614】

実施例 102

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - フルオロフェノキシ)エチル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【0615】

【化 1 7 2】



10

【0 6 1 6】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.41 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 2 H), 4.56 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 6.15 (br d, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 2 H), 6.82 - 6.84 (m, 2 H), 6.89 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2 H), 7.02 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.09 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.24 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 7.49 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.51 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【0 6 1 7】

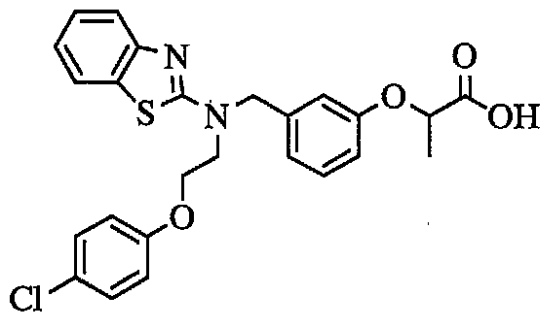
実施例 103

20

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0 6 1 8】

【化 1 7 3】



30

【0 6 1 9】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.50 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 3.94 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.21 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.55 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 6.79 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 4 H), 7.06 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3 H), 7.27 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.61 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

40

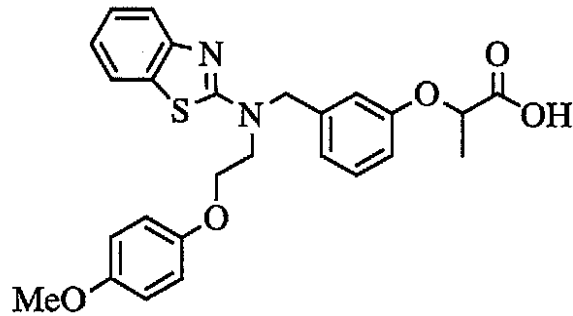
【0 6 2 0】

実施例 104

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 2 - (4 - メトキシフェノキシ)エチル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0 6 2 1】

【化 1 7 4】



10

【 0 6 2 2】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.49 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.92 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.19 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2 H), 4.51 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 6.77 - 6.88 (m, 7 H), 7.06 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.61 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【 0 6 2 3】

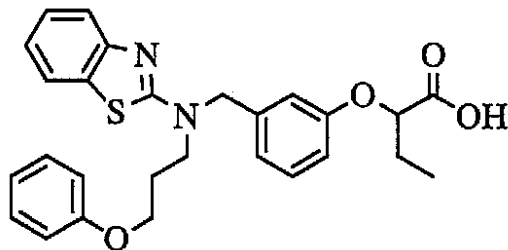
実施例 1 0 5

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

20

【 0 6 2 4】

【化 1 7 5】



30

【 0 6 2 5】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.02 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.85 - 1.96 (m, 2 H), 2.12 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.69 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.97 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.49 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 6.80 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 4 H), 7.04 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 5 H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【 0 6 2 6】

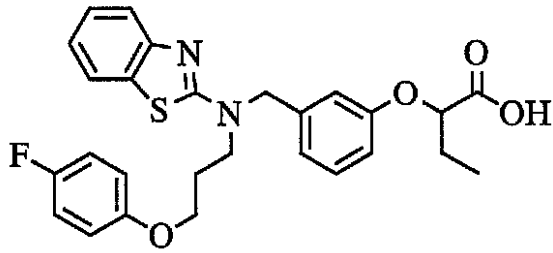
実施例 1 0 6

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

40

【 0 6 2 7】

【化 1 7 6】



【 0 6 2 8】

10

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.03 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.85 - 1.96 (m, 2 H), 2.13 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 3.72 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.97 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.51 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 6.80 - 6.97 (m, 7 H), 7.05 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.26 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【 0 6 2 9】

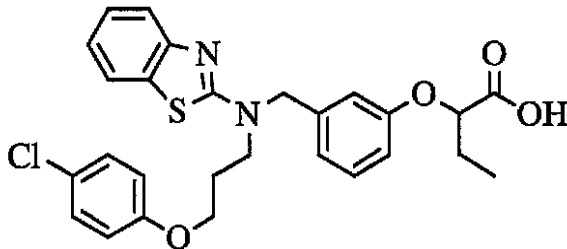
実施例 107

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

20

【 0 6 3 0】

【化 1 7 7】



30

【 0 6 3 1】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.94 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.78 - 1.83 (m, 2 H), 2.05 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.62 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.89 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.36 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 6.70 - 6.79 (m, 5 H), 6.96 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 3 H), 7.16 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.36 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.50 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【 0 6 3 2】

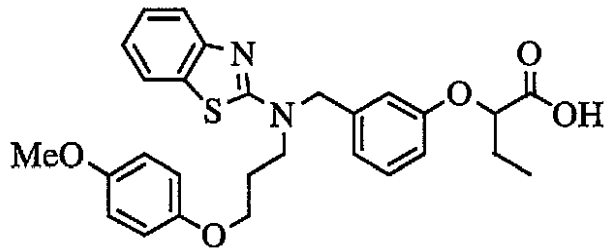
40

実施例 108

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 6 3 3】

【化 1 7 8】



^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.02 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 1.87 - 1.93 (m, 2 H), 2.11 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 3.68 - 3.71 (m, 5 H), 3.94 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.47 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 6.78 - 6.82 (m, 5 H), 6.87 (m, 2 H), 7.04 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.21 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.26 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

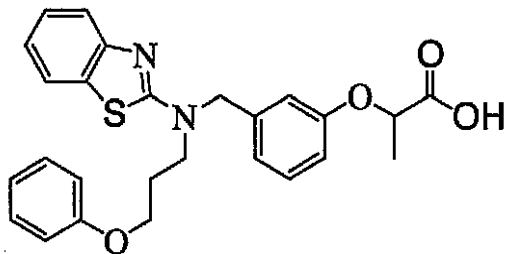
【0 6 3 4】

実施例 1 0 9

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0 6 3 5】

【化 1 7 9】



【0 6 3 6】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.42 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 2.05 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.62 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.90 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.56 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 6.71 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.77 - 6.81 (m, 5 H), 6.95 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 4 H), 7.36 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.50 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【0 6 3 7】

実施例 1 1 0

2 - [3 - [[N - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0 6 3 8】

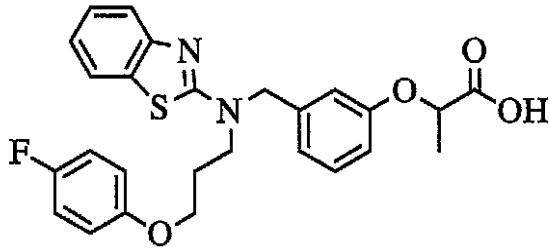
10

20

30

40

【化 180】



【0639】

10

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.37 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 3 H), 2.07 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 3.62 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.87 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.52 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 6.69 - 6.80 (m, 5 H), 6.91 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2 H), 7.00 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.06 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2 H).

【0640】

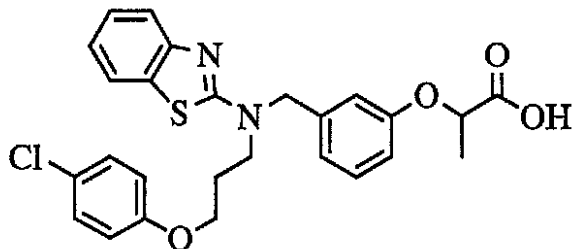
実施例 111

2-[3-[[N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-N-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

20

【0641】

【化 181】



30

【0642】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.51 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H), 2.12 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.70 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H), 3.96 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H), 4.62 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 6.79 - 6.87 (m, 5 H), 7.04 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 3 H), 7.25 (td, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1 H), 7.45 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H).

【0643】

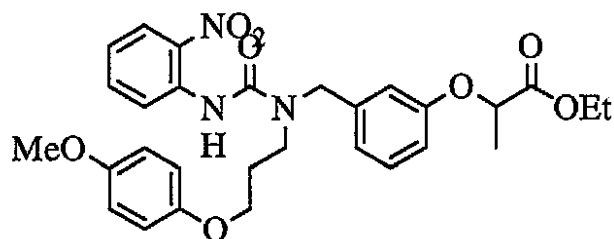
製造例 44

2-[3-[[N-2-ニトロフェニルアミノカルボニル]-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチルの合成

40

【0644】

【化 1 8 2】



【0 6 4 5】

10

2 - [3 - [[N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチル (7 5 4 m g , 1 . 9 4 m m o l) をテトラヒドロフラン 3 . 0 m L に溶解させ、2 - ニトロフェニルイソシアナート (2 9 0 m g , 1 . 7 6 m m o l) を加えた。室温で5時間攪拌した後、水を添加し、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し目的化合物 1 . 0 g (9 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 2 1 (t , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 6 0 (d , J = 7 H z , 3 H) , 2 . 1 4 (q u i n t e t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 6 4 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 7 6 (s , 3 H) , 3 . 9 9 (t , J = 7 H z , 2 H) , 4 . 1 8 (q , J = 7 H z , 2 H) , 4 . 6 3 (s , 2 H) , 4 . 7 4 (q , J = 7 H z , 1 H) , 6 . 7 6 - 6 . 9 3 (m , 7 H) , 7 . 0 4 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (t , J = 7 H z , 1 H) , 8 . 1 7 (d , J = 8 H z , 1 H) , 8 . 6 8 (d , J = 9 H z , 1 H) , 1 0 . 2 1 (s , 1 H)

20

【0 6 4 6】

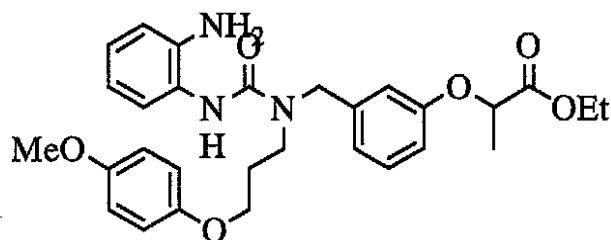
製造例 4 5

2 - [3 - [[N - 2 - アミノフェニルアミノカルボニル - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチルの合成

