

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5278318号
(P5278318)

(45) 発行日 平成25年9月4日 (2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年5月31日 (2013.5.31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 237/14	(2006.01)	C O 7 D 237/14	C S P
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	I 1 1
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	

請求項の数 1 (全 147 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-524246 (P2009-524246)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月13日 (2007.12.13)
 (65) 公表番号 特表2010-513224 (P2010-513224A)
 (43) 公表日 平成22年4月30日 (2010.4.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/074475
 (87) 国際公開番号 W02008/072784
 (87) 国際公開日 平成20年6月19日 (2008.6.19)
 審査請求日 平成22年11月24日 (2010.11.24)
 (31) 優先権主張番号 60/870,014
 (32) 優先日 平成18年12月14日 (2006.12.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 寺坂 忠嗣
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CRT H2拮抗剤および抗アレルギー剤として有用な多環酸化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

4- (3- {3- [3- (ジフェニルメチル) -6-オキソピリダジンを1 (6H) -イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸

又は医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規化合物および該化合物を有効成分として含有する医薬品、より具体的には炎症性疾患治療薬に関する。

【背景技術】

【0002】

アレルギー性炎症の伝導細胞として知られる肥満細胞は、抗原を含む数多くの刺激によって活性化し、多様な炎症メディエータを産生する。

【0003】

プロスタグランジン D₂ (PGD₂) は活性化肥満細胞より産生される主要なプロスタノイドである。いくつかの報告は、抗原攻撃が喘息患者の気道 (New England Journal of Medicine, 1986, 315 (13), pp. 800~804)、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜またはアトピー性皮膚炎患者の皮膚 (Journal of Immunology, 1991, 146 (2), pp. 671~67

6.)において著しいPGD₂産生を誘発することを示した。

Fujitaniらは、抗原誘導喘息モデルにおいて、PGD₂産生が亢進したトランスジェニックマウスにおけるPGDシンターゼの過剰発現は、気道好酸球浸潤およびTh2サイトカイン産生を亢進することを報告した(Journal of Immunology, 2002, 168(1), pp. 443~449)。このように、PGD₂はアレルギー性疾患の病理発生およびその増悪に密接に関係していると考えられる。

【0004】

当初は、PGD₂の生物活性の大半は古典的PGD₂受容体であるDPに媒介され则认为られていた。しかし、好酸球活性化などPGD₂のいくつかの作用は、選択的DP作動物質であるBW245Cによって模倣されることができず(Investigate Opthalmology & Visual Science, 1990, 1, pp. 138~146)、また好酸球は新規PGD₂受容体を介したPGD₂により活性化されることが提唱された(Blood, 2001, 98(6), pp. 1942~1948)。ほぼ同じ時期に、HiraiらはPDG₂がTh2細胞上に発現した化学誘引物質受容体相同分子(CRTH2)を介してTh2細胞、好酸球および好塩基球の化学走性を誘導すると報告した(The Journal of Experimental Medicine, 2001, 193(2), pp. 255~261)。当初は、CRTH2はオーファン化学誘引物質様受容体としてクローニングされ、活性化肥満細胞のならし培地においてリガンド活性が認められた。Nagataらは、CRTH2が、アレルギー反応に関連する炎症細胞であるTh2細胞、好酸球および好塩基球に選択的に発現することを示した(Journal of Immunology, 1999, 162(3), pp. 1278~1286, FEBS Letter, 1999, 459(2), pp. 195~199)。

【0005】

CRTH2の機能は、CRTH2/DP作動物質および/または拮抗物質を用いた過去の研究より、その細胞遊走の誘導(Th2細胞、好酸球または好塩基球において)、接着分子のアップレギュレーション(Th2細胞または好酸球において)、Th2サイトカイン産生の促進(Th2細胞において)と報告される。その一方で、DPの機能はその血小板凝集の阻害、血管拡張、平滑筋の弛緩、細胞遊走の阻害(好酸球または樹状細胞において)、アポトーシスの誘導(好酸球において)、睡眠の誘導と報告される。したがって、PGD₂は、血管透過性を促進するDPを介して局所の血管拡張を誘導し、CRTH2を介して炎症細胞の浸潤および活性化を誘導すると考えられる。このため、PGD₂-CRTH2系はアレルギー性炎症において重要な役割を果たす(Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids, 2003, 69(2~3), pp. 169~177, Natural Review Drug Discovery, 2007, 6(4), pp. 313~325)。

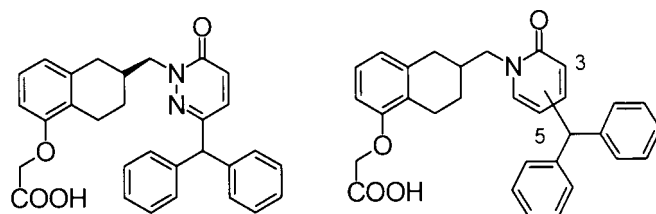
【0006】

結論として、肥満細胞によって産生される主要プロスタノイドPGD₂はTh2細胞、好酸球および好塩基球を含む炎症細胞を活性化し、CRTH2を介してアレルギー性炎症に対する重要な役割を果たす。したがって、CRTH2拮抗剤はアレルギー性疾患患者の治療を目的とした抗炎症薬として開発されることが期待される。

【0007】

ベンズヒドリルピリダジノンおよびベンズヒドリルピリドン化合物は、特許文献1および非特許文献1において開示される。

【化 1】



【0008】

その刊行物は、それらに記載の化合物が非プロスタノイド PGI₂ 作動物質として同定されること、およびこれらの化合物は血小板凝集、血管拡張活性、抗高血圧活性などに対して阻害活性を示すこと、および化合物は動脈閉塞、脳血管疾患、肝硬変、動脈硬化、虚血性心疾患、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄、高血圧などの治療的および／または予防的処置を目的とした医薬品として有用であることを開示した。しかし、各刊行物はアレルギー反応に言及も示唆もしていない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献 1】国際公開番号第 WO 95 / 24393 号

【非特許文献 1】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10 (24), pp. 2787 ~ 2790

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、抗アレルギー剤として有用である新規化合物に関する。

より詳細には、本発明は CRTH₂ 受容体拮抗物質でありかつ CRTH₂ 受容体に媒介される疾患の治療および／または予防に有用である誘導体に関する。

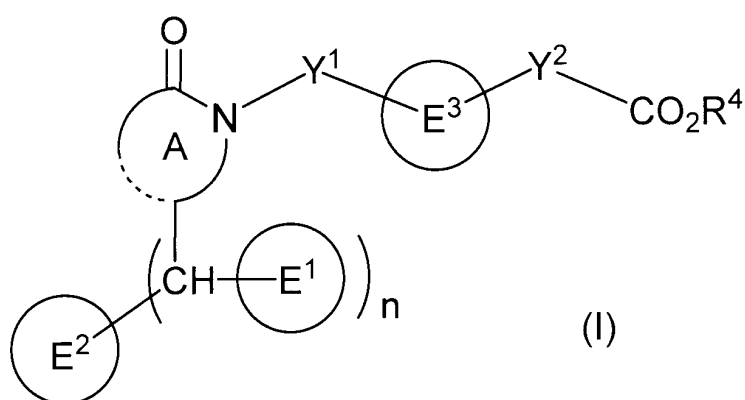
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、以下の化合物 (I)、

【化 2】

30

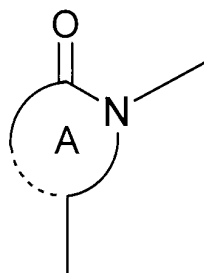


(I)

40

(式中

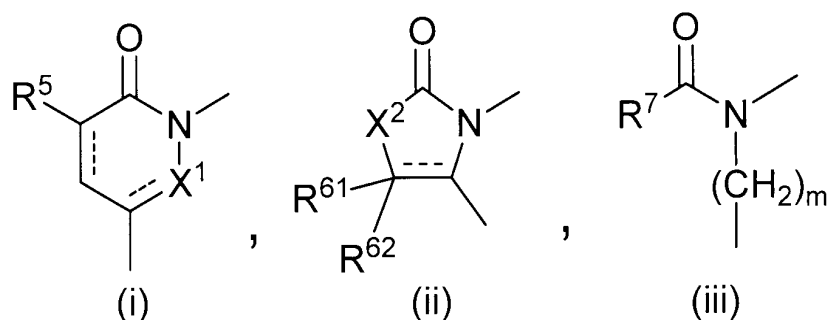
【化 3】



10

は (i)、(ii) および (iii) からなる群より選択される基である。

【化 4】



20

X^1 は $-CH=$ 、 $-CH_2-$ または $-N=$ であり；

X^2 は $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

----- は単結合または二重結合であり；

Y^1 および Y^2 はそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、
各メチレンは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-N\{C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})\}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、
アリーレン、五もしくは六員環ヘテロアリーレンまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンで
置き換えられてもよく；

30

E^1 は $-H$ または $-R^1$ からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいフェニルであり；

E^2 はフェニルまたはキサンテニルであり、

それぞれが $-R^2$ からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよく；

E^3 は五員環と縮合してもよいベンゼン環であり、

40

この五員環と縮合してもよいベンゼン環は $-R^3$ からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；

R^1 はハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり；

R^2 は R^1 、アリール、 $-O-$ アリールまたはヘテロアリールであり、

ただしアリール、 $-O-$ アリールまたはヘテロアリールは $-R^1$ からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；

R^3 はハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアルカリ金属であり；

R^5 は $-H$ またはハロゲンであり；

R^{61} は $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールであり；

50

R^{62} は $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールであるかまたは存在せず；

R^7 はフェニル、 $-O$ -フェニル、五もしくは六員環ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

ただしそれぞれが $-R_{71}$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；

R^{71} はハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NHS(=O)_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(=O)_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(=O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)-アリール、 $-S(=O)_2-NH_2$ または $-C(=O)NH_2$ であり；

n は0または1であり；

m は1または2である）

もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグを提供する。

【0012】

本発明は本明細書において以下により詳細に説明される。

本発明の化合物についての一般式 (I) の定義において、適切な「1つまたはそれ以上の」は1から5、好ましくは1から3の数が含まれる。

【0013】

「アルキル」は1から12個の炭素原子を含む直鎖または分岐アルキルの一価の基を含む。

「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどの1から6個の炭素原子を有する「アルキル」を含む。適切な「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチルなどを含む。

【0014】

「アルキレン」は直鎖または分岐炭素鎖を有する二価の基を含む。

「 $C_2 \sim C_6$ アルキレン」は、メチレニル、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ジメチルメチレン、ジメチルエチレンなどの2から6個の炭素原子を有する「アルキレン」を含む。適切な「 $C_2 \sim C_6$ アルキレン」はメチレニル、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどを含む。

【0015】

「アルケニル」はアルケンの一価の基を含む。

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、イソプロペニル、ネオペンチルなどの2から6個の炭素原子を有する「アルケニル」を含む。適切な「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」はエテニル、アリル、プロペニルなどを含む。

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン」はエテン-1, 1-ジイレン、エテン-1, 2-ジイレン、プロペンジイレン、ブテンジイレン、ビニレン、1-メチルビニレン、2-メチルビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレンなどの2から6個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキレンを含む。適切な「 $C_2 \sim C_6$ アルキレン」はテン-1, 1-ジイレン、エテン-1, 2-ジイレン、プロペンジイレン、ブテンジイレン、ビニレン、1-メチルビニレン、2-メチルビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレンなどを含む。

【0016】

「シクロアルキル」は

1) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどの3から10個の炭素原子を有するシクロアルキル、

2) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル

10

20

30

40

50

、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニルなどの3から10個の炭素原子を有し部分的に不飽和を有してもよい非芳香族炭素環を含み、かつ

3) インダニルのようにベンゼンと縮合および／または架橋してもよい。

適切な「シクロアルキル」はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル、インダニル、アダマンチルなどの3から10個の炭素原子を有する「C₃～C₁₀シクロアルキル」を含む。適切な「C₃～C₁₀シクロアルキル」はシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。

「C₃～C₁₀シクロアルキレン」はシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレンなどの二価「C₃～C₁₀シクロアルキル」を含む。

10

【0017】

「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントニル、ピレニル、フェナントリル、アズレニルなどの単環から三環の芳香族炭素環を含み、このうちフェニルおよびナフチルが好ましく、またフェニルがより好ましい。

「アリーレン」はフェニレンなどの二価芳香族環を含む。

【0018】

「ヘテロ原子」は窒素原子、酸素原子およびイオウ原子を含む。

【0019】

「ヘテロアリール」は窒素、酸素およびイオウ原子からなる群から選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を有する五から十員環芳香族複素環の一価の基を含み、この環はベンゼンと融合してもよい。適切な「ヘテロアリール」はチエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリルなどを含む。

20

「五または六員環ヘテロアリール」は、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジルなどの5から6個の環原子を有する「ヘテロアリール」を含む。「五員環ヘテロアリール」は5個の環原子を有するヘテロアリールを含む。

「五または六員環ヘテロアリーレン」は、ピリジネジイル、オキサゾールジイル、イミダゾリジイルなどの二価の「五または六員環ヘテロアリール」を含む。

30

【0020】

「ヘテロシクロアルキル」は窒素、酸素およびイオウ原子からなる群から選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を有する四から十員環非芳香族複素環の一価の基を含み、この環はベンゼンと縮合および／または架橋してもよい。その例はアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペリジニル、アゼピニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル、クロマン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、キヌクリジニルなどを含む。

「五員環ヘテロシクロアルキル」は、ピロリジニル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロリルなどの五員環「ヘテロシクロアルキル」の一価の基を含む。

40

「五員環」はシクロペンタン、イミダゾール、ピラゾール、ピロールなどの5個の原子を有する環を含む。

【0021】

「五員環と縮合してもよいベンゼン環」はインドール、ジヒドロインドール、ベンズイミダゾール、インダン、ベンズトリアゾール、ベンズピラゾールなどの「五員環」と縮合してもよいベンゼン環を含む。「五員環と縮合してもよいベンゼン環」の環原子上の任意の2個のプロトンを除くすることにより二価の基を形成することができる。「五員環と縮合してもよいベンゼン環」はいずれの環原子が置換されていてもよい。

【0022】

50

「ハロゲン」は塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素を意味する。

【0023】

「アルキルスルホニル」および「アリールスルホニル」はRがそれぞれ「アルキル」または「アリール」でありかつアルキルおよびアリールが本明細書に定義されるものである $S(=O)_2R$ の式の基を示す。

【0024】

「アルカリ金属」はリチウム (Li^+)、ナトリウム (Na^+) またはカリウム (K^+) を含むがこれに限定されない式 (I) を表す。

【0025】

一般式 (I) によって表される本明細書の化合物は、置換基の種類によっては不斉炭素原子を含むことがあり、またその不斉炭素原子による光学異性体が存在することがある。本発明の化合物はこれらの光学異性体の混合物または単離物を含む。また、本発明の化合物には互変異性体が存在することもあり、かつ本発明の化合物はこれらの異性体を混合物または単離物として含む。また標識化合物、すなわち1個またはそれ以上の原子が放射性同位体または非放射性同位体によって標識された化合物も本発明に含まれる。

【0026】

さらに、本発明の化合物は塩を形成してもよく、この塩は医薬品として許容できる限り本発明に含まれる。塩の例は HCl 、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、 H_2SO_4 、硝酸、リン酸などの無機酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などの無機塩基、またはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基およびアンモニウム塩などの付加塩を含む。また本発明の化合物の水和物および溶媒和物および医薬品として許容できる塩、および多型を有するものも本発明に含まれる。

【0027】

さらに、本発明の化合物は生体内で代謝されて一般式 (I) の化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆる「プロドラッグ」も含む。

【0028】

「プロドラッグ」は化学的または代謝的に分解可能な置換基を有する化合物 (I) の誘導体を意味し、この化合物は化学的または生体内変換後に医薬品となる。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 1985, 5, pp. 2157~2161 および "Development of medicine" Vol. 7, Molecular Design, pp. 163~198 (Hirokawa-Shoten, 1990年) に記載されたものを例示することができる。

【0029】

式 (I) における適切な置換基は以下のように例示される。
式中

A: (i)、(ii) および (iii) からなる群から選択される置換基である。(i)、または(ii)の置換基が好ましく、(iii)の置換基がより好ましい。{(i)、(ii)または(iii)は本明細書の5ページに定義する。}

X^1 : $[-CH=$ 、 $-CH_2-$ または $-N=]$ の各原子が好ましい。

X^2 : 基は $[-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-O-$ または $-S-]$ である。
 $[-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-O-$ または $-S-]$ の置換基が好ましい。 $[-O-$ または $-S-]$ の基がより好まれる。

$-----$: 単結合または二重結合である。二重結合が好ましい。

Y^1 および Y^2 : [それぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、各メチレンは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-N\{C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})\}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、

10

20

30

40

50

アリーレン、五もしくは六員環ヘテロアリーレンまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンで置き換えられてもよい]置換基が好ましい。

[$C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、各メチレンは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-N\{C(=O)(CH_3)\}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、フェニレン、ピリジネジイル、オキサゾールジイル、イミダゾリジイル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンで置き換えられてもよい]置換基が好ましい。

[$C_4 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_4 \sim C_6$ アルケニレンであり、各メチレンは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-N\{C(=O)(CH_3)\}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、フェニレン、ピリジネジイル、オキサゾールジイル、イミダゾリジイル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンで置き換えられてもよい]基がより好ましい。

10

Y^2 : [各メチレンが $-O-$ で置換されている $C_4 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_4 \sim C_6$ アルケニレン]基が最も好ましい。

$C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレン単位であり、それぞれ分岐していても分岐していなくてもよい。いずれも好ましい。

E^1 : [$-H$ または $-R^1$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル]基が好ましい。 [R^1 からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル]基がより好ましい。

E^3 : [五員環と縮合してもよいベンゼン環、この五員環と縮合してもよいベンゼン環は $-R^3$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよい]置換基が好ましい。

20

[フェニレン、インドールジイル、ジヒドロインドールジイル、ベンズイミダゾールジイルまたはインダンジイル、これらの各環は $-R^3$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよい]置換基がより好ましい。

[フェニレン、インドールジイル、ジヒドロインドールジイル、ベンズイミダゾールジイルまたはインダンジイル、これらの各環は $-R^3$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよい]置換基がより好ましい。

[1, 2-フェニレン(オルト置換フェニレン)、1, 3-フェニレン(メタ置換フェニレン)、1, 3-インドールジイル、1, 4-インドールジイル、1, 4-ジヒドロインドールジイル、1, 4-ベンズイミダゾールジイルまたは2, 4-インダンジイル]置換基が最も好ましい。

30

R^1 : [ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)]基がそれぞれ好まれる。[ハロゲン、 $-CH_3$ または $-OCH_3$]基がより好ましい。

R^2 : [R^1 、アリール、 $-O$ -アリールまたはヘテロアリール、これらのアリール、 $-O$ -アリールまたはヘテロアリールは $-R^1$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよい]置換基が好ましい。[それぞれが $-R^1$ から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよい R^1 、フェニル、ナフチル、 $-O$ -フェニル、チエニルまたはキノリル]基がより好ましい。

R^3 : [ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキル]基が好ましい。[ハロゲンまたは $-CH_3$]基がより好ましい。

40

R^4 : [$-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアルカリ金属]が好ましい。[$-H$ またはアルカリ金属]がより好ましい。

R^5 : [$-H$ またはハロゲン]基がより好ましい。[$-H$]がより好ましい。

R^{61} : [$-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリール]基のうち、[$-H$ 、 $-CH_3$ またはフェニル]基が好ましい。

R^{62} : [$-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールであるかまたは存在しない]基のうち、[$-H$ 、 $-CH_3$ またはフェニル]基が好ましい。

R^{61} と R^{62} の基が同一であることがより好ましい。

R^7 : [フェニル、 $-O$ -フェニル、五もしくは六員環ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シク

50

ロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、それぞれが $-R^{71}$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよい] 基が好ましい。[それぞれが $-R^{71}$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の基によって置換されていてもよいフェニル、 $-O$ -フェニル、ピリジル、チエニル、イソオキサゾリル、エテニルまたはシクロペンチル] 基がより好ましい。[$-R^{71}$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル] 基がより好ましい。

R^{71} : [ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NHS(=O)_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(=O)_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(=O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)-アリー

10

ル、 $-S(=O)_2-NH_2$ または $-C(=O)NH_2$] 基が好ましい。[ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2$ -フェニル、 $-S(=O)_2-NH_2$ または $-C(=O)NH_2$] 基がより好ましい。[ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ または $-C(=O)NH_2$] 基がより好ましい。

n : 0 または 1 が好ましく、1 がより好ましい。

m : 1 または 2 が好ましく、2 がより好ましい。

【0030】

各置換基は前記に定義するような組合せで用いることができる。

20

【0031】

式(I)の好ましい化合物は以下の通り、([1] から [5c]) :

【0032】

[1] .

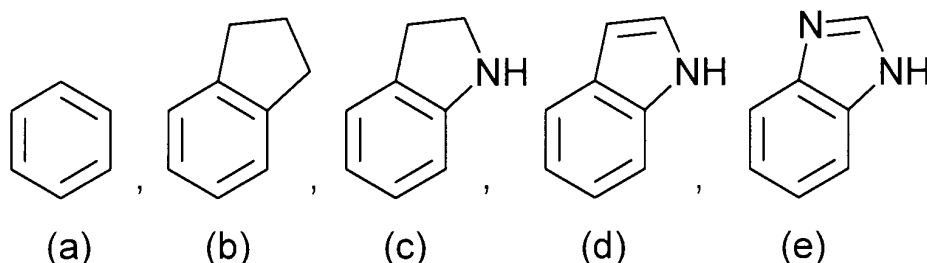
X^2 は $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

Y^1 および Y^2 はそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、各メチレンは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-N\{C(=O)CH_3\}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、フェニレン、ピリジネジイル、オキサゾールジイル、イミダゾリジイル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンで置き換えられてもよく；

30

E_3 は(a)、(b)、(c)、(d)および(e)からなる群から選択される置換基であり、

【化5】



40

それぞれが $-R^3$ からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；

R^1 はハロゲン、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ であり；

R^2 は R^1 、フェニル、ナフチル、 $-O$ -フェニル、チエニルまたはキノリルであり、

それぞれが R^1 から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；

R^3 はハロゲンまたは $-CH_3$ であり；

50

R^{61} は $-H$ 、 $-CH_3$ またはフェニルであり；
 R^{62} は $-H$ 、 $-CH_3$ 、フェニルであるかまたは存在せず；
 R^7 はフェニル、 $-O$ -フェニル、ピリジル、チエニル、イソオキサゾリル、エテニル、
 またはシクロペンチルであり、
 それぞれが R^{71} からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；
 R^{71} はハロゲン、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2$ -フェニル、 $-S(=O)_2-NH_2$ または $-C(=O)NH_2$ であり；
 n は0または1であり；
 m は1または2である；
 もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

10

【0033】

[2] .

Y^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、
 各メチレンが $-O-$ または $-S-$ で置き換えられてもよく；かつ、
 Y^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、
 各メチレンが $-O-$ で置き換えられてもよい [1] の化合物、
 もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

【0034】

20

[3] .

E^1 はフェニルであり、
 R^1 からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；
 E^2 はフェニルであり、
 R^2 から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；
 E^3 は(a)および(d)からなる群より選択される置換基であり、
 それぞれが R^3 からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよい；

[2] の化合物、もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

【0035】

30

[4] .

R^2 は R^1 、フェニルまたはナフチルであり、
 ただしフェニルまたはナフチルは $-R^1$ から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；かつ、
 n が1である場合 R^2 は R^1 である；

[3] の化合物、もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

【0036】

[5a] .

Aが(i)である；

[4] の化合物、もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

40

【0037】

[5b] .

Aが(ii)であり；かつ、

X_2 は $-O-$ である；

[4] の化合物、もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

【0038】

[5c] .

Aが(iii)であり；かつ、

R^7 はフェニルであり、

R^{71} からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されてもよく；

50

R⁷¹はハロゲン、-OH、-CH₃または-NHS(=O)₂CH₃であり；かつ
mが2である；

[4]の化合物、もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

【0039】

その他の好ましい式(I)の化合物は、

- (1) (4-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-1H-インドール-1-イル)酢酸、
- (2) (3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸、
- (3) 4-(3-{2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エトキシ}フェノキシ)ブタン酸、 10
- (4) (2S)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸、
- (5) 4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸、
- (6) (3-{3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸、
- (7) 4-[3-({2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸、
- (8) 4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸、 20
- (9) 4-(3-{3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸、
- (10) 4-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸、
- (11) (2S)-2-[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]プロパン酸、
- (12) 4-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸、
- (13) [3-(3-{3-[3-(アミノスルホニル)ベンゾイル](3,3-ジフェニルプロピル)アミノ}プロピル)フェノキシ]酢酸、 30
- (14) 4-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)-4-フルオロフェノキシ]ブタン酸、
- (15) 4-[3-(3-{3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル}プロピル)-4-フルオロフェノキシ]ブタン酸、
- (16) 4-[3-(3-{3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル}プロピル)フェノキシ]ブタン酸、
- (17) 4-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]ブタン酸、
- (18) [3-(3-{5-[2-(1-ナフチル)フェニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸、 40
- (19) 4-(3-{3-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸、
- (20) 4-{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}ブタン酸、
- (21) 4-[3-({2-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸、
- (22) (2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]プロパン酸、 50

(23) 4- [3- ({2- [5- (2'-メチルビフェニル-2-イル) -2-オキソ
 ピリジン-1 (2H) -イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸、および
 (24) (3- {3- [3- (ジフェニルメチル) -6-オキソピリダジン-1 (6H)
 -イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸であるか、
 もしくは医薬的に許容される塩、またはそのプロドラッグである。

【0040】

(略語)

本明細書に使用する略語、記号、および用語は以下の意味を有する。

BES : N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -2-アミノエタンスルホン酸、
 バージェス試薬 : 水酸化 (メトキシカルボニルスルファモイル) トリエチルアンモニウム 10
 、
 塩水 : 飽和塩化ナトリウム水溶液、
 CDI : カルボニルジイミダゾール、
 Cs₂CO₃ : 炭酸セシウム
 DCC : ジシクロヘキシルカルボジイミド、
 DCM : ジクロロメタンまたは塩化メチレン、
 DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル、
 DIAD : アゾジカルボン酸ジイソプロピル、
 DIBAL : 水素化ジイソブチルアルミニウム、
 DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン、 20
 DMAP : 4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、
 DME : 1, 2-ジメトキシエタン、
 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド、
 DMSO : ジメチルスルホキシド、
 EtOAc : 酢酸エチル、
 EtOH : エタノール、
 HCl 水溶液 : 塩酸水溶液、
 HCl / EtOAc : 塩酸 EtOAc 溶液、
 HOBT : 1-ヒドロキシー-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、
ⁱPrOH : イソプロピルアルコール、 30
 K₂CO₃ : 炭酸カリウム、
 KHCO₃ : 炭酸水素カリウム、
 KOBu^t : カリウム *t*ert-ブトキシド、
 LiH : 水素化リチウム、
 MEK : メチルエチルケトン、
 MeCN : アセトニトリル、
 MeOH : メタノール、
 MgSO₄ : 硫酸マグネシウム、
 N₂ガス : 窒素ガス、
 Na₂CO₃ : 炭酸ナトリウム、 40
 NaH : 水素化ナトリウム、
 NaHCO₃ : 炭酸水素ナトリウム、重炭酸ナトリウム、
 NaOH : 水酸化ナトリウム、
 NMM : N-メチルモルホリン、
 Pd (PPh₃)₄ : テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、
 PPh₃ : トリフェニルホスフィン、
 ロッセル塩 : (+) -酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、
 H₂SO₄ : 硫酸、
 TEA : トリエチルアミン、
 TFA : トリフルオロ酢酸、 50

W S C D・H C l : 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ
ド、

(製造方法)

10

(プロセス1)

【化 6】

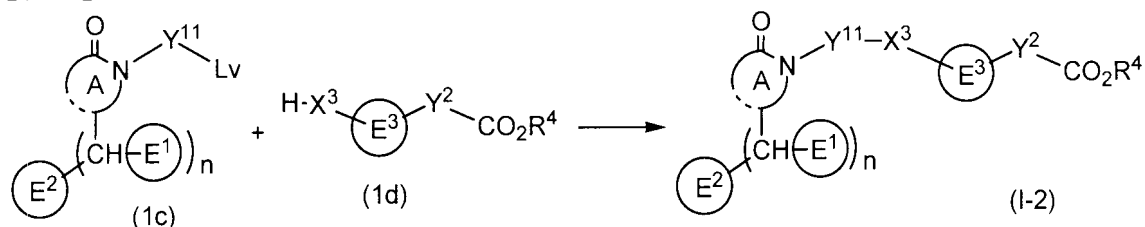


30

40

(プロセス2)

【化 7】



[式中 X^3 は $-O-$ または $-S-$ であり、 $Y^{11}-X^3$ は Y^1 であり、かつ L_v 、 A 、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 R^4 、 n はそれぞれ前記に定義する通りである。]

10

このプロセスにおいては、化合物 (I-2) は (1d) による (1c) の $O-$ または $S-$ アルキル化反応によって調製される。脱離基の例はハロゲン、1 個またはそれ以上のハロゲンにより置換されたアルキルスルホニル、アリールスルホニルなどである。

反応は芳香族炭化水素 (例：トルエン、キシレンなど)、ケトン (例：アセトン、MEK など)、エーテル (例：ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、ジグリムなど)、アルコール (例：MeOH、EtOH、 i PrOH など)、ハロゲン化炭化水素 (例：クロロホルム、DCM、ジクロロエタンなど)、MeCN、DMF、DMSO、水などおよびその混合溶媒などの不活性有機溶媒中で冷却下、周囲温度へ冷却下、または周囲温度から加熱下で行う。反応基質および反応条件に応じて、反応に適した溶媒を選択してよい。

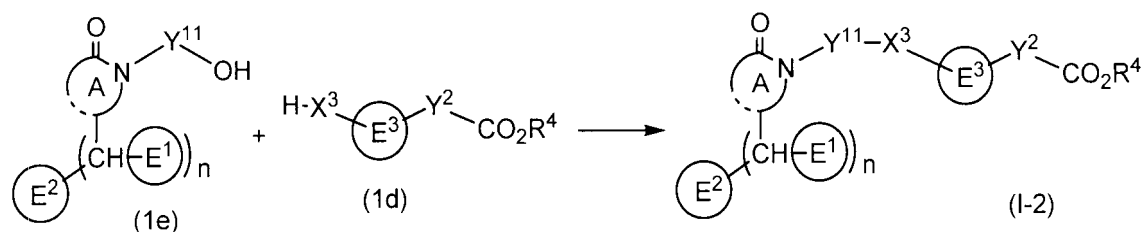
反応を円滑に進めるために、化合物 (1c) の過剰量を用いるか、または塩基である炭酸アルカリ (例： Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 など)、炭酸水素アルカリ (例： $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ など)、水素化アルカリ (例：NaH、LiH など) の存在下で反応を遂行することが有利な場合もある。

20

【0044】

(プロセス 3)

【化 8】



30

[式中 A 、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 R^4 、 X^3 、 Y^1 、 Y^{11} 、 Y^2 または n はそれぞれ前記に定義する通りである。]

このプロセスにおいては、化合物 (I-2) は (1e) と (1d) のいわゆる Mitsunobu 反応によって調製される。まず、ヒドロキシ基を有する化合物 (1e)、化合物 (1d) および PPh_3 (またはトリブチルホスフィン) の溶液に DIAD、DEAD、TMAD または 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) など添加する。

40

反応はジイソプロピルエーテル、THF、ジオキサン、トルエンなどの不活性有機溶媒、好ましくは THF 中で行う。このプロセスに使用できる溶媒は、この反応において不活性である限り特に限定されない。

脱水剤 (DIAD など) を添加する際の温度は、出発物質、溶媒などによって異なるが、通常は $-10^\circ C$ から $50^\circ C$ であり、好ましくは $0^\circ C$ から $30^\circ C$ である。

上記のプロセスにおいては、化合物の他の部分が影響されない限り、適切なときに官能基を変換してもよい。

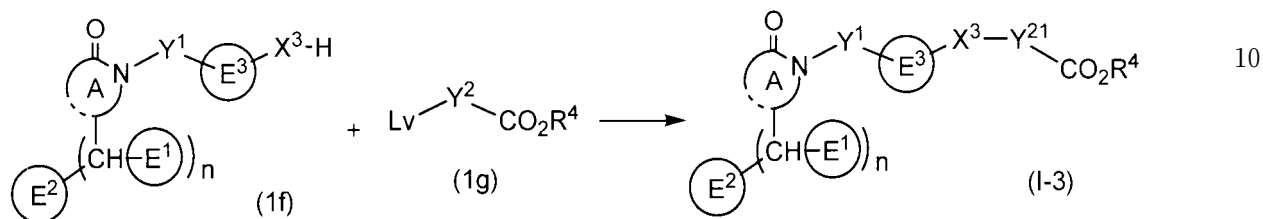
50

上述のプロセスの他、一部の化合物（I）およびその塩は、例えば本明細書の実施例に例示された手順またはそれに類似した方法に従って調製することができる。出発化合物は、例えば本明細書の製造例に例示された手順またはそれに類似した方法に従って調製することができる。

【0045】

（プロセス4）

【化9】



〔式中 $\text{X}^3\text{---Y}^{21}$ は Y^2 であり、式中Lv、A、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 R^4 、 Y^1 、 Y^2 またはnはそれぞれ前記に定義する通りである。〕

このプロセスにおいては、化合物（I-3）は（1f）による（1g）のO-またはS-アルキル化反応によって調製される。脱離基の例はハロゲン、1個またはそれ以上のハロゲンにより置換されたアルキルスルホニル、アリールスルホニルなどである。

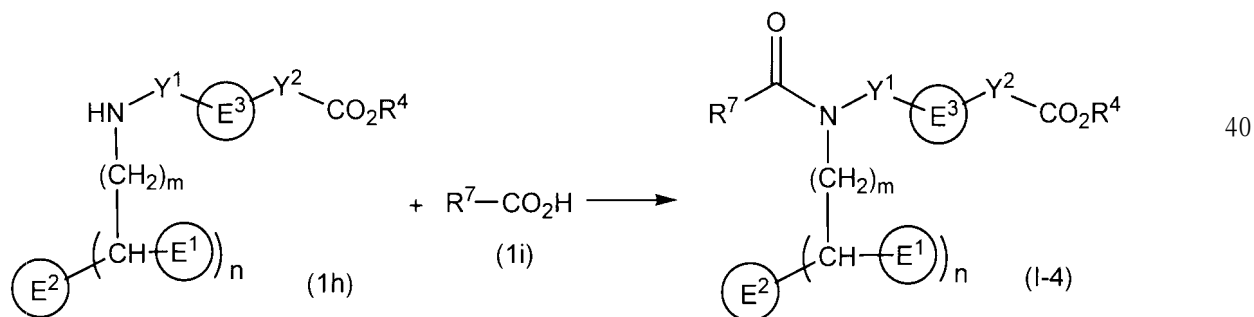
反応は芳香族炭化水素（例：トルエン、キシレンなど）、ケトン（例：アセトン、MEKなど）、エーテル（例：ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、ジグリムなど）、アルコール（例：MeOH、EtOH、 i PrOHなど）、ハロゲン化炭化水素（例：クロロホルム、DCM、ジクロロエタンなど）、MeCN、DMF、DMSO、水などおよびその混合溶媒などの不活性有機溶媒中で冷却下、周囲温度へ冷却下、または周囲温度から加熱下で行う。反応基剤および反応条件に応じて、反応に適した溶媒を選択してよい。

反応を円滑に進めるために、塩基を添加することが好ましい場合もある。塩基の具体的な例はNaH、LiHなどの水素化アルカリ、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 などの炭酸アルカリ、 NaHCO_3 、 KHCO_3 などの炭酸水素アルカリ、 KO^tBu などのアルカリアルコキシド、およびTEA、DIPEA、ピリジン、NMM、N、N-ジメチルアニリン、DMA P、ピコリン、ルチジンなどの有機アミンである。

【0046】

（プロセス5）

【化10】



〔式中 E^1 、 E^2 、 E^3 、 R^4 、 R^7 、 Y^1 、 Y^2 、またはnはそれぞれ前記に定義する通りである。〕

化合物（I-4）は、DCC、CDI、WSCD・HCl、 HO^tB などの縮合試薬の

存在下で化合物（1 i）と（1 h）の反応によって得られる。反応は、反応誘導体または縮合剤によって異なるが、芳香族炭化水素（例：トルエン、キシレンなど）、ケトン（例：アセトン、MEKなど）、エーテル（ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、ジグリムなど）、ハロゲン化炭化水素（例：クロロホルム、DCM、ジクロロエタンなど）、DMF、DMSOなどおよびその混合溶媒などの不活性有機溶媒などの不活性溶媒中で冷却下、周囲温度へ冷却下、または周囲温度から加熱下で行う。（1 i）がその酸ハロゲン化物で反応する場合、反応を円滑に進めるために、塩基の存在下で反応を遂行することが有利な場合もある。

【0047】

中間体は以下のプロセスまたは製造例に開示された方法に従って得られる。

10

また、このようにして得られた化合物はアルキル化、アシル化、置換、酸化、還元、加水分解などの当技術分野で一般に用いられる処理によって一般式（I）の化合物を調製することができる。

このようにして調製された本発明の化合物は、遊離型またはその塩として単離および精製する。化合物（I）の塩は、通常の塩形成反応によって調製することができる。単離および精製は、抽出、濃縮、蒸発、結晶化、濾過、再結晶化、各種のクロマトグラフィなどの通常の化学的操作によって行う。

各種の異性体は、異性体間の物理化学的特性の違いを用いて通常の方法により分離することができる。例えばラセミ混合物は、例えばラセミ混合物を酒石酸などの光学活性酸とのジアステレオマー塩に変換した後光学分割などの、一般的なラセミ混合物分割法によって分離することができる。また、ジアステレオマーは分画結晶化または各種のクロマトグラフィなどによって分離することができる。光学活性化合物は、適切な光学活性出発物質を用いて調製することもできる。

20

また、このようにして得られた化合物はアルキル化、アシル化、置換、酸化、還元、加水分解などの当技術分野で一般に用いられる処理によって一般式（I）の化合物を調製することができる。

【発明を実施するための形態】

【0048】

以下に実施例を参照して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。これに関連して、実施例に用いる出発物質には新規物質が含まれ、また既知の材料から出発物質を製造する方法を製造例に記載する。

30

（試験法）

本発明の化合物の薬理活性は以下の薬理試験によって確認された。

【0049】

（ヒトCRTH2結合分析）

実施例の化合物のCRTH2結合活性を評価するために、先行論文（Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2003, 306（2）, pp. 463～470）の変法としてPGD₂結合分析を実施した。

【0050】

40

ヒトCRTH2 cDNAで安定的に形質転換したHEK293細胞を分析緩衝液（10mM BES、1mM EDTA、10mM MnCl₂、pH=7.0）に懸濁し、注射針を用いた強力な攪拌により破碎して細片とした。タンパク質濃度50μgの膜標本を多様な濃度の化合物と混合した。結合反応は³H標識PGD₂を最終濃度2nMとなるよう添加することによって開始し、さらに反応混合物を4℃で120分インキュベートした。GF/Bプレート（PerkinElmer）を用いた濾過により反応を停止させ、このプレートを洗浄緩衝液（10mM BES、0.01%BSA）で洗浄した。CRTH2と結合した³H標識PGD₂をこのプレート上に捕捉し、放射能を測定した。10μM DK-PGD₂の存在下および非存在下で、総結合および非特異的結合を測定した。各化合物の結合活性はIC₅₀値で表示した。

50

ヒトC R T H 2 結合分析の結果、以下の実施例の化合物が以下の I C₅₀ 値を示した。
【表 1】

Table 1 : ヒト *in vitro* CRTH2 結合分析

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
実施例 4	3.6
実施例 10	42
実施例 59	13
実施例 69	14
実施例 72	5.5
実施例 84	8.1
実施例 99	4.8
実施例 111	18
実施例 112	24
実施例 123	7.6

10

その結果、本発明の化合物はC R T H 2 結合活性を有することが明らかに示唆された。
【0051】

(モルモット抗原誘導過剰反応性モデル)

化合物の抗喘息効果を評価するために、文献 (A g e n t s A c t i o n s , 1 9 9 2 , 3 7 , p p . 1 6 2 ~ 1 6 4) をわずかに改変した抗原誘導過敏症モデルのモルモットにそれらを投与した。

【0052】

卵白アルブミン (O V A) を 0 . 9 % 生理食塩水溶液として 0 日目に 2 0 m g 、 2 日目に 1 m g の腹腔内注射により、モルモット (雄性 H a r t l e y 系) を能動感作した。1 4 ~ 2 1 日目に、ネブライザーを用いて 0 . 5 % O V A の 0 . 9 % 生理食塩水溶液または生理食塩水のみエアロゾルに動物を 1 0 分間曝露した。全ての動物は、エアロゾルの 6 0 分前に経口投与による化合物で、およびエアロゾルの 3 0 分前に腹腔内注射によるピリルアミン 1 m g / k g で処理した。2 2 日目に動物をウレタン麻酔した (1 . 5 g / k g) 。気管にカニューレを挿入し、小動物呼吸器を用いて動物を機械的に換気した (6 0 ストローク / 分、1 m L / 1 0 0 g 体重) 。圧力変換器で肺拡張圧 (P I P) をモニタリングした。各動物に対して右頸静脈よりメタコリン (0 ~ 1 4 μ g / k g) を連続して (3 分間隔) 数回投与した。各動物について最大拡張圧 - メタコリン用量曲線下面積 (A U C) を算出した。

30

ヒトC R T H 2 結合分析の結果、以下の実施例の化合物が以下の阻害活性を示した。

【表 2】

Table 2 : モルモット抗原誘導過剰反応性モデル

実施例番号	用量(mg/kg)	阻害(%)
実施例 10	10	100
実施例 59	3	93
実施例 84	3	100
実施例 111	3	89
実施例 112	1	60

10

【0053】

本発明は、C R T H 2 拮抗物質として、特に、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、結膜炎、蕁麻疹、好酸球性気管支炎、食物アレルギー、副鼻腔の炎症、多発性硬化症、血管炎、または慢性閉塞性肺疾患（C O P D）などのT h 2 細胞、好酸球および好塩基球を含む炎症細胞が関与する障害に対する医薬品として有用な式（I）で表される1つまたはそれ以上の化合物を有効成分として含む医薬組成物も提供する。

1つまたはそれ以上の本発明の化合物または医薬品として許容できるその塩を有効成分として含有する医薬組成物は、担体、溶媒および医薬組成物の製剤化に一般的に用いられる他の添加剤を用いることによって調製してもよい。錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏剤または湿布剤のいずれかの形態で経口投与しても非経口投与してもよい。

20

【0054】

本発明の化合物の臨床用量は、投与する患者の病状、体重、年齢および性別に応じて適切に決定してもよいが、一般的には経口投与については0.1から500mg／成人／日、非経口投与については0.01から100mg／成人／日が好ましい。これは患者に対して一度に全量を投与しても、または数回投与するために数回分に分割してもよい。用量は多様な条件に応じて変化するので、上述の範囲より小さいこともある。

30

【0055】

本発明の化合物の経口投与を目的とした固形組成物として、錠剤、散剤、顆粒剤などが用いられる。それらの種類の固形組成物は、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどの少なくとも1つの不活性賦形剤と混合された1つまたはそれ以上の有効物質を含む。通常の方法では、組成物は上記の不活性賦形剤以外の、例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、グリコール酸セルロースカルシウムなどの崩壊剤、乳糖などの安定化剤、およびグルタミン酸またはアスパラギン酸などの可溶化剤または溶解促進剤などの他の何らかの添加剤を含んでもよい。所望であれば、錠剤および丸剤はショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの糖または胃溶または腸溶物質のフィルムで被覆してもよい。

40

【0056】

経口投与を目的とした液状組成物は、例えば、純水またはエチルアルコールなどの通常の不活性希釈剤を含有する医薬品として許容できる乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含む。それらの組成物は、不活性希釈剤に加えてさらに可溶化剤、溶解補助剤、湿潤促進剤、懸濁促進剤、またさらに甘味料、矯味矯臭剤、芳香剤、および保存料などの医薬品用補助剤を含有してもよい。

非経口投与を目的とした注射剤は、例えば無菌、水性または非水性溶液、懸濁剤および乳剤を含む。水性溶液および懸濁剤用の希釈剤は、例えば注射用蒸留水および生理食塩水を含む。非水性溶液および懸濁液用の希釈剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチ

50

レングリコール、オリーブ油などの植物油、エチルアルコールなどのアルコール、ポリソルベート 80（登録商標）を含む。

【0057】

それらの組成物はさらに等張性調整剤、保存料、湿潤促進剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例：乳糖）、可溶化剤、溶解促進剤などの添加剤をさらに含んでもよい。これらは細菌捕捉フィルターで濾過することによって、またはこれらに殺菌剤を加えることによって、または放射線を照射することによって滅菌される。無菌固形組成物をあらかじめ調製してもよく、さらにそれらを使用する前に注射用の無菌水または無菌溶媒に溶解してもよい。

【0058】

単独の、またはグルココルチコステロイド（例：アドレノコルチコイド、コルチコステロイド、グルココルチコイド、ベクロメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルチカゾン、ブデソニドなど）、クロモグリク酸ナトリウム（例：クロモリン（登録商標）など）、 β 2-作動剤（例：フォルモテロール、サルメテロール、サルブタモール、フェノテロールなど）、ロイコトリエン拮抗剤（例：モンテルカスト、プラニルカスト、ザフィルルカストなど）、免疫調整剤（例：オマリズマブ、抗-IgEなど）、抗コリン作用剤（例：臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化チオトロピウムなど）、PDE4阻害剤（例：ロフルミラストなど）、抗ヒスタミン剤〔例：ケトチフェン、メキタジン、アゼラスチン、オキサトミド、フェキソフェナジン {アレグラ（登録商標）}、セチリジン {ジレック（登録商標）}、デスロラタジン {クラリネックス（登録商標）} など]、テオフィリン、アミノフィリンなどを含んでもよいがこれに限定されない1つまたはそれ以上の追加的薬物と組み合わせた化合物（I）などのCRTH2受容体拮抗剤の医薬組成物は、標準的な医薬品の手法にしたがって、同一のまたは異なる剤型の一部として、同一のまたは異なる投与経路より、かつ同一のまたは異なる投与スケジュールで投与してもよい。

【0059】

これ以降、本発明の化合物（I）の調製を目的とした各製造例および実施例の反応をより詳細に説明する。いずれにせよ、本発明は以下の製造例および実施例に限定してはならない。

【0060】

（製造例1）

5-（ジフェニルメチル-1-エトキシカルボニルメチル-2（1H）-ピリジノン（565mg）のEtOH溶液（11.3mL）に1M NaOH水溶液（4.9mL）を周囲温度で1滴ずつ加え、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。生成した混合物を水（25mL）で希釈し、1M HCl水溶液（10mL）で酸性化した。沈殿物を濾取して水（10mL）で洗い、5-（ジフェニルメチル）-1-カルボキシメチル-2（1H）-ピリジノン（472mg）を無色の結晶として得た。

MS（ESI, m/z）：320（M+H）⁺。

【0061】

（製造例2）

ビスアクリル酸ジエチル（2E, 2'E）-3, 3'-（1, 3-フェニレン）（27.9g）のEtOH（300mL）とTHF（200mL）の混合物の溶液に、1M NaOH水溶液（92mL）を0℃で加えた。反応混合物を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物の有機溶媒を減圧濃縮し、生成した液体をEtOAcで洗った。水層を1M HCl水溶液（92mL）で中和し、沈殿を濾取した。沈殿をEtOH-水から2回再結晶し、（2E）-3-〔3-〔（1E）-3-エトキシ-3-オキソプロペ-1-エン-1-イル〕フェニル〕アクリル酸（10.5g）を無色の結晶として得た。

MS（ESI, m/z）：245（M-H）⁻。

【0062】

（製造例3）

LiH（45.6mg）のDMF（6.0mL）懸濁液に5-（ジフェニルメチル）-

10

20

30

40

50

2 (1H) -ピリジノン (500 mg) を周囲温度で少量ずつ加え、混合物を同じ温度で 15 分攪拌した。混合物にブromo酢酸エチル (255 μ L) を 1 滴ずつ加えた。混合物を周囲温度で 14 時間攪拌した。1 M HCl 水溶液 (10.0 mL) で反応を失活させ、混合物を EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で連続して洗い、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 3:2) で精製し、5-(ジフェニルメチル)-1-エトキシカルボニルメチル-2 (1H) -ピリジノン (574 mg) を無色の非晶質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10-7.17 (4H, m), 7.19-7.38 (7H, m).

MS (ESI, m/z): 348 (M+H)⁺.

【0063】

以下の化合物は製造例 3 と同様の方法で得られた。

【0064】

(製造例 3-1)

2-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] エチル}-1H-インドール-1, 3 (2H) -ジオン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.85-3.93 (2H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 5.18 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82-6.91 (4H, m), 7.09-7.21 (7H, m), 7.83-7.93 (4H, m).

【0065】

(製造例 4)

5-(ジフェニルメチル)-2 (1H) -ピリドン (232 mg) の DMF 溶液 (2 mL) に KOBu^t (100 mg) を周囲温度で加えた。5 分後、4-[(1E)-3-クロロ-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg) の DMF (1 mL) 溶液を周囲温度で溶液に加え、5 時間攪拌した。生成した混合物を 1 M HCl 水溶液でクエンチングし、EtOAc で希釈した。有機層を水および食塩水で連続して洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 100:0~97:3) で精製して、4-{(1E)-3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル]-1-プロペン-1-イル}-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (9H, s), 4.70 (2H, d, J = 6.5 Hz), 6.26 (1H, s), 6.35 (1H, dt, J = 15.5, 6.5 Hz), 6.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.89-6.88 (1H, m), 7.12-7.10 (4H, m), 7.31-7.17 (9H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 6.5 Hz).

MS (ESI, m/z): 517 (M+H)⁺.

【0066】

以下の化合物は製造例 4 と同様の方法で得られた。

【0067】

(製造例 4-1)

4-{[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] メチル}-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69 (9H, s), 5.11 (1H, s), 5.28 (2H, s), 6.64-6.55 (3H, m), 7.01-6.95 (5H, m), 7

. 23-7.18 (8H, m), 7.56 (1H, d, J=3.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5 Hz).

MS (ESI, m/z): 491 (M+H)⁺.

【0068】

(製造例4-2)

{3-[(2-{ [3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]メチル}シクロヘキシル)メチル]フェノキシ}酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 551 (M+H)⁺.

【0069】

以下の化合物は実施例170と同様の方法で得られた。

10

【0070】

(製造例5-1)

3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 1.93-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.95 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.21 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.0-7.5 (15H, m), 8.12 (1H, d, J=7.9 Hz).

MS (ESI, m/z): 519 (M+H)⁺.

20

【0071】

(製造例5-2)

4-(4-{ [5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (9H, s), 5.03 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.09-7.33 (13H, m), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.2 Hz).

30

MS (ESI, m/z): 558 (M+H)⁺.

【0072】

(製造例5-3)

5-(ジフェニルメチル)-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-2(1H)-ピリジノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32-1.72 (6H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.08-7.44 (11H, m).

40

MS (ESI, m/z): 390 (M+H)⁺.

【0073】

(製造例5-4)

4-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 2.04-2.18 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.22 (1H, s), 6.50-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.05-7.37 (12H, m), 7.57 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.20 Hz).

50

【0074】

(製造例5-5)

(3- {3- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロポキシ} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.0-2.1 (2H, m), 3.88 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.74 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.3-6.6 (4H, m), 7.0-7.3 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 520.

【0075】

10

(製造例5-6)

5- (ジフェニルメチル) -1- [3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) プロピル] ピリジン-2 (1H) -オン

MS (ESI, m/z): 426 ($M+Na$) $^+$.

【0076】

(製造例5-7)

4- (3- {3- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.00-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s), 6.56-6.74 (5H, m), 7.10-7.18 (5H, m), 7.23-7.34 (7H, m).

20

MS (ESI, m/z): 532 ($M+Na$) $^+$.

【0077】

(製造例5-8)

6- (ジフェニルメチル) -2- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] ピリダジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32-1.55 (6H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.48 (1H, t, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.55 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (11H, m).

30

MS (ESI, m/z): 413 ($M+Na$) $^+$.

【0078】

(製造例5-9)

(2S) -2- (3- {3- [3- (ジフェニルメチル) - 6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H) -イル] プロピル} フェノキシ) プロパン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.62 (3H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 1.87-1.95 (2H, m), 2.39-2.40 (4H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 3.74-3.79 (5H, m), 4.74-4.79 (1H, m), 5.10 (1H, s), 6.65-6.76 (3H, m), 7.12-7.36 (11H, m).

40

【0079】

(製造例5-10)

4- (3- {3- [3- (ジフェニルメチル) - 6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H) -イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.91-1.94 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.39-2.41 (4H, m), 2.50-2.59 (4H, m), 3.79 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.98

50

(2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.12–4.17 (2H, m), 5.10 (1H, s), 6.69–6.73 (3H, m), 7.12–7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 513 ($M+H$)⁺.

【0080】

(製造例5-11)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.90–1.94 (2H, m), 2.38–2.40 (4H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.78 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.10 (1H, s), 6.70–6.78 (3H, m), 7.14–7.36 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 507 ($M+Na$)⁺.

【0081】

(製造例5-12)

{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル

MS (ESI, m/z): 405 ($M+H$)⁺.

【0082】

(製造例5-13)

(2S)-2-(3-{3-[3-クロロ-5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.59–1.62 (3H, m), 2.00–2.06 (2H, m), 2.53–2.58 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.86–4.23 (2H, m), 4.72–4.78 (1H, m), 5.23, 5.30 (1H, s), 6.65–6.71 (4H, m), 7.09–7.36 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 516 (M)⁺.

【0083】

(製造例5-14)

(3-{3-[3-クロロ-5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.01–2.07 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.68–6.72 (4H, m), 7.08–7.18 (6H, m), 7.25–7.36 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 516 (M)⁺.

【0084】

(製造例5-15)

(2S)-2-(3-{4-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]ブチル}フェノキシ)プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 518 ($M+Na$)⁺.

【0085】

(製造例5-16)

4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.8–2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.5–2.6 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.0–4.1 (4H, m), 5.55 (1H, brs), 6.7–7.4 (15H, m). MS (ESI, m/z): 551 (M)⁺.

+Na)⁺.

【0086】

(製造例5-17)

(2S)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)プロパン酸メチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.93 (1H, q, J=6.7 Hz), 5.55 (1H, brs), 6.6-7.4 (15H, m). MS (ESI, m/z): 523 (M+Na)⁺.

【0087】

10

(製造例5-18)

(2S)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.05-2.11 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.74 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.76 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.46 (1H, s), 6.65-6.76 (3H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.07-7.17 (6H, m), 7.24-7.35 (6H, m). MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

【0088】

20

(製造例5-19)

(2S)-2-(3-{4-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]ブチル}フェノキシ)プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 519 (M+Na)⁺.

【0089】

(製造例5-20)

4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.05-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.60 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.97 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.11-4.18 (4H, m), 5.46 (1H, s), 6.70-6.73 (3H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 7.07-7.17 (6H, m), 7.24-7.35 (6H, m). MS (ESI, m/z): 533 (M+Na)⁺.

30

【0090】

(製造例5-21)

4-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.5-2.6 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.36 (1H, brs), 6.36 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.7-7.4 (15H, m). MS (ESI, m/z): 528 (M+H)⁺.

40

【0091】

(製造例5-22)

(2S)-2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)プロパン酸メチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.8-3.

50

9 (2H, m), 4.94 (1H, q, $J=6.7$ Hz), 5.36 (1H, br s), 6.37 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.7–7.4 (15H, m).

MS (ESI, m/z): 500 ($M+H$)⁺.

【0092】

(製造例 5-23)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)酢酸エチル

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.8–1.9 (2H, m), 2.4–2.6 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.74 (2H, s), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.7–7.4 (15H, m).

10

MS (ESI, m/z): 522 ($M+Na$)⁺.

【0093】

(製造例 5-24)

4-(3-{3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 502 ($M+H$)⁺.

【0094】

(製造例 5-25)

(3-{3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

20

MS (ESI, m/z): 474 ($M+H$)⁺.

【0095】

(製造例 5-26)

(3-{3-[(4R)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 474 ($M+H$)⁺.

【0096】

(製造例 5-27)

6-(ジフェニルメチル)-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]ピリダジン-3(2H)-オン

30

MS (ESI, m/z): 427 ($M+Na$)⁺.

【0097】

(製造例 5-28)

3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェニル)プロパン酸エチル

MS (ESI, m/z): 502 ($M+Na$)⁺.

【0098】

(製造例 5-29)

3-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェニル)プロパン酸エチル

40

MS (ESI, m/z): 503 ($M+Na$)⁺.

【0099】

(製造例 5-30)

(3-{4-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]ブチル}フェノキシ)酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 519 ($M+Na$)⁺.

【0100】

(製造例 5-31)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル

50

] プロピル} - 4 - フルオロフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 19 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 8-2. 0 (2H, m), 2. 5-2. 6 (2H, m), 4. 0-4. 1 (2H, m), 4. 15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 73 (2H, s), 5. 55 (1H, br s), 6. 7-7. 4 (15H, m).

MS (ESI, m/z): 523 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0101】

(製造例 5-32)

1 - {3 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} - 5 - (ジフェニルメチル) ピリジン-2 (1H) - オン

10

MS (ESI, m/z): 508 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0102】

(製造例 5-33)

(2R) - 2 - (3 - {3 - [3 - (ジフェニルメチル) - 6 - オキソピリダジン-1 (6H) - イル] プロピル} フェノキシ) プロパン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 61 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2. 05-2. 11 (2H, m), 2. 59 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3. 74 (3H, s), 4. 15 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4. 76 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5. 46 (1H, s), 6. 65-6. 76 (3H, m), 6. 84-6. 86 (1H, m), 7. 07-7. 17 (6H, m), 7. 24-7. 35 (6H, m).

20

MS (ESI, m/z): 483 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0103】

(製造例 5-34)

{3 - [3 - (5 - ブロモ-2 - オキソピリジン-1 (2H) - イル) プロピル] フェノキシ} 酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 394, 396 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0104】

(製造例 5-35)

4 - {3 - [3 - (2 - オキソ-4, 5 - ジフェニル-2, 3 - ジヒドロ-1H - イミダゾール-1 - イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸エチル

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 78-1. 84 (2H, m), 2. 04-2. 11 (2H, m), 2. 47-2. 51 (4H, m), 3. 66 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 93 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4. 14 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6. 57-6. 67 (3H, m), 7. 07-7. 44 (11H, m), 10. 58 (1H, s). MS (ESI, m/z): 485 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0105】

(製造例 5-36)

{3 - [3 - (2 - オキソ-4, 5 - ジフェニル-2, 3 - ジヒドロ-1H - イミダゾール-1 - イル) プロピル] フェノキシ} 酢酸エチル

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 77-1. 81 (2H, m), 2. 48-2. 52 (2H, m), 3. 63-3. 67 (2H, m), 4. 26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 55 (2H, s), 6. 61-6. 69 (3H, m), 7. 08-7. 25 (6H, m), 7. 30-7. 32 (2H, m), 7. 40-7. 44 (3H, m), 10. 44 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 457 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0106】

(製造例 5-37)

4 - (3 - {3 - [2 - オキソ-5 - (2 - キノリン-8 - イルフェニル) ピリジン-1 (2H) - イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸エチル

50

MS (ESI, m/z) : 569 (M+Na)⁺.

【0107】

(製造例5-38)

4-(3-{3-[3-クロロ-5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソ
ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z) : 566 (M+Na)⁺.

【0108】

(製造例5-39)

(3-{3-[3-クロロ-5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソ
ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

10

MS (ESI, m/z) : 538 (M+Na)⁺.

【0109】

(製造例5-40)

(3-{3-[2-オキソ-5-(2-キノリン-8-イルフェニル)ピリジン-1(2H)-
イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

MS (ESI, m/z) : 541 (M+Na)⁺.

【0110】

(製造例5-41)

4-[3-({2-[(4S)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,
3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸エチル

20

MS (ESI, m/z) : 472 (M+H)⁺.

【0111】

(製造例5-42)

(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3-オ
キサゾリジン-3-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)酢酸エチル

MS (ESI, m/z) : 444 (M+H)⁺.

【0112】

(製造例5-43)

{4-フルオロ-3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾ
ール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸エチル

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76-
1.80 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.52 (2H, t,
J=7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.55 (2H, s), 6.
63-6.67 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 7.18-7.26
(5H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 498 (M+Na)⁺.

【0113】

(製造例5-44)

{4-フルオロ-3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-チアゾ
ール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸エチル

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.75-1.
79 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.61 (2H, t, J=
7.7 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.54 (2H, s), 6.5
9-6.67 (2H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 6.98-7.01 (2
H, m), 7.11-7.15 (3H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.3
5-7.41 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 514 (M+Na)⁺.