【0 6 4 7】

30

【化 1 8 3】



【0 6 4 8】

40

2 - [3 - [[N - 2 - ニトロフェニルアミノカルボニル - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸エチル (1 . 0 g , 1 . 8 1 m m o l) を酢酸エチル 3 . 0 m L に溶解させ、触媒量の 5 % - パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。セライトを用いてパラジウムを除去し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 3 0 : 1) で精製し目的化合物 8 9 2 m g (9 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 2 2 (t , J = 7 H z , 3 H) , 1 . 6 1 (d , J = 7 H z , 3 H) , 2 . 0 4 (q u i n t e t , J = 6 H z , 2 H) , 3 . 6 0 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3 . 7 6 (s , 3 H) , 3 . 8 0 (b r s . , 2 H) , 4 . 0 2 (t , J = 6 H z , 2 H) , 4 . 1 7 - 4 . 2 2 (m , 2 H) , 4

50

. 55 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.65 - 6.97 (m, 12H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H)

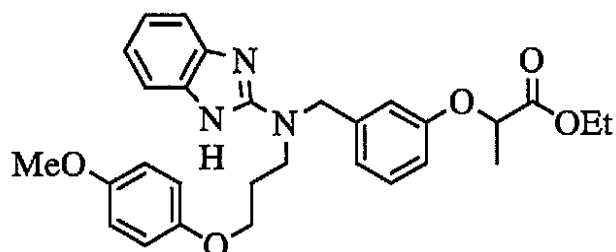
【0649】

製造例 46

2 - [3 - [[N - (ベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチルの合成

【0650】

【化184】



10

【0651】

2 - [3 - [[N - 2 - アミノフェニルアミノカルボニル - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチル (108 mg, 0.20 mmol) をトルエン 3.0 mL に溶解させ、オキシ塩化リン (0.02 mL, 0.22 mmol) を室温にて加え、2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し目的化合物 50.5 mg (48%) を得た。

20

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.97 - 2.00 (m, 2H), 3.62 - 3.65 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.03 - 4.13 (m, 2H), 4.69 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 16, 3 Hz, 1H), 6.84 - 6.95 (m, 10H), 7.21 (t, J = 8 Hz, 1H)

【0652】

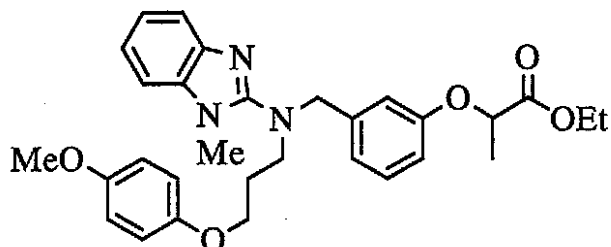
30

製造例 47

2 - [3 - [[N - (1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチルの合成

【0653】

【化185】



40

【0654】

2 - [3 - [[N - (ベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチル (49.0 mg, 0.09 mmol) をジメチルホルムアミド 3.0 mL に溶解させ、0 にて 55% - 水素化ナトリウム (4.25 mg, 0.097 mmol) を加え、20 分攪拌した。ヨウ化メチル (0.007 mL, 0.12 mmol) を 0 でゆっくり滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸

50

ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し目的化合物40.7mg（81%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） ppm：1.21（t， $J=7\text{Hz}$ ，3H），1.58（d， $J=7\text{Hz}$ ，3H），2.02（quintet， $J=6\text{Hz}$ ，2H），3.44（t， $J=7\text{Hz}$ ，2H），3.63（s，3H），3.74（s，3H），3.88（t， $J=6\text{Hz}$ ，2H），4.13-4.18（m，2H），4.45（s，2H），4.68（q， $J=7\text{Hz}$ ，1H），6.68-6.77（m，5H），6.91（s，1H），6.96（d， $J=8\text{Hz}$ ，1H），7.14-7.21（m，4H），7.58-7.61（m，1H）

【0655】

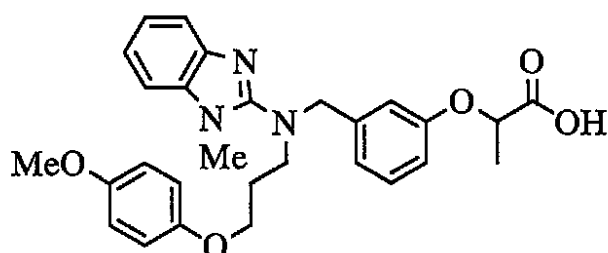
10

実施例112

2-[3-[[N-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

【0656】

【化186】



20

【0657】

2-[3-[[N-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸エチル（39.0mg，0.075mmol）をエタノール3.0mLに溶解させ、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液（0.075mL，0.15mmol）を滴下し、室温で5時間攪拌した。減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）で精製し目的化合物29.3mg（79%）を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CD_3OD ） ppm：1.38（d， $J=7\text{Hz}$ ，3H），1.89（quintet， $J=7\text{Hz}$ ，2H），3.37（t， $J=6\text{Hz}$ ，2H），3.55（s，3H），3.57（s，3H），3.78（t， $J=6\text{Hz}$ ，2H），4.35（s，2H），4.39（q， $J=7\text{Hz}$ ，1H），6.55-6.61（m，4H），6.68（dd， $J=8$ ，2Hz，1H），6.75（d， $J=8\text{Hz}$ ，1H），6.80（s，1H），7.02-7.07（m，3H），7.14-7.17（m，1H），7.29-7.32（m，1H）

【0658】

40

以下、実施例112と同様にして実施例113から実施例124の化合物を合成した。

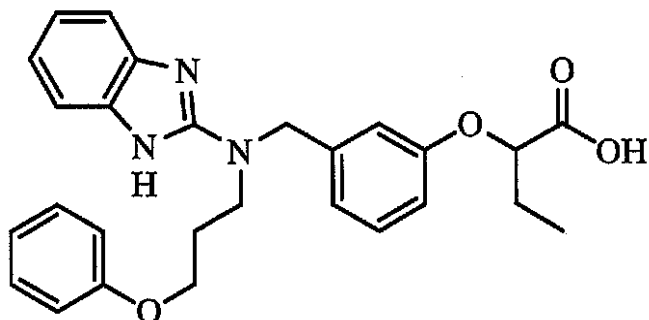
【0659】

実施例113

2-[3-[[N-(ベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

【0660】

【化 187】



10

【0661】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.92 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 2.02 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.56 - 3.60 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.21 - 4.24 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.69 - 6.80 (m, 6H), 6.93 - 6.97 (m, 2H), 7.06 - 7.16 (m, 5H).

【0662】

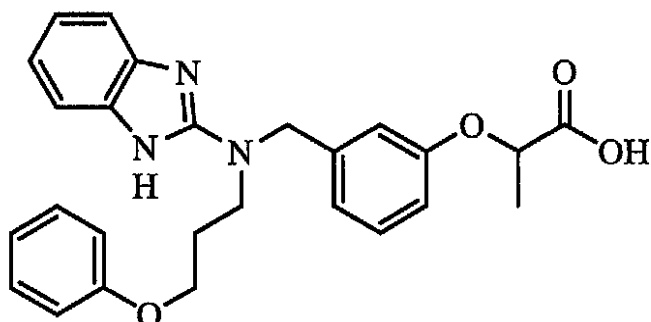
実施例 114

2-[3-[[N-(ベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

20

【0663】

【化 188】



30

【0664】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.38 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.99 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.87 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.40 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.67 - 6.76 (m, 6H), 6.93 - 6.95 (m, 2H), 7.05 - 7.14 (m, 5H).

【0665】

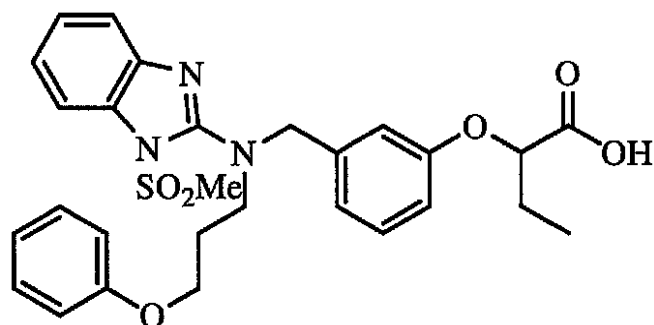
実施例 115

2-[3-[[N-(1-メタンスルホニルベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-フェノキシプロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

40

【0666】

【化 1 8 9】



10

【 0 6 6 7】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.26 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.83 (br. s, 2H), 2.02 - 2.06 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.54 (br. s, 2H), 3.95 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.40 (br. s, 1H), 4.52 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H), 6.74 - 6.87 (m, 5H), 7.08 - 7.29 (m, 6H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

【 0 6 6 8】

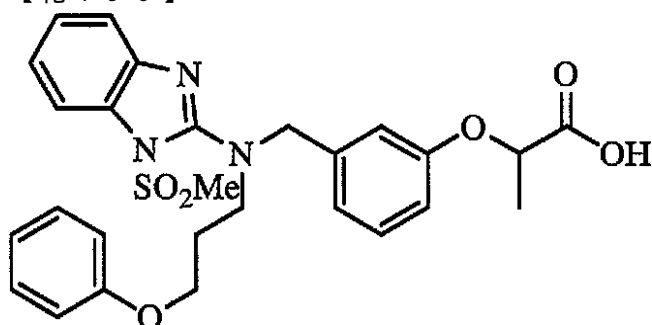
実施例 116

20

2 - [3 - [[N - (1 - メタンシルホニルベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 6 6 9】

【化 1 9 0】



30

【 0 6 7 0】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.43 (br. s, 3H), 2.06 (br. s, 2H), 3.55 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.96 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.96 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.51 - 4.61 (m, 3H), 6.75 - 6.88 (m, 6H), 7.07 - 7.29 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H).

【 0 6 7 1】

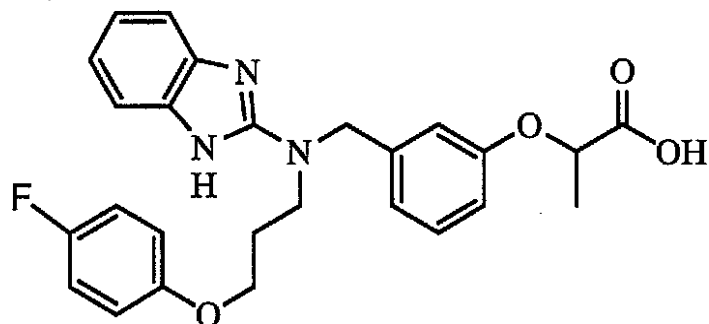
実施例 117

40

2 - [3 - [[N - (ベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 6 7 2】

【化191】



10

【0673】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.50 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 2.16 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.73 - 3.77 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.01 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.52 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.82 - 6.85 (m, 5H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.19 - 7.32 (m, 5H).