【0114】

(製造例5-45)

4-{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-3(2H

50

)-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.76–1.80 (2H, m), 2.07–2.11 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.51 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.53–6.55 (2H, m), 6.65–6.67 (1H, m), 6.98–7.42 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 524 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0115】

(製造例 5-46)

(2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 480 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0116】

(製造例 5-47)

(2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 528 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0117】

(製造例 5-48)

(2S)-2-[3-({3-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 536 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0118】

(製造例 5-49)

4-[3-({2-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 550 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0119】

(製造例 5-50)

4-(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 454 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0120】

(製造例 5-51)

4-{4-フルオロ-3-[3-(2-オキソ-4, 5-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-3(2H)-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.58 (1H, s), 1.77–1.81 (2H, m), 2.06–2.10 (2H, m), 2.48–2.52 (3H, m), 3.53 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.57–6.63 (2H, m), 6.81–6.86 (1H, m), 7.17–7.26 (5H, m), 7.36–7.38 (2H, m), 7.46–7.51 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 526 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0121】

(製造例 5-52)

(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3-オ

10

20

30

40

50

キサゾリジン-3-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 426 (M+H)⁺.

【0122】

(製造例 5-53)

(3-{3-[(4R)-4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 426 (M+H)⁺.

【0123】

(製造例 5-54)

4-(3-{3-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 532 (M+Na)⁺.

【0124】

(製造例 5-55)

{3-[3-(2-オキソ-4, 5-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-3(2H)-イル) プロピル] フェノキシ} 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.78-1.81 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.51 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.57 (2H, s), 6.61-6.70 (3H, m), 7.17-7.53 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 480 (M+Na)⁺.

【0125】

(製造例 5-56)

4-[3-({2-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 520 (M+H)⁺.

【0126】

(製造例 5-57)

(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 398 (M+H)⁺.

【0127】

(製造例 5-58)

{3-[3-(2-オキソ-4, 5-ジフェニル-1, 3-チアゾール-3(2H)-イル) プロピル] フェノキシ} 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.74-1.81 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.61 (2H, t, J=7.7 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.57 (2H, s), 6.58-6.61 (2H, m), 6.66-6.98 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.08-7.15 (4H, m), 7.23-7.25 (2H, m), 7.36-7.45 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 496 (M+Na)⁺.

【0128】

(製造例 5-59)

(3-{3-[5-(2-ブロモフェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 492, 494 (M+Na)⁺.

【0129】

(製造例 5-60)

(3-{3-[6-オキソ-3-(2-フェノキシフェニル) ピリダジン-1(6H)

10

20

30

40

50

－イル} プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

MS (ESI, m/z) : 485 (M+H)⁺.

【0130】

(製造例5-61)

[3-(3-{5-[ビス(4-メトキシフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.99-2.03 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.79 (6H, s), 3.84 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.70-6.73 (4H, m), 6.84-6.87 (4H, m), 6.99-7.02 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, m).

10

MS (ESI, m/z) : 564 (M+Na)⁺.

【0131】

(製造例5-62)

[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.84 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.60 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.67-6.73 (4H, m), 7.00-7.26 (10H, m).

20

MS (ESI, m/z) : 540 (M+Na)⁺.

【0132】

(製造例5-63)

[3-(3-{5-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.98-2.05 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.84 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 5.12 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.68-6.73 (4H, m), 7.01-7.35 (10H, m). MS (ESI, m/z) : 572 (M+Na)⁺.

30

【0133】

(製造例5-64)

[3-(3-{5-[ビス(4-メトキシフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.0-2.1 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.89 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.74 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.4-6.6 (3H, m), 6.81 (4H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (4H, d, J=8.8 Hz), 7.1-7.2 (3H, m).

40

MS (ESI, m/z) : 580 (M+Na)⁺.

【0134】

(製造例5-65)

4-[3-(3-{3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-6-オキソピリジン-1(6H)-イル}プロピル)フェノキシ]ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.8-2.0 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 3.95 (2H, t, J=6.3 Hz)

50

), 3.99 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.61 (1H, brs), 6.6–6.8 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.1–7.3 (9H, m), 7.30 (1H, d, $J=9.5$ Hz).
MS (ESI, m/z): 569 ($M+Na$)⁺.

【0135】

(製造例5-66)

4-[3-(3-{3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-6-オキソピリジン-1(6H)-イル}プロピル)-4-フルオロフェノキシ]ブタン酸エチル
¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.8–2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.48–2.56 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.0–4.1 (4H, m), 5.60 (1H, brs), 6.7–7.4 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 563 ($M-H$)⁻.

【0136】

(製造例5-67)

4-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.8–2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.47–2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.40 (1H, brs), 6.37 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 6.6–6.8 (3H, m), 7.1–7.3 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 568 ($M+Na$)⁺.

【0137】

(製造例5-68)

5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2(1H)-オン

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.2–1.5 (6H, m), 3.2–3.6 (3H, m), 3.7–3.8 (1H, m), 3.9–4.1 (2H, m), 4.47 (1H, brs), 5.42 (1H, brs), 6.38 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.1–7.3 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 448 ($M+Na$)⁺.

【0138】

(製造例5-69)

4-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)-4-フルオロフェノキシ]ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.8–2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.5–2.6 (2H, m), 3.8–3.9 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.39 (1H, brs), 6.37 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 6.7–7.3 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 586 ($M+Na$)⁺.

【0139】

(製造例5-70)

(2S)-2-[3-(3-{5-[ビス(4-メトキシフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.61 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.96–2.04 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.84 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.75 (1H, q, J

10

20

30

40

50

= 6.8 Hz), 5.14 (1H, s), 6.52–6.55 (1H, m), 6.65–6.71 (4H, m), 6.83–6.87 (4H, m), 6.99–7.02 (4H, m), 7.12–7.16 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

【0140】

(製造例5-71)

(2S)-2-(3-{3-[2-オキソ-5-(9H-キサンテン-9-イル)ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.06–2.12 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.76 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.78 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.00 (1H, s), 6.49–6.51 (1H, m), 6.68–6.79 (3H, m), 7.02–7.27 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

【0141】

(製造例5-72)

(2S)-2-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.96–2.04 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.75 (3H, s), 3.84 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.75 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.21 (1H, s), 6.53–6.55 (1H, m), 6.65–6.71 (4H, m), 6.99–7.17 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 540 (M+Na)⁺.

【0142】

(製造例5-73)

(3-{3-[2-オキソ-5-(9H-キサンテン-9-イル)ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.09 (2H, p, J=7.5 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.92 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.62 (2H, s), 5.00 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.79–6.81 (3H, m), 7.04–7.26 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

【0143】

(製造例5-74)

[3-(3-{5-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.99–2.05 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.58 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.84 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.60 (2H, s), 5.16 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.70–6.74 (4H, m), 6.97–7.01 (4H, m), 7.07–7.18 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 532 (M+Na)⁺.

【0144】

(製造例5-75)

4-{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

10

20

30

40

50

【0145】

(製造例6)

6-(ジフェニルメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(97.2mg)のDMF(2.7mL)溶液にLiH(5.89mg)を周囲温度で加えた。5分後、[(3'-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ビフェニル-3-イル)オキシ]酢酸エチル(135mg)のDMF(1mL)溶液およびヨウ化カリウム(12.3mg)を周囲温度で溶液に加え、5時間攪拌した。生成した混合物を1M HCl水溶液で失活させ、EtOAcで希釈した。有機層を水および食塩水で連続して洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:MeOH=100:0~97:3)で精製して[(3'-{[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]メチル}ビフェニル-3-イル)オキシ]酢酸エチル(187mg)を無色のガムとして得た。

MS(ESI, m/z): 531 (M+H)⁺.

【0146】

以下の化合物は製造例6と同様の方法で得られた。

【0147】

(製造例6-1)

[3-(6-{[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]メチル}ピリジン-2-イル)フェノキシ]酢酸エチル

MS(ESI, m/z): 532 (M+H)⁺.

【0148】

(製造例6-2)

[3-(6-{[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]メチル}ピリジン-2-イル)フェノキシ]酢酸エチル

MS(ESI, m/z): 531 (M+H)⁺.

【0149】

(製造例7)

6-(ジフェニルメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(158mg)のDMF(2mL)溶液に、NaH(油中60%、26mg)を5℃で加えた。周囲温度で約1時間攪拌した後、反応混合物に(3-{3-[[(メチルスルホニル)オキシ]プロポキシ]フェノキシ}酢酸エチル(200mg)のDMF(0.5mL)溶液を加え、生成した混合物を周囲温度で12時間攪拌した後50℃で5時間攪拌した。冷却後、反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、水(5mL)および食塩水(5mL)で2回洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。粗油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc:n-ヘキサン=3:1)で精製して(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロポキシ}フェノキシ)酢酸エチル(230mg)を淡黄色の油状物質として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 2.0-2.2(2H, m), 3.92(2H, t, J=6.1Hz), 4.1-4.2(4H, m), 4.73(2H, s), 5.51(1H, s), 6.4-6.5(3H, m), 6.90(1H, d, J=9.6Hz), 7.1-7.4(12H, m).

MS(ESI, m/z): 521 (M+Na)⁺.

【0150】

(製造例8)

ビス(4-メチルフェニル)メタノール(5g)およびピリジン-2(1H)-オン(6.72g)の混合物を180℃で攪拌した。溶液に濃H₂SO₄(0.07mL)を加え、混合物を250℃で2時間攪拌した。水(15mL)およびDCM(15mL)を反応混合物に注ぎ入れた。有機層を水および食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した(n-ヘキサン:EtOAc)。所望の画分を捕集して減圧濃縮し、残渣をMeCNで洗い、真空乾燥して

5-〔ビス(4-メチルフェニル)メチル〕ピリジン-2(1H)-オン(0.94 g)を白色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 5.19 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.97 (4H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.10 (4H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.31-7.34 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 312 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0151】

以下の化合物は製造例8と同様の方法で得られた。

【0152】

10

(製造例8-1)

5-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕ピリジン-2(1H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.22 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.86-6.86 (1H, m), 6.99-7.03 (4H, m), 7.25-7.31 (5H, m).

MS (ESI, m/z): 352 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0153】

(製造例8-2)

5-〔ビス(4-フルオロフェニル)メチル〕ピリジン-2(1H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.25 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.86 (1H, m), 6.97-7.06 (8H, m), 7.28-7.31 (1H, m).

20

MS (ESI, m/z): 320 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0154】

(製造例8-3)

5-〔ビス(4-メトキシフェニル)メチル〕ピリジン-2(1H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (6H, s), 5.18 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.81-6.87 (5H, m), 6.98-7.01 (4H, m), 7.32-7.35 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 344 ($M+\text{Na}$) $^+$.

30

【0155】

(製造法8-4)

5-(9H-キサテン-9-イル)ピリジン-2(1H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.05 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 7.03-7.29 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 298 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0156】

(製造例9)

トルエン(49 mL)中の4-オキソ-5, 5-ジフェニルペンタン酸(2.47 g)およびヒドラジン-水和物(1.4 mL)の混合物を3.5時間還流した。反応混合物に水およびEtOAcを注ぎ入れた。有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をMeCNで洗い、6-(ジフェニルメチル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(0.85 g)を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26-2.30 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 5.14 (1H, s), 7.19-7.24 (6H, m), 7.30-7.34 (4H, m), 10.60 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 265 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0157】

(製造例10)

50

5, 5-ビス(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソペンタン酸エチル(796 mg)の1-ブタノール(4 mL)溶液にヒドラジン水和物(137 mg)を周囲温度で加えた。反応混合物を130℃で12時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を減圧濃縮した。生成した残渣を160℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc:n-ヘキサン=2:1)で精製し、溶媒(EtOAc:n-ヘキサン=1:2)より結晶化して6-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]ピリダジン-3(2H)-オン(344 mg)を淡褐色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.59 (1H, br s), 6.84 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.1-7.3 (9H, m), 12.88 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 321 ($M+\text{Na}$) $^+$.

10

【0158】

(製造例11)

DME(6 mL)中の1-(2-フェノキシフェニル)エタノン(2.0 g)およびグリオキシル酸(2.79 g)の混合物を15時間還流した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧濃縮し、EtOAc(20 mL)および水(20 mL)に吸収した。分離した有機層を水(20 mL)で洗い、減圧濃縮した。残渣を28% NH_3 水溶液(20 mL)およびヒドラジン-水和物(2.51 mL)に懸濁した。混合物を7時間還流した。周囲温度に冷却後、分離した固形物を捕集し、水で洗った。粗固形物をEtOH(4 mL)および水(1 mL)に懸濁し、捕集して6-(2-フェノキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(1.02 g)を淡黄色の固形物として得た。

20

MS (ESI, m/z): 287 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0159】

以下の化合物は製造例11と同様の方法で得られた。

【0160】

(製造例11-1)

6-(3-フェノキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

MS (ESI, m/z): 287 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0161】

(製造例12)

N-[2-アセトアミド-3-(ベンジルオキシ)フェニル]グリシンエチルエステル(2.82 g)のEtOH(28.2 mL)懸濁液に H_2SO_4 (1.62 g)を周囲温度で加えた。混合物を70℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、氷冷下で2M NaOH水溶液($\text{pH}=8$)によりアルカリ化した。生成した沈殿を濾取し、水で洗って[4-(ベンジルオキシ)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]酢酸エチル(2.65 g)を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.44 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.3-7.6 (5H, m).

40

MS (ESI, m/z): 325 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0162】

(製造例13)

[3-(3-ヨードプロピル)フェノキシ]酢酸エチル(2.5 g)のDMF(50 mL)溶液に(3,3-ジフェニルプロピル)アミン(1.7 g)を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で8時間攪拌した。生成した混合物をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液、水、および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)で精製して(3-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル(1.25 g)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.79–1.69 (2H, m), 2.23 (2H, dd, $J=7.5, 7.5\text{ Hz}$), 2.60–2.53 (6H, m), 3.99 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.80–6.69 (3H, m), 7.30–7.15 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 432 ($M+H$) $^+$.

【0163】

以下の化合物は製造例13と同様の方法で得られた。

【0164】

(製造例13-1)

4-(4-{[(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (9H, s), 2.25–2.35 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.76 (2H, s), 4.05 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.13–7.30 (10H, m), 7.38 (1H, dd, $J=7.7, 8.1\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 508 ($M+H$) $^+$.

【0165】

(製造例13-2)

[(2-{[(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.2–2.35 (2.5H, m), 2.55–2.75 (7H, m), 2.95–3.35 (2.5H, m), 3.9–4.05 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.1, 7.4\text{ Hz}$), 7.15–7.35 (10H, m).

【0166】

(製造例13-3)

{2-[(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}カルバミン酸 *tert*-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.22 (2H, dt, $J=7.2, 7.8\text{ Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.09–3.20 (2H, m), 4.01 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.82–4.91 (1H, br s), 7.13–7.33 (10H, m). MS (ESI, m/z): 355 ($M+H$) $^+$.

【0167】

(製造例13-4)

(5-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}-2-フルオロフェノキシ)酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.70 (2H, m), 2.23 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.48–2.60 (6H, m), 3.99 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.66 (2H, s), 6.68–6.76 (2H, m), 6.92–7.02 (1H, m), 7.13–7.32 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 450 ($M+H$) $^+$.

【0168】

(製造例13-5)

3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} -1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (9H, s), 1.78-1.92 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.5-2.8 (6H, m), 4.0 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.1-7.4 (13H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.06-8.16 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 469 ($M+H$) $^+$.

【0169】

(製造例13-6)

4- {(1E)-3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] -1-プロペン-1-イル} -1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (9H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.42 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.04 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.41-6.31 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 7.32-7.14 (12H, m), 7.60 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 8.05-8.03 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 467 ($M+H$) $^+$.

【0170】

(製造例13-7)

N- {3- [2- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -3, 3-ジフェニル-1-プロパンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81-1.71 (2H, m), 2.21-2.14 (2H, m), 2.59-2.49 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.95 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.91-6.86 (2H, m), 7.43-7.11 (16H, m), 8.01 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 436 ($M+H$) $^+$.

【0171】

(製造例14)

DMF (29.5 mL) 中の N- [2-アミノ-6- (ベンジルオキシ) フェニル] アセトアミド (2.95 g) およびブromo酢酸エチル (2.11 g) の混合物にヨウ化ナトリウム (1.73 g) および K_2CO_3 (1.91 g) を周囲温度で加えた。混合物を 80℃で6時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水 (50 mL) を加えた。生成した沈殿を濾取し、水で洗い、溶媒 (EtOAc および n-ヘキサン) より再結晶化して N- [2-アセトアミド-3- (ベンジルオキシ) フェニル] グリシンエチルエステル (2.86 g) を白色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.02 (3H, s), 3.89 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.04 (2H, brs), 5.32 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.2-7.5 (5H, m), 8.83 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 365 ($M+N$) $^+$.

【0172】

(製造例15)

{3- [({2- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] エチル} アミノ) メチル] フェノキシ} 酢酸エチル (90 mg) の EtOH (3 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (326 mg) を周囲温度で加え、生成した混合物を周囲温度で18時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、EtOAc と水で分配した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 20:1)

10

20

30

40

50

で精製して (3- { [{2- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] エチル} (メチル) アミノ] メチル} フェノキシ) 酢酸エチル (61.9 mg) を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z) : 511 (M+H)⁺.

【0173】

(製造例16)

塩酸1-(2-アミノエチル)-5-(ジフェニルメチル)ピリジン-2(1H)-オン (350 mg)、(3-ホルミルフェノキシ) 酢酸エチル (214 mg) および TEA (114 mg) の DCM (10 mL) 溶液に トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (326 mg) を氷浴温度で入れ、精製した混合物を周囲温度で4時間攪拌した。その後反応混合物を DCM と飽和 NaHCO₃ 水溶液で分配した。有機層を食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : MeOH = 99 : 1 ~ 90 : 10) で精製して {3- [({2- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] エチル} アミノ) メチル] フェノキシ} 酢酸エチル (321 mg) を得た。

MS (ESI, m/z) : 497 (M+H)⁺.

【0174】

(製造例17)

不活性ガス雰囲気下で、4- {3- [3- (2-オキソ-4, 5-ジフェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸エチル (100 mg) の DMF (2 mL) に NaH (石油中60%、9 mg) を氷冷下で少量ずつ加えた。1.5時間後に DMF (0.2 mL) 中のヨードメタン (35 mg) を周囲温度で溶液に1滴ずつ加え、14時間攪拌した。生成した混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) で精製して 4- {3- [3- (3-メチル-2-オキソ-4, 5-ジフェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸エチル (71 mg) を無色の油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.77-1.85 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.94 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.57-6.68 (3H, m), 7.08-7.15 (5H, m), 7.23-7.30 (6H, m). MS (ESI, m/z) : 499 (M+H)⁺.

【0175】

以下の化合物は実施例177と同様の方法で得られた。

【0176】

(製造例18-1)

(4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.95 (2H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS (ESI, m/z) : 249 (M+H)⁺.

【0177】

(製造例18-2)

(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.23 (6H, s), 1.05 (9H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.80 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3.5 Hz)

z), 6.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz).

MS (ESI, m/z): 334 (M+H)⁺.

【0178】

(製造例19)

3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノール(100g)のMeCN(750mL)溶液にK₂CO₃(109g)を周囲温度で加えた。混合物にブromo酢酸エチル(87.4mL)を0℃で30分にわたって1滴ずつ加えた後、混合物を周囲温度で20時間、60℃で7時間攪拌した。混合物に周囲温度で水(800mL)を加え、生成した混合物をEtOAc(1L)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1)で精製して[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]酢酸エチル(121g)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.82-1.93 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.67 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 6.77-6.80 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.9 Hz).

MS (ESI, m/z): 239 (M+H)⁺.

【0179】

以下の化合物は製造例19と同様の方法で得られた。

【0180】

(製造例19-1)

{3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.33-4.25 (4H, m), 4.63 (2H, s), 6.35 (1H, dt, J=15.8, 5.5 Hz), 6.58 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.81-6.78 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz).

【0181】

(製造例19-2)

[2-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.93-1.84 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.60 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.63 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.99-6.94 (1H, m), 7.21-7.15 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 239 (M+H)⁺.

【0182】

(製造例19-3)

[3-(4-ヒドロキシブチル)フェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.72-1.56 (4H, m), 2.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.67-3.64 (2H, m), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.61 (2H, s), 6.84-6.70 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=7.5 Hz).

MS (ESI, m/z): 275 (M+Na)⁺.

【0183】

(製造法19-4)

{[2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキ

シ} 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.6–2.85 (3H, m), 3.00–3.20 (2H, m), 3.55–3.75 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.1, 7.4\text{ Hz}$).

【0184】

(製造例19-5)

[2-フルオロ-5-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24–1.38 (4H, m), 1.78–1.90 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.65 (2H, dt, $J=6.2, 5.2\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.68 (2H, s), 6.73–6.82 (2H, m), 6.93–7.06 (1H, m). 10

MS (ESI, m/z) : 257 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0185】

(製造例19-6)

[4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.6–1.8 (2H, m), 2.5–2.7 (2H, m), 3.3–3.5 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.7–7.1 (3H, m). 20

MS (ESI, m/z) : 279 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0186】

(製造例19-7)

4-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.47 (1H, s), 1.85–1.92 (2H, m), 2.05–2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.71–6.80 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$). 30

MS (ESI, m/z) : 289 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0187】

(製造例19-8)

4-[4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.6–1.8 (2H, m), 1.9–2.0 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.5–2.7 (2H, m), 3.3–3.5 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.49 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.7–7.1 (3H, m). 40

MS (ESI, m/z) : 307 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0188】

(製造例19-9)

4-{3-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]フェノキシ}ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z) : 307 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0189】

(製造例19-10)

(3-{ [2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]メチル}フェノキシ)酢酸エチル

MS (ESI, m/z) : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 50

【0190】

(製造例20)

(4-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル(160mg)のDMF(3.5mL)溶液に K_2CO_3 (151mg)および2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(488mg)を周囲温度で加えた。反応混合物を100℃で15時間攪拌した。生成した混合物を周囲温度に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、5%クエン酸溶液、飽和 $NaHCO_3$ 溶液および食塩水で洗った。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=80:20~50:50)で精製して{4-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチルを得た。

10

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.56-1.51 (4H, m), 1.85-1.68 (2H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.69-3.62 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.63-4.61 (1H, m), 4.81 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0 Hz)。

MS (ESI, m/z): 362 ($M+H$)⁺。

20

【0191】

以下の化合物は製造例20と同様の方法で得られた。

【0192】

(製造例20-1)

{3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ]フェノキシ}酢酸エチル

^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.3-1.8 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 4.75 (2H, s), 6.4-6.6 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J=8.5$ Hz)。

30

MS (ESI, m/z): 361 ($M+Na$)⁺。

【0193】

(製造例21)

3-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)フェノール(1.78g)のMeCN(10mL)溶液にプロピオール酸メチル(0.667mL)およびNMM(0.0441mL)を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で3時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=97:3)で精製して(2E)-3-[3-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)フェノキシ]アクリル酸メチル(1.80g)を無色の油状物質として得た。

40

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.05 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.63 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 5.55 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.27 (1H, dt, $J=1.1$, 7.7 Hz), 7.80 (1H, d, $J=12.2$ Hz)。

【0194】

(製造例22)

DMSO(7.5mL)中の4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノール(1.5g)、(2R)-2-クロロプロパン酸メチル(1.30g)の混合物にCs

50

$_2\text{CO}_3$ (3.45 g) を周囲温度で加えた。混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (30 mL) で 2 回および食塩水 (30 mL) で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。粗油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 4:1 ~ 2:1) で精製して (2S)-2-[4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル (1.51 g) を無色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.6–1.7 (2H, m), 2.5–2.6 (2H, m), 3.3–3.5 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.50 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.93 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.6–7.1 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 279 ($M+\text{Na}$)⁺.

【0195】

以下の化合物は製造法 22 と同様の方法で得られた。

【0196】

(製造例 22-1)

(2R)-2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.52 (1H, m), 1.62 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.84–1.91 (2H, m), 2.64–2.69 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.67–6.71 (1H, m), 6.74–6.75 (1H, m), 6.81–6.83 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 261 ($M+\text{Na}$)⁺.

【0197】

(製造例 22-2)

(2S)-2-[3-({2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エチル} スルファニル)フェノキシ]プロパン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.29 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.01 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.53 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.86–6.91 (3H, m), 7.16–7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 523 ($M+\text{Na}$)⁺.

【0198】

(製造例 22-3)

(2S)-2-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル} スルファニル)フェノキシ]プロパン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.27 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.03 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.32 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.68–6.71 (1H, m), 6.82–6.85 (3H, m), 7.11–7.34 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 522 ($M+\text{Na}$)⁺.

【0199】

(製造例 22-4)

(2S)-2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.53 (1H, m), 1.61 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.83–1.91 (2H, m), 2.64–2.69 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.65–6.71 (1H, m), 6.74–6.75 (1H, m), 6

. 81-6. 83 (1H, m), 7. 18 (1H, t, J=7. 9 Hz).

MS (ESI, m/z): 261 (M+Na)⁺.

【0200】

(製造例23)

メタンスルホン酸2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エチル(200mg)、4-(3-ヒドロキシフェノキシ)ブタン酸エチル(140mg)、K₂CO₃(93mg)、ヨウ化ナトリウム(94mg)およびDMF(2mL)の混合物を80℃で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(30mL)および食塩水(30mL)で2回洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。粗油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1)で精製して4-(3-{2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エトキシ}フェノキシ)ブタン酸エチル(87mg)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1. 16(3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 8-2. 0(2H, m), 2. 44(2H, t, J=7. 3 Hz), 3. 93(2H, t, J=6. 4 Hz), 4. 05(2H, q, J=7. 1 Hz), 4. 2-4. 4(4H, m), 5. 53(1H, s), 6. 4-6. 6(3H, m), 6. 92(1H, d, J=9. 7 Hz), 7. 1-7. 4(12H, m).

MS (ESI, m/z): 535 (M+Na)⁺.

【0201】

以下の化合物は製造例23と同様の方法で得られた。

【0202】

(製造例23-1)

4-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エトキシ}-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)酢酸エチル

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1. 21(3H, t, J=7. 1 Hz), 2. 40(3H, s), 4. 17(2H, q, J=7. 1 Hz), 4. 22(2H, t, J=5. 0 Hz), 4. 49(2H, t, J=5. 0 Hz), 5. 16(2H, s), 5. 33(1H, s), 6. 38(1H, d, J=9. 4 Hz), 6. 56(1H, d, J=7. 6 Hz), 6. 9-7. 4(14H, m). MS (ESI, m/z): 522 (M+H)⁺.

【0203】

(製造例24)

5-(ジフェニルメチル)-1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]ピリジン-2(1H)-オン(200mg)のMeCN(3mL)溶液にK₂CO₃(84mg)を周囲温度で加えた。混合物に2-ブロモプロパン酸エチル(78μL)を1滴ずつ加えた後、混合物を60℃で14時間攪拌した。混合物に周囲温度で水を加え、生成した混合物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1)で精製して2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸エチル(238mg)を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

【0204】

以下の化合物は製造例24と同様の方法で得られた。

【0205】

(製造例24-1)

(2S)-2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

【0206】

10

20

30

40

50

(製造例 24-2)

(2S)-2-[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]プロパン酸メチル
MS (ESI, m/z): 515 (M+H)⁺.

【0207】

(製造例 24-3)

[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 515 (M+H)⁺.

【0208】

(製造例 24-4)

(2S)-2-[3-(4-ヒドロキシブチル)フェノキシ]プロパン酸メチル
MS (ESI, m/z): 275 (M+Na)⁺.

【0209】

(製造例 24-5)

2-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]プロパン酸エチル
MS (ESI, m/z): 550 (M+Na)⁺.

【0210】

(製造例 24-6)

[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

【0211】

(製造例 24-7)

(2R)-2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル
MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

【0212】

(製造例 24-8)

4-[3-({2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸エチル
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.29-3.33 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.19 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.52 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 6.84-6.90 (3H, m), 7.16-7.33 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 551 (M+Na)⁺.

【0213】

(製造例 24-9)

4-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸エチル
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.28 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.95-3.99 (4H, m), 4.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.31 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.72-6.86 (3H, m), 7.10-7.33 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 550 (M+Na)⁺.

【0214】

10

20

30

40

50

(製造例 24-10)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピペリジン-1-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

【0215】

(製造例 24-11)

4-{3-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]フェノキシ}ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 307 (M+Na)⁺.

【0216】

(製造例 24-12)

(2S)-2-(3-{[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]スルファニル}フェノキシ)プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 377 (M+Na)⁺.

【0217】

(製造例 25)

3-ヒドロキシチオフェノール (222 mg) の DMF (15 mL) 溶液に K₂CO₃ (243 mg) およびメタンスルホン酸 3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル (700 mg) を周囲温度で加え、混合物を 7 時間攪拌した。混合物に周囲温度で水を加え、生成した混合物を EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 1:1) で精製して 5-(ジフェニルメチル)-1-{3-[(3-ヒドロキシフェニル)スルファニル]プロピル}ピリジン-2(1H)-オン (610 mg) を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z): 450 (M+Na)⁺.

【0218】

以下の化合物は製造例 25 と同様の方法で得られた。

【0219】

(製造例 25-1)

6-(ジフェニルメチル)-2-{3-[(3-ヒドロキシフェニル)スルファニル]プロピル}ピリダジン-3(2H)-オン

MS (ESI, m/z): 451 (M+Na)⁺.

【0220】

(製造例 25-2)

5-(ジフェニルメチル)-1-{2-[(3-ヒドロキシフェニル)スルファニル]エチル}ピリジン-2(1H)-オン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.23 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.5 Hz), 5.32 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.58-6.71 (3H, m), 7.04-7.33 (13H, m), 9.54 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 436 (M+Na)⁺.

【0221】

(製造例 25-3)

4-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.81 (2H, tt, J=7.2, 7.2 Hz), 2.43 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.73-6.76 (1H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.9, 8.0 Hz).

MS (ESI, m/z): 277 (M+Na)⁺.

【0222】

10

20

30

40

50

(製造例 25-4)

3- { [3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) プロピル] スルファニル } フェノール

MS (ESI, m/z) : 291 (M+Na)⁺.

【0223】

(製造例 25-5)

3- [(2-ヒドロキシエチル) スルファニル] フェノール

MS (ESI, m/z) : 169 (M-H)⁻.

【0224】

(製造例 26)

5- (ジフェニルメチル) -1- (2-ヒドロキシエチル) ピリジン-2 (1H) -オン (300 mg) のトルエン (4.0 mL) 溶液に 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (203 mg) およびトリブチルホスフィン (291 μL) を周囲温度で加えた。その後、混合物に 4- [(3-ヒドロキシフェニル) スルファニル] ブタン酸エチル (378 mg) のトルエン (2.0 mL) 溶液を 0℃で加えた。周囲温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈した。混合物を水 (10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗った。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 4 : 1 ~ 1 : 1) で精製して 4- [(3- {2- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] エトキシ} フェニル) スルファニル] ブタン酸エチル (436 mg) を無色の油状物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.79 (2H, tt, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.17 (4H, s), 5.37 (1H, s), 6.38 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.74 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12-7.34 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 550 (M+Na)⁺.