【0674】

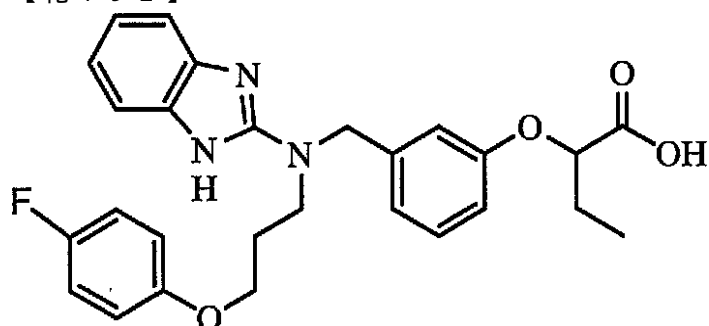
実施例118

2-[3-[[N-(ベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の合成

20

【0675】

【化192】



30

【0676】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.03 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.84 - 1.92 (m, 2H), 2.16 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.73 - 3.77 (m, 2H), 4.01 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.33 - 4.36 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 6.81 - 6.95 (m, 7H), 7.19 - 7.25 (m, 3H), 7.30 - 7.33 (m, 2H).

【0677】

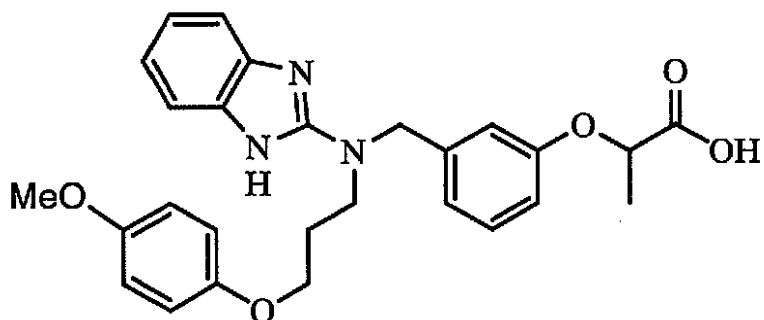
実施例119

2-[3-[[N-(ベンズイミダゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]プロピオン酸の合成

40

【0678】

【化 1 9 3】



10

【 0 6 7 9】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.39 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.99 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.54 - 3.57 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.39 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.55 - 6.70 (m, 7H), 6.93 - 6.95 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 2H).

【 0 6 8 0】

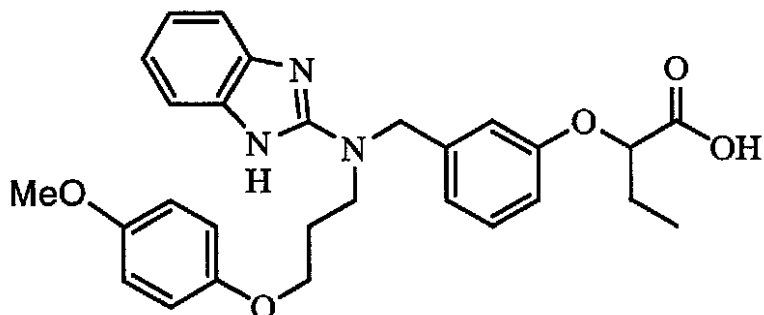
実施例 1 2 0

2 - [3 - [[N - (ベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

20

【 0 6 8 1】

【化 1 9 4】



30

【 0 6 8 2】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.03 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.85 - 1.91 (m, 2H), 2.13 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 3.98 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H), 4.32 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 1\text{ Hz}$, 5H), 6.82 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J = 6, 3\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J = 6, 3\text{ Hz}$, 2H).

40

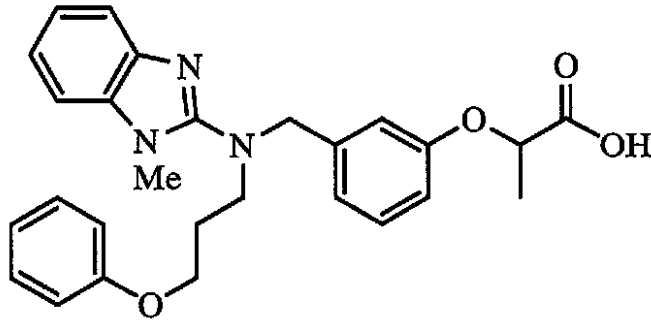
【 0 6 8 3】

実施例 1 2 1

2 - [3 -] [N - (1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシプロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

【 0 6 8 4】

【化 1 9 5】



10

【 0 6 8 5】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.37 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.90 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.36 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.39 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 6.62 - 6.79 (m, 6H), 7.00 - 7.06 (m, 5H), 7.13 - 7.15 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H).

【 0 6 8 6】

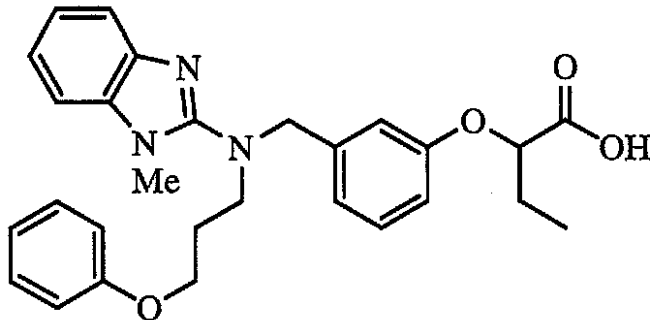
実施例 1 2 2

2 - [3 - [[N - (1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - フェノキシ
プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

20

【 0 6 8 7】

【化 1 9 6】



30

【 0 6 8 8】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.91 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.76 - 1.94 (m, 4H), 3.38 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.63 - 6.79 (m, 6H), 7.01 - 7.06 (m, 5H), 7.15 - 7.16 (m, 1H), 7.30 - 7.32 (m, 1H).

【 0 6 8 9】

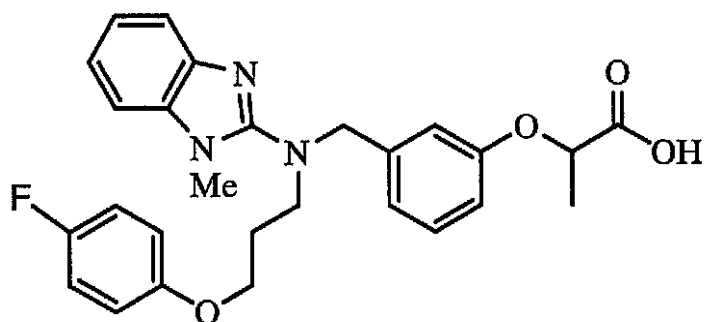
実施例 1 2 3

2 - [3 - [[N - (1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フル
オロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] プロピオン酸の合成

40

【 0 6 9 0】

【化 1 9 7】



10

【 0 6 9 1】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.39 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H), 1.93 (quintet, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.40 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.36 - 4.44 (m, 3H), 6.59 - 6.69 (m, 2H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 6H), 7.18 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H).

【 0 6 9 2】

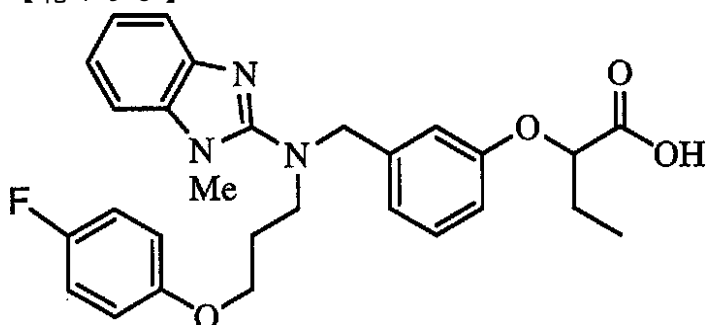
実施例 1 2 4

20

2 - [3 - [[N - (1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸の合成

【 0 6 9 3】

【化 1 9 8】



30

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 0.93 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 1.94 (quintet, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.41 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.22 - 4.25 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.61 - 6.81 (m, 7H), 7.04 - 7.09 (m, 3H), 7.18 - 7.32 (m, 2H).