【0225】

以下の化合物は製造例 26 と同様の方法で得られた。

【0226】

(製造例 26-1)

4- [(3- {2- [3- (ジフェニルメチル) -6-オキソピリダジン-1 (6H) -イル] エトキシ} フェニル) スルファニル] ブタン酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.79 (2H, tt, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.53 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.7, 2.0 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.16-7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 551 (M+Na)⁺.

【0227】

(製造例 27)

6- (ジフェニルメチル) -2- (2-ヒドロキシエチル) ピリダジン-3 (2H) -オン (100 mg)、3-スルファニルフェノール (33.3 μL)、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (62 mg) およびトルエン (2.0 mL) の混合物にトリブチルホスフィン (89 μL) を周囲温度で加えた。混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗った。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。粗油状物質を分取薄層クロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) で

精製して6-(ジフェニルメチル)-2-{2-[(3-ヒドロキシフェニル)スルファニル]エチル}ピリダジン-3(2H)-オン(86 mg)を白色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.26 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.19 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.53 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 6.70-6.74 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$), 7.21-7.33 (1H, m), 9.55 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 437 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0228】

(製造例28)

(4-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)酢酸エチル(476 mg)、5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(694 mg)、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)(385 mg)およびトルエン(9.5 mL)の混合物にトリブチルホスフィン(452 mg)を周囲温度で加えた。混合物を周囲温度で20時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(50 mL)およびTHF(20 mL)の混合液で希釈し、水(30 mL)および食塩水(30 mL)で洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。粗油状物質を溶媒(EtOAcおよびn-ヘキサン)より結晶化して[4-(2-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}エトキシ)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]酢酸エチル(1.07 g)を白色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.23 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.47 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.17 (2H, s), 5.38 (1H, brs), 6.39 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.0-7.3 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 558 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0229】

(製造例29)

4-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(812 mg)のTHF(8 mL)溶液に(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(1.15 g)を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で7時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=90:10~70:30)で精製して4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.68 (9H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 316 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0230】

以下の化合物は製造例29と同様の方法で得られた。

【0231】

(製造例29-1)

4-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 3.84 (3H, s), 6.57

(1H, d, $J = 16.0$ Hz),
 6.85 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz),
 7.50 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 4.1$ Hz),
 8.08 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).
 MS (ESI, m/z): 302 ($M+H$)⁺.

【0232】

(製造例29-2)

(2E)-3-[3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]アクリル酸メチル
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.8 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.06-7.18 (3H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.59 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

10

【0233】

(製造例29-3)

(2E)-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)アクリル酸エチル
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.0-7.5 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).
 MS (ESI, m/z): 247 ($M+Na$)⁺.

【0234】

(製造例30)

(3-ブロモフェノキシ)酢酸エチル (488 mg) の DME (10 mL) 溶液に 3-(ヒドロキシメチル)フェニルboron酸 (429 mg)、二塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II) (77 mg) および 2M Na₂CO₃水溶液 (5 mL) を周囲温度で加えた。反応混合物を 80 °C で 7 時間攪拌した。生成した混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc で希釈した。混合物を水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:MeOH=100:0~97:3)で精製して{[3'-(ヒドロキシメチル)-3-ビフェニリル]オキシ}酢酸エチルを得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.74 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.68 (2H, s), 4.77 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.25-7.22 (1H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (1H, s).

30

【0235】

(製造例31)

(6-プロモピリジン-2-イル)メタノール (811 mg) の DME (20 mL) 溶液に Pd(PPh₃)₄ (453 mg) を N₂ ガス雰囲気下、周囲温度で加えた。20 分攪拌した後、[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酢酸エチル (1.20 g) および 2M Na₂CO₃水溶液の溶液 (5.88 mL) を加え、混合物を 7 時間還流した。混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc (40 mL) と水に分配した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液、水、次に食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=10:1)で精製して{3-[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]フェノキシ}酢酸エチル (297 mg) を無色の油状物質として得た。

40

MS (ESI, m/z): 288 ($M+H$)⁺.

【0236】

(製造例32)

{3-[3-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロピル]フェ

50

ノキシ} 酢酸エチル (187.5 mg)、2-ビフェニルボロン酸 (104 mg)、 Na_2CO_3 (504 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27 mg)、水 (4 mL) およびトルエン (8 mL) の混合物を N_2 ガス雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、5%塩化ナトリウム水溶液で希釈してEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 70:30 ~ 50:50) で精製して {3-[3-(5-ビフェニル-2-イル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル) プロピル] フェノキシ} 酢酸エチル (184 mg) を無色の油状物質として得た。
MS (ESI, m/z): 490 (M+Na)⁺.

【0237】

10

以下の化合物は製造例32と同様の方法で得られた。

【0238】

(製造例32-1)

[3-(3-{2-オキソ-5-[2-(3-チエニル) フェニル] ピリジン-1(2H)-イル} プロピル) フェノキシ] 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 496 (M+Na)⁺.

【0239】

(製造例32-2)

(3-{3-[2-オキソ-5-(2-フェノキシフェニル) ピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 506 (M+Na)⁺.

20

【0240】

(製造例32-3)

(3-{3-[5-(3'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

【0241】

(製造例32-4)

(3-{3-[5-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 520 (M+Na)⁺.

30

【0242】

(製造例32-5)

(3-{3-[5-(3', 4'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

【0243】

(製造例32-6)

8-[2-(6-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] キノリン
MS (ESI, m/z): 313 (M+H)⁺.

40

【0244】

(製造例32-7)

(3-{3-[5-(2', 5'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

【0245】

(製造例32-8)

(3-{3-[5-(2', 3'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

50

【0246】

(製造例32-9)

(3- {3- [5- (2'-4'-ジメチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 518 (M+Na)⁺.

【0247】

(製造例32-10)

(3- {3- [5- (2'-メチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 504 (M+Na)⁺.

10

【0248】

(製造例32-11)

[3- (3- {5- [2- (1-ナフチル) フェニル] -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル} プロピル) フェノキシ] 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 518 (M+H)⁺.

【0249】

(製造例32-12)

(3- {3- [5- (3', 5'-ジメチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 496 (M+H)⁺.

20

【0250】

(製造例32-13)

(3- {3- [5- (4'-tert-ブチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 546 (M+Na)⁺.

【0251】

(製造例32-14)

(3- {3- [5- (4'-フルオロビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 508 (M+Na)⁺.

30

【0252】

(製造例32-15)

2-メトキシ-5- (2'-メチルビフェニル-2-イル) ピリジン
 MS (ESI, m/z) : 276 (M+H)⁺.

【0253】

(製造例32-16)

5- (2-ブロモフェニル) -2-メトキシピリジン
 MS (ESI, m/z) : 264, 266 (M+H)⁺.

【0254】

(製造例32-17)

(3- {3- [5- (4'-メチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 482 (M+H)⁺.

40

【0255】

(製造例32-18)

(3- {3- [5- (4'-クロロビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
 MS (ESI, m/z) : 524 (M+Na)⁺.

【0256】

(製造例33)

50

トルエン（8 mL）および水（4 mL）中の（3- {3- [5-（2-ブロモフェニル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル] プロピル} フェノキシ）酢酸エチル（235 mg）、（2-メトキシフェニル）ボロン酸（114 mg）、 Na_2CO_3 （159 mg）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （29 mg）混合物を N_2 ガス雰囲気下、98℃で30時間攪拌し、周囲温度に冷却した。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。反応混合物の水層を1M HCl水溶液で酸性化してEtOAcで抽出し、有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。濾液および初回の抽出の残渣を合わせて減圧濃縮した。残渣をEtOH（20 mL）に溶解した。溶液に濃 H_2SO_4 （1.5 mL）を周囲温度に加え、1時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和してEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc = 60：40）で精製して（3- {3- [5-（2'-メトキシビフェニル-2-イル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル] プロピル} フェノキシ）酢酸エチル（75 mg）を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z) : 520 (M+Na)⁺.

【0257】

（製造例34）

トルエン（10 mL）中の（3- {3- [5-（2-ブロモフェニル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル] プロピル} フェノキシ）酢酸エチル（255 mg）、（2, 6-ジメチルフェニル）ボロン酸（122 mg）、2'-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-N, N-ジメチルビフェニル-2-アミン（26 mg）、リン酸三カリウム、（345 mg）および酢酸パラジウム（II）（4 mg）混合物を N_2 ガス雰囲気下、100℃で40時間攪拌し、周囲温度に冷却した。混合物に2'-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-N, N-ジメチルビフェニル-2-アミン（26 mg）、（2, 6-ジメチルフェニル）ボロン酸（50 mg）および酢酸パラジウム（II）（4 mg）を加え、混合物を N_2 ガス雰囲気下、100℃で60時間攪拌し、周囲温度に冷却した。反応混合物を1M HCl水溶液で酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をEtOH（10 mL）に溶解した。溶液に濃 H_2SO_4 （1.5 mL）を加え、混合物を1.5時間還流して周囲温度に冷却した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc = 70：30）で精製して（3- {3- [5-（2', 6'-ジメチルビフェニル-2-イル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル] プロピル} フェノキシ）酢酸エチル（55.1 mg）を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z) : 518 (M+Na)⁺.

【0258】

（製造例35）

1-（2-アミノエチル）-5-（ジフェニルメチル）-2（1H）-ピリジノン（75.0 mg）、インドール-4-カルボン酸（39.7 mg）、HOBt（36.6 mg）およびDMF（3.0 mL）の混合物の溶液にWSCD・HCl（52.0 mg）を周囲温度に加え、混合物を同じ温度で18時間攪拌した。生成した混合物を水（10.0 mL）で希釈し、EtOAc（15 mL）で抽出した。有機層を1M HCl水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で連続して洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ（クロロホルム：MeOH = 90：10）で精製してN- {2- [5-（ジフェニルメチル）-2-オキソ-1（2H）-ピリジニル] エチル} -1H-インドール-4-カルボキシアミド（65 mg）を黄色非晶質粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.83 (2H, dt, J = 5.1, 5.8 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.16 (1H, s), 6.55 (1H, d, J =

10

20

30

40

50

9.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.97–7.04 (4H, m), 7.15–7.28 (10H, m), 7.31 (1H, t, J=2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.41–8.48 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 448 (M+H)⁺.

【0259】

以下の化合物は製造例35と同様の方法で得られた。

【0260】

(製造例35-1)

N-{2-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}-1H-インドール-4-カルボキシアミド 10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24–2.37 (2H, m), 3.20–3.30 (2H, m), 3.64–3.72 (1H, m), 3.76–3.90 (2H, m), 6.98–7.40 (21H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 8.38–8.47 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

【0261】

(製造例35-2)

3-[(2-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル)アミノ]カルボニル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル 20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (9H, s), 2.24–2.36 (2H, m), 3.20–3.30 (2H, m), 3.64–3.88 (5H, m), 6.96–7.40 (17H, m), 8.04–8.24 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 602 (M+H)⁺.

【0262】

(製造例35-3)

4-[(2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル)アミノ]カルボニル]-1-インドリンカルボン酸 tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (9H, s), 3.31–3.40 (2H, m), 3.67–3.75 (2H, m), 3.90–4.00 (2H, m), 4.12–4.19 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.03–7.13 (5H, m), 7.15–7.32 (9H, m), 7.38–7.45 (1H, brs). 30

MS (ESI, m/z): 550 (M+H)⁺.

【0263】

(製造例35-4)

4-[(2-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル)アミノ]カルボニル]-1-インドリンカルボン酸 tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (9H, s), 2.23–2.34 (2H, m), 3.18–3.27 (2H, m), 3.36–3.45 (2H, m), 3.63–3.72 (3H, m), 3.75–3.83 (2H, m), 3.92–4.01 (2H, m), 6.98–7.05 (4H, m), 7.10–7.40 (14H, m). 40

MS (ESI, m/z): 604 (M+H)⁺.

【0264】

(製造例35-5)

酢酸3-[(2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル)アミノ]カルボニル]フェニル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.31 (3H, s), 3.68–3.77 (2H, m), 4.13–4.20 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.78 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.03–7.11 (4H, m) 50

), 7.18–7.34 (8H, m), 7.43 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.85–7.90 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 467 ($M+H$)⁺.

【0265】

(製造例36)

3-ヒドロキシベンジルアミン (40.0 mg)、5-(ジフェニルメチル)-1-カルボキシメチル-2-(1H)-ピリジノン (103.7 mg) および HOBt (48.3 mg) の DMF (1.6 mL) 溶液に WSCD·HCl (68.5 mg) を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で 20 時間攪拌した。生成した混合物を水 (10.0 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL) で抽出した。有機層を 1M HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で連続して洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 9:1) で精製して 2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1-(2H)-ピリジニル]-N-(3-ヒドロキシベンジル) アセトアミド (137 mg) を灰色がかった白色の粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.32 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 4.63 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.33 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.47 (1H, s), 6.64 (1H, dd, $J=1.8, 8.3$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.06 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.13–7.22 (5H, m), 7.25–7.38 (6H, m), 7.53–7.63 (1H, br), 8.15 (1H, t, $J=4.8$ Hz).

MS (ESI, m/z): 425 ($M+H$)⁺.

【0266】

(製造例37)

塩酸 (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパン酸メチル (1.25 g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (2.10 g) および N-エチル-N-イソプロピル-2-プロパンアミン (2.94 mL) の DMF (25.0 mL) 溶液に DPPA (1.91 mL) を 0°C で 1 滴ずつ加え、混合物を周囲温度で 3 日間攪拌した。生成した混合物を水 (50.0 mL) で希釈し、EtOAc (75 mL) で抽出した。有機層を 1M HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で連続して洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 99:1) で精製して 4-({[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]アミノ}カルボニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.12 g) を無色のシロップ状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (9H, s), 2.56–2.63 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.08–4.15 (2H, m), 4.93–4.99 (1H, m), 7.10–7.17 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=7.5, 8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

MS (ESI, m/z): 363 ($M+H$)⁺.

【0267】

以下の化合物は実施例193と同様の方法で得られた。

【0268】

(製造例38-1)

(3-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル)(2-チエニルカルボニル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.62–1.92 (2H, m), 2.35–2.55 (4H, m), 3.37–3.47 (5H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.59, 4.63 (2H, s), 6.72

− 6. 90 (3H, m), 6. 90−7. 38 (13H, m), 8. 52−8. 53 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

【0269】

(製造例38-2)

(3-{3-[(3, 3-ジフェニルプロピル) (3-チエニルカルボニル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 29 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 70−1. 95 (2H, m), 2. 20−2. 70 (4H, m), 3. 15−4. 10 (5H, m), 4. 27 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 59, 4. 61 (2H, s), 6. 50−6. 90 (3H, m), 7. 00−7. 35 (14H, m).

10

MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

【0270】

(製造例38-3)

(3-{3-[(3-アセトアミドベンゾイル) (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 31 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 71−1. 89 (2H, m), 2. 15 (3H, s), 2. 32−4. 00 (9H, m), 4. 29 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 58, 4. 60 (2H, s), 6. 52−8. 26 (19H, m).

20

MS (ESI, m/z): 593 (M+H)⁺.

【0271】

(製造例38-4)

[3-(3-{ (3, 3-ジフェニルプロピル) [3-(メチルスルホニル) ベンゾイル] アミノ} プロピル) フェノキシ] 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 30 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 72−1. 74 (1H, m), 1. 95−1. 97 (1H, m), 2. 18−2. 20 (1H, m), 2. 34−2. 36 (1H, m), 2. 42−2. 44 (1H, m), 2. 64−2. 67 (1H, m), 3. 01 (3H, s), 3. 03−3. 09 (2H, m), 3. 42−3. 55 (2H, m), 3. 63−4. 05 (1H, m), 4. 27 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 57, 4. 61 (2H, s), 6. 57−6. 85 (3H, m), 7. 00−7. 02 (2H, m), 7. 10−7. 29 (9H, m), 7. 46−7. 55 (2H, m), 7. 85−7. 94 (2H, m).

30

MS (ESI, m/z): 614 (M+H)⁺.

【0272】

(製造例38-5)

(3-{3-[(3, 3-ジフェニルプロピル) {3-[(メチルスルホニル) アミノ] ベンゾイル} アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 29 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 65−1. 72 (1H, m), 1. 90−1. 95 (1H, m), 2. 10−2. 20 (1H, m), 2. 34−2. 42 (2H, m), 2. 62−2. 64 (1H, m), 2. 90, 2. 94 (3H, s), 3. 03−3. 09 (2H, m), 3. 39−3. 52 (2H, m), 3. 60−4. 05 (1H, m), 4. 25−4. 31 (2H, m), 4. 57−4. 60 (2H, m), 6. 51−6. 78 (3H, m), 7. 00−7. 41 (16H, m).

40

MS (ESI, m/z): 629 (M+H)⁺.

【0273】

(製造例38-6)

[3-(3-{ [3-(アミノスルホニル) ベンゾイル] (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ} プロピル) フェノキシ] 酢酸エチル

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.65–1.70 (1H, m), 1.92–1.96 (1H, m), 2.16–2.18 (1H, m), 2.32–2.43 (2H, m), 2.63–2.66 (1H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.41–4.05 (3H, m), 4.24–4.29 (2H, m), 4.56, 4.59 (2H, s), 6.46–6.84 (3H, m), 7.00–7.48 (15H, m), 7.75–7.87 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 615 ($M+H$) $^+$.

【0274】

(製造例38-7)

3-[(3, 3-ジフェニルプロピル) {3-[3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]プロピル}カルバモイル]安息香酸メチル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.72–1.96 (2H, m), 2.18–2.67 (4H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 3.43–3.63 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.56, 4.61 (2H, s), 6.56–6.85 (3H, m), 6.98–7.00 (2H, m), 7.11–7.45 (11H, m), 7.95–8.05 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 594 ($M+H$) $^+$.

【0275】

(製造例38-8)

20

[3-(3-{(3, 3-ジフェニルプロピル) [(5-メチルイソキサゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 563 ($M+Na$) $^+$.

【0276】

(製造例38-9)

(3-{3-[(4-カルバモイルベンゾイル) (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.68–1.72 (1H, m), 1.92–1.95 (1H, m), 2.16–2.17 (1H, m), 2.32–2.44 (2H, m), 2.62–2.66 (1H, m), 3.05–3.11 (2H, m), 3.41–4.00 (3H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.56, 4.60 (2H, s), 6.51–6.84 (3H, m), 6.98–7.30 (15H, m), 7.72–7.74 (2H, m).

30

MS (ESI, m/z): 601 ($M+Na$) $^+$.

【0277】

(製造例38-10)

[3-(3-{ [4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル] (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ}プロピル)フェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.65–1.94 (2H, m), 2.15–2.65 (4H, m), 3.10–4.00 (5H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.58 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.55–6.95 (5H, m), 7.00–7.46 (18H, m). MS (ESI, m/z): 664 ($M+Na$) $^+$.

40

【0278】

以下の化合物は実施例194と同様の方法で得られた。

【0279】

(製造例39-1)

4-(4-{ [ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] メチル} -1, 3-オキサゾール-2-イル) -1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (9H, s), 2.39–2.55 (2H, br

50

), 3.31–3.40 (1H, br), 3.48–3.57 (1H, m), 3.69–3.78 (1H, m), 4.35–4.41 (1H, m), 4.70–4.75 (1H, m), 7.02–7.45 (16H, m), 7.60–7.78 (3H, m), 7.88–7.97 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

MS (ESI, m/z): 612 ($M+H$)⁺.

【0280】

(製造例39-2)

{2-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.20–2.31 (2H, m), 3.15–3.24 (2H, m), 3.35–3.43 (2H, m), 3.58–3.68 (2H, m), 5.03–5.11 (1H, br), 6.98–7.40 (15H, m). 10

MS (ESI, m/z): 459 ($M+H$)⁺.

【0281】

(製造例39-3)

3-{3-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67 (9H, s), 1.73–1.88 (1H, m), 1.96–2.10 (1H, m), 2.12–2.28 (1H, m), 2.33–2.51 (2H, m), 2.66–2.81 (1H, m), 3.04–3.29 (2H, m), 3.37–3.50 (1H, m), 3.51–3.68 (1.5H, m), 3.91–4.06 (0.5H, m), 6.85–7.05 (2H, m), 7.05–7.6 (17H, m), 8.05–8.2 (1H, m). 20

MS (ESI, m/z): 573 ($M+H$)⁺.

【0282】

(製造例39-4)

4-{(1E)-3-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]-1-プロペン-1-イル}-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (9H, s), 2.52–2.29 (2H, m), 3.24–3.22 (1H, m), 3.53–3.52 (1H, m), 4.01–3.99 (2H, m), 4.36–3.35 (1H, m), 6.13–6.08 (1H, m), 6.38–6.33 (1H, m), 7.45–7.03 (18H, m), 7.63 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 8.09–8.07 (1H, m). 30

MS (ESI, m/z): 571 ($M+H$)⁺.

【0283】

(製造例39-5)

N-{3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル}-N-(3,3-ジフェニルプロピル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76–1.75 (1H, m), 1.95–1.93 (1H, m), 2.13–2.11 (1H, m), 2.42–2.34 (3H, m), 2.75–2.73 (1H, m), 3.16–3.09 (2H, m), 3.57–3.55 (1H, m), 3.79–3.68 (1H, m), 5.05, 4.98 (2H, s), 7.01–6.83 (5H, m), 7.46–7.44 (19H, m). 40

MS (ESI, m/z): 540 ($M+H$)⁺.

【0284】

(製造例39-6)

(3-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル)(4-フルオロベンゾイル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.65–1. 50

7.5 (1H, m), 1.85–1.95 (1H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.28–2.45 (2H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 3.38–4.10 (3H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.59 (2H, s), 6.58–6.83 (3H, m), 6.98–7.00 (4H, m), 7.15–7.28 (11H, m). MS (ESI, m/z): 576 ($M+Na$)⁺.

【0285】

(製造例39-7)

(3-{3-[(3, 3-ジフェニルプロピル) (4-メトキシベンゾイル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.73–1.95 (2H, m), 2.20–2.65 (4H, m), 3.10–4.00 (5H, m), 3.83 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.58, 4.60 (2H, s), 6.60–6.85 (5H, m), 7.00–7.31 (13H, m). MS (ESI, m/z): 588 ($M+Na$)⁺.

【0286】

(製造例39-8)

{3-[(アセチル {2-[5-(ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1(2H)-イル] エチル} アミノ) メチル] フェノキシ} 酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 539 ($M+H$)⁺.

【0287】

(製造例40)

1.59M *n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン (25 mL) 溶液を、N₂ガス雰囲気下35℃未満で攪拌した1, 1'-メチレンジベンゼン (6.73 g) のTHF (75 mL) 溶液に1滴ずつ加えた。反応混合物をジヒドロフラン-2, 5-ジオン (2 g) のTHF (50 mL) 溶液に25℃未満で1滴ずつ加えた。4時間攪拌後1M HCl水溶液 (45 mL) およびEtOAcを反応混合物に注ぎ入れた。有機層を分離し、水および食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (DCM: EtOAc)。所望の分画を捕集し、減圧濃縮して4-オキソ-5, 5-ジフェニルペンタン酸 (2.48 g) を黄色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.62 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 5.16 (1H, s), 7.12–7.37 (10H, m).

【0288】

(製造例41)

攪拌中の3-(1H-インドール-3-イル) プロパン酸 (0.3 g) のMeCN (9 mL) 溶液にK₂CO₃ (0.33 g) を周囲温度で加えた後、ヨードメタン (0.15 mL) を加えた。3時間後に水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (*n*-ヘキサン: EtOAc = 3:1) で精製して3-(1H-インドール-3-イル) プロパン酸メチル (0.32 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.73 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.11 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.67 (3H, s), 6.96–7.02 (1H, m), 7.12 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.99 (1H, br s).

【0289】

(製造例42)

3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパン酸 (135 g) のEtOH (670 mL) 溶液に濃H₂SO₄ (34.7 mL) を周囲温度で加え、混合物を24時間還流した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧濃縮した。混合物に水 (400 mL) を加え、混合物をEtOAc (600 mL) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、

濾過し、減圧濃縮して、3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル(163 g)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.32-4.58 (1H, brs), 6.65-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.15-7.18 (1H, m).

【0290】

以下の化合物は製造例42と同様の方法で得られた。

【0291】

(製造例42-1)

3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.86 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.15-7.07 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 195 ($M+H$) $^+$.

【0292】

(製造例43)

MeOH (95.6 mL) および水 (3.2 mL) 中の1H-インドール-1,4-ジカルボン酸4-ベンジル1-tert-ブチル (6.37 g) および10%パラジウム担持炭素 (964 mg) の混合物を3.5気圧の水素で3.5時間水素化した。生成した混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム (100 mL) に溶解し、溶液を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を冷MeOH (20 mL) で粉碎して1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (2.90 g) を無色の結晶として得た。上記の濾液を減圧濃縮し、残渣を溶媒 (n-ヘキサン: EtOAc = 5:1, 12 mL) で粉碎して1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (1.31 g) を無色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.64 (9H, s), 7.23 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=7.2, 8.3\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 279 ($M+H_2O$) $^+$.

【0293】

(製造例44)

[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]酢酸エチル (107.4 g) のDCM溶液 (1.07 L) にTEA (113 mL) を周囲温度で加えた。混合物に塩化メタンスルホン (45.4 mL) を0℃で1滴ずつ加えた。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、混合物に同じ温度で水 (1 L) を加えた。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して3-{3-[(メチルスルホン) オキシ] プロピル}フェノキシ]酢酸エチル (155.5 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.00-2.12 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.72-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$).

【0294】

以下の化合物は製造例44と同様の方法で得られた。

【0295】

(製造例44-1)

10

20

30

40

50

[(2- { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-4-イル) オキシ] 酢酸エチル

【0296】

(製造例44-2)

[(3'- { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル} -3-ビフェニル) オキシ] 酢
酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.96 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.69 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J=8.0, 2.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.42-7.35 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.61-7.59 (2H, m). 10

MS (ESI, m/z): 365 ($M+H$) $^+$.

【0297】

(製造例44-3)

(2- {3- [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.17-2.08 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 4.31-4.23 (4H, m), 4.65 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21-7.16 (2H, m). 20

【0298】

(製造例44-4)

(3- {4- [(メチルスルホニル) オキシ] ブチル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.77-1.74 (4H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 4.31-4.21 (4H, m), 4.61 (2H, s), 6.83-6.71 (3H, m), 7.21 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$). 30

【0299】

(製造例44-5)

メタンスルホン酸3- [2- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12-2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.91 (3H, s), 4.22 (2H, dd, $J=6.5, 6.5\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.94-6.89 (2H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.45-7.33 (5H, m). 40

【0300】

(製造例44-6)

3- (3- {3- [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) プロパン酸
メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02-2.12 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.73-6.81 (3H, m), 7.18-7.24 (1H, m). 40

【0301】

(製造例44-7)

(4- {3- [(メチルスルホニル) オキシ] プロポキシ} -1H-インドール-1-
イル) 酢酸エチル

【0302】

(製造例44-8)

メタンスルホン酸2- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-
イル] エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.29 (3H, s), 4.87 (2H, t, $J=9$ 50

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

【0 3 0 3】

(製造例 4 4 – 9)

メタンスルホン酸 2 – [3 – (ジフェニルメチル) – 6 – オキソピリダジン – 1 (6 H) – イル] エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2. 8 1 (3 H, s), 4. 4 – 4. 7 (4 H, m), 5. 4 4 (1 H, s), 6. 8 7 (1 H, d, J = 9. 8 H z), 7. 1 – 7. 4 (1 1 H, m).

【0 3 0 4】

10

(製造例 4 4 – 1 0)

(4 – フルオロ – 3 – {3 – [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 3 0 (3 H, t, J = 7. 1 H z), 2. 0 – 2. 1 (2 H, m), 2. 7 – 2. 8 (2 H, m), 3. 0 1 (3 H, s), 4. 2 – 4. 3 (4 H, m), 4. 5 8 (2 H, s), 6. 6 – 7. 0 (3 H, m). MS (ESI, m/z): 3 5 7 (M + Na)⁺.

【0 3 0 5】

(製造例 4 4 – 1 1)

(2 S) – 2 – (4 – フルオロ – 3 – {3 – [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) プロパン酸メチル

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 6 0 (3 H, d, J = 6. 8 H z), 2. 0 – 2. 1 (2 H, m), 2. 7 – 2. 8 (2 H, m), 3. 0 1 (3 H, s), 3. 7 6 (3 H, s), 4. 2 2 (2 H, t, J = 6. 3 H z), 4. 7 0 (1 H, q, J = 6. 8 H z), 6. 6 – 7. 0 (3 H, m). MS (ESI, m/z): 3 5 7 (M + Na)⁺.

【0 3 0 6】

(製造例 4 4 – 1 2)

(2 S) – 2 – (3 – {3 – [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 3 3 9 (M + Na)⁺.

30

【0 3 0 7】

(製造例 4 4 – 1 3)

(2 R) – 2 – (3 – {3 – [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 3 3 9 (M + Na)⁺.

【0 3 0 8】

(製造例 4 4 – 1 4)

4 – (3 – {3 – [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 2 7 (3 H, t, J = 7. 1 H z), 2. 0 4 – 2. 1 4 (4 H, m), 2. 5 2 (2 H, t, J = 7. 3 H z), 2. 7 2 (2 H, t, J = 7. 5 H z), 3. 0 0 (3 H, s), 4. 0 0 (2 H, t, J = 6. 1 H z), 4. 1 5 (2 H, q, J = 7. 1 H z), 4. 2 3 (2 H, t, J = 6. 3 H z), 6. 7 3 – 6. 7 8 (3 H, m), 7. 2 0 (1 H, t, J = 7. 7 H z).

40

MS (ESI, m/z): 3 6 7 (M + Na)⁺.

【0 3 0 9】

(製造例 4 4 – 1 5)

[3 – (6 – {[(メチルスルホニル) オキシ] メチル} ピリジン – 2 – イル) フェノキシ] 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 3 2 (3 H, t, J = 7. 1 H z), 3. 1 2 (3 H

50

, s), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.72 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.98–7.90 (7H, m).

【0310】

(製造例44-16)

メタンスルホン酸3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43–2.51 (2H, m), 2.67 (3H, s), 4.76–4.87 (4H, m), 5.71 (1H, s), 7.08–7.36 (13H, m).