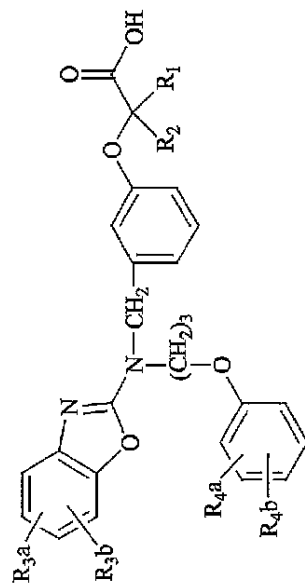
【 0 6 9 4】

40

更に実施例 1 と同様にして以下の表 1 から表 4 に示す化合物を合成した。

【 0 6 9 5】

【表 1】



実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
125	Me	H	H	H	4-MeSO ₃	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61(d, J = 7 Hz, 3H), 2.05(quintet, J = 6Hz, 2H), 3.07(s, 3H), 3.56-3.65(m, 2H), 3.88(t, J = 6Hz, 2H), 4.61(d, J = 15Hz, 1H), 4.65-4.75(m, 2H), 6.75-6.89(m, 5H), 7.00(td, J = 8, 1Hz, 1H), 7.07-7.22(m, 5H), 7.34(d, J = 8Hz, 1H).
126	Et	H	H	H	4-MeSO ₃	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07 (d, J = 7Hz, 3H), 1.99 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.08 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.09(s, 3H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.84-6.88 (m, 3H), 7.06-7.23 (m, 6H), 7.38(d, J = 8 Hz, 1H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
127	Me	Me	5-Cl	H	H	H	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (s, 6H), 2.06 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.82-6.95 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15-7.27 (m, 5H).
128	Me	Me	5-MeO	H	H	H	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57 (s, 6H), 2.08 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.56 (d, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.82-6.96 (m, 7H), 7.05 (d, J = 1H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H).
129	Me	Me	5-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57 (s, 6H), 2.09 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.69 (dt, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.76-6.96 (m, 6H), 7.01 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H).
130	Me	Me	5-Cl	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57 (s, 6H), 2.07 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.83-6.96 (m, 5H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.19 (t, = 8 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
131	Me	Me	5-MeO	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56(s, 6H), 2.07(quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.62(t, J = 7Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.90(t, J = 6 Hz, 2H), 4.65(s, 2H), 6.55(dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.76-6.96(m, 8H), 7.05(d, J = 9 Hz, 1H), 7.16(t, J = 8 Hz, 1H).
132	Et	H	5-F	H	H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.04(t, J = 7 Hz, 3H), 1.96(quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.08(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.63(t, J = 7 Hz, 2H), 3.94(t, J = 6 Hz 2H), 4.52(t, J = 6 Hz, 1H), 4.67(d, J = 7 Hz, 2H), 6.67(d, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.79-6.86(m, 5H), 6.92(dt, J = 7, 1 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.04-7.07(m, 1H), 7.18(t, J = 8 Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 2H).
133	Me	H	5-F	H	H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.51(d, J = 7 Hz, 3H), 2.07(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.63(t, J = 8Hz, 2H), 3.93(t, J = 6 Hz, 2H), 4.60-4.68(m, 3H), 6.65(dt, J = 10, 2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 6.91(t, J = 7 Hz, 1H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.13(t, J = 8 Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 2H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
134	Et	H	6-F	H	H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.70 (br. s, 2H), 2.07 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 4.6 (s, 2H), 6.74 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.59-6.93 (m, 9H), 7.09 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H).
135	Me	H	6-F	H	H	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.92-2.15 (m, 2H), 3.61 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H), 4.71 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.72-7.02 (m, 8H), 7.10-7.31 (m, 4H).
136	Et	H	7-F	H	H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.06 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.99 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.11 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.56 (br. s, 1H), 4.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.75-6.94 (m, 7H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
137	Me	H	7-F	H	H	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.62(d, J = 7Hz, 3H), 2.04-2.17(m, 2H), 3.65(t, J = 7Hz, 2H), 3.96(t, J = 6Hz, 2H), 4.59-4.82(m, 3H), 6.61-6.99(m, 7H), 6.99-7.40(m, 5H).
138	Et	H	5-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.05(t, J = 7 Hz, 3H), 1.98(t, J = 8 Hz, 2H), 2.08(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.64(t, J = 8 Hz, 2H), 3.92(t, J= 6 Hz 2H), 4.55(t, J = 6Hz, 1H), 4.68(d, J= 4 Hz, 2H), 6.68(dt, J = 10, 3 Hz, 1H), 6.75-6.95(m, 7H), 7.00-7.09(m, 2H), 7.21(t, J = 8 Hz, 1H).
139	Me	H	5-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.55(d, J = 7 Hz, 3H), 2.07(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.64(t, J = 7 Hz, 2H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.67(d, J = 4 Hz, 2H), 4.69(t, J = 7 Hz, 1H), 6.68(dt, J = 10, 2 Hz, 1H), 6.74-6.87(m, 5H), 6.93(t, J = 8 Hz, 2H), 7.01(dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7.05-7.08(m, 1H), 7.18(t, J = 8 Hz, 1H).
140	Et	H	6-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.06(t, J = 8 Hz, 3H), 1.87-2.15(m, 4H), 3.61(t, J = 7 Hz, 2H), 3.88(t, J = 6 Hz, 2H), 4.53(t, J = 6 Hz, 1H), 4.61(d, J = 16 Hz, 1H), 4.68(d, J = 16 Hz, 1H), 6.67-7.00(m, 9H), 7.11-7.29(m, 2H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
141	Me	H	6-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57(d, J = 7Hz, 3H), 1.97-2.13(m, 2H), 3.60(t, J = 7Hz, 2H), 3.87(t, J = 6Hz, 2H), 4.55-4.76(m, 3H), 6.69-6.98(m, 9H), 7.09-7.30(m, 2H).
142	Et	H	7-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.01 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.93 (br.s, 2H), 2.08 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.50 (br.s, 1H), 4.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.74-6.80 (m, 4H), 6.85-6.93 (m, 4H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 1H).
143	Me	H	7-F	H	4-F	H	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.63(d, J = 7Hz, 3H), 2.00-2.19(m, 2H), 3.65(t, J = 7Hz, 2H), 3.91(t, J = 6Hz, 2H), 4.61-4.82(m, 3H), 6.71-7.32(m, 11H).
144	Et	H	H	H	3-NO ₂	H	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07(t, J = 7 Hz, 3H), 1.82-2.05(m, 2H), 2.05-2.32(m, 2H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.96(t, J = 6 Hz, 2H), 4.54(t, J = 6 Hz, 1H), 4.64(d, J = 16 Hz, 1H), 4.71(d, J = 16 Hz, 1H), 6.78-6.93(m, 3H), 6.99(t, J = 8 Hz, 1H), 7.06-7.39(m, 6H), 7.61(t, J = 2 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8, 2 Hz, 1H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
145	Me	H	H	H	3-NO ₂	H	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60(d, J = 7 Hz, 3H), 2.09(quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.58-3.68(m, 2H), 3.97(d, J = 6 Hz, 2H), 4.64(d, J = 16 Hz, 1H), 4.67-4.76(m, 2H), 6.75-6.92(m, 3H), 6.99(t, J = 8 Hz, 1H), 7.06-7.22(m, 4H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.61(t, J = 2 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8, 2 Hz, 1H).
146	Et	H	H	H	4-Me	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.95-1.97 (m, 2H), 2.05 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.60 (td, J = 7, 3 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.51 (br. s, 1H), 4.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.79-6.85 (m, 3H), 6.99 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7 Hz, 1H).
147	Me	H	H	H	4-Me	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.54(d, J = 7 Hz, 3H), 2.08(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 3.65(q, J = 7 Hz, 2H), 3.92(t, J= 6 Hz, 2H), 4.62-4.72(m, 3H), 6.73-6.85 (m, 5H), 6.97-7.05(m, 3H), 7.11-7.20(m, 3H), 7.32(d, J = 8 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
148	Et	H	5-CF ₃	H	4-F	H	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.03 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.72-6.85 (m, 7H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).
149	Me	H	5-CF ₃	H	4-F	H	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.43 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.03 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.72-6.86 (m, 7H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).
150	Et	H	5-CF ₃	H	H	H	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.04 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.73-6.82 (m, 6H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
151	Me	H	5-CF ₃	H	H	H	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.52(d, J = 7 Hz, 3H), 2.11(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.73(t, J = 7 Hz, 2H), 3.98(t, J = 6 Hz, 2H), 4.68(q, J = 6 Hz, 1H), 4.76(s, 2H), 6.80-6.91(m, 6H), 7.17-7.24(m, 3H), 7.29(d, J = 8 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8 Hz, 1H), 7.48(s, 1H).
152	Et	H	5-CH ₃	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.04(t, J = 7 Hz, 3H), 1.96(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.03(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 3.54-3.62(m, 2H), 3.86(t, J = 6 Hz, 2H), 4.50(t, J = 6 Hz, 1H), 4.65(q, J = 14 Hz, 2H), 6.73-6.84(m, 6H), 6.91(t, J = 9 Hz, 2H), 7.04(d, J = 8 Hz, 1H), 7.13-7.16(m, 2H).
153	Me	H	5-CH ₃	H	4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58(d, J = 7Hz, 3H), 2.05(quintet, J = 7Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 3.57-3.65(m, 2H), 3.88(t, J = 6 Hz, 2H), 4.60-4.71(m, 3H), 6.74-6.85(m, 6H), 6.91(t, J = 8 Hz, 2H), 7.05(d, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.18(m, 2H).
154	Et	H	5-CH ₃	H	H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07(t, J = 7 Hz, 3H), 2.00(quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.38(s, 3H), 3.66(t, J = 7 Hz, 2H), 3.98(t, J = 6 Hz, 2H), 4.58-4.71(m, 3H), 6.80-6.95(m, 7H), 7.07(d, J = 8 Hz, 1H), 7.16-7.27(m, 4H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
155	Me	H	5-CH ₃	H	H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.59(d, J = 7 Hz, 3H), 2.08(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 3.62(t, J = 7 Hz, 2H), 3.94(t, J = 6 Hz, 2H), 4.61-4.71(m, 3H), 6.79-6.85(m, 6H), 6.93(t, J = 7 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8 Hz, 1H), 7.15-7.27(m, 4H).
156	Et	H	H	H	3,4-OCH ₂ O		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.05(t, J = 7 Hz, 3H), 1.97(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.04(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.59(t, J = 6 Hz, 2H), 3.85(t, J = 6 Hz, 2H), 4.52(br.s, 1H), 4.63(d, J = 16 Hz, 1H), 4.68(d, J = 16 Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 6.24(dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.43(d, J = 2 Hz, 1H), 6.65(d, J = 9 Hz, 1H), 6.80-6.87(m, 3H), 7.00(t, J = 8 Hz, 1H), 7.12-7.22(m, 3H), 7.35(d, J = 8 Hz, 1H)
157	Me	H	H	H	3,4-OCH ₂ O		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57(d, J = 6 Hz, 3H), 2.02(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.59(td, J = 7, 2 Hz, 2H), 3.84(t, J = 6 Hz, 2H), 4.59-4.69(m, 3H), 5.88(s, 2H), 6.23(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.43(d, J = 2 Hz, 1H), 6.66(d, J = 9 Hz, 1H), 6.78-6.85(m, 3H), 7.00(t, J = 8 Hz, 1H), 7.11-7.21(m, 3H), 7.35(d, J = 8 Hz, 1H)

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
158	Et	H	5,6-OCH ₂ O		H	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.04(t, J = 7 Hz, 3H), 1.95(quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.05(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.57(dt, J = 7, 3 Hz, 2H), 3.92(t, J = 6 Hz, 2H), 4.50(t, J = 6 Hz, 1H), 4.62(q, J = 16 Hz, 2H), 5.89(s, 2H), 6.74(s, 1H), 6.79-6.84(m, 6H), 6.92(t, J = 7 Hz, 1H), 7.15(t, J = 8 Hz, 1H), 7.24(dt, J = 7, 1 Hz, 2H).
159	Me	H	5,6-OCH ₂ O		H	II	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.55(d, J = 7 Hz, 3H), 2.06(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.59(dt, J = 7, 2 Hz, 2H), 3.93(t, J = 6 Hz, 2H), 4.56-4.67(m, 3H), 5.89(s, 2H), 6.74-6.84(m, 7H), 6.92(t, J = 7 Hz, 1H), 7.16(t, J = 8 Hz, 1H), 7.25(dt, J = 8, 1 Hz, 2H).
160	Et	H	H	H	2-Me	4-Me	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.03(t, J = 7 Hz, 3H), 1.95(br.s, 2H), 2.09(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 2.24(s, 3H), 3.64(t, J = 6 Hz, 2H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.51(br.s, 1H), 4.64(d, J = 16 Hz, 1H), 4.69(d, J = 16 Hz, 1H), 6.60(d, J = 8 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8 Hz, 1H), 6.84-6.93(m, 4H), 6.99(t, J = 8 Hz, 1H), 7.11-7.25(m, 3H), 7.35(d, J = 8 Hz, 1H)

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
161	Me	H	H	H	2-Me	4-Me	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.55 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.07 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.61-4.70 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83-6.92 (m, 4H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H)
162	Et	H	H	H	3-Me	4-Me	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.95 (br.s, 2H), 2.05 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.60 (td, J = 7, 3 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.50 (br.s, 1H), 4.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H).
163	Me	H	H	H	3-Me	4-Me	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.05 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.61 (td, J = 7, 2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.60-4.70 (m, 3H), 6.58 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
164	Et	H	H	H	2-F	4-F	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.95 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.07 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.68-6.88 (m, 6H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H).
165	Me	H	H	H	2-F	4-F	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56 (t, J = 6 Hz, 3H), 2.07 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 7, 2 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.62-4.72 (m, 3H), 6.68-6.88 (m, 6H), 6.99 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H).
166	Et	H	H	H	3-F	4-F	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.96 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.03 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.83 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 3H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
167	Me	H	H	H	3-F	4-F	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.03 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.83 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.59-4.70 (m, 3H), 6.48 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 3H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H).
168	Et	H	5, 6-OCH ₂ O		4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.06 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.97-2.05 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.53-4.66 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.73-6.76 (m, 3H), 6.82-6.84 (m, 4H), 6.92 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H).
169	Me	H	5, 6-OCH ₂ O		4-F	H	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.52 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.04 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.55-4.64 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.73-6.83 (m, 7H), 6.91 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H).

10

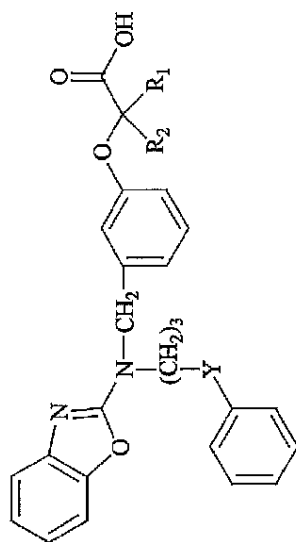
20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	NMR
170	Me	Me	H	H	3,4-OCH ₂ O		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.51 (s, 6H), 1.95 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.17 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 3H), 6.91 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 5H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1H).

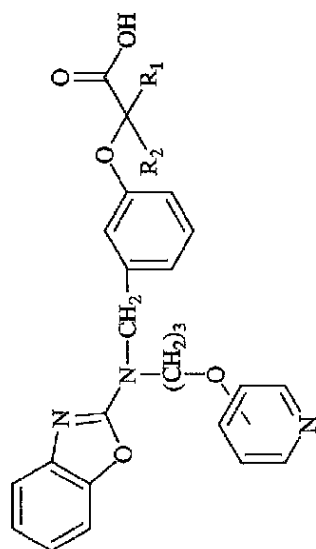
【表 2】



実施例	R ₁	R ₂	Y	NMR
171	Et	H	S	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.87-1.94 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 9H).
172	Me	H	S	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.52 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.92 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.60-4.77 (m, 3H), 6.79-6.85 (m, 3H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 9H).
173	Et	H	CONH	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.91 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.79-1.85 (m, 4H), 3.30 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.75-6.77 (m, 2H), 6.89 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7 Hz, 2H).

実施例	R ₁	R ₂	Y	NMR
174	Me	H	CONH	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.51(d, J = 7 Hz, 3H), 1.95(quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.42(t, J = 7 Hz, 2H), 3.60(t, J = 7 Hz, 2H), 4.64(q, J = 7 Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 6.80(d, J = 8 Hz, 1H), 6.87-6.89(m, 2H), 7.02(t, J = 8 Hz, 1H), 7.15(t, J = 8 Hz, 1H), 7.19(t, J = 8 Hz, 1H), 7.26(d, J = 8 Hz, 2H), 7.45(t, J = 8 Hz, 2H), 7.52(t, J = 7 Hz, 1H), 7.82(d, J = 7 Hz, 2H).
175	Et	H	NHCO	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.02(t, J = 7 Hz, 3H), 1.89-1.93(m, 2H), 2.03(quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.40(t, J = 7 Hz, 2H), 3.59(t, J = 7 Hz, 2H), 4.50(t, J = 6 Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 6.81(d, J = 8 Hz, 1H), 6.86-6.93(m, 2H), 6.79-7.06(m, 2H), 7.14(t, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 5H), 7.48(d, J = 8 Hz, 2H).
176	Me	H	NHCO	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.42(d, J = 7 Hz, 3H), 1.91-1.96(m, 2H), 2.31(t, J = 7 Hz, 2H), 3.50(t, J = 7 Hz, 2H), 4.57(q, J = 7 Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 6.71(d, J = 9 Hz, 1H), 6.81(d, J = 7 Hz, 2H), 6.89-6.97(m, 2H), 7.05(t, J = 8 Hz, 1H), 7.09-7.18(m, 5H), 7.39(d, J = 8 Hz, 2H).
177	Et	H	NH	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.93(t, J = 7 Hz, 3H), 1.80-1.84(m, 4H), 3.04(t, J = 7 Hz, 2H), 3.50(t, J = 7 Hz, 2H), 4.36-4.46(m, 1H), 4.58(s, 2H), 5.60(br. d, 2H), 6.60(d, J = 8 Hz, 2H), 6.70(t, J = 7 Hz, 1H), 6.75-6.81(m, 3H), 6.98(t, J = 7 Hz, 1H), 7.07(t, J = 8 Hz, 1H), 7.10-7.15(m, 3H), 7.20(d, J = 8 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8 Hz, 1H).
178	Me	H	NH	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.52(d, J = 6 Hz, 3H), 1.94(quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.10(t, J = 7 Hz, 2H), 3.61(t, J = 7 Hz, 2H), 4.66-4.72(m, 3H), 6.59-6.63(m, 3H), 6.74-6.87(m, 3H), 6.96-7.29(m, 7H).

【表 3】



実施例	R ₁	R ₂	Pyridyl	NMR
179	Et	H	3-Py	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07(t, J = 7 Hz, 3H), 1.99(quintet, J = 6 Hz, 2H), 2.10(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.57-3.70(m, 2H), 3.93(br.s, 2H), 4.52(q, J = 6 Hz, 1H), 4.71(q, J = 15 Hz, 2H), 6.82-6.88(m, 3H), 7.01(t, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.23(m, 5H), 7.34(d, J = 8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 9 Hz, 2H).
180	Me	H	3-Py	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56(d, J = 5 Hz, 3H), 2.09(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.56-3.61(m, 1H), 3.64-3.71(m, 1H), 3.94(br.s, 2H), 4.60-4.73(m, 3H), 6.79(s, 2H), 6.85(d, J = 7 Hz, 1H), 7.00(t, J = 8 Hz, 1H), 7.10-7.27(m, 6H), 8.11 (br.s, 2H).

実施例	R ₁	R ₂	Pyridyl	NMR
181	Et	H	2-Py	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.97-2.19 (m, 4H), 3.54-3.70 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 4.53 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88-7.01 (m, 5H), 7.14 (dt, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7, 2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H).
182	Me	H	2-Py	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 2H), 4.50 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.86-7.00 (m, 5H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H).