【0311】

10

(製造例44-17)

(3-{3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロポキシ}フェノキシ)酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.0–2.2 (2H, m), 3.18 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.16 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.35 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.75 (2H, s), 6.4–6.6 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=8.5 Hz). MS (ESI, m/z): 355 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0312】

(製造例44-18)

メタンスルホン酸3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル

20

MS (ESI, m/z): 421 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0313】

(製造例44-19)

(2S)-2-(3-{4-[(メチルスルホニル)オキシ]ブチル}フェノキシ)プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 353 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0314】

(製造例44-20)

4-(4-フルオロ-3-{3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル}フェノキシ)ブタン酸エチル

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.0–2.2 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.7–2.8 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.24 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.6–7.0 (3H, m). MS (ESI, m/z): 385 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0315】

(製造例44-21)

4-[3-(2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル)スルファニル]フェノキシ]ブタン酸エチル

40

MS (ESI, m/z): 385 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0316】

(製造例44-22)

{[3'-(クロロメチル)-3-ビフェニリル]オキシ}酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46–7.34 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.59 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

【0317】

(製造例45)

攪拌中の[3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]メタノール(14mg)のDCM(0.7mL)溶液に二酸化マンガン(140mg)を周囲温度で加えた。22時間後に反応混合物をセライト床で濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=10:1)で精製して3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロベンズアルデヒド(13mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.21 (2H, s), 7.20–7.30 (1H, m), 7.31–7.50 (6H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 9.90 (1H, s).

10

【0318】

(製造例46)

2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール(700mg)のDCM(10mL)溶液にデス・マーチン・ペリヨージナン(1.43g)を0℃で加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル(25mL)で希釈し、生成した懸濁液を飽和 NaHCO_3 水溶液(15mL)および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(15mL)に加えた。混合物を10分間攪拌した後、有機層を食塩水で洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=90:10~70:30)で精製して[3-(ベンジルオキシ)フェニル]アセトアルデヒドを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.65 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.85–6.81 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45–7.25 (6H, m), 9.73 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

【0319】

(製造例47)

[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル} スルファニル)フェノキシ]酢酸エチル(320mg)のDCM(7mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(307mg)を0℃で加えた。反応混合物を周囲温度で2日間攪拌した。生成した混合物をEtOAcで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1~1:2)で精製して[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル} スルホニル)フェノキシ]酢酸エチル(236mg)を無色の油状物質として得た。

30

MS (ESI, m/z): 568 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0320】

以下の化合物は製造例47と同様の方法で得られた。

【0321】

(製造例47-1)

2-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル} スルホニル)フェノキシ]プロパン酸エチル

40

MS (ESI, m/z): 582 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0322】

(製造例48)

2-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル} スルファニル)フェノキシ]プロパン酸エチル(175mg)のDCM(5mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(82mg)を0℃で20分間加えた。生成した混合物をEtOAcで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1~1:10)で精製して2-[3-({3-[

50

5-（ジフェニルメチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル] プロピル} スルフィニル）フェノキシ] プロパン酸エチル（170mg）を無色の油状物質として得た。

MS（ESI，m/z）：566（M+Na）⁺.

【0323】

（製造例49）

EtOAc（5mL）中の[3-（{3-[3-（ジフェニルメチル）-6-オキソピリダジン-1（6H）-イル] プロピル} スルファニル）フェノキシ] 酢酸エチル（90mg）および硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム（8.90mg）の混合物に水（3mL）および2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄（OXONE（登録商標））（323mg）を加えた。その後、混合物を周囲温度で15時間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水および食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc=1：1）で精製して[3-（{3-[3-（ジフェニルメチル）-6-オキソピリダジン-1（6H）-イル] プロピル} スルホニル）フェノキシ] 酢酸エチル（89.7mg）を得た。

MS（ESI，m/z）：547（M+H）⁺.

【0324】

以下の化合物は製造例49と同様の方法で得られた。

【0325】

（製造例49-1）

（2S）-2-[3-（{3-[3-（ジフェニルメチル）-6-オキソピリダジン-1（6H）-イル] プロピル} スルホニル）フェノキシ] プロパン酸メチル

MS（ESI，m/z）：547（M+H）⁺.

【0326】

（製造例50）

3-（3-ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（54.5g）のDCM（926mL）溶液に1.0M DIBALのDCM（926mL）溶液を0℃、N₂ガス雰囲気下で1滴ずつ1時間にわたって加えた。滴下漏斗を用いて30%ロッシェル塩水溶液（1.34L）を反応混合物に同じ温度で加えた。生成した混合物を周囲温度で7時間攪拌し、有機層を分離した。水層を2日間静置し、クロロホルム（1.5L）で4回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して3-（3-ヒドロキシプロピル）フェノール（40.2g）を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR（CDCl₃）δ：1.31-1.42（1H，brs），1.84-1.94（2H，m），2.67（2H，t，J=8.1Hz），3.68（2H，t，J=6.4Hz），5.02-5.06（1H，brs），6.63-6.70（2H，m），6.77（1H，d，J=7.5Hz），7.15（1H，t，J=7.5Hz）.

【0327】

以下の化合物は製造例50と同様の方法で得られた。

【0328】

（製造例50-1）

3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] フェノール

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ：4.12-4.08（2H，m），4.86（1H，t，J=5.5Hz），6.31-6.26（1H，m），6.45（1H，d，J=16.0Hz），6.64-6.61（1H，m），6.84-6.78（2H，m），7.11（1H，t，J=7.5Hz），9.37（1H，s）.

【0329】

（製造例50-2）

2-（3-ヒドロキシプロピル）フェノール

¹H-NMR（CDCl₃）δ：1.92-1.84（2H，m），2.78（2H，t，J=7.0Hz），3.64（2H，t，J=7.0Hz），6.89-6.82（2H

10

20

30

40

50

, m), 7.13–7.07 (2H, m).

【0330】

(製造例50-3)

(2E)-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブテン-1-オール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.12 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 5.89–5.65 (2H, m), 6.84–6.78 (3H, m), 7.24–7.19 (1H, m), 7.45–7.32 (5H, m).

【0331】

(製造例50-4)

4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.6–1.7 (2H, m), 2.4–2.6 (2H, m), 3.3–3.5 (2H, m), 4.48 (1H, brs), 6.5–7.0 (3H, m), 9.22 (1H, s). MS (ESI, m/z): 169 (M-H)⁻.

【0332】

(製造例51)

4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g) の DCM (12 mL) 溶液に 1 M DI BAL の DCM (4 mL) 溶液を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 8 時間攪拌した。生成した混合物をロッシェル塩水溶液でクエンチングし、有機層を水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 80:20~50:50) で精製して 4-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.49 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 529 (M+H)⁺.

【0333】

以下の化合物は製造例51と同様の方法で得られた。

【0334】

(製造例51-1)

4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (9H, s), 4.93 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.32–7.21 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 477 (M+H)⁺.

【0335】

(製造例51-2)

(2E)-3-[3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]-2-プロペン-1-オール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.27–4.34 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.23 (1H, ddd, $J=15.8, 5.8, 5.2\text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 6.88–7.95 (1H, m), 7.00–7.08 (2H, m), 7.10–7.48 (5H, m).

【0336】

(製造例52)

攪拌中の 3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-1-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸 *tert*-ブチル (50 mg) の溶液に水素化リチウムアルミニウム (6 mg) を 0 °C で加えた。1 時間後に、混合物に水を加え、生成した混合物を EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製して 3-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (45 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 1.92-2.04 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68-3.78 (2H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.6 Hz)

MS (ESI, m/z): 276 (M+H)⁺

【0337】

以下の化合物は製造例 52 と同様の方法で得られた。

【0338】

(製造例 52-1)

[3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル] メタノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.61 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.87 (1H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.28-7.48 (5H, m).

【0339】

(製造例 52-2)

4-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (1H, t, J=5.3 Hz), 1.67 (9H, s), 2.96 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.79 (2H, dt, J=6.5, 5.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.4, 7.3 Hz), 7.60 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0340】

(製造例 53)

4-[4-(メトキシカルボニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (512 mg) の DCM (10.2 mL) 溶液に 1M DIBAL の DCM 溶液 (4.2 mL) を 0 °C で 1 滴ずつ加え、混合物を同じ温度で 1.5 時間攪拌した。1M DIBAL の DCM 溶液 (0.60 mL) を混合物に 1 滴ずつ加えた。混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌した。生成した溶液に 1M ロッシェル塩水溶液 (25.0 mL) を 1 滴ずつ加え、懸濁液を周囲温度で一晩攪拌した。懸濁液をクロロホルム (50.0 mL) で希釈し、セライト床で濾過した。層を分離し、有機層を 0.5M ロッシェル塩水溶液で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 2:1) で精製し、4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 2.17 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.72 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.2 Hz).

MS (ESI, m/z): 315 (M+H)⁺.

【0341】

(製造例 54)

3-[3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)フェニル]プロパン酸 (10.7 g) および TEA (6.28 mL) の THF (100 mL) 溶液に、クロロギ酸イソブチル

10

20

30

40

50

(5.82 mL) を 0℃ で 1 滴ずつ加えた。反応混合物を同じ温度で 5 分間攪拌し、濾過した。さらに沈殿を THF (50 mL) ですすいだ。濾液およびすすぎ液を合わせ、生成した混合物を 0℃ に冷却した。生成した混合物に水素化ホウ素ナトリウム (2.45 g) を加えた後、水 (1.21 mL) を同じ温度で 1 滴ずつ加えた。反応混合物をクエンチングして EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 7:3) で精製して 3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]プロパン酸エチル (5.60 g) を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z): 259 (M+N)⁺.

【0342】

(製造例 55)

{3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロポキシ} (tert-ブチル)ジメチルシラン (2.90 g) の MeOH (30 mL) 溶液に 10%パラジウム担持炭素 (300 mg) を加え、混合物を周囲温度、水素雰囲気下 (3 気圧) で 3 時間攪拌した。混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧濃縮して 3-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)フェノール (1.78 g) を無色の油状物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.07 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.68-1.80 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 3.61 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.57-6.64 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=8.2 Hz).

【0343】

(製造例 56)

(2E)-3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]アクリル酸メチル (300 mg) の MeOH (4.0 mL) 溶液に 10%パラジウム担持炭素 (50 mg) を周囲温度で加え、混合物を周囲温度、水素雰囲気下 (3 気圧) で 4 時間攪拌した。混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧濃縮して 3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル (275 mg) を無色の油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-1.94 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.47-3.51 (1H, br s), 3.63-3.71 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.71-6.83 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=7.5 Hz).

【0344】

(製造例 57)

[4-(ベンジルオキシ)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]酢酸エチル (2.57 g) の EtOH (25.7 mL) および THF (12.9 mL) 混合液の溶液に 10%パラジウム担持炭素 (50%湿重量、0.78 g) を周囲温度で加え、生成した混合物を環境気圧の水素下で 2 時間水素化した。濾過により触媒を除去し、減圧濃縮して粗固形物を得た。粗固形物を溶媒 (EtOAc: n-ヘキサン) より再結晶化して (4-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)酢酸エチル (1.73 g) を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=0.9, 7.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J=0.8, 8.1 Hz), 6.94 (1H, t, J=7.9 Hz), 9.67 (1H, br s). MS (ESI, m/z): 235 (M+H)⁺.

【0345】

(製造例 58)

(2E)-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブテン-1-オール (650 mg) の EtOH (6 mL) 溶液に 10%パラジウム担持炭素 (70 mg) を周囲温度

10

20

30

40

50

で加えた。反応混合物を水素雰囲気下（3気圧）で5時間攪拌した。生成した混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc=90：10～70：30）で精製して3-（4-ヒドロキシブチル）フェノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.76-1.57（4H, m），2.59（2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$ ），3.67（2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$ ），5.60（1H, brs），6.67-6.64（2H, m），6.74（1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$ ），7.16-7.11（1H, m）。

【0346】

以下の化合物は製造例58と同様の方法で得られた。

10

【0347】

（製造例58-1）

1-（tert-ブトキシカルボニル）-1H-インドール-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.70（9H, s），7.32-7.44（2H, m），8.16-8.24（2H, m），8.39（1H, s）。

【0348】

（製造例58-2）

4-（3-メトキシ-3-オキソプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.67（9H, s），2.71（2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$ ），3.20（2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$ ），3.67（3H, s），6.63（1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$ ），7.05（1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$ ），7.24（1H, dd, $J=8.2, 7.3\text{ Hz}$ ），7.61（1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$ ），8.02（1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ）。

20

【0349】

（製造例58-3）

2-フルオロ-5-（3-ヒドロキシプロピル）フェノール

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ （10：1）， δ ）：1.76-1.88（2H, m），2.60（2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$ ），3.60（2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$ ），6.60（1H, ddd, $J=8.0, 4.5, 2.2\text{ Hz}$ ），6.77（1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ），6.93（1H, dd, $J=11.0, 8.0\text{ Hz}$ ）。

30

【0350】

（製造例58-4）

N-（3,3-ジフェニルプロピル）-N-[3-（2-ヒドロキシフェニル）プロピル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.70-1.75（1H, m），1.96-1.93（1H, m），2.21-2.19（1H, m），2.43-2.34（2H, m），2.70-2.67（1H, m），3.18-3.17（2H, m），3.45-3.42（1H, m），3.56-3.52（1H, m），3.64, 3.99（1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$ ），5.28, 6.27（1H, brs），7.38-6.64（19H, m）。

40

MS（ESI, m/z）：450（M+H）⁺。

【0351】

（製造例59）

（2E）-3-〔3-〔（1E）-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペン-1-イル〕フェニル〕アクリル酸（10.40g）の混合溶媒（THF：EtOAc=150mL：100mL）溶液に10%パラジウム担持活性炭（50%湿重量、1.6g）を周囲温度で加えた。反応混合物を周囲温度、水素雰囲気下で5時間攪拌し、セライトで濾過した。濾液を減圧濃縮して3-〔3-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）フェニル〕プロパン酸（10.57g）を無色の油状物質として得た。

50

MS (ESI, m/z) : 249 (M-H)⁻.

【0352】

以下の化合物は製造例59と同様の方法で得られた。

【0353】

(製造例59-1)

3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)プロパン酸エチル

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.7-7.1 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 249 (M+Na)⁺.

10

【0354】

(製造例60)

EtOH (20 mL) 中の5-(ジフェニルメチル)-1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]ピリジン-2(1H)-オン(1 g)にジオキソ白金(70 mg)を周囲温度で加え、混合物を周囲温度、水素雰囲気下で1日攪拌した。混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:3)で精製して5-(ジフェニルメチル)-1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]ピペリジン-2-オン(550 mg)を黄色油状物質として得た。

MS (ESI, m/z) : 422 (M+Na)⁺

20

【0355】

(製造例61)

1-{3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル}-5-(ジフェニルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(200 mg)およびTFA(3.0 mL)の混合物に1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(305 mg)を周囲温度で加えた。12時間攪拌した後、生成した混合物を減圧濃縮し、10% K₂CO₃水溶液を残渣に加えた。水溶液をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1~1:2)で精製して5-(ジフェニルメチル)-1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]ピリジン-2(1H)-オン(147 mg)を無色の油状物質として得た。

30

MS (ESI, m/z) : 418 (M+Na)⁺.

【0356】

(製造例62)

4-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-yl]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(300 mg)およびTEA(167 mg)のDCM(6 mL)溶液に塩化メタンスルホニル(138 mg)を0℃で加えた。反応混合物を周囲温度で7時間攪拌した。生成した混合物をEtOAcで希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して4-[(1E)-3-クロロ-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (9H, s), 4.32 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 7.0 Hz), 6.74 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.30 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=3.5 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.5 Hz).

【0357】

以下の化合物は製造例62と同様の方法で得られた。

【0358】

(製造例62-1)

50

4- (クロロメチル) - 1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 4.86 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.31-7.22 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

【0359】

(製造例62-2)

1- (2-クロロエチル) - 5- (ジフェニルメチル) - 2 (1H) - ピリジノン
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 5.26 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.08-7.40 (11H, m).

10

【0360】

(製造例62-3)

{3- [(1E) - 3-クロロ-1-プロペン-1-イル] フェノキシ} 酢酸エチル
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.3 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.32-4.23 (4H, m), 4.63 (2H, s), 6.30 (1H, dt, $J=15.0, 7.0\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.87-6.80 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.28-7.23 (1H, m).

【0361】

(製造例63)

20

4- [4- (ヒドロキシメチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] - 1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (330mg) および PPh_3 (330mg) の DCM (6.6mL) 溶液に四臭化炭素 (418mg) を周囲温度で少量ずつ加え、混合物を同じ温度で4時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ($n\text{-ヘキサン}:\text{EtOAc}=5:1$) で精製して4- [4- (プロモメチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] - 1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (396mg) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (9H, s), 4.50 (2H, s), 7.39 (1H, dd, $J=7.6, 8.3\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

30

$\text{MS} (\text{ESI}, m/z): 377 (\text{M}+\text{H})^+$.

【0362】

(製造例64)

(3- {3- [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル (155g) のアセトン (1.55L) 溶液にヨウ化ナトリウム (293.7g) を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で18時間攪拌した。混合物に周囲温度で EtOAc (1L) を加え、生成した混合物を水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して [3- (3-ヨードプロピル) フェノキシ] 酢酸エチル (142g) を赤色の油状物質として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.05-2.17 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$).

$\text{MS} (\text{ESI}, m/z): 349 (\text{M}+\text{H})^+$.

【0363】

以下の化合物は製造例64と同様の方法で得られた。

【0364】

(製造例64-1)

50

{ [2-(ヨードメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル] オキシ} 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.6–2.9 (3H, m), 3.05–3.25 (2H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.1 (1H, dd, $J=8.1, 7.5\text{ Hz}$).

【0365】

(製造例64-2)

3-[3-(3-ヨードプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (2H, quint, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.17 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.25 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.74–6.82 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J=7.5, 8.8\text{ Hz}$).

【0366】

(製造例64-3)

1-(ベンジルオキシ)-3-(3-ヨードプロピル)ベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07–2.16 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.77–6.85 (3H, m), 7.17–7.46 (6H, m).

20

【0367】

(製造例64-4)

[3-(3-ヨードプロポキシ)フェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.1–2.2 (2H, m), 3.37 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.4–6.6 (3H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$). MS (ESI, m/z): 387 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0368】

30

(製造例64-5)

[4-フルオロ-3-(3-ヨードプロピル)フェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.9–2.1 (2H, m), 2.6–2.7 (2H, m), 3.25 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.7–7.1 (3H, m). MS (ESI, m/z): 389 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0369】

(製造例64-6)

(2S)-2-[4-フルオロ-3-(3-ヨードプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.9–2.1 (2H, m), 2.6–2.7 (2H, m), 3.2–3.3 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.95 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.7–7.1 (3H, m). MS (ESI, m/z): 389 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0370】

(製造例64-7)

4-[4-フルオロ-3-(3-ヨードプロピル)フェノキシ]ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.9–2.1 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.6–2.7 (2H, m), 3.26 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.94 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$),

50

4. 06 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6. 7–7. 1 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 417 ($M + Na$)⁺.

【0371】

(製造例64-8)

(2S)–2–[3–(4–ヨードブチル)フェノキシ]プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 385 ($M + Na$)⁺.

【0372】

(製造例64-9)

(2R)–2–[3–(3–ヨードプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 371 ($M + Na$)⁺.

10

【0373】

(製造例64-10)

4–[3–(3–ヨードプロピル)フェノキシ]ブタン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 26 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2. 04–2. 15 (4H, m), 2. 52 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2. 69 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3. 17 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4. 00 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 4. 15 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6. 73–6. 79 (3H, m), 7. 17–7. 22 (1H, m). MS (ESI, m/z): 399 ($M + Na$)⁺.

【0374】

(製造例64-11)

(2S)–2–[3–(3–ヨードプロピル)フェノキシ]プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 62 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2. 04–2. 14 (2H, m), 2. 66–2. 73 (2H, m), 3. 11–3. 18 (2H, m), 3. 76 (3H, s), 4. 77 (1H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6. 67–6. 75 (2H, m), 6. 81–6. 83 (1H, m), 7. 20 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$). MS (ESI, m/z): 371 ($M + Na$)⁺.

【0375】

(製造例64-12)

[3–(4–ヨードブチル)フェノキシ]酢酸エチル

MS (ESI, m/z): 385 ($M + Na$)⁺.

30

【0376】

(製造例64-13)

4–{3–[(2–ヨードエチル)スルファニル]フェノキシ}ブタン酸エチル

MS (ESI, m/z): 417 ($M + Na$)⁺.

【0377】

(製造例65)

3–[3–(3–ヒドロキシプロピル)フェニル]プロパン酸エチル (5. 20 g) の DCM (100 mL) 溶液に TEA (4. 3 mL) を周囲温度で加えた。混合物に塩化メタンスルホン (2. 0. 4 mL) を 0℃ で 1 滴ずつ加えた。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をトルエンと共沸し、粗メタンスルホン酸エステルをアセトンに溶解した (120 mL)。メタンスルホン酸エステルのアセトン溶液にヨウ化ナトリウム (13. 2 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水で希釈して EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 9: 1) で精製して 3–[3–(3–ヨードプロピル)フェニル]プロパン酸エチル (5. 79 g) を無色の油状物質として得た。

40

MS (ESI, m/z): 369 ($M + Na$)⁺.

【0378】

50

以下の化合物は製造例 6 5 と同様の方法で得られた。

【0379】

(製造例 6 5 - 1)

(2S) - 2 - {3 - [(3 - ヨードプロピル) スルファニル] フェノキシ} プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z) : 403 (M+Na)⁺.

【0380】

(製造例 6 6)

攪拌中の 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの MeCN 溶液にイミダゾール (44 mg)、PPh₃ (129 mg) および ヨウ素 (124 mg) を周囲温度で加えた。3 時間後に水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n - ヘキサン : EtOAc = 15 : 1) で精製して 3 - (3 - ヨードプロピル) - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (63 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67 (9H, s), 1.93 - 2.27 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.24 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.2 - 7.35 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.53 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.7 Hz).

【0381】

以下の化合物は製造例 6 6 と同様の方法で得られた。

【0382】

(製造例 6 6 - 1)

4 - (3 - ヨードプロピル) - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67 (9H, s), 2.15 - 2.26 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.3, 7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.3 Hz).

【0383】

(製造例 6 6 - 2)

[2 - フルオロ - 5 - (3 - ヨードプロピル) フェノキシ] 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.07 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.69 (2H, s), 6.75 - 6.82 (2H, m), 6.96 - 7.05 (1H, m).

【0384】

(製造例 6 7)

攪拌中の 3 - (1H - インドール - 3 - イル) プロピオン酸メチル (320 mg) の MeCN (6.4 mL) 溶液にジカルボン酸ジ - tert - ブチル (0.412 g) および DMA P (0.02 g) を周囲温度で加えた。3 時間後に混合物に水を加え、生成した混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n - ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製して 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67 (9H, s), 2.73 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.04 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.70 (3H, s), 7.2 - 7.4 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0385】

10

20

30

40

50

(製造例 68)

4-ホルミルインドール (1.0 g) および DMA P (841 mg) の MeCN (20 mL) 溶液にジカルボン酸 *tert*-ブチル (1.5 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮した。残渣を EtOH に溶解した。溶液を水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して 4-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 7.40 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.24 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 246 (M+H)⁺.

10

【0386】

以下の化合物は製造例 68 と同様の方法で得られた。

【0387】

(製造例 68-1)

1H-インドール-1, 3-ジカルボン酸 3-ベンジル 1-*tert*-ブチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 5.40 (2H, s), 7.28-7.52 (7H, m), 8.12-8.20 (2H, m), 8.31 (1H, s).

【0388】

(製造例 69)

20

4-[(2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル}アミノ)カルボニル]-1-インドリンカルボン酸 *tert*-ブチル (142 mg) および TFA (4.0 mL) の混合物を周囲温度で 10 分間静置した。生成した混合物を減圧濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5.0 mL) を残渣に加えた。水溶液を EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して N-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル}-4-インドリンカルボキシアミド (96 mg) を黄色の非晶質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.32 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.57 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.68-3.76 (2H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.99-7.10 (5H, m), 7.17-7.33 (9H, m).

30

MS (ESI, m/z): 450 (M+H)⁺.

【0389】

以下の化合物は製造例 69 と同様の方法で得られた。

【0390】

(製造例 69-1)

N-{2-[ベンゾイル-(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}-4-インドリンカルボキシアミド

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.22-2.34 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.62-3.73 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.99-7.07 (4H, m), 7.10-7.42 (14H, m).

MS (ESI, m/z): 504 (M+H)⁺.

【0391】

(製造例 70)

{2-[ベンゾイル-(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}カルバミン酸

50

tert-ブチル (225 mg) の EtOAc (675 μ L) 懸濁液に 4 M HCl / EtOAc (1.23 mL) を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。生成した混合物を n-ヘキサン (5.0 mL) で希釈し、沈殿を濾取した後、n-ヘキサン (10 mL) で洗って塩酸 N-(2-アミノエチル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル) ベンズアミド (166 mg) を無色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.20–2.33 (2H, m), 2.98–3.14 (4H, m), 3.55–3.74 (3H, m), 7.03–7.45 (15H, m), 7.95–8.07 (2H, brs).

MS (ESI, m/z): 359 (M+H)⁺.

【0392】

以下の化合物は製造例 70 と同様の方法で得られた。

【0393】

(製造例 70-1)

塩酸 1-(2-アミノエチル)-5-(ジフェニルメチル)ピリジン-2(1H)-オン

MS (ESI, m/z): 305 (M+H)⁺.

【0394】

(製造例 71)

4-{(1E)-3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジン-1-プロペン-1-イル]}-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (247 mg) の MeOH (5 mL) 溶液に 1 M NaOH 水溶液 (1.5 mL) を周囲温度で加えた。反応混合物を周囲温度で 17 時間攪拌した。生成した混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン:EtOAc=80:20~50:50) で精製して 5-(ジフェニルメチル)-1-[(2E)-3-(1H-インドール-4-イル)-2-プロペン-1-イル]-2(1H)-ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.77 (2H, d, J=6.5 Hz), 5.24 (1H, s), 6.40 (1H, dt, J=15.5, 6.5 Hz), 6.57 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.64 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.94–6.93 (1H, m), 7.35–7.09 (15H, m), 8.34 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 417 (M+H)⁺.

【0395】

以下の化合物は製造例 71 と同様の方法で得られた。

【0396】

(製造例 71-1)

N-{2-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}-1H-インドールカルボキシアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.20–2.36 (2H, m), 3.16–3.32 (2H, m), 3.60–3.88 (5H, m), 6.96–7.40 (18H, m), 7.60–7.65 (1H, m), 8.16–8.24 (1H, m), 8.86–8.96 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

【0397】

(製造例 71-2)

5-(ジフェニルメチル)-1-(1H-インドール-4-イルメチル)-2(1H)-ピリジノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 5.11 (1H, s), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.77–6.76 (1H, m

10

20

30

40

50

), 6.88 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.99–6.96 (4H, m), 7.25–7.08 (8H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.38 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 391 ($M+H$)⁺.

【0398】

(製造例71-3)

5-(ジフェニルメチル)-1-[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2(1H)-ピリジノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.08–2.20 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.90 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.22 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.72–6.76 (1H, m), 6.84–6.88 (1H, m), 7.05–7.4 (14H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.14 (1H, br s).

10

MS (ESI, m/z): 419 ($M+H$)⁺.

【0399】

(製造例71-4)

5-(ジフェニルメチル)-1-[3-(1H-インドール-4-イル)プロピル]-2(1H)-ピリジノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.10–2.24 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.90 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 5.22 (1H, s), 6.47–6.51 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.04–7.36 (14H, m), 8.24–8.30 (1H, m).

20

MS (ESI, m/z): 419 ($M+H$)⁺.

【0400】

(製造例71-5)

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-N-[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74–1.92 (1H, m), 1.95–2.25 (2H, m), 2.35–2.6 (2H, m), 2.73–2.88 (1H, m), 3.05–3.3 (2H, m), 3.35–3.5 (1H, m), 3.5–3.75 (1.5H, m), 3.9–4.05 (0.5H, m), 6.60–6.70 (0.5H, m), 6.9–7.65 (19.5H, m), 7.83–8.08 (1H, m).

30

MS (ESI, m/z): 473 ($M+H$)⁺.

【0401】

(製造例71-6)

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-N-[(2E)-3-(1H-インドール-4-イル)-2-プロペン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31–2.29 (1H, m), 2.55–2.49 (2H, m), 3.25–3.22 (1H, m), 3.56–3.52 (1H, m), 4.04–4.00, 3.68–3.65 (1H, m), 4.40–4.38 (1H, m), 6.19–6.15 (0.5H, m), 6.42–6.38 (0.5H, m), 6.72–6.64 (2H, m), 7.02–6.84 (2H, m), 7.43–7.16 (16H, m), 8.30 (1H, br s).

40

MS (ESI, m/z): 471 ($M+H$)⁺.

【0402】

(製造例71-7)

5-(ジフェニルメチル)-1-{[2-(1H-インドール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル}-2(1H)-ピリジノン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 5.04 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.

50

4.1 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.15–7.35 (12H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.52 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.11 (1H, s), 11.46 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 458 ($M+H$)⁺.

【0403】

(製造例71-8)

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-N-{[2-(1H-インドール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル}ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.38–2.55 (2H, m), 3.31–3.41 (1H, m), 3.48–3.58 (1H, m), 3.94–4.05 (1H, m), 4.34–4.43 (1H, brs), 4.70–4.77 (1H, brs), 7.00–7.44 (16H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.62–7.69 (1H, m), 7.74–7.90 (2H, m), 8.38–8.47 (1H, m). 10

MS (ESI, m/z): 512 ($M+H$)⁺.

【0404】

(製造例71-9)

3-{[2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]メチル}フェノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80–1.80 (10H, m), 2.20 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.56–3.80 (2H, m), 6.60–6.80 (3H, m), 7.05–7.20 (1H, m). 20

【0405】

(製造例72)

(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル (2.5 g) の EtOAc (7.5 mL) 溶液に 4M HCl/EtOAc (10 mL) を周囲温度で加えた。周囲温度で5時間攪拌した後、混合物を減圧濃縮して塩酸[4-(3-アミノプロピル)フェノキシ]酢酸エチルを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.87–1.77 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.74 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.99 (2H, brs). 30

【0406】

(製造例73)

3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノール (1.27 g) の MeCN (12.7 mL) 溶液に K₂CO₃ (1.73 g) および臭化ベンジル (1.05 mL) を周囲温度で加え、混合物を 60 °C で 16 時間混合した。混合物に周囲温度で水 (15 mL) を加え、生成した混合物を EtOAc (20 mL、2 回) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 3:1) で精製して 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-プロパノール (1.77 g) を無色の油状物質として得た。 40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.64–1.75 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=6.0$ Hz), 4.46 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 5.07 (2H, s), 6.75–6.86 (3H, m), 7.18 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.29–7.48 (5H, m).