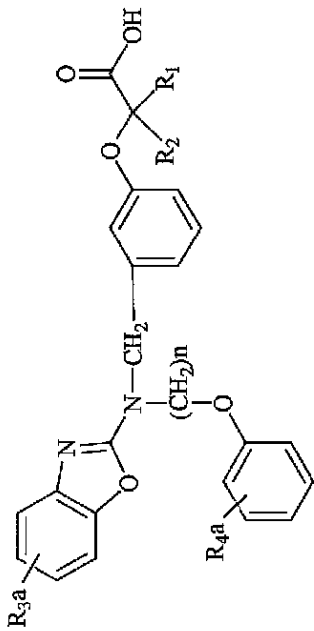
10

20

30

40

【表 4】



実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
183	Et	H	6-F	4-F	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.06 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.98 (br. s, 2H), 3.79 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 4.79 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.82-6.94 (m, 6H), 7.01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H).
184	Me	H	H	2-F	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.50 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.09 (quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.61-4.70 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 4H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.11 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
185	Me	Me	H	4-F	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56(s, 6H), 3.82(t, J = 5 Hz, 2H), 4.12(t, J = 5 Hz, 2H), 4.84(s, 2H), 6.73-6.77(m, 2H), 6.83-6.96(m, 4H), 7.02(t, J = 9 Hz, 1H), 7.15(t, J = 8 Hz, 1H), 7.20(t, J = 8 Hz, 1H), 7.24-7.26(m, 2H), 7.34(d, J = 8 Hz, 1H).
186	Me	H	H	4-F	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57(d, J = 7 Hz, 3H), 3.79-3.83(m, 2H), 4.11(t, J = 6 Hz, 2H), 4.69(q, J = 7 Hz, 1H), 4.84(d, J = 4 Hz, 2H), 6.72-6.76(m, 2H), 6.80(d, J = 8 Hz, 1H), 6.86-6.94(m, 3H), 7.02(t, J = 8 Hz, 1H), 7.15(t, J = 8 Hz, 1H), 7.21(t, J = 8 Hz, 1H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.34(d, J = 8 Hz, 1H).
187	Me	H	H	4-F	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58(d, J = 7 Hz, 3H), 2.06(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.60-3.64(m, 2H), 3.89(t, J = 6 Hz, 2H), 4.62-4.72(m, 3H), 6.74-6.82(m, 4H), 6.85(d, J = 8 Hz, 1H), 6.92(t, J = 8 Hz, 2H), 7.00(t, J = 7 Hz, 1H), 7.12-7.20(m, 3H), 7.34(d, J = 8 Hz, 1H).
188	Me	H	F	4-F	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.54(d, J = 7 Hz, 3H), 3.79-3.84(m, 2H), 4.12(t, J = 5 Hz, 2H), 4.66(q, J = 7 Hz, 1H), 4.82(d, J = 3 Hz, 2H), 6.68(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.72-6.80(m, 3H), 6.85-6.93(m, 4H), 7.01(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.19(t, J = 8 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
189	Et	H	F	4-F	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.01(t, J = 8 Hz, 3H), 1.92(quintet, J = 8 Hz, 2H), 3.79-3.83 (m, 2H), 4.12(t, J = 5 Hz 2H), 4.50(t, J = 6 Hz, 1H), 4.82(d, J = 3 Hz, 2H), 6.68(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.71-6.76(m, 2H), 6.79(dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 6.86-6.94(m, 4H), 7.01(dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.19(t, J = 8 Hz, 1H).
190	Et	H	4-OH	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.06(t, J = 7 Hz, 3H), 1.97(br, 4H), 3.39(br, 2H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.35-4.49(m, 3H), 6.44(d, J = 7 Hz, 1H), 6.70-6.94(m, 8H), 7.10(t, J = 8 Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 2H).
191	Et	H	5-OH	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.05(t, J = 7Hz, 3H), 1.94(quintet, J = 8 Hz, 2H), 2.04-2.10 (m 2H), 3.70(q, J = 7 Hz, 2H), 3.94(t, J = 5 Hz, 2H), 4.41(t, J = 6 Hz, 1H), 4.62(q, J = 12 Hz, 2H), 6.45-6.58 (m, 1H), 6.78-6.84(m, 6H), 6.91-6.96(m, 2H), 7.15(t, J = 8 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H).
192	Me	H	4-OH	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.59(d, J = 6 Hz, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 3.42(m, 2H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.41(q, J = 18 Hz, 2H), 4.66(br. s, 1H), 6.65(d, J = 7 Hz, 1H), 6.70-6.79(m, 4H), 6.84-6.86(m, 2H), 6.93(t, J = 7 Hz, 2H), 7.09(t, J = 8 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
193	Me	H	5-OH	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.52(d, J = 6 Hz, 3H), 2.04-2.10(m, 2H), 3.60-3.67(m, 2H), 3.93(t, J = 6 Hz, 2H), 4.56-4.70(m, 3H), 6.51(d, J = 8 Hz, 1H), 6.78-6.84(m, 6H), 6.92(m, 2H), 7.12(t, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 2H).
194	Me	H	7-OH	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.55(d, J = 6 Hz, 3H), 1.96-2.04(m, 2H), 3.69-3.74(m, 2H), 3.88(t, J = 6 Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 4.65(br. s, 1H), 6.60(d, J = 7 Hz, 1H), 6.74-7.27(m, 1H).
195	Et	H	H	4-OH	3	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.05(t, J = 8 Hz, 3H), 1.90-2.03(m, 2H), 2.04-2.15(m, 2H), 3.66(t, J = 7 Hz, 2H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.50(t, J = 6 Hz, 1H), 4.67(d, J = 16 Hz, 1H), 4.74(d, J = 16 Hz, 1H), 6.65-6.90(m, 7H), 7.01(t, J = 8 Hz, 1H), 7.12-7.38(m, 3H), 7.34(d, J = 8 Hz, 1H).
196	Et	H	4-OH	4-F	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.05(t, J = 7 Hz, 3H), 1.95(quintet, J = 8 Hz, 2H), 2.04(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.56(t, J = 7 Hz, 2H), 3.89(t, J = 6 Hz, 2H), 4.48(t, J = 6 Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 6.70-6.82(m, 7H), 6.86-6.97(m, 3H), 7.16(t, J = 8 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
197	Et	H	5-OH	4-F	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.03(t, J = 8 Hz, 3H), 1.94(quinete t, J = 7 Hz, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 3.72(q, J = 8 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.51(t, J = 6 Hz, 1H), 4.65-4.81(m, 2H), 6.54 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.73-6.78(m, 2H), 6.83-7.05(m, 7H), 7.21 (t, J = 8 Hz, 1H).
198	Et	H	4-OH	4-OMe	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07(t, J = 7 Hz, 3H), 1.92-1.98 (m, 4H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.86(t, J = 6 Hz, 2H), 4.44-4.51(m, 3H), 6.66-6.88(m, 10H), 7.12(t, J = 8 Hz, 1H).
199	Me	H	4-OH	4-OMe	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.55(t, J = 7 Hz, 3H), 1.97(quinete t, J = 6 Hz, 2H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.86(t, J = 6 Hz, 2H), 4.48(s, 2H), 4.62(q, J = 7 Hz, 1H), 6.66(d, J = 7 Hz, 1H), 6.71-6.88(m, 7H), 6.88(t, J = 8 Hz, 2H), 7.11(t, J = 8 Hz, 1H).
200	Me	H	6-OH	4-OMe	3	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 3.59 (br.s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (br.s, 2H), 4.50-4.6 (m, 3H), 6.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.72-6.81 (m, 7H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
201	Me	H	5-MeCO ₂	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60(d, J = 7 Hz, 3H), 2.09(quinse t, J = 7 Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 3.62-3.66(m, 2H), 3.95(t, J = 6 Hz, 2H), 4.59-4.74(m, 3H), 6.60(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.73(d, J = 2 Hz, 1H), 6.81-6.95(m, 7H), 7.07(d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 2H).
202	Me	H	5-Cl	H	3	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.59(d, J = 7Hz, 3H), 2.00-2.15(m, 2H), 3.64(t, J = 7Hz, 2H), 3.94(t, J = 6 Hz, 2H), 4.57-4.76(m, 3 H), 6.76-6.98(m, 7H), 7.05(d, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.34(m, 4H).
203	Me	H	5-Cl	4-Cl	3	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.13 (quinte t, J = 6Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.65-4.77 (m, 3H), 6.76-6.89 (m, 5H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.1 9-7.31 (m, 5H).
204	Me	H	5-Cl	4-MeO	3	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.05 (quinte t, J = 6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.89 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.60-4.72 (m, 3H), 5.56 (br.s, 1H), 6.77-6.87 (m, 7H), 6.93 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
205	Me	H	5-MeO	H	3	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.59(d, J = 7 Hz, 3H), 2.00-2.10(m, 2H), 3.60(t, J = 7 Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.54-4.75(m, 3H), 6.55(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.73-6.98(m, 7H), 7.04(d, J = 9 Hz, 1H), 7.14(t, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.30(m, 2H).
206	Me	H	5-MeO	4-Cl	3	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61(d, J = 7 Hz, 3H), 2.04(quinete t, J = 6 Hz, 2H), 3.58(t, J = 6 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.87(t, J = 6 Hz, 2H), 4.55-4.71(m, 3H), 6.56(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.73(d, J = 9 Hz, 2H), 6.79-6.85(m, 3H), 6.94(d, J = 3 Hz, 1H), 7.05(d, J = 9 Hz, 1H), 7.13-7.19(m, 3H).
207	Me	H	5-MeO	4-MeO	3	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60(d, J = 7 Hz, 3H), 2.03(quinete t, J = 6 Hz, 2H), 3.59(t, J = 6 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.87(t, J = 6 Hz, 2H), 4.58-4.71(m, 3H), 6.55(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.72-6.85(m, 6H), 6.95(d, J = 2 Hz, 1H), 7.05(d, J = 9 Hz, 2H), 7.16(t, J = 8 Hz, 1H).
208	Me	H	7-MeO	H	3	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.59(d, J = 7 Hz, 3H), 2.10(quinete t, J = 6 Hz, 2H), 3.65(tt, J = 8, 3 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 3.95(t, J = 6 Hz, 2H), 4.64-4.74(m, 3H), 6.59(d, J = 8 Hz, 1H), 6.78-6.87(m, 5H), 6.92(t, J = 8 Hz, 1H), 6.98(d, J = 8 Hz, 1H), 7.07(t, J = 8 Hz, 1H), 7.17(t, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.27(m, 2H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
209	Me	H	4-OH	H	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.55(d, J = 6 Hz, 3H), 1.95(quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.43(br, 2H), 3.84(t, J = 5 Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 4.62(q, J = 6 Hz, 1H), 6.66(d, J = 7 Hz, 1H), 6.70-6.79(m, 6H), 6.86-6.94(m, 3H), 7.10(t, J = 8 Hz, 1H).
210	Me	Me	H	3-NO ₂	3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58(s, 6H), 2.04-2.16(m, 2H), 3.56-3.67(m, 2H), 3.93-4.02(m, 2H), 4.67(s, 2H), 6.79-6.93(m, 3H), 6.98(t, J = 8 Hz, 1H), 7.07-7.22(m, 4H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.63(d, J = 2 Hz, 1H), 7.77(td, J = 8, 2 Hz, 1H).
211	Me	Me	H	4-MeSO ₃	3	¹ H NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58(s, 6H), 2.07(tt, J = 7, 6 Hz, 2H), 3.09(s, 3H), 3.60(t, J = 7 Hz, 2H), 3.91(t, J = 6 Hz, 2H), 4.64(s, 2H), 6.79-6.92(m, 5H), 7.00(td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.09-7.21(m, 5H), 7.36(d, J = 8 Hz, 1H).
212	Et	H	4-MeO	4-F	3	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.05(t, J = 7 Hz, 3H), 1.95(quintet, J = 7 Hz, 2H), 2.10(quintet, J = 6 Hz, 2H), 3.63-3.68(m, 2H), 3.92(t, J = 6 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 4.49(t, J = 6 Hz, 1H), 4.73(q, J = 13 Hz, 2H), 6.71(dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 6.76-6.80(m, 3H), 6.84-7.00(m, 6H), 7.18(t, J = 8 Hz, 1H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
213	Me	H	5-Cl	4-Cl	2	¹ H-NMR (270MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.89 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.70 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 6, 2 Hz, 2H), 6.81-6.93 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 4H), 7.31 (d, J = 2 Hz, 1H).
214	Me	H	5-Cl	4-MeO	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.69-4.84 (m, 3H), 6.75-6.92 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2 Hz, 1H).
215	Me	H	5-Cl	H	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.80 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.71 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.79-6.98 (m, 7H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2 Hz, 1H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
216	Me	H	5-F	H	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.51(d, J = 7 Hz, 3H), 3.80-3.84(m, 2H), 4.15(t, J = 5 Hz, 2H), 4.65(q, J = 7 Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 6.68(td, J = 2, 9 Hz, 1H), 6.76-6.88(m, 5H), 6.92(t, J = 8 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.17(t, J = 8 Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 2H).
217	Me	H	H	3-NO ₂	2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60(d, J = 7 Hz, 3H), 3.79-3.90(m, 2H), 4.19(t, J = 5 Hz, 2H), 4.72(q, J = 7 Hz, 1H), 4.82(d, J = 16 Hz, 1H), 4.87(d, J = 16 Hz, 1H), 6.84(d, J = 8 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.92(d, J = 8 Hz, 1H), 7.03(t, J = 8 Hz, 1H), 7.10(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.16(t, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.29(m, 2H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.63(t, J = 2 Hz, 1H), 7.77(d, J = 8 Hz, 1H).
218	Me	H	H	4-MeSO ₃	2	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61(d, J = 7 Hz, 3H), 3.08(s, 3H), 3.73-3.85(m, 2H), 4.09(t, J = 5 Hz, 2H), 4.72(q, J = 7 Hz, 1H), 4.80(d, J = 16 Hz, 1H), 4.86(d, J = 16 Hz, 1H), 6.85-6.93(m, 5H), 7.03(td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.09-7.30(m, 5H), 7.35(d, J = 7 Hz, 1H).
219	Me	H	H	4-OH	2	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃ -CD ₃ OD) δ ppm 1.57(d, J = 7 Hz, 3H), 3.83(t, J = 5Hz, 2H), 4.15(t, J = 5Hz, 2H), 4.64(q, J = 7 Hz, 1H), 4.78-4.92(m, 2H), 6.66-6.88(m, 6H), 6.90(d, J = 8 Hz, 1H), 7.03(t, J = 8 Hz, 1H), 7.13-7.37(m, 5H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
220	Me	H	5-MeO	H	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.77 (br. s, 5H), 4.12 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.70 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.79-6.92 (m, 6H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 3H).
221	Me	H	5-MeO	4-Cl	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.67-3.84 (m, 5H), 4.06 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.70 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.81-6.89 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H).
222	Me	H	5-MeO	4-MeO	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.61 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.73-3.82 (m, 8H), 4.06 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.71 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.71-6.90 (m, 7H), 6.95 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H).
223	Me	Me	5-Cl	H	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (s, 6H), 3.80 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.71 (br. s, 1H), 6.80-6.98 (m, 6H), 7.11-7.26 (m, 6H).