【0407】

(製造例法74)

3-(2-ヒドロキシエチル)フェノール (1.0 g) および K₂CO₃ (1.5 g) の アセトン (20 mL) 溶液に (ブロモメチル)ベンゼン (1.49 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で 17 時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮した。残渣を 50

EtOAcで希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc=90：10～70：30）で精製して2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノールを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.85 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.86 (2H, brs), 5.07 (2H, s), 6.89-6.83 (3H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 7.46-7.33 (5H, m).

MS (ESI, m/z)：229 (M+H)⁺.

【0408】

以下の化合物は製造例74と同様の方法で得られた。

10

【0409】

(製造例74-1)

3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-プロパノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ：1.63 (1H, t, J=6.0 Hz), 1.91-1.82 (2H, m), 2.78 (2H, dd, J=7.0, 7.0 Hz), 3.59 (2H, q, J=6.0 Hz), 5.09 (2H, s), 6.94-6.90 (2H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 7.46-7.33 (5H, m).

MS (ESI, m/z)：243 (M+H)⁺.

【0410】

(製造例74-2)

3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ安息香酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ：5.17 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=10.6, 8.4 Hz), 7.34-7.46 (10H, m), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 4.5, 2.2 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.0, 1.7 Hz).

【0411】

(製造例75)

2-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(295mg)の混合溶媒(EtOH：THF=4.4mL：2.2mL)溶液にヒドラジン水和物(329μL)を加え、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム(10mL)で希釈した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム：MeOH=99：1～96：4)で精製して1-(2-アミノエチル)-5-(ジフェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン(154mg)を無色の結晶として得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：2.72 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.76 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.35 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.05-7.40 (12H, m).

【0412】

(製造例76)

酢酸3-[(2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル)アミノ]カルボニル]フェニル(77.0mg)のMeOH(2.3mL)溶液にK₂CO₃(68.4mg)を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で15分攪拌した。生成した混合物を水(5.0mL)で希釈し、水溶液をEtOAc(10.0mL)で抽出した。有機層を1M HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および食塩水で連続して洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮してN-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル}-3-ヒドロキシベンズアミド(70mg)を灰色がかった白色の非晶質粉末として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ：3.68-3.77 (2H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.83

50

(1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 6.98–7.08 (5H, m), 7.18–7.34 (9H, m), 7.40 (1H, s), 7.72 (1H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 8.36–8.44 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 425 ($M+H$)⁺.

【0413】

(製造例77)

攪拌中の5-(ジフェニルメチル)-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-2(1H)-ピリジノン(46mg)のMeOH(1.38mL)溶液にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(9mg)を周囲温度で加えた。48時間後に水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ(クロロホルム:EtOAc=1:2)で精製して5-(ジフェニルメチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2(1H)-ピリジノン(20mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.72–3.80 (1H, m), 3.83–3.92 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 5.25 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 7.08–7.36 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 306 ($M+H$)⁺.

【0414】

以下の化合物は製造例77と同様の方法で得られた。

【0415】

(製造例77-1)

[4-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-1-イル]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.98 (1H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 2.13 (2H, quint, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.93 (2H, q, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.20 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.29 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 4.81 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 278 ($M+H$)⁺.

【0416】

(製造例77-2)

(2S)-2-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)スルファニル]フェノキシ}プロパン酸メチル

MS (ESI, m/z): 293 ($M+Na$)⁺.

【0417】

(製造例78)

{3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ]フェノキシ}酢酸エチル(3.54g, 未精製)のEtOH(34.5mL)溶液に1M HCl水溶液(20.4mL)を周囲温度で加えた。混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、減圧濃縮した。生成した残渣をEtOAc(50mL)に溶解し、食塩水(30mL)で洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗油状物質を得た。粗油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=2:1~1:1)で精製して[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]酢酸エチル(2.1g)を無色の油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.0–2.1 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.4–6.6 (3H, m), 7.18 (1H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$). MS (ESI, m/z): 277 ($M+Na$)⁺.

【0418】

以下の化合物は製造例78と同様の方法で得られた。

【0419】

(製造例78-1)

6-(ジフェニルメチル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピリダジン-3(2H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.64-3.68 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.78 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.53 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.87-7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 329 ($M+Na$) $^+$.

10

【0420】

(製造例78-2)

6-(ジフェニルメチル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリダジン-3(2H)-オン

MS (ESI, m/z): 343 ($M+Na$) $^+$.

【0421】

(製造例78-3)

5-(ジフェニルメチル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2(1H)-オン

MS (ESI, m/z): 342 ($M+Na$) $^+$.

20

【0422】

(製造例78-4)

5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.5-3.6 (2H, m), 3.85 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.83 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.40 (1H, brs), 6.3-6.4 (1H, m), 7.1-7.3 (10H, m). MS (ESI, m/z): 364 ($M+Na$) $^+$.

【0423】

(製造例79)

1H-インドール-4-オール (2.4 g) のDMF (50 mL) 溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン (2.7 g) および1H-イミダゾール (1.5 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を水および食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 80:20 ~ 60:40) で精製して4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1H-インドールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.24 (6H, s), 1.06 (9H, s), 6.54-6.52 (1H, m), 6.60-6.58 (1H, m), 7.04-7.02 (2H, m), 7.11-7.09 (1H, m), 8.11 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 248 ($M+H$) $^+$.

40

【0424】

(製造例80)

3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-プロパノール (1.73 g) のDMF (20 mL) 溶液にイミダゾール (1.07 g) およびtert-ブチルジメチルクロロシラン (1.83 g) を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で2時間攪拌した。混合物に周囲温度で水 (20 mL) を加え、混合物をEtOAc (20 mL) で2回抽出した。有機層を12% NaCl水溶液および食塩水で連続して洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して{3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロポキシ} (tert-ブチル)ジメチルシラン (2.96 g) を無色の油状物質として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.77–1.88 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.76–6.85 (3H, m), 7.18 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.30–7.45 (5H, m).

【0425】

(製造例81)

(2E)–3–[3–(3–{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)プロピル]フェノキシ]アクリル酸メチル(1.77g)のTHF(17.7mL)溶液に1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウムのTHF(5.05mL)溶液を N_2 ガス雰囲気下、周囲温度で加え、混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。1M HCl水溶液(15mL)を周囲温度で混合物に加えた。有機層を水および食塩水で連続して洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n -ヘキサン:EtOAc=2:1)で精製して(2E)–3–[3–(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]アクリル酸メチル(1.02g)を無色の油状物質として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.71 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 4.48 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=12.1\text{ Hz}$), 7.04 (3H, m), 7.33 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=12.1\text{ Hz}$).

【0426】

(製造例82)

(4–{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)–1H-インドール–1-イル)酢酸エチル(3.7g)のTHF(74mL)溶液にフッ化テトラ n -ブチルアンモニウム(3.5g)を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で7時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮し、EtOAcで希釈した。有機溶液を水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n -ヘキサン:EtOAc=80:20~60:40)で精製して(4-ヒドロキシ–1H-インドール–1-イル)酢酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.82 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0427】

以下の化合物は製造例82と同様の方法で得られた。

【0428】

(製造例82–1)

2–(ヒドロキシメチル)–4-インダノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60–2.85 (3H, m), 2.90–3.15 (2H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 4.90–5.10 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.0, 7.4\text{ Hz}$).

【0429】

(製造例83)

3–(2-フルオロ–5-メトキシフェニル)プロパン酸エチル(100mg)のDCM(0.5mL)溶液に三臭化ボラン(1M DCM溶液、1.33mL)を氷冷下で加えた。5℃で1時間攪拌後、反応混合物にEtOH(5mL)、その後水(30mL)を加え、EtOAc(40mL)で抽出した。有機層を水(20mL)および食塩水(20mL)で洗った。有機層を MgSO_4 で洗い、濾過し、減圧濃縮して3–(2-フルオロ

－5－ヒドロキシフェニル) プロパン酸エチル (93 mg) を無色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.04 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.5–7.0 (3H, m), 9.27 (1H, brs). $\text{MS (ESI, m/z): 235 (M+Na)^+$.

【0430】

以下の化合物は製造例83と同様の方法で得られた。

【0431】

(製造例83-1)

4-[(3-ヒドロキシフェニル)スルファニル]ブタン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.80 (2H, tt, $J=7.2, 7.3\text{ Hz}$), 2.42 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.05 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.56–6.59 (1H, m), 6.69–6.74 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$), 9.53 (1H, s).

$\text{MS (ESI, m/z): 263 (M+Na)^+$.

【0432】

(製造例84)

5-(2-ブロモフェニル)-2-メトキシピリジン (7.2 g) の1, 2-ジクロロエタン (75 mL) 溶液に塩化アルミニウム (9.09 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ入れ、混合溶媒 (THF: EtOAc = 3:1) で抽出し、有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。残渣にシリカゲル (150 g) を加え、濾液およびシリカゲルの混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 97:3) で精製して5-(2-ブロモフェニル)ピリジン-2(1H)-オン (4.72 g) を黄色の結晶として得た。

$\text{MS (ESI, m/z): 248, 250 (M-H)^-$.

【0433】

(製造例85)

2-メトキシ-5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピリジン (2.20 g) のDCM (50 mL) 溶液にヨード (トリメチル) シラン (5.0 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を周囲温度で4日間攪拌した。反応混合物に食塩水 (50 mL) を加えた。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc: クロロホルム = 3:7) で精製して5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピリジン-2-オール (1.35 g) を淡黄色結晶として得た。

$\text{MS (ESI, m/z): 260 (M-H)^-$.

【0434】

以下の化合物は製造例85と同様の方法で得られた。

【0435】

(製造例85-1)

5-(2-キノリン-8-イルフェニル)ピリジン-2-オール

$\text{MS (ESI, m/z): 321 (M+Na)^+$.

【0436】

(製造例86)

4-({[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-2-オキソエチル] アミノ } カルボニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.09 g) のTHF (21.0 mL) 溶液にバージェス試薬 (1.44 g) を周囲温度で加え、混合物を70℃で45分間攪拌した。生成した混合物をEtOAc (60 mL) で希釈し

10

20

30

40

50

、飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ n -ヘキサン： EtOAc ＝2：1）で精製して4-〔（4 S ）-4-（メトキシカルボニル）-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル〕-1 H -インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（1.35 g）を無色の非晶質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.63 (1H, dd, J ＝8.7, 10.5 Hz), 4.73 (1H, dd, J ＝7.9, 8.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J ＝7.9, 10.5 Hz), 7.30 (1H, d, J ＝3.7 Hz), 7.34 (1H, d, J ＝8.0 Hz), 7.67 (1H, d, J ＝3.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J ＝8.0, 8.3 Hz), 8.33 (1H, d, J ＝8.3 Hz).

MS (ESI , m/z): 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0437】

（製造例87）

4-〔（4 S ）-4-（メトキシカルボニル）-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル〕-1 H -インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（750 mg）の DCM （22.5 mL）溶液を0℃に冷却し、2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド〔1,2-*a*〕アゼピン（358 μL ）を混合物に加えた。次にプロモトリクロロメタン（235 μL ）を上記の混合物に5分間にわたって1滴ずつ加えた。混合物を同じ温度で3.5時間、周囲温度で16.5時間攪拌した。生成した混合物を EtOAc （100 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）で洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留固形物を EtOAc （2.0 mL）で粉碎して4-〔4-（メトキシカルボニル）-1,3-オキサゾール-2-イル〕-1 H -インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（520 mg）を無色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (9H, s), 3.98 (3H, s), 7.41 (1H, t, J ＝8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J ＝3.7 Hz), 7.73 (1H, d, J ＝3.7 Hz), 8.04 (1H, d, J ＝8.0 Hz), 8.35 (1H, d, J ＝8.0 Hz), 8.36 (1H, s).

MS (ESI , m/z): 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0438】

（製造例88）

1,1-ビス（4-フルオロフェニル）アセトン（2.4 g）およびグリオキシル酸エチル（47%トルエン溶液、2.1 g）の混合物を130℃で3日間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ n -ヘキサン： EtOAc ＝4：1）で精製して5,5-ビス（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-4-オキソペンタン酸エチル（800 mg）を褐色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14 (3H, t, J ＝7.1 Hz), 2.7-3.0 (2H, m), 4.05 (2H, q, J ＝7.1 Hz), 4.3-4.5 (1H, m), 5.46 (1H, br s), 5.62 (1H, d, J ＝6.0 Hz), 7.1-7.3 (8H, m).

MS (ESI , m/z): 371 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0439】

（製造例89）

DMF （3 mL）中の5-（ジフェニルメチル）ピリジン-2（1 H ）-オン（0.3 g）および N -クロロスクシンイミド（0.184 g）の混合物を周囲温度で23時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、生成した沈殿を濾取し、水で洗って3-クロロ-5-（ジフェニルメチル）ピリジン-2（1 H ）-オン（0.31 g）を白色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.42 (1H, s), 6.86 (1H, m), 7.

10

20

30

40

50

0.9-7.55 (1H, m), 12.01 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 296 (M+H)⁺.

【0440】

以下の化合物は製造例89と同様の方法で得られた。

【0441】

(製造例89-1)

3-クロロ-5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピリジン-2-オール
MS (ESI, m/z): 318 (M+Na)⁺.

【0442】

(製造例90)

N₂ガス雰囲気下において、攪拌中のTHF (9 mL) 中の水素化リチウムアンモニウム (0.703 g) 混合物にTHF (9 mL) 中の2-(3-メトキシベンジル)シクロヘキサンカルボン酸 (2.3 g) を0℃で1滴ずつ加えた。反応混合物を0℃で1時間、周囲温度で1時間、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、混合溶液 (1 M HCl 水溶液: THF = 10:90) を1滴ずつ加えた。生成した混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。混合物を薄層クロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製して [2-(3-メトキシベンジル)シクロヘキシル]メタノール (1.74 g) を淡黄色油状物質として得た。

MS (ESI, m/z): 235 (M+H)⁺.

【0443】

(製造例91)

[2-(3-メトキシベンジル)シクロヘキシル]メタノール (1.5 g) のピリジン (7.5 mL) 溶液に0℃で無水酢酸 (4.1 mL) を加えた。反応混合物を0℃で1時間、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を1 M HCl 水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を1 M HCl 水溶液および飽和NaHCO₃水溶液、および食塩水で洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して酢酸 [2-(3-メトキシベンジル)シクロヘキシル]メチル (1.57 g) を無色の油状物質として得た。

MS (ESI, m/z): 277 (M+H)⁺.

【0444】

(製造例92)

酢酸 [2-(3-メトキシベンジル)シクロヘキシル]メチル (66 mg)、DL-メチオニン (357 mg) およびメタンスルホン酸 (1.55 mL) の反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルおよび水を加えた。反応混合物を攪拌した。有機層を水、食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製して酢酸 [2-(3-ヒドロキシベンジル)シクロヘキシル]メチル (42 mg) を無色の油状物質として得た。MS (ESI, m/z): 263 (M+H)⁺.

【0445】

(実施例1)

3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル (155 mg) のMeOH (2.0 mL) 溶液に1 M NaOH 水溶液 (0.482 mL) を周囲温度で加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を1 M HCl 水溶液でpH=3に酸性化し、クロロホルム (4.0 mL) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 9:1) で精製して3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸 (27.8 mg) を白色の結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.02 (2H, quint, J = 7.3 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.8

10

20

30

40

50

3 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 5.25 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.72–6.80 (3H, m), 7.08–7.17 (5H, m), 7.20 (1H, dd, $J=2.6, 9.3$ Hz), 7.25–7.35 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 468 ($M+H$)⁺.

【0446】

(実施例2)

(4-{(1E)-3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]-1-プロペン-1-イル}-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル(70 mg)のMeOH(1.5 mL)溶液に1M NaOH水溶液(0.2 mL)を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で5時間攪拌した。1M HCl水溶液(0.2 mL)で反応をクエンチングした。混合物をEtOAcで抽出し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:MeOH=100:0~97:3)で精製して(4-{(1E)-3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]-1-プロペン-1-イル}-1H-インドール-1-イル)酢酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.70 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.41 (1H, s), 6.47–6.38 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.33–7.09 (14H, m), 7.43–7.39 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 475 ($M+H$)⁺.

【0447】

以下の化合物は実施例2と同様の方法で得られた。

【0448】

(実施例3)

(4-{(1E)-3-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]-1-プロペン-1-イル}-1H-インドール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.42–2.31 (2H, m), 2.89–2.83 (0.5H, m), 3.11–3.07 (1H, m), 3.74–3.72 (0.5H, m), 4.02–3.99 (2H, m), 4.30–4.28 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.34–6.22 (1H, m), 6.72–6.57 (2H, m), 7.42–7.06 (19H, m).

MS (ESI, m/z): 529 ($M+H$)⁺.

【0449】

(実施例4)

(4-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-1H-インドール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.90–2.04 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.91 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.99 (2H, s), 5.39 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=8.0, 7.3$ Hz), 7.11–7.38 (14H, m).

MS (ESI, m/z): 477 ($M+H$)⁺.

【0450】

(実施例5)

(3-{3-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}-1H-インドール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70–2.00 (2H, m), 2.05–2.25 (1H, m), 2.30–2.55 (2H, m), 2.60–2.80 (1H, m), 3.00–3.25 (2H, m), 3.35–3.65 (2.5H, m), 3.90–4.0

5 (0.5 H, m), 4.53 (2 H, br s), 6.30–6.80 (2.5 H, m), 6.85–7.55 (17.5 H, m).

MS (ESI, m/z): 531 (M+H)⁺.

【0451】

(実施例6)

{3-[({2-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}アミノ)カルボニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20–2.52 (2 H, m), 3.04–3.76 (7 H, m), 5.06 (2 H, s), 7.00–7.48 (17 H, m), 7.80–8.24 (3 H, m).

10

MS (ESI, m/z): 560 (M+H)⁺.

【0452】

(実施例7)

(4-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロポキシ}-1H-インドール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.08–2.20 (2 H, m), 3.96–4.40 (4 H, m), 4.98 (2 H, s), 5.20 (1 H, s), 6.36–6.43 (2 H, m), 6.44–6.52 (1 H, m), 6.95–7.08 (6 H, m), 7.10–7.28 (9 H, m).

MS (ESI, m/z): 493 (M+H)⁺.

20

【0453】

(実施例8)

(4-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エトキシ}-1H-インドール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.25 (4 H, m), 4.93 (2 H, br s), 5.38 (1 H, s), 6.08 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.37 (1 H, d, J=9.1 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=5.6, 2.6 Hz), 6.90–7.00 (2 H, m), 7.08–7.35 (12 H, m), 7.38–7.42 (1 H, m).

MS (ESI, m/z): 479 (M+H)⁺.

30

【0454】

(実施例9)

(4-{[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.02 (2 H, s), 5.29 (2 H, s), 5.33 (2 H, s), 6.45–6.41 (2 H, m), 6.75 (1 H, d, J=7.0 Hz), 7.08–7.02 (5 H, m), 7.34–7.18 (10 H, m).

MS (ESI, m/z): 449 (M+H)⁺.

【0455】

(実施例10)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル(113 g)のMeOH(1.0 l)溶液に1M NaOH水溶液(352 mL)を0℃で加え、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、1M HCl水溶液(360 mL)を0℃で混合物に加えた。混合物をクロロホルム(3 L)で抽出した。有機層を水および食塩水で連続して洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をEtOHより結晶化した。結晶(100 g)を混合溶媒(EtOH:水1:2)に周囲温度で3時間懸濁し、濾取し、水(100 mL)で2回洗った。結晶(92 g)をiPrOH(1.25 L)より再結晶化して(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸(69.7 g)を無色の結晶として得た。

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (2H, quint, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.64 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.75–6.81 (3H, m), 7.08–7.35 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 454 ($M+H$) $^+$.

【0456】

以下の化合物は実施例10と同様の方法で得られた。

【0457】

(実施例11)

{4-[({2-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}アミノ)カルボニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21–2.33 (2H, m), 3.06–3.17 (2H, m), 3.28–3.45 (2H, m), 3.52–3.59 (1H, m), 3.62–3.74 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.02–7.45 (18H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.35–8.45 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 560 ($M+H$) $^+$.

【0458】

(実施例12)

(3-{4-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]ブチル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62–1.60 (4H, m), 2.61–2.60 (2H, m), 3.83–3.82 (2H, m), 4.64 (2H, s), 5.25 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.80–6.73 (4H, m), 7.09–7.07 (4H, m), 7.33–7.14 (8H, m).

MS (ESI, m/z): 468 ($M+H$) $^+$.

【0459】

(実施例13)

(3-{3-[(2E)-(2-ブテノイル)(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78–1.70 (5H, m), 2.27–2.18 (2H, m), 2.45–2.42 (2H, m), 3.26–3.17 (4H, m), 3.93–3.91 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.18, 5.92 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 6.74–6.56 (4H, m), 7.21–7.14 (3H, m), 7.35–7.29 (8H, m).

MS (ESI, m/z): 427 ($M+H$) $^+$.

【0460】

(実施例14)

{3-[(4-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.46–3.58 (2H, m), 3.87–3.99 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.92–7.02 (5H, m), 7.05–7.22 (6H, m), 7.30–7.45 (4H, m), 8.55–8.65 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 483 ($M+H$) $^+$.

【0461】

(実施例15)

(3-{(1E)-3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリ

10

20

30

40

50

ジニル] - 1 - プロペン - 1 - イル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.61-4.60 (4H, m), 5.27 (1H, s), 6.30-6.20 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.92-6.69 (6H, m), 7.11-7.08 (5H, m), 7.32-7.17 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 452 ($M+H$) $^+$.

【0462】

(実施例16)

(3 - {3 - [(シクロペンチルカルボニル) (3, 3 - ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.71-1.23 (11H, m), 2.27-2.15 (2H, m), 2.46-2.40 (2H, m), 3.25-3.09 (4H, m), 3.94-3.87 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.77-6.69 (3H, m), 7.20-7.13 (3H, m), 7.36-7.27 (8H, m).

MS (ESI, m/z): 500 ($M+H$) $^+$.

【0463】

(実施例17)

(3 - {3 - [(3, 3 - ジフェニルプロピル) (イソニコチノイル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70-1.65 (1H, m), 1.85-1.81 (1H, m), 2.36-2.21 (3H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 3.05-2.96 (2H, m), 3.50-3.45 (2H, m), 3.74, 4.02 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.64, 4.61 (2H, s), 6.82-6.55 (4H, m), 7.37-7.11 (12H, m), 8.57-8.52 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 509 ($M+H$) $^+$.

【0464】

(実施例18)

{4 - [(2 - [5 - (ジフェニルメチル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピリジニル] エチル} アミノ) カルボニル] - 1H - インドール - 1 - イル} 酢酸

30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.54-3.64 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.22 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 6.93-7.05 (5H, m), 7.07-7.21 (8H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.38 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 506 ($M+H$) $^+$.

【0465】

(実施例19)

{3 - [(3 - [5 - (ジフェニルメチル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピリジニル] アセチル} アミノ) メチル] フェノキシ} 酢酸

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.26 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.36 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.82-6.88 (2H, m), 7.12-7.37 (13H, m), 8.67 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 483 ($M+H$) $^+$.

【0466】

(実施例20)

(3 - {3 - [5 - (ジフェニルメチル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピリジニル] プロピル} - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.88-2.04 (2H, m), 2.62 (2H,

50

t, $J=7.5$ Hz), 3.91 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.92 (2H, s), 5.37 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.9–7.5 (17H, m).

MS (ESI, m/z): 477 ($M+H$)⁺.

【0467】

(実施例21)

(2- {3- [ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.82–1.70 (2H, m), 2.33–2.20 (3H, m), 2.62–2.60 (1H, m), 3.14–3.06 (3H, m), 3.49–3.47 (1H, m), 4.02, 3.72 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 4.64, 4.59 (2H, s), 6.90–6.79 (3H, m), 7.37–7.10 (16H, m).

10

MS (ESI, m/z): 508 ($M+H$)⁺.

【0468】

(実施例22)

[(2- { [ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) オキシ] 酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.1–3.1 (7H, m), 3.15–3.35 (2H, m), 3.4–3.75 (2.5H, m), 4.0–4.1 (0.5H, m), 4.55–4.7 (2H, m), 6.45–7.7 (18H, m).

20

MS (ESI, m/z): 520 ($M+H$)⁺.

【0469】

以下の化合物は実施例206と同様の方法で得られた。

【0470】

(実施例23)

(5- {3- [ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} -2-フルオロフェノキシ) 酢酸ナトリウム

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.84 (2H, m), 2.08–2.52 (4H, m), 2.95–3.80 (4.5H, m), 3.96–4.20 (2.5H, m), 6.30–7.48 (18H, m).

30

MS (ESI, m/z): 526 ($M+H$)⁺.

【0471】

以下の化合物は実施例10と同様の方法で得られた。

【0472】

(実施例24)

(3- {3- [アセチル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80–1.72 (2H, m), 1.90, 1.84 (3H, s), 2.30–2.23 (2H, m), 2.55–2.46 (2H, m), 3.16–3.07 (2H, m), 3.30–3.20 (2H, m), 3.89–3.80 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.74–6.69 (3H, m), 7.31–7.12 (11H, m).

40

MS (ESI, m/z): 446 ($M+H$)⁺.

【0473】

(実施例25)

[4- (4- { [N-ベンゾイル-N- (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] メチル} -1, 3-オキサゾール-2-イル) -1H-インドール-1-イル] 酢酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.36–2.47 (2H, m), 3.21–3.45 (2H, m), 3.97–4.05 (1H, m), 4.35–4.44 (1H, m),

50

4. 67-4. 74 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 7. 05-7. 67 (18H, m), 7. 73 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 93-7. 99 (1H, m), 8. 10-8. 16 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 570 (M+H)⁺.

【0474】

(実施例26)

[4-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル} アミノ)-1H-インドール-1-イル] 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 90-4. 08 (4H, m), 4. 73 (2H, s), 5. 2 (1H, s), 5. 80-5. 92 (1H, m), 6. 05 (1H, d, J=6. 6Hz), 6. 37 (1H, d, J=9. 4Hz), 6. 45-6. 53 (1H, m), 6. 57 (1H, d, J=7. 8Hz), 6. 76-6. 88 (1H, m), 6. 92-7. 30 (12H, m), 8. 3 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 478 (M+H)⁺.

【0475】

(実施例27)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-1(6H)-ピリダジニル]プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 95-1. 91 (2H, m), 2. 48-2. 46 (2H, m), 4. 01 (2H, t, J=7. 5Hz), 4. 62 (2H, s), 5. 67 (1H, s), 6. 72-6. 69 (3H, m), 6. 90 (1H, d, J=10. 0Hz), 7. 36-7. 12 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 455 (M+H)⁺.

【0476】

(実施例28)

(3-{3-[(3, 3-ジフェニルプロピル)(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 68-1. 67 (1H, m), 1. 84-1. 82 (1H, m), 2. 35-2. 21 (3H, m), 2. 58-2. 56 (1H, m), 3. 10-3. 01 (3H, m), 3. 51-3. 46 (1H, m), 4. 03, 3. 74 (1H, t, J=7. 5Hz), 4. 64, 4. 61 (2H, s), 6. 83-6. 55 (5H, m), 7. 35-7. 12 (10H, m), 7. 68 (1H, d, J=7. 5Hz), 8. 49 (1H, s), 8. 57 (1H, d, J=4. 5Hz).

MS (ESI, m/z): 509 (M+H)⁺.

【0477】

(実施例29)

(3-{3-[(3, 3-ジフェニルプロピル)(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 83-1. 72 (2H, m), 2. 36-2. 24 (3H, m), 2. 59-2. 54 (1H, m), 3. 20-3. 07 (3H, m), 3. 49-3. 44 (1H, m), 4. 02, 3. 74 (1H, t, J=7. 5Hz), 4. 64, 4. 60 (2H, s), 6. 57 (1H, d, J=9. 5Hz), 6. 82-6. 65 (2H, m), 7. 18-7. 09 (8H, m), 7. 46-7. 27 (5H, m), 7. 86-7. 81 (1H, m), 8. 49-8. 44 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 509 (M+H)⁺.

【0478】

(実施例30)

(2-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 11-2. 01 (2H, m), 2. 68 (2H, t,

10

20

30

40

50

$J = 7.0 \text{ Hz}$), $3.91 (2\text{H}, t, J = 7.0 \text{ Hz})$, $4.59 (2\text{H}, s)$, $5.24 (1\text{H}, s)$, $6.56 (1\text{H}, d, J = 9.5 \text{ Hz})$, $6.73 (1\text{H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $6.88 - 6.84 (2\text{H}, m)$, $7.18 - 7.01 (8\text{H}, m)$, $7.34 - 7.22 (5\text{H}, m)$. MS (ESI, m/z) $454 (M+H)^+$.

【0479】

(実施例31)

[$(3' - \{ [5 - (\text{ジフェニルメチル}) - 2 - \text{オキソ} - 1 (2\text{H}) - \text{ピリジニル}] \text{メチル} \} - 3 - \text{ビフェニリル}) \text{オキシ}]$ 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : $4.76 (2\text{H}, s)$, $5.13 (2\text{H}, s)$, $5.39 (1\text{H}, s)$, $6.43 (1\text{H}, d, J = 9.5 \text{ Hz})$, $6.94 (1\text{H}, dd, J = 8.0, 2.0 \text{ Hz})$, $7.14 - 7.12 (5\text{H}, m)$, $7.33 - 7.21 (9\text{H}, m)$, $7.42 - 7.39 (2\text{H}, m)$, $7.46 (1\text{H}, s)$, $7.51 (1\text{H}, d, J = 2.0 \text{ Hz})$, $7.56 (1\text{H}, d, J = 7.5 \text{ Hz})$.

MS (ESI, m/z): $502 (M+H)^+$.

【0480】

(実施例32)

$(3 - \{ 3 - [\text{ベンゾイル} (3, 3 - \text{ジフェニルプロピル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} \text{フェノキシ})$ 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : $1.95 - 1.67 (2\text{H}, m)$, $2.69 - 2.18 (4\text{H}, m)$, $3.18 - 3.12 (2\text{H}, m)$, $3.52 - 3.40 (2\text{H}, m)$, $3.91 - 3.88$, $3.66 - 3.61 (4\text{H}, m)$, 4.60 , $4.58 (2\text{H}, s)$, $6.83 - 6.55 (4\text{H}, m)$, $7.01 - 6.96 (2\text{H}, m)$, $7.36 - 7.10 (13\text{H}, m)$.

MS (ESI, m/z): $508 (M+H)^+$.

【0481】

(実施例33)

[$3 - (3 - \{ (3, 3 - \text{ジフェニルプロピル}) [(2E) - 3 - (4 - \text{ピリジニル}) - 2 - \text{プロペノイル}] \text{アミノ} \} \text{プロピル}) \text{フェノキシ}]$ 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : $1.80 - 1.72 (2\text{H}, m)$, $2.38 - 2.24 (2\text{H}, m)$, $2.56 - 2.51 (2\text{H}, m)$, $3.48 - 3.27 (4\text{H}, m)$, $3.99 - 3.95 (1\text{H}, m)$, $4.64 (2\text{H}, s)$, $6.78 - 6.70 (3\text{H}, m)$, $7.19 - 7.16 (3\text{H}, m)$, $7.44 - 7.24 (9\text{H}, m)$, $7.58 (1\text{H}, brs)$, $7.71 (1\text{H}, brs)$, $8.70 (1\text{H}, brs)$.

MS (ESI, m/z): $534 (M+H)^+$.

【0482】

(実施例34)

$(2E) - 3 - (2 - \{ 3 - [\text{ベンゾイル} (3, 3 - \text{ジフェニルプロピル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} \text{フェノキシ})$ アクリル酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : $1.79 - 1.63 (2\text{H}, m)$, $2.32 - 2.20 (4\text{H}, m)$, $2.58 - 2.56 (1\text{H}, m)$, $3.11 - 3.04 (2\text{H}, m)$, $3.49 - 3.46 (1\text{H}, m)$, 4.01 , $3.71 (1\text{H}, t, J = 7.5 \text{ Hz})$, $5.32 - 5.23 (1\text{H}, m)$, $7.37 - 7.11 (19\text{H}, m)$, 7.73 , $7.63 (1\text{H}, d, J = 12.0 \text{ Hz})$.

MS (ESI, m/z): $520 (M+H)^+$.

【0483】

(実施例35)

$(3 - \{ 3 - [(3, 3 - \text{ジフェニルプロピル}) (\text{フェノキシカルボニル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} \text{フェノキシ})$ 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : $1.84 - 1.77 (2\text{H}, m)$, $2.41 - 2.31 (2\text{H}, m)$, $2.57 - 2.50 (2\text{H}, m)$, $3.27 - 3.18 (4\text{H}, m)$,

3. 98-3. 96 (1H, m), 4. 62 (2H, s), 6. 79-6. 70 (3H, m), 7. 07 (2H, d, J=8. 0 Hz), 7. 40-7. 15 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 524 (M+H)⁺.

【0484】

(実施例36)

[4-(4-{[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]メチル}-オキサゾール-2-イル)-1H-インドール-1-イル] 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5. 05 (2H, s), 5. 12 (2H, s), 5. 42 (1H, s), 6. 41 (1H, d, J=9. 4 Hz), 7. 03 (1H, d, J=3. 1 Hz), 7. 15-7. 35 (12H, m), 7. 48 (1H, d, J=2. 1 Hz), 7. 54 (1H, d, J=3. 1 Hz), 7. 60 (1H, d, J=8. 2 Hz), 7. 68 (1H, d, J=7. 4 Hz), 8. 12 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 516 (M+H)⁺.

【0485】

(実施例37)

(4-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エトキシ}-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 40 (3H, s), 4. 22 (2H, t, J=5. 0 Hz), 4. 49 (2H, t, J=5. 0 Hz), 5. 02 (2H, s), 5. 34 (1H, s), 6. 38 (1H, d, J=9. 3 Hz), 6. 55 (1H, d, J=7. 0 Hz), 6. 9-7. 4 (14H, m), 13. 3 (1H, brs). MS (ESI, m/z): 492 (M-H)⁻.

【0486】

(実施例38)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロポキシ}フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 0-2. 2 (2H, m), 3. 92 (2H, t, J=6. 0 Hz), 4. 16 (2H, t, J=6. 7 Hz), 4. 62 (2H, s), 5. 51 (1H, s), 6. 3-6. 5 (3H, m), 6. 90 (1H, d, J=9. 8 Hz), 7. 1-7. 4 (12H, m), 12. 97 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 469 (M-H)⁻.

【0487】

(実施例39)

4-(3-{2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エトキシ}フェノキシ)ブタン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 8-2. 0 (2H, m), 2. 37 (2H, t, J=7. 3 Hz), 3. 93 (2H, t, J=6. 4 Hz), 4. 2-4. 4 (4H, m), 5. 53 (1H, s), 6. 4-6. 6 (3H, m), 6. 92 (1H, d, J=9. 4 Hz), 7. 1-7. 4 (12H, m), 12. 18 (1H, brs). MS (ESI, m/z): 483 (M-H)⁻.

【0488】

(実施例40)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロポキシ}フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 0-2. 1 (2H, m), 3. 88 (2H, t, J=5. 9 Hz), 3. 95 (2H, t, J=6. 7 Hz), 4. 63 (2H, s), 5. 28 (1H, s), 6. 3-6. 6 (4H, m), 7. 0-7. 3 (13H, m), 12. 98 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 468 (M-H)⁻.

【0489】

10

20

30

40

50

(実施例 4 1)

(2R)-2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.90-2.08 (2H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.78 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.27 (1H, s), 6.63-6.68 (2H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 7.16-7.36 (12H, m).
 MS (ESI, m/z) : 490 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0490】

(実施例 4 2)

2-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.75-1.87 (1H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 4.24-4.33 (1H, m), 4.71 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.26 (1H, s), 6.66-6.91 (4H, m), 7.05-7.35 (13H, m).
 MS (ESI, m/z) : 522 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0491】

(実施例 4 3)

(3-{3-[(4-カルバモイルベンゾイル)(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60-1.70 (1H, m), 1.83-1.84 (1H, m), 2.27-2.36 (3H, m), 2.57-2.29 (1H, m), 3.01-3.09 (3H, m), 3.45-3.48 (1H, m), 3.74, 4.02 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.59, 4.63 (2H, s), 6.55-6.82 (3H, m), 7.06-7.45 (14H, m), 7.84-8.04 (3H, m), 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 573 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0492】

(実施例 4 4)

(3-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル)(4-フルオロベンゾイル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.65-1.90 (2H, m), 2.15-2.40 (3H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.70-4.05 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.55-6.85 (3H, m), 7.13-7.34 (15H, m), 12.95 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 548 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0493】

(実施例 4 5)

(3-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル)(3-チエニルカルボニル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-2.61 (5H, m), 3.26-4.00 (6H, m), 4.60 (2H, s), 6.66-6.74 (3H, m), 6.99-7.52 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 536 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0494】

(実施例 4 6)

4-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イ

10

20

30

40

50

ル] プロピル} - 4-フルオロフェノキシ) ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.8–2.0 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.7–7.4 (15H, m), 12.19 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 498 (M-H) $^-$.

【0495】

(実施例47)

[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} スルホニル) フェノキシ] 酢酸

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00–2.11 (2H, m), 3.06–3.12 (2H, m), 3.87–3.94 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.29 (1H, s), 6.70–6.84 (2H, m), 7.06–7.12 (4H, m), 7.24–7.54 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 540 (M+Na) $^+$.

【0496】

(実施例48)

4-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.52–2.59 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.04 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 5.26 (1H, s), 6.65–6.85 (5H, m), 6.98–7.34 (12H, m).

20

MS (ESI, m/z): 504 (M+Na) $^+$.

【0497】

(実施例49)

2-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} スルフィニル) フェノキシ] プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (1.5H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.68 (1.5H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.80–2.08 (2H, m), 2.56–2.98 (2H, m), 3.68–4.08 (2H, m), 4.77 (0.5H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.87 (0.5H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 5.26 (0.5H, s), 5.27 (0.5H, s), 6.62–6.82 (4H, m), 7.07–7.46 (13H, m). MS (ESI, m/z): 538 (M+Na) $^+$.

30

【0498】

(実施例50)

2-[3-({3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} スルホニル) フェノキシ] プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.88–2.11 (2H, m), 2.96–3.17 (2H, m), 3.78–3.92 (2H, m), 4.83 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.28 (1H, s), 6.62–6.80 (2H, m), 7.06–7.12 (4H, m), 7.21–7.53 (11H, m).

40

MS (ESI, m/z): 554 (M+Na) $^+$.

【0499】

(実施例51)

[3-(6-{ [5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] メチル} ピリジン-2-イル) フェノキシ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.63 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.60 (1H, s), 6.41 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.95–7.90 (19H, m).

50

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺.

【0500】

(実施例52)

[3-(3-{(3,3-ジフェニルプロピル) [(5-メチルイソキサゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}プロピル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77-1.96 (2H, m), 2.29-2.54 (6H, m), 2.60 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.32-3.55 (4H, m), 3.82 (0.5H, t, J=7.6 Hz), 3.95 (0.5H, t, J=7.6 Hz), 4.64 (2H, s), 6.14 (0.5H, s), 6.23 (0.5H, s), 6.65-6.86 (3H, m), 7.11-7.33 (11H, m).

10

MS (ESI, m/z) : 511 (M-H)⁻.

【0501】

(実施例53)

[3-(6-{[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]メチル}ピリジン-2-イル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.65 (2H, s), 5.39 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.90-7.95 (19H, m), 13.10 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 504 (M+H)⁺.

【0502】

(実施例54)

[(3'-{[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]メチル}ビフェニル-3-イル)オキシ]酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.73 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.90-7.70 (20H, m), 13.1 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺.

【0503】

(実施例55)

3-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェニル)プロパン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.02-2.18 (2H, m), 2.56-2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.12 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.47 (1H, s), 6.85-7.41 (16H, m).

30

MS (ESI, m/z) : 451 (M-H)⁻.

【0504】

(実施例56)

3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェニル)プロパン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96-2.06 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.25 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.00-7.40 (14H, m).

40

MS (ESI, m/z) : 450 (M-H)⁻.

【0505】

(実施例57)

(3-{3-[(3,3-ジフェニルプロピル) {3-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.70 (1H, m), 1.92-1.95 (1H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.61-2.65 (1H, m), 2.87 (3H, s)

50

, 3.03–3.11 (2H, m), 3.40–3.44 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.62–4.01 (1H, m), 4.55, 4.58 (2H, s), 6.49–6.80 (3H, m), 6.97–7.06 (4H, m), 7.11–7.96 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 601 (M+H)⁺.

【0506】

(実施例58)

(3-{4-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]ブチル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.42–1.52 (2H, m), 1.60–1.70 (2H, m), 2.44–2.50 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.28 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.60–6.70 (2H, m), 6.86–6.90 (1H, m), 7.00–7.40 (13H, m). 10

MS (ESI, m/z): 491 (M+Na)⁺.

【0507】

(実施例59)

(2S)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.01–2.14 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.07–4.21 (2H, m), 4.77 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.46 (1H, s), 6.72–6.76 (3H, m), 6.91–6.93 (1H, m), 7.09–7.20 (6H, m), 7.24–7.34 (6H, m). 20

MS (ESI, m/z): 491 (M+Na)⁺.

【0508】

(実施例60)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8–2.0 (2H, m), 4.0–4.1 (2H, m), 4.63 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.7–7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs). 30

MS (ESI, m/z): 471 (M-H)⁻.

【0509】

(実施例61)

4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)ブタン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8–2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7–7.4 (15H, m), 12.17 (1H, brs). 40

MS (ESI, m/z): 499 (M-H)⁻.

【0510】

(実施例62)

(2S)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)プロパン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.47 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.8–2.0 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.77 (1H, q, J=6.7 Hz), 5.56 (1H, s), 6.6–7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 485 (M-H)⁻. 50

【0511】

(実施例63)

(2S)-2-(3-{4-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]ブチル}フェノキシ)プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.48-1.70 (4H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 4.75 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.25 (1H, s), 6.57-6.82 (5H, m), 7.04-7.34 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 504 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0512】

10

(実施例64)

[3-(3-{(3,3-ジフェニルプロピル)[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ}プロピル)フェノキシ]酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.71 (1H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.42-2.46 (1H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 3.63, 3.99 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.59, 4.62 (2H, s), 6.52-6.86 (3H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.09-7.29 (9H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.83-7.92 (2H, m).

20

MS (ESI, m/z): 584 ($M-\text{H}$) $^-$.

【0513】

(実施例65)

(2S)-2-(3-{4-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]ブチル}フェノキシ)プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.42-1.52 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.54 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.49 (1H, s), 6.60-6.66 (3H, m), 6.88 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.04-7.35 (12H, m).

30

MS (ESI, m/z): 505 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0514】

(実施例66)

3-[{3-[3-(カルボキシメトキシ)フェニル]プロピル}(3,3-ジフェニルプロピル)カルバモイル]安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.75 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.17-2.19 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 2.44-2.46 (1H, m), 2.63-2.65 (1H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 3.62, 4.01 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.55, 4.63 (2H, s), 6.49-7.30 (14H, m), 7.35-7.52 (2H, m), 7.91-8.05 (4H, m).

40

MS (ESI, m/z): 574 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0515】

(実施例67)

(3-{3-[3-(アセトアミドベンゾイル)(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.88 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.08-2.59 (4H, m), 3.01-3.47 (4H, m), 3.61-3.

50

9.8 (1H, m), 4.51, 4.57 (2H, s), 6.36–7.63 (19H, m), 8.80 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 565 (M+H)⁺.

【0516】

(実施例68)

(2S)-2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)プロパン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.47 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.8–2.0 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.78 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.6–7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

10

MS (ESI, m/z): 484 (M-H)⁻.

【0517】

(実施例69)

4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.06–2.14 (4H, m), 2.54–2.61 (4H, m), 4.02 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.46 (1H, s), 6.69–6.72 (3H, m), 6.90–6.94 (1H, m), 7.09–7.20 (6H, m), 7.23–7.52 (6H, m).

20

MS (ESI, m/z): 505 (M+Na)⁺.

【0518】

(実施例70)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8–2.0 (2H, m), 2.4–2.6 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.63 (2H, s), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.7–7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 470 (M-H)⁻.

30

【0519】

(実施例71)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソペリジン-1-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30–1.43 (1H, m), 1.69–1.81 (2H, m), 2.27–2.40 (1H, m), 2.47–2.65 (4H, m), 2.89–2.96 (1H, m), 3.06–3.13 (1H, m), 3.24–3.32 (2H, m), 3.57–3.63 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.71–6.82 (3H, m), 7.15–7.33 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 458 (M+H)⁺.

40

【0520】

(実施例72)

(3-{3-[(4S)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR ((DMSO-d₆) δ: 1.40–1.75 (2H, m), 2.00–2.45 (3H, m), 3.07 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.93 (1H, m), 6.60–7.55 (14H, m), 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 468 (M+Na)⁺.

【0521】

50

(実施例 73)

(3- {3- [(4R)-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40-1.75 (2H, m), 2.00-2.45 (3H, m), 3.07 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.93 (1H, m), 6.60-7.55 (14H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 468 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0522】

(実施例 74)

(2S)-2-[3-({2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.48 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.29 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.19 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.85 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.54 (1H, s), 6.68-6.71 (1H, m), 6.84-6.91 (3H, m), 7.16-7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 485 ($M-\text{H}$) $^-$.

【0523】

(実施例 75)

4-[3-({2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.88-1.95 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.27-3.32 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.19 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.52 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J=8.2, 2.4\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.88-6.90 (2H, m), 7.15-7.33 (12H, m), 12.12 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 499 ($M-\text{H}$) $^-$.

【0524】

(実施例 76)

{3- [(アセチル {2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] エチル} アミノ) メチル] フェノキシ} 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.86 (3H, s), 3.48 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.34 (1H, s), 6.30-7.40 (17H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 533 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0525】

(実施例 77)

(3- { [{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] エチル} (メチル) アミノ] メチル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.09 (3H, s), 2.55 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.92 (2H, m), 4.60 (2H, s), 5.37 (1H, s), 6.33 (1H, d, $J=10.1\text{ Hz}$), 6.60-7.40 (16H, m), 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 483 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0526】

(実施例 78)

(2S)-2-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.26 (

10

20

30

40

50

2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.96 (2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 4.83 (1 H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 5.33 (1 H, s), 6.37 (1 H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 6.68 (1 H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.79–6.82 (2 H, m), 7.12–7.34 (13 H, m).

MS (ESI, m/z): 484 ($M-H$)⁻.

【0527】

(実施例79)

{3-[({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}酢酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.79 (2 H, m), 3.33 (2 H, brs), 3.91 (2 H, m), 4.60 (2 H, s), 5.34 (1 H, s), 6.36 (1 H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 6.70–7.40 (16 H, m).

MS (ESI, m/z): 469 ($M+H$)⁺.

【0528】

(実施例80)

4-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.89–1.97 (2 H, m), 2.05–2.13 (2 H, m), 2.35–2.45 (4 H, m), 2.55–2.60 (4 H, m), 3.78 (2 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.01 (2 H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 5.10 (1 H, s), 6.69–6.73 (3 H, m), 7.12–7.35 (11 H, m).

MS (ESI, m/z): 485 ($M+H$)⁺.

【0529】

(実施例81)

4-[3-{2-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]エトキシ}フェニル)スルファニル]ブタン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.77 (2 H, tt, $J = 7.2, 7.2 \text{ Hz}$), 2.34 (2 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.96 (2 H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.32–4.35 (4 H, m), 5.53 (1 H, s), 6.66 (1 H, dd, $J = 2.3, 8.2 \text{ Hz}$), 6.81 (1 H, s), 6.89–6.93 (2 H, m), 7.16–7.34 (12 H, m).

MS (ESI, m/z): 499 ($M-H$)⁻.

【0530】

(実施例82)

4-[3-{2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エトキシ}フェニル)スルファニル]ブタン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.76 (2 H, tt, $J = 7.2, 7.2 \text{ Hz}$), 2.34 (2 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.96 (2 H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.17 (4 H, s), 5.38 (1 H, s), 6.38 (1 H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 6.58 (1 H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.74 (1 H, s), 6.90 (1 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.12–7.34 (13 H, m).

MS (ESI, m/z): 498 ($M-H$)⁻.

【0531】

(実施例83)

4-(3-{3-[4S]-4-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40–1.70 (2 H, m), 1.93 (2 H, m), 2.05–2.45 (5 H, m), 3.08 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.96 (2 H, m), 4.22 (2 H, m), 4.92 (1 H, m), 6.60–7.60 (14 H, m), 12.10 (1 H, brs).

10

20

30

40

50

MS (ESI, m/z) : 496 (M+Na)⁺.

【0532】

(実施例84)

4-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.88-1.95 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.27-3.34 (2H, m), 3.95-3.98 (4H, m), 5.32 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.73-6.86 (3H, m), 7.10-7.33 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 498 (M-H)⁻.

10

【0533】

(実施例85)

(2S)-2-[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルホニル)フェノキシ]プロパン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.52 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.93 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.01 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.51 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10-7.60 (15H, m), 13.20 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 555 (M+Na)⁺.

20

【0534】

(実施例86)

[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルホニル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.93 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.81 (2H, s), 5.51 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10-7.60 (15H, m), 13.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 541 (M+Na)⁺.

【0535】

(実施例87)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.89-1.97 (2H, m), 2.33-2.43 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.76 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.64 (2H, s), 5.09 (1H, s), 6.72-6.78 (3H, m), 7.12-7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 479 (M+Na)⁺.

30

【0536】

(実施例88)

(2S)-2-[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]プロパン酸

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.47 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.94 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.82 (1H, q, J=6.7 Hz), 5.54 (1H, s), 6.60-7.40 (16H, m), 13.05 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 523 (M+Na)⁺.

【0537】

(実施例89)

[3-({3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}スルファニル)フェノキシ]酢酸

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.94 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 5.54 (1H, s), 6.70–7.40 (16H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 509 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0538】

(実施例90)

(3- {3- [3-クロロ-5- (ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99–2.08 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.89 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.71–6.78 (4H, m), 7.08–7.35 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 488 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0539】

(実施例91)

4- [3- ({3- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00–2.12 (4H, m), 2.53 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.83–2.88 (2H, m), 3.95–4.05 (4H, m), 5.24 (1H, s), 6.60–6.87 (4H, m), 7.05–7.33 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 536 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0540】

(実施例92)

[3- ({3- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} スルファニル) フェノキシ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.00 (2H, m), 2.81–2.87 (2H, m), 3.92–3.98 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.64–6.92 (4H, m), 7.05–7.36 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 508 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0541】

(実施例93)

(3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) (4-メトキシベンゾイル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.90 (2H, m), 2.15–2.60 (4H, m), 3.00–3.50 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.70–4.10 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.55–6.90 (5H, m), 7.10–7.50 (13H, m), 12.98 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 560 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0542】

(実施例94)

[3- (3- { [4- (ベンジルオキシ) ベンゾイル] (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ} プロピル) フェノキシ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–2.50 (5H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 3.00–4.10 (5H, m), 4.62 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.60–6.96 (5H, m), 7.14–7.49 (18H, m), 13.01 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 612 ($M-\text{H}$) $^-$.

【0543】

(実施例95)

10

20

30

40

50

(3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) (2-チエニルカルボニル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.76–1.84 (2H, m), 2.30–2.36 (3H, m), 3.15–3.50 (5H, m), 3.88–4.00 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.71–6.74 (3H, m), 7.11–7.31 (13H, m), 7.65–7.67 (1H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 536 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0544】

(実施例96)

(2S)-2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) プロパン酸 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.90–2.08 (2H, m), 2.48–2.63 (2H, m), 3.72–3.88 (2H, m), 4.78 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.27 (1H, s), 6.63–6.68 (2H, m), 6.72–6.80 (3H, m), 7.16–7.36 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 490 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0545】

(実施例97)

2-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) プロパン酸 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.90–2.08 (2H, m), 2.48–2.63 (2H, m), 3.72–3.88 (2H, m), 4.78 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.27 (1H, s), 6.63–6.68 (2H, m), 6.72–6.80 (3H, m), 7.16–7.36 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 490 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0546】

(実施例98)

(2S)-2-(3-{3-[3-クロロ-5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64–1.67 (3H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.54–2.58 (2H, m), 3.82–3.88 (2H, m), 4.76–4.81 (1H, m), 5.24, 5.30 (1H, s), 6.68–6.76 (4H, m), 7.08–7.38 (12H, m). 30

MS (ESI, m/z): 502 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0547】

(実施例99)

[3-(3-{[3-(アミノスルホニル)ベンゾイル] (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ} プロピル) フェノキシ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.67 (1H, m), 1.93–1.96 (1H, m), 2.17–2.18 (1H, m), 2.30–2.34 (1H, m), 2.42–2.43 (1H, m), 2.60–2.62 (1H, m), 3.03–3.10 (2H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.62, 3.98 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.49, 4.54 (2H, s), 6.38–6.81 (3H, m), 6.99–7.34 (15H, m), 7.76–7.86 (2H, m). 40

MS (ESI, m/z): 585 ($M-\text{H}$) $^-$.

【0548】

(実施例100)

(2R)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル] プロピル} フェノキシ) プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.01–2. 50

1.4 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.07–4.14 (2H, m), 4.77 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 5.30, 5.46 (1H, s), 6.72–6.76 (3H, m), 6.91–6.93 (1H, m), 7.09–7.20 (6H, m), 7.24–7.36 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 491 ($M+Na$)⁺.

【0549】

(実施例101)

[3-(3-{5-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00–2.06 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.64 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.70–6.78 (5H, m), 6.99–7.03 (4H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.23–7.31 (4H, m).

MS (ESI, m/z): 545 ($M+Na$)⁺.

【0550】

(実施例102)

[3-(3-{5-[ビス(4-メトキシフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.94–2.20 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.79 (6H, s), 3.85 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.64 (2H, s), 5.17 (1H, s), 6.70–7.24 (15H, m).

MS (ESI, m/z): 536 ($M+Na$)⁺.

【0551】

(実施例103)

[3-(3-{5-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96–2.10 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.58 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.64 (2H, s), 5.18 (1H, s), 6.68–6.80 (5H, m), 6.95–6.97 (4H, m), 7.10–7.24 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 504 ($M+Na$)⁺.

【0552】

(実施例104)

[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.97–2.10 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.64 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.68–6.79 (5H, m), 6.99–7.03 (8H, m), 7.13–7.18 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 512 ($M+Na$)⁺.

【0553】

(実施例105)

(3-{3-[2-オキソ-5-(9H-キサントレン-9-イル)ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00–2.15 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.90 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.64 (2H, s), 4.95 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.74–6.83 (3H, m), 7.01–7.27 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 466 ($M-H$)⁻.

【0554】

10

20

30

40

50

(実施例 106)

[3-(3-{5-[ビス(4-メトキシフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロポキシ)フェノキシ]酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.0-2.1 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.8-4.0 (4H, m), 4.63 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.3-6.6 (4H, m), 6.81 (4H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.94 (4H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.1-7.2 (3H, m), 12.98 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 528 (M-H) $^-$.

【0555】

(実施例 107)

(2S)-2-[3-(3-{5-[Bis(4-メトキシフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.65 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.93-2.02 (2H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.79 (6H, s), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.16, 5.30 (1H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 6.72-6.77 (3H, m), 6.83-6.86 (4H, m), 6.98-7.00 (4H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 528 (M+H) $^+$.

【0556】

(実施例 108)

(2S)-2-(3-{3-[2-オキソ-5-(9H-キサントエン-9-イル)ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.91-1.99 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.89 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.82 (1H, q, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.21 (1H, s), 6.28 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.68-6.70 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 7.06-7.34 (8H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 13.03 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 504 (M+Na) $^+$.

【0557】

(実施例 109)

4-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)-4-フルオロフェノキシ]ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.8-2.0 (4H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.4-2.6 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.39 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.7-6.9 (2H, m), 7.0-7.3 (11H, m), 12.18 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 534 (M-H) $^-$.

【0558】

(実施例 110)

4-[3-(3-{3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル}プロピル)-4-フルオロフェノキシ]ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.4-2.6 (2H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.01 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.60 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.0-7.4 (10H, m), 12.14 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 535 (M-H) $^-$.

【0559】

(実施例111)

4-[3-(3-{3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル}プロピル)フェノキシ]ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.42-2.55 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.61 (1H, s), 6.6-6.8 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.1-7.4 (10H, m), 12.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 517 (M-H)⁻.

10

【0560】

(実施例112)

4-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.46-2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.94 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.40 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.6-6.8 (3H, m), 7.1-7.3 (11H, m), 12.16 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 516 (M-H)⁻.

20

【0561】

(実施例113)

(2S)-2-(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.65-1.95 (2H, m), 2.31-2.39 (4H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.70-3.77 (2H, m), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.09 (1H, s), 6.70-6.74 (3H, m), 7.09-7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 471 (M+H)⁺.

30

【0562】

(実施例114)

[4-(2-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}エトキシ)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.39 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J=4.7\text{ Hz}$), 4.47 (2H, t, $J=4.7\text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 5.38 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.0-7.4 (12H, m), 13.28 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 528 (M-H)⁻.

40

【0563】

(実施例115)

(2S)-2-[3-(3-{5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.90-2.03 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 3.74-3.86 (2H, m), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.23, 5.30 (1H, s), 6.63-6.66 (2H, m), 6.71-6.78 (3H, m), 6.98-7.30 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 526 (M+Na)⁺.

50

【0564】

(実施例116)

(3-{3-[5-(4'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79–1.90 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.51 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.72–6.82 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.20–7.43 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 452 (M-H) $^-$.

10

【0565】

(実施例117)

{3-[3-(5-ビフェニル-2-イル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68–1.79 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.05 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.71–6.79 (3H, m), 7.03–7.46 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 438 (M-H) $^-$.

20

【0566】

(実施例118)

(3-{3-[2-オキソ-5-(2-フェノキシフェニル)ピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00–2.15 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.93 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.69–7.37 (14H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=2.4, 9.3\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z): 454 (M-H) $^-$.

【0567】

(実施例119)

4-{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]フェノキシ}ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.57–1.64 (2H, m), 1.88–1.95 (2H, m), 2.35–2.39 (4H, m), 3.42–3.46 (2H, m), 3.89–3.97 (2H, m), 6.55–6.69 (2H, m), 6.73–6.80 (1H, m), 7.07–7.21 (6H, m), 7.35–7.37 (2H, m), 7.42–7.52 (3H, m), 10.77 (1H, s), 12.16 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 457 (M+H) $^+$.

30

【0568】

(実施例120)

(3-{3-[6-オキソ-3-(2-フェノキシフェニル)ピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.98 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=3.9\text{ Hz}$), 4.08 (2H, t, $J=3.6\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s), 6.65–7.80 (15H, m), 12.98 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 457 (M+H) $^+$.

40

【0569】

(実施例121)

(3-{3-[5-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1

50

(2H) -イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–1.95 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.74–6.82 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.07–7.45 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 472 (M-H) $^-$.

【0570】

(実施例122)

(3-{3-[5-(3'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77–1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.80 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.72–6.83 (3H, m), 6.90–7.21 (4H, m), 7.13–7.43 (7H, m).

MS (ESI, m/z): 452 (M-H) $^-$.

【0571】

(実施例123)

[3-(3-{5-[2-(1-ナフチル) フェニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル} プロピル) フェノキシ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.51 (2H, m), 2.17–2.34 (2H, m), 3.47–3.64 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.59–6.70 (3H, m), 6.76–6.88 (2H, m), 7.16–7.56 (11H, m), 7.70–7.78 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 488 (M-H) $^-$.

【0572】

(実施例124)

[3-(3-{2-オキソ-5-[2-(3-チエニル) フェニル] ピリジン-1(2H)-イル} プロピル) フェノキシ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88–1.99 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.74–6.82 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.09–7.44 (8H, m).

MS (ESI, m/z): 444 (M-H) $^-$.

【0573】

(実施例125)

(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.90 (2H, m), 2.40–3.50 (6H, m), 3.90–4.20 (3H, m), 4.63 (2H, s), 6.60–6.90 (3H, m), 7.10–7.40 (6H, m), 13.0 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 370/392 (M+Na) $^+$.

【0574】

(実施例126)

(3-{3-[5-(2',6'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69–1.79 (2H, m), 1.91 (6H, s), 2.48 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.74–6.83 (4H, m), 6.98–7.09 (3H, m), 7.14–7.30 (3H, m), 7.35–7.45 (3H, m).

10

20

30

40

50

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H)⁻.

【0575】

(実施例127)

(3-{3-[5-(2'-メトキシビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.82 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.47 (3H, s), 3.55-4.02 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.70-6.99 (5H, m), 7.15-7.70 (9H, m).

MS (ESI, m/z) : 468 (M-H)⁻.

10

【0576】

(実施例128)

(3-{3-[5-(2', 4'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.83 (2H, m), 1.85 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.62-3.72 (1H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.72-6.82 (3H, m), 6.87-7.03 (4H, m), 7.18 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.24-7.44 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H)⁻.

20

【0577】

(実施例129)

(3-{3-[5-(2', 5'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.83 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.62-3.72 (1H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.72-6.83 (3H, m), 6.88-7.02 (4H, m), 7.19 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.24-7.44 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H)⁻.