10

20

30

40

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
224	Me	Me	5-Cl	4-Cl	2	¹ H-NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.45 (s, 6H), 3.87 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H).
225	Me	Me	H	3-NO ₂	2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (s, 6H), 3.80-3.92 (m, 2H), 4.16-4.27 (m, 2H), 4.80-4.90 (m, 2H), 6.83-7.08 (m, 4H), 7.08-7.30 (m, 4H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H).
226	Me	Me	H	4-MeSO ₃	2	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.86-6.90 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.11-7.30 (m, 5H), 7.36 (d, J = 7 Hz, 1H).
227	Me	Me	5-MeO	H	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.58 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.57 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9, 1 Hz, 2H), 6.85-6.93 (m, 5H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H).

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	NMR
228	Me	Me	5-MeO	4-Cl	2	¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.57 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 7, 2 Hz, 2H), 6.86-6.95 (m, 4H), 7.12 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H).
229	Et	H	5-F	H	2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.02 (t, J = 7Hz, 3H), 1.93 (quintet, J = 7 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 5 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5 Hz 2H), 4.48 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 3 Hz, 2H), 6.69 (dt, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.79-6.88 (m, 5H), 6.93 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.11 -7.14 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H).
230	Et	H	H	3-NO ₂	2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 4.13-3.22 (m, 2H), 4.56 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.80-6.96 (m, 3H), 6.98-7.30 (m, 5H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.62-7.63 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7 Hz, 1H).
231	Et	H	H	4-MeSO ₂	2	¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.08 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.00 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.71-3.87 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.55 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.74-6.93 (m, 5H), 7.02 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.08-7.30 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H).

【 0 6 9 9 】

更に以下の表5 から表8 に示す化合物も合成できる。

【 0 7 0 0 】

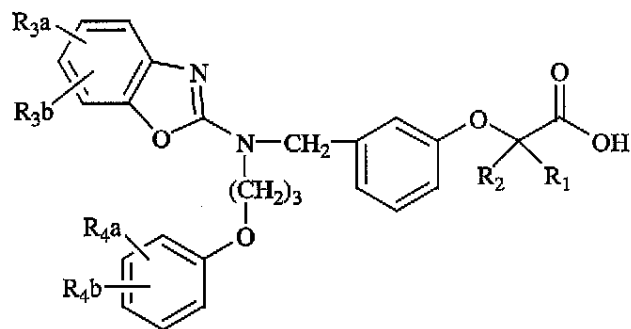
10

20

30

40

【表 5】



10

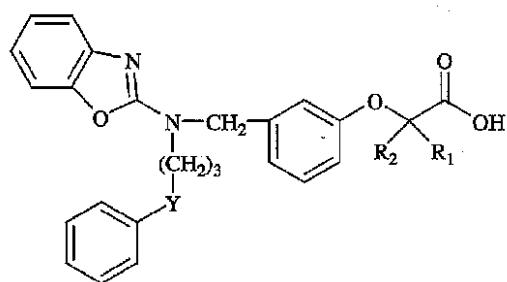
実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}
232	Me	H	5-MeSO ₃	H	H	H
233	Et	H	5-MeSO ₃	H	H	H
234	Me	H	5-MeSO ₂	H	H	H
235	Et	H	5-MeSO ₂	H	H	H
236	Me	Me	5-F	H	H	H
237	Me	Me	H	H	4-F	H
238	Et	H	4-F	H	H	H
239	Me	H	4-F	H	H	H
240	Et	H	4-F	H	4-F	H
241	Me	H	4-F	H	4-F	H
242	Et	H	4-F	6-F	H	H
243	Me	H	4-F	6-F	H	H

20

30

【 0 7 0 1 】

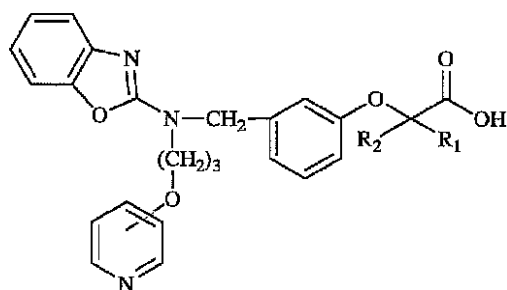
【表 6】



実施例	R ₁	R ₂	Y
244	Et	H	SO ₂
245	Et	H	NHSO ₂
246	Me	H	NHSO ₂
247	Et	H	NMe
248	Me	H	NMe

【 0 7 0 2 】

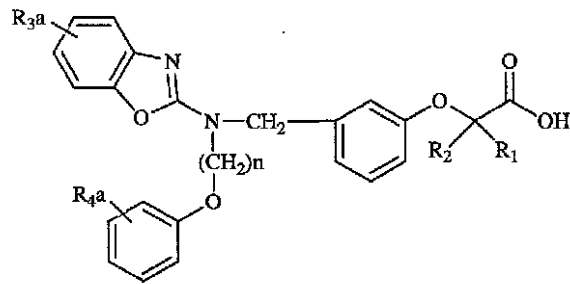
【表 7】



実施例	R ₁	R ₂	Pyridyl
249	Et	H	4-Py
250	Me	H	4-Py

【 0 7 0 3 】

【表 8】



10

実施例	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n
251	Et	H	6-OH	H	3
252	Et	H	7-OH	H	3
253	Me	H	6-OH	H	3
254	Me	H	H	4-OH	3
255	Et	H	6-OH	4-F	3
256	Et	H	7-OH	4-F	3
257	Et	H	4-OH	4-OH	3
258	Et	H	5-OH	4-OH	3
259	Et	H	6-OH	4-OH	3
260	Et	H	7-OH	4-OH	3
261	Et	H	5-OH	4-OMe	3
262	Et	H	6-OH	4-OMe	3
263	Et	H	7-OH	4-OMe	3
264	Me	H	5-OH	4-OMe	3
265	Me	H	7-OH	4-OMe	3

20

30

【0704】

試験例 1

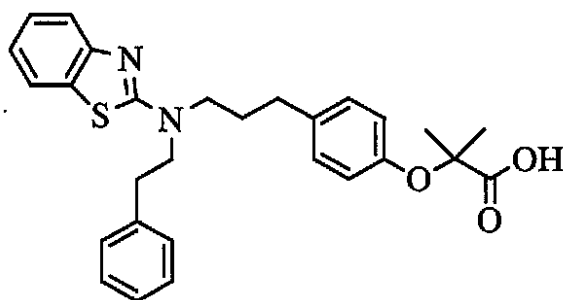
式(1)で示される本発明化合物及び比較化合物としてWO02/46176に記載の化合物(以下、それぞれ化合物A、化合物B、化合物Cと記載する)のPPAR受容体活性化作用を以下の方法で測定した。(Proc. Natl. Acad. Sci., 92, pp7297-7301, 1995、Journal of Lipid Research, 40, pp2099-2110, 1999、Proc. Natl. Acad. Sci., 98, pp5306-5311, 2001)

40

【0705】

【化 1 9 9】

化合物A

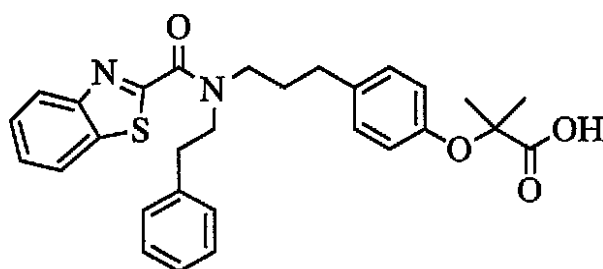


10

【 0 7 0 6】

【化 2 0 0】

化合物B

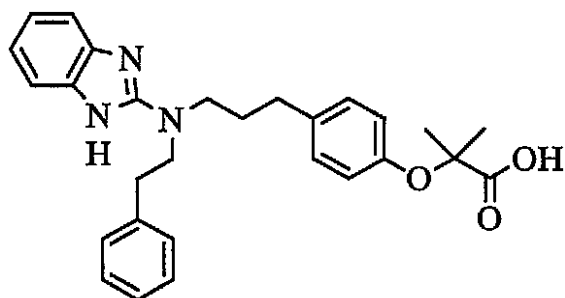


20

【 0 7 0 7】

【化 2 0 1】

化合物C



30

【 0 7 0 8】

(1) 測定方法

トランスフェクションアッセイ

すべてのトランスフェクションアッセイはアフリカミドリザルの腎由来細胞株である COS 細胞を用いて行った。COS 細胞の培養は 5 % の CO₂ 濃度で行い、培養液には 10 % のウシ胎児血清、グルタミン酸および抗生物質を含有する DMEM 培地を用いた。

40

発現ベクターは酵母の転写因子である Gal 4 の DNA 結合領域とヒト PPAR のリガンド結合領域を融合したキメラ体を用いた。各アイソフォームのキメラ体は Gal 4 転写因子の 1 から 147 番目のアミノ酸およびヒト PPAR は 166 から 467 番目のアミノ酸、ヒト PPAR₂ は 182 から 505 番目のアミノ酸、ヒト PPAR_γ は 137 から 441 番目のアミノ酸をそれぞれ融合したものをを用いた。またレポーターベクターはホタルルシフェラーゼを用い、そのプロモーター領域には 5 個の Gal 4 の認識配列が含まれている。細胞へのプラスミドのトランスフェクションはリポフェクトアミンを用いた方法により行った。更に - ガラクトシダーゼの発現ベクターを内部標準として用いた。

50

細胞へのトランスフェクションの後、化合物を添加したDME M培地(0.2%血清含有)に交換し、更に16時間の培養を行った。その後、細胞溶解液中のルシフェラーゼ活性及びβ-ガラクトシダーゼ活性を測定した。

なお、本実験では化合物の溶解・希釈にはジメチルスルホキシド(DMSO)を用い、細胞への処理の際はDME M培地(0.2%血清含有)にDMSO濃度が0.1%になるように調整した。陽性化合物としてPPAR α にはWY14643を、PPAR γ にはトログリタゾンを(Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527-550, 2000)、PPAR δ にはGW501516(Proc. Natl. Acad. Sci, 98, pp5306-5311, 2001)を用いた。

表9にhPPAR α 、hPPAR γ 、hPPAR δ アゴニスト活性測定結果を示す。
【0709】

【表 9】

実施例番号	hPPAR ; EC ₅₀ (μM)		
	α	γ	δ
1	0.01	>100	1.6
2	0.01	7.3	2.5
3	0.01	>100	1.8
6	0.07	3.5	>100
9	0.01	1.2	2.4
12	1.2	>100	>100
13	0.01	>50	2
14	0.0002	>100	1.7
15	0.05	>100	1.5
18	0.07	1.2	>100
19	0.0001	1.2	>100
20	0.01	1.2	2.0
24	0.03	1.4	2.3
31	0.09	>100	>50
34	0.06	1.2	1.6
35	0.02	1.2	1.6
36	0.05	2.1	1.6
37	0.07	4.2	1.5
38	0.05	1.5	1.4
39	0.08	9.1	1.6
41	0.04	2	>50
43	0.07	>100	5.3
44	0.08	>100	1.6
45	0.01	6.3	1.8
46	0.01	>100	1.8
47	0.04	>50	1.5
48	0.08	5.2	2
49	0.02	1.5	1.5

10

20

30

40

実施例番号	hPPAR ; EC ₅₀ (μM)		
	α	γ	δ
50	0.04	2.6	1.4
51	0.03	3.8	1.4
52	0.01	2	0.4
53	0.06	3.9	1.9
78	0.03	1.1	>100
82	0.002	1.2	2.5
83	0.002	0.91	1.6
85	0.001	1.1	1.6
87	0.003	0.94	1.2
88	0.011	2.9	3.7
93	0.009	>10	5.1
96	0.001	1.1	1.2
132	0.003	1.0	1.1
140	0.007	1.3	1.8
146	0.001	0.2	0.1
153	0.003	2.5	1.4
155	0.011	>10	1.8
157	0.004	1.2	1.3
158	0.005	1.6	1.1
159	0.009	>10	1.5
169	0.004	>10	2.0
183	0.004	0.4	2.4
186	0.02	5.5	10
189	0.003	1.0	1.3
204	0.01	1.6	1.8
206	0.01	1.4	1.7
229	0.006	>10	1.8
231	0.013	>10	>100
化合物A	0.1	0.2	0.4
化合物B	0.12	0.7	0.9
化合物C	-	-	-

【 0 7 1 0 】

化合物Aと化合物BのhPPAR 選択性はhPPAR および のEC₅₀値に対し
て10倍以下の選択性を示すにすぎない。また、化合物Cに至っては、hPPARの全ての
のアイソフォームに対し活性化を示さなかった。一方、本発明化合物は優れたhPPAR
選択性を示し、明らかにWO02/46176に記載の化合物A、化合物B、および化
合物Cよりも優れたhPPAR 選択性を有することがわかる。

10

20

30

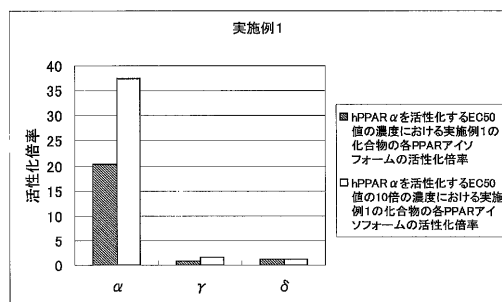
40

50

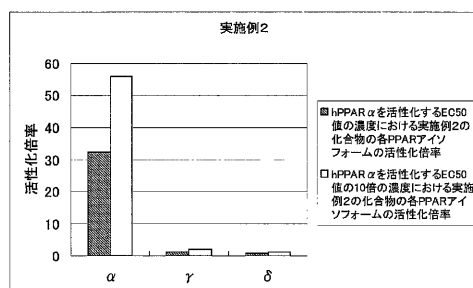
また、一例として図 1 から図 5 に本発明化合物（実施例 1 及び実施例 2）及び比較化合物（化合物 A、化合物 B 及び化合物 C）の hPPAR を活性化する EC₅₀ 値の濃度と、その 10 倍の濃度における各アイソフォームの活性化倍率をまとめた。なお、活性化倍率は、化合物を含まない溶媒（DMSO）のみを処理した時の活性値をコントロールとし、コントロールに対する倍率で示した。本結果より、化合物 A と化合物 B は hPPAR を活性化する EC₅₀ 値の 10 倍の濃度において、hPPAR 及び δ を強く活性化しているのに対し、実施例 1 及び実施例 2 の化合物は何れも hPPAR を活性化する EC₅₀ 値の濃度の 10 倍の濃度においても、hPPAR 及び δ を殆ど活性化しないことがわかる。また化合物 C に至っては、hPPAR の全てのアイソフォームに対し活性化を示さなかった。以上の結果より、本発明化合物は、優れた hPPAR 選択的活性化剤である。

10

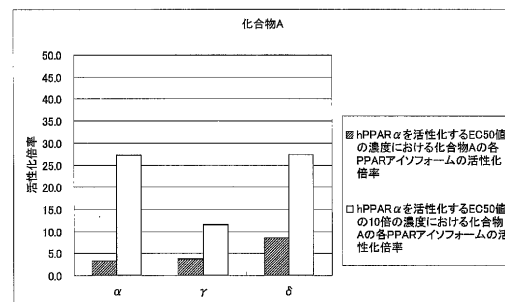
【図 1】



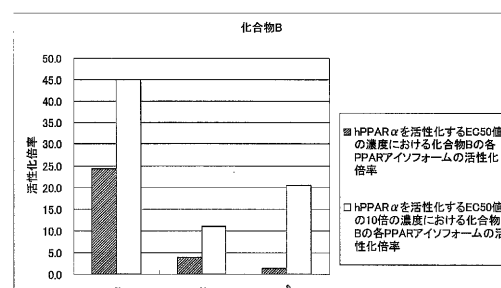
【図 2】



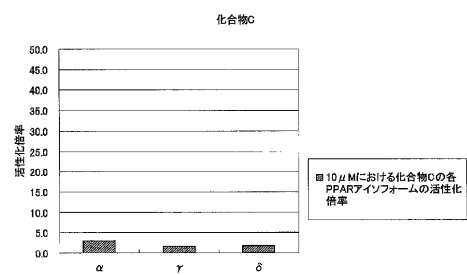
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00

早期審査対象出願

- (74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ
- (74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木
- (72)発明者 山崎 行由
東京都東村山市本町 1 - 1 2 - 1 3 - 4 0 6
- (72)発明者 當間 勉
東京都小平市小川町 2 - 1 3 2 2 - 1 7 - 2 0 5
- (72)発明者 西川 雅大
東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3 - 4 0 5
- (72)発明者 小澤 秀史
東京都八王子市千人町 2 - 1 3 - 8 - 4 0 6
- (72)発明者 奥田 歩
東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3 - 3 1 3
- (72)発明者 荒木 崇彰
東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3 - 3 0 7
- (72)発明者 安部 一豊
東京都三鷹市下連雀 4 - 1 6 - 3 - 2 0 6
- (72)発明者 尾田 聡一
愛知県西春日井郡西枇杷島町北二ツ杵 1 - 3 - 1 0 5

審査官 松浦 安紀子

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

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/4184
A61K 31/424
A61K 31/428
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 29/00
C07D 263/58
C07D 277/82

REGISTRY(STN)
CAplus(STN)