30

【0578】

(実施例130)

(3-{3-[5-(2', 3'-ジメチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58-1.84 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.39-2.54 (2H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.77-3.91 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.72-6.87 (4H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.16-7.45 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H)⁻.

40

【0579】

(実施例131)

(3-{3-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.84 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.61-3.70 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.71-6.83 (3H, m), 6.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.08-7.22 (5H, m), 7.25-7.46 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 452 (M-H)⁻.

50

【0580】

(実施例132)

(3- {3- [5- (3', 5'-ジメチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.87 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.49 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.68-6.83 (7H, m), 6.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.26-7.42 (5H, m).
 MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

【0581】

10

(実施例133)

(3- {3- [5- (3', 4'-ジメチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.89 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.49 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.71-6.88 (4H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.14-7.43 (6H, m).
 MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

【0582】

20

(実施例134)

4- (3- {3- [3-クロロ-5- (2'-メチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.84 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.08-2.16 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.64-3.73 (1H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.68-6.81 (4H, m), 7.09-7.51 (10H, m).
 MS (ESI, m/z) : 514 (M-H) $^-$.

【0583】

30

(実施例135)

(3- {3- [3-クロロ-5- (2'-メチルビフェニル-2-イル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.83 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.63-3.73 (1H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.71-6.80 (4H, m), 7.08-7.46 (9H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).
 MS (ESI, m/z) : 486 (M-H) $^-$.

【0584】

(実施例136)

40

4- (3- {3- [2-オキソ-5- (2-キノリン-8-イルフェニル) ピリジン-1 (2H) -イル] プロピル} フェノキシ) ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.81 (2H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.34-2.45 (4H, m), 3.53-3.76 (2H, m), 3.98-4.16 (2H, m), 6.16 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.60-6.82 (3H, m), 6.94-7.80 (11H, m), 8.12 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.82 (1H, br s).
 MS (ESI, m/z) : 517 (M-H) $^-$.

【0585】

(実施例137)

50

(3- {3- [2-オキソ-5-(2-キノリン-8-イルフェニル)ピリジン-1 (2H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.88 (2H, m), 2.17-2.54 (2H, m), 3.30-3.88 (2H, m), 4.56 (1.9H, s), 4.81 (0.1H, s), 6.21 (0.95H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.27 (0.05H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.58-7.81 (14H, m), 8.01 (0.05H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.17 (0.95H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.75 (0.05H, brs), 8.92 (0.95H, brs).

MS (ESI, m/z): 489 (M-H) $^-$.

【0586】

10

(実施例138)

(3- {3- [(4S)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}-4-フルオロフェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.57 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.70-3.40 (4H, m), 3.90 (1H, t), 4.59 (2H, s, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.70-7.40 (8H, m), 13.0 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 438 (M+Na) $^+$.

【0587】

(実施例139)

20

{4-フルオロ-3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.84 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.68-6.71 (2H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.18-7.24 (5H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.49-7.51 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 470 (M+Na) $^+$.

【0588】

(実施例140)

{4-フルオロ-3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.85 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.65-6.69 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.12-7.14 (3H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.38-7.40 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 486 (M+Na) $^+$.

【0589】

(実施例141)

{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-1.68 (2H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.55-6.59 (2H, m), 6.65-6.67 (1H, m), 6.98-7.22 (6H, m), 7.39-7.51 (5H, m), 12.90 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 468 (M+Na) $^+$.

【0590】

(実施例142)

4-{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}ブタン酸

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.61–1.68 (2H, m), 1.88–1.95 (2H, m), 2.34–2.39 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.52–6.57 (2H, m), 6.67–6.69 (1H, m), 6.98–7.26 (6H, m), 7.38–7.50 (5H, m), 12.20 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 496 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0591】

(実施例143)

4-(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸

10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.56 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.70–3.40 (4H, m), 3.89 (1H, t, $J=3.5\text{ Hz}$), 3.94 (2H, t, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.60–6.80 (3H, m), 7.10–7.40 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 448 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0592】

(実施例144)

(3-{3-[(4S)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.56 (2H, m), 2.20–2.40 (2H, m), 2.70–3.40 (4H, m), 3.89 (1H, t, $J=3.5\text{ Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.60–6.80 (3H, m), 7.10–7.40 (6H, m), 12.95 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 420 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0593】

(実施例145)

(3-{3-[(4R)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.20–2.40 (2H, m), 2.70–3.40 (4H, m), 3.89 (1H, t, $J=3.5\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.60–6.80 (3H, m), 7.10–7.40 (6H, m), 12.90 (1H, brs)

30

MS (ESI, m/z): 420 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0594】

(実施例146)

4-(3-{3-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル}フェノキシ)ブタン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.86 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.07–2.16 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.61–3.71 (1H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.05 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.67–6.76 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.08–7.21 (5H, m), 7.24–7.45 (5H, m).

40

MS (ESI, m/z): 480 ($M-\text{H}$) $^-$.

【0595】

(実施例147)

{3-[3-(2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-3(2H)-イル)プロピル]フェノキシ}酢酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.61–1.69 (2H, m), 2.41 (2H,

50

t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.60–6.68 (3H, m), 7.09–7.30 (6H, m), 7.52–7.60 (5H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 452 ($M+Na$)⁺.

【0596】

(実施例148)

4- {3- [3- (2-オキソ-4, 5-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-3 (2H)-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.62–1.69 (2H, m), 1.88–1.95 (2H, m), 2.35–2.43 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.57–6.70 (3H, m), 7.07–7.30 (6H, m), 7.51–7.58 (5H, m), 12.15 (1H, br s).

MS (ESI, m/z): 480 ($M+Na$)⁺.

【0597】

(実施例149)

4- {4-フルオロ-3- [3- (2-オキソ-4, 5-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-3 (2H)-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.77–1.83 (2H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.61–6.64 (2H, m), 6.82–6.86 (1H, m), 7.17–7.26 (5H, m), 7.36–7.38 (2H, m), 7.46–7.52 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 498 ($M+Na$)⁺.

【0598】

(実施例150)

4- [3- ({2- [(4S)-4- (ジフェニルメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.85–2.00 (2H, m), 2.37 (2H, t), 2.75–3.40 (4H, m), 3.75–4.30 (5H, m), 4.90 (1H, m), 6.70–6.90 (3H, m), 7.15–7.50 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 514 ($M+Na$)⁺.

【0599】

(実施例151)

4- [3- ({2- [(4S)-4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.90 (2H, m), 2.35 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.75–3.50 (6H, m), 3.85–4.05 (3H, m), 6.70–6.90 (3H, m), 7.15–7.40 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 466 ($M+Na$)⁺.

【0600】

(実施例152)

(2S)-2- [3- ({3- [(4S)-4- (ジフェニルメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.45–1.69 (2H, m), 2.47–2.55 (1H, m), 2.56–2.70 (2H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.83 (1H, dd, $J=5.1, 8.8\text{ Hz}$), 4.25 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 4.29 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

, 4.80–4.91 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.74 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.18–7.25 (3H, m), 7.27–7.38 (6H, m), 7.43 (2H, d, J=7.3 Hz), 13.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 514 (M+Na)⁺.

【0601】

(実施例153)

(2S)-2-[3-({3-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.67–1.75 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.68–2.82 (2H, m), 3.77–3.92 (2H, m), 4.84 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.17 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 6.78 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.07–7.25 (7H, m), 7.35 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.39–7.47 (3H, m), 13.06 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

【0602】

(実施例154)

(2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]プロピル} スルファニル) フェノキシ] プロパン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.47 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.54–1.72 (2H, m), 2.73–2.86 (3H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.28–3.35 (1H, m), 3.88 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.82 (1H, q, J=6.7 Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.3, 8.2 Hz), 6.76 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.18–7.25 (2H, m), 7.26–7.33 (4H, m), 13.13 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 466 (M+Na)⁺.

【0603】

(実施例155)

4-[3-({2-[5-(2'-メチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル} スルファニル) フェノキシ] ブタン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.86–1.95 (5H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.87–4.00 (4H, m), 6.15 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.74–6.78 (1H, m), 6.87–6.92 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 9.4 Hz), 7.08–7.26 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.39–7.48 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

【0604】

(実施例156)

(3-{3-[5-(4'-tert-ブチルビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (9H, s), 1.78–1.89 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.73 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.77–6.82 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07–7.43 (10H, m).

【 0 6 0 5 】

(3- {3- [5- (4'-メトキシビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.83-1.94 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.70 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.67 (2H, s), 6.66-6.86 (6H, m), 7.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.15-7.43 (6H, m).

10

【 0 6 0 6 】

(3- {3- [5- (4'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85–1.94 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.74–6.82 (3H, m), 6.96–7.03 (3H, m), 7.10–7.22 (4H, m), 7.29–7.44 (4H, m).

20

【 0 6 0 7 】

{3-[3-(2-オキソ-4, 5-ジフェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]フェノキシ} 酢酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.56–1.64 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.45 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.61 (2H, s), 6.59–6.68 (3H, m), 7.08–7.21 (6H, m), 7.35–7.39 (2H, m), 7.44–7.50 (3H, m), 10.77 (1H, s), 12.95 (1H, br s).

30

【 0 6 0 8 】

4- {3- [3- (3-メチル-2-オキソ-4, 5-ジフェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル) プロピル] フェノキシ} ブタン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.63–1.68 (2H, m), 1.88–1.95 (2H, m), 2.46–2.54 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.58 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.56–6.60 (2H, m), 6.68–6.70 (1H, m), 7.07–7.11 (1H, m), 7.19–7.30 (4H, m), 7.31–7.34 (6H, m), 12.16 (1H, br s).

40

【 0 6 0 9 】

(2E)-3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)アクリル酸tert-ブチル(31.0mg)のDCM(0.30mL)溶液にTFA(0.30mL)を周囲温度で加え、混合物を同じ温度で2時間攪拌した。N₂ガス気流で溶媒を除去した。残渣に水(1.0mL)を加え、混合物をクロロホルム(2.0mL)で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を溶媒(n-ヘキサンおよびEtOAc)より結晶化して(2E)-3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)アクリル酸tert-ブチルを得た。

50

2 H) -ピリジニル] プロピル} フェノキシ) アクリル酸 (18.2 mg) を無色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (2H, quint, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.26 (1H, s), 5.60 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.89–6.97 (3H, m), 7.08–7.12 (4H, m), 7.20 (1H, dd, $J=2.6, 9.3\text{ Hz}$), 7.24–7.36 (7H, m), 7.87 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$).

MS (ESI, m/z) 466 ($M+H$)⁺.

【0610】

10

(実施例162)

{4-[({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル] エチル} アミノ) カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル} 酢酸 tert-ブチル (75 mg) の TFA (2.1 mL) 混合物を周囲温度で1時間静置した。生成した混合物を減圧濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (5.0 mL) を残渣に加えた。水溶液をクロロホルム (10 mL) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して {4-[({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル] エチル} アミノ) カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル} 酢酸 (45 mg) を黄色の非晶質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.04–3.14 (2H, m), 3.30–3.53 (4H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.92–7.27 (13H, m), 8.21–8.28 (1H, m).

20

MS (ESI, m/z): 508 ($M+H$)⁺.

【0611】

以下の化合物は実施例162と同様の方法で得られた。

【0612】

(実施例163)

{4-[({2-[ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] エチル} アミノ) カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル} 酢酸

30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.20–2.30 (2H, m), 3.03–3.15 (4H, m), 3.18–3.28 (2H, m), 3.40–3.75 (5H, m), 3.94 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.98–7.42 (16H, m), 8.23–8.31 (1H, br s).

MS (ESI, m/z) 562 ($M+H$)⁺.

【0613】

以下の化合物は製造例4と同様の方法で得られた。

【0614】

40

(実施例164)

(3-{4-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル] ブチル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.75–1.52 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.78–6.71 (4H, m), 7.33–7.09 (12H, m).

MS (ESI, m/z) 496 ($M+H$)⁺.

【0615】

50

(実施例 165)

(4- {3- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] プロポキシ} -1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.31 (2H, quint, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.82 (2H, s), 5.01 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.50-6.56 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.85-6.96 (5H, m), 7.00 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.07-7.20 (8H, m).
MS (ESI, m/z): 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0616】

(実施例 166)

(3- {3- [3- (ジフェニルメチル) - 6-オキソ-1 (6H) -ピリダジニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.13-2.05 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.46 (1H, s), 6.78-6.70 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.17-7.13 (5H, m), 7.35-7.28 (6H, m).

20

MS (ESI, m/z): 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0617】

(実施例 167)

[(3'- { [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] メチル} -3-ビフェニル) オキシ] 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.68 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=8.0, 2.5\text{ Hz}$), 7.10-7.05 (5H, m), 7.29-7.14 (9H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$). MS (ESI, m/z): 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0618】

(実施例 168)

(2- {3- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.10-2.00 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.58 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.91-6.86 (5H, m), 7.17-7.06 (8H, m).

40

MS (ESI, m/z): 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0619】

(実施例 169)

(3- { (1E) -3- [5- (ジフェニルメチル) - 2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] -1-プロペン-1-イル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s), 5.25 (1H, s), 6.28-6.18 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.89-6.80 (4H, m), 6.97 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.33-7.10 (11H, m).

50

MS (ESI, m/z) : 480 ($M+H$)⁺.

【0620】

(実施例170)

LiH (6.20 g) の DMF (100 mL) 混合物に 5-(ジフェニルメチル)-2-(1H)-ピリジノン (82.4 g) の DMF (500 mL) 溶液を周囲温度で加えた。
[3-(3-ヨードプロピル)フェノキシ]酢酸エチル (118 g) の DMF (300 mL) 溶液を周囲温度で混合物に1滴ずつ30分にわたって加え、混合物を同じ温度で24時間攪拌した。生成した混合物を0℃の1M HCl水溶液 (800 mL) に注ぎ、混合物を EtOAc (2 L + 1 L) で抽出した。有機層を12% NaCl水溶液および食塩水で連続して洗い、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 1:1) で精製して (3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル (113 g) を淡黄色油状物資として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.84 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.68-6.74 (4H, m), 7.08-7.20 (6H, m), 7.24-7.36 (6H, m).

MS (ESI, m/z) 482 ($M+H$)⁺.

【0621】

以下の化合物は実施例170と同様の方法で得られた。

【0622】

(実施例171)

3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸メチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.24 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.66-6.75 (4H, m), 7.09-7.18 (6H, m), 7.22-7.35 (6H, m).

【0623】

以下の化合物は実施例171と同様の方法で得られた。

【0624】

(実施例172)

(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.08-2.20 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.90 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.74 (2H, s), 5.22 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.4 (14H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0625】

(実施例173)

N-{2-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}-4-インドリンカルボキシアミド (77.0 mg) および 2-(tert-ブチルイミノ)-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン (106 μL) の DMF (2.3 mL) 溶液にブromo酢酸エチル (39 μL) を加え、混合物を周囲温度で40時間攪拌した。生成した混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、1M HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および食塩水で連続して洗い、無水MgSO₄で

10

20

30

40

50

乾燥し、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：MeOH＝99：1）で精製して〔4－〔（〔2－〔ベンゾイル（3，3－ジフェニルプロピル）アミノ〕エチル〕アミノ）カルボニル〕－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－1－イル〕酢酸エチル（87mg）を黄色のシロップ状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.23–2.34 (2H, m), 3.18–3.26 (2H, m), 3.32–3.41 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.63–3.72 (3H, m), 3.76–3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.13–4.27 (3H, m), 6.44 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.00–7.40 (16H, m).

10

MS (ESI, m/z) 590 ($M+H$) $^+$.

【0626】

以下の化合物は実施例173と同様の方法で得られた。

【0627】

（実施例174）

〔4－〔（〔2－〔ベンゾイル（3，3－ジフェニルプロピル）アミノ〕エチル〕アミノ）カルボニル〕－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－1－イル〕酢酸tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.23–2.35 (2H, m), 3.17–3.27 (2H, m), 3.31–3.40 (2H, m), 3.53–3.62 (2H, m), 3.64–3.72 (3H, m), 3.75–3.84 (4H, m), 6.43 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.99–7.39 (17H, m).

20

MS (ESI, m/z) : 618 ($M+H$) $^+$.

【0628】

（実施例175）

〔4－〔（〔2－〔5－（ジフェニルメチル）－2－オキソ－1（2H）－ピリジニル〕エチル〕アミノ）カルボニル〕－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－1－イル〕酢酸tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 3.31 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.58 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.66–3.75 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.09–4.18 (2H, m), 5.21 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.02–7.35 (13H, m).

30

MS (ESI, m/z) : 564 ($M+H$) $^+$.

【0629】

（実施例176）

攪拌中の（4－アミノ－1H－インドール－1－イル）酢酸エチル（94mg）のEtOH（7mL）溶液に1－（2－クロロエチル）－5－（ジフェニルメチル）－2（1H）－ピリジノン（70mg）を周囲温度で加えた。反応混合物を50℃に加温した。24時間後に混合物に水を加え、生成した混合物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ（クロロホルム：EtOAc＝5：1）で精製して〔4－（〔2－〔5－（ジフェニルメチル）－2－オキソ－1（2H）－ピリジニル〕エチル〕アミノ）－1H－インドール－1－イル〕酢酸エチル（45mg）を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.60–3.69 (2H, m), 4.05–4.23 (4H, m), 4.60–4.68 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.11 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$),

50

6. 64-6. 72 (2H, m), 6. 92-7. 28 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 506 (M+H)⁺.

【0630】

(実施例177)

5-(ジフェニルメチル)-1-[(2E)-3-(1H-インドール-4-イル)-2-プロペン-1-イル]-2(1H)-ピリジノン(80mg)、K₂CO₃(80mg)および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(8.8mg)の2-ブタノン(1mL)溶液にブロモ酢酸エチル(96mg)を周囲温度で加えた。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。生成した混合物をEtOAcで希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

10

グラフィ(クロロホルム:MeOH=100:0~97:3)で精製して(4-{(1E)-3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチルを得た。
¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 7.71(2H, d, J=6.5Hz), 4.85(2H, s), 5.24(1H, s), 6.39(1H, dt, J=15.5, 6.5Hz), 6.57(1H, d, J=9.5Hz), 6.64(1H, d, J=3.5Hz), 6.85(1H, d, J=15.5Hz), 6.93-6.92(1H, m), 7.30-7.09(15H, m).

MS (ESI, m/z): 503 (M+H)⁺.

20

【0631】

以下の化合物は実施例177と同様の方法で得られた。

【0632】

(実施例178)

{4-[(2-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル)アミノ]カルボニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 2.24-2.35(2H, m), 3.21-3.30(2H, m), 3.64-3.73(1H, m), 3.75-3.89(4H, m), 4.20(2H, q, J=7.2Hz), 4.86(2H, s), 6.98-7.05(4H, m), 7.09-7.40(16H, m), 7.52(1H, d, J=8.0Hz).

30

MS (ESI, m/z): 588 (M+H)⁺.

【0633】

(実施例179)

{4-[(2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]エチル)アミノ]カルボニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.23(3H, t, J=6.9Hz), 3.79-3.87(2H, m), 4.15-4.25(4H, m), 4.87(2H, s), 5.17(1H, s), 6.55(1H, d, J=9.4Hz), 6.84(1H, d, J=1.6Hz), 6.98-7.05(5H, m), 7.15-7.28(10H, m), 7.38(1H, d, J=8.1Hz), 7.46(1H, d, J=7.3Hz).

40

MS (ESI, m/z): 534 (M+H)⁺.

【0634】

(実施例180)

(4-{(1E)-3-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]-1-プロペン-1-イル]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.32-2.30(1H, m), 2.53-2.51(1H, m), 3.24-3.21(1H, m), 3.55-3.51(1H, m), 3.69-3.65(0.5H, m), 4.04-4.00(1.5H, m), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 4.39-4.3

50

7 (1H, m), 4.86 (2H, s), 6.43–6.37, 6.19–6.15 (1H, m), 6.71–6.63 (1H, m), 7.02–7.01 (1H, m), 7.42–7.15 (19H, m).

MS (ESI, m/z): 557 (M+H)⁺.

【0635】

(実施例181)

{3-[({2-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]エチル}アミノ)カルボニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.24–2.35 (2H, m), 3.16–3.28 (2H, m), 3.64–3.88 (5H, m), 4.18 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.78 (2H, s), 6.96–7.40 (18H, m), 7.61 (1H, s), 8.20–8.28 (1H, m).

10

MS (ESI, m/z): 588 (M+H)⁺.

【0636】

(実施例182)

[4-(4-{[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インドール-1-イル]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.91 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.10–7.40 (16H, m), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz).

20

MS (ESI, m/z): 544 (M+H)⁺.

【0637】

(実施例183)

[4-(4-{[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インドール-1-イル]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.38–2.56 (2H, m), 3.32–3.41 (1H, m), 3.49–3.58 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.34–4.42 (1H, m), 4.70–4.76 (1H, m), 4.90 (2H, s), 7.00–7.44 (18H, m), 7.62–7.79 (2H, m), 7.83–7.91 (1H, m).

30

MS (ESI, m/z): 598 (M+H)⁺.

【0638】

(実施例184)

(3-{3-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.75–1.91 (1H, m), 1.95–2.27 (2H, m), 2.35–2.60 (2H, m), 2.75–2.90 (1H, m), 3.06–3.32 (2H, m), 3.35–3.50 (1H, m), 3.50–3.70 (1.5H, m), 3.90–4.06 (0.5H, m), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.65–4.85 (2H, m), 6.50–6.60 (0.5H, m), 6.90–7.45 (19H, m), 7.50–7.65 (0.5H, m).

40

MS (ESI, m/z): 559 (M+H)⁺.

【0639】

(実施例185)

(4-{[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 5.12 (1H, s), 5.33 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.78 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.00–6.98 (4H, m), 7.23–7.08 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 477 ($M+H$)⁺.

【0640】

(実施例186)

(4- {3- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] プロピル} -1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.08–2.22 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.90 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.8 (2H, s), 5.2 (1H, s), 6.46–6.56 (2H, m), 6.72–6.78 (1H, m), 6.78–6.88 (1H, m), 7.00–7.36 (14H, m).

MS (ESI, m/z): 505 ($M+H$)⁺.

【0641】

以下の化合物は製造例20と同様の方法で得られた。

【0642】

(実施例187)

20

(4- {2- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] エトキシ} -1H-インドール-1-イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=4.7\text{ Hz}$), 4.42 (2H, t, $J=4.7\text{ Hz}$), 4.81 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.00–7.32 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 507 ($M+H$)⁺.

【0643】

30

(実施例188)

N- {2- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] エチル} -3-ヒドロキシベンズアミド (60.0mg) および K_2CO_3 (58.6mg) の DMF (1.8mL) 懸濁液にプロモ酢酸エチル (18.8 μL) を周囲温度で1滴ずつ加え、混合物を同じ温度で14時間攪拌した。生成した混合物を水 (5.0mL) で希釈し、水溶液を EtOAc (10.0mL) で抽出した。有機層を 1M HCl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で連続して洗い、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム: MeOH = 98:2) で精製して {3- [(2- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] エチル) アミノ) カルボニル] フェノキシ} 酢酸エチル (70mg) を無色のシロップ状物質として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.68–3.77 (2H, m), 4.13–4.19 (2H, m), 4.27 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s), 5.22 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.03–7.10 (5H, m), 7.18–7.43 (10H, m), 7.78–7.83 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 511 ($M+H$)⁺.

【0644】

以下の化合物は実施例188と同様の方法で得られた。

【0645】

50

(実施例 189)

{3-[({5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル} アセチル} アミノ) メチル} フェノキシ} 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.38 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.47 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.77-6.87 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.09-7.15 (4H, m), 7.18-7.38 (9H, m).

MS (ESI, m/z): 511 ($M+H$) $^+$.

【0646】

10

(実施例 190)

(2-{3-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.80-1.77 (1H, m), 1.99-1.95 (1H, m), 2.21-2.18 (1H, m), 2.45-2.43 (2H, m), 2.76-2.73 (1H, m), 3.23-3.18 (2H, m), 3.47-3.42 (1H, m), 3.60-3.57 (1H, m), 4.01, 3.65 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.58, 4.50 (2H, s), 6.71-6.63 (1H, m), 6.99-6.85 (3H, m), 7.17-7.15 (5H, m), 7.35-7.25 (10H, m).

20

MS (ESI, m/z): 536 ($M+H$) $^+$.

【0647】

(実施例 191)

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピル]ベンズアミド (100mg) の MeCN (2mL) 溶液に NMM (2.3mg) およびプロピオン酸メチル (22.4mg) を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。生成した混合物を EtOAc (15mL) で希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n -ヘキサン: EtOAc = 80:20~70:30) で精製して (2E)-3-(2-{3-[ベンゾイル(3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)アクリル酸メチルを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.66 (1H, m), 1.91-1.88 (1H, m), 2.19-2.17 (1H, m), 2.35-2.32 (1H, m), 2.44-2.42 (1H, m), 2.66-2.63 (1H, m), 3.14 (2H, br s), 3.44-3.41 (1H, m), 3.53-3.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.02-3.98, 3.65-3.61 (1H, m), 5.43, 5.37 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 7.00-6.98 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 7.35-7.15 (15H, m), 7.77, 7.67 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$).

40

MS (ESI, m/z): 534 ($M+H$) $^+$.

【0648】

以下の化合物は実施例 191 と同様の方法で得られた。

【0649】

(実施例 192)

(2E)-3-(3-{3-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]プロピル}フェノキシ)アクリル酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.02 (2H, quint, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s), 5.46 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 6.5

50

3 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 – 6.84 (1H, m), 6.86 – 6.93 (2H, m), 6.09 – 7.13 (4H, m), 7.15 (1H, dd, J = 2.6, 9.4 Hz), 7.21 – 7.36 (7H, m), 7.67 (1H, d, J = 12.3 Hz).

【0650】

(実施例193)

(2E) – 3 – (4-ピリジニル) アクリル酸 (23mg) のDMF (1mL) 溶液に HOBt (21mg)、(3 – {3 – [(3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル (55mg) およびWSCD・HCl (29mg) を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で8時間攪拌した。生成した混合物をEtOAcで希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 85 : 15 ~ 70 : 30) で精製して [3 – (3 – { (3, 3-ジフェニルプロピル) [(2E) – 3 – (4-ピリジニル) – 2-プロペノイル] アミノ} プロピル) フェノキシ] 酢酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7 Hz), 1.92 – 1.80 (3H, m), 2.39 – 2.31 (2H, m), 2.64 – 2.56 (2H, m), 3.40 – 3.26 (3H, m), 3.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.88, 3.96 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.59, 4.57 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.83 – 6.63 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 – 7.16 (11H, m), 7.55 – 7.48 (1H, m), 8.59 – 8.58 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 563 (M+H)⁺.

【0651】

(実施例194)

(3 – {3 – [(3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル (237mg) およびピリジン (87mg) のDCM (5mL) 溶液に塩化ベンゾイル (93mg) を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で8時間攪拌した。生成した混合物をEtOAc (15mL) で希釈し、1M HCl水溶液、NaHCO₃水溶液、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : MeOH = 100 : 0 ~ 97 : 3) で精製して (3 – {3 – [ベンゾイル – 3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.92 – 1.70 (2H, m), 2.64 – 2.18 (4H, m), 3.16 – 3.12 (2H, m), 3.65 – 3.42 (2H, m), 4.02 – 3.91, 3.66 – 3.64 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.60, 4.58 (2H, s), 7.01 – 6.58 (5H, m), 7.38 – 7.17 (11H, m), 7.64 – 7.45 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz).

MS (ESI, m/z) : 536 (M+H)⁺.

【0652】

以下の化合物は実施例194と同様の方法で得られた。

【0653】

(実施例195)

[(2 – { [ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] メチル} – 2, 3-ジヒドロ – 1H-インデン – 4-イル) オキシ] 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.1 – 3.75 (11.5H, m), 3.95 – 4.1 (0.5H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.5 – 4.65 (2H, m), 6.4 – 6.6 (1H, m), 6.65 – 7.45 (17H, m).

MS (ESI, m/z) : 548 (M+H)⁺.

【0654】

(実施例196)

(3- {3- [(2E)-2-ブテノイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.83-1.75 (5H, m), 2.34-2.26 (2H, m), 2.58-2.51 (2H, m), 3.31-3.18 (3H, m), 3.38 (1H, t, J=7.5 Hz), 3.95-3.82 (1H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.59 (2H, s), 6.00, 5.82 (1H, d, J=14.0 Hz), 6.91-6.70 (4H, m), 7.33-7.15 (11H, m).

10

MS (ESI, m/z) : 500 (M+H)⁺.

【0655】

(実施例197)

(3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) (3-ピリジニルカルボニル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.75-1.74 (1H, m), 1.95-1.93 (1H, m), 2.20-2.18 (1H, m), 2.44-2.35 (2H, m), 2.65-2.63 (1H, m), 3.14-3.13 (2H, m), 4.00-3.44 (3H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.61, 4.58 (2H, s), 6.85-6.58 (3H, m), 7.03-7.02 (2H, m), 7.29-7.20 (10H, m), 7.57-7.50 (1H, m), 8.54-8.53 (1H, m), 8.61-8.60 (1H, m).

20

MS (ESI, m/z) : 537 (M+H)⁺.

【0656】

(実施例198)

(3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) (イソニコチノイル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.74-1.69 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 2.22-2.14 (1H, m), 2.43-2.32 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 3.09-3.05 (2H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.55-3.50 (1H, m), 3.99, 3.64 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.61, 4.58 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.85-6.67 (2H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 7.30-7.16 (11H, m), 8.60-8.55 (2H, m).

30

MS (ESI, m/z) : 537 (M+H)⁺.

【0657】

(実施例199)

(3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) (フェノキシカルボニル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.92-1.83 (2H, m), 2.42-2.37 (2H, m), 2.62-2.54 (2H, m), 3.34-3.29 (4H, m), 3.93 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.59, 4.57 (2H, s), 6.80-6.70 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38-7.16 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 552 (M+H)⁺.

【0658】

(実施例200)

50

(5- {3- [ベンゾイル (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} -2-フルオロフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.55-1.75 (1H, m), 1.77-1.96 (1H, m), 2.10-2.50 (3H, m), 2.51-2.67 (1H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.33-3.56 (2H, m), 3.58-3.70 (0.5H, m), 3.90-4.08 (0.5H, m), 4.25 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.56-4.70 (2H, m), 6.44-7.44 (18H, m).

MS (ESI, m/z): 554 ($M+H$) $^+$.

【0659】

10

(実施例201)

(3- {3- [(3, 3-ジフェニルプロピル) (2-ピリジニルカルボニル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.98-1.78 (2H, m), 2.50-2.28 (3H, m), 2.65 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.34-3.27 (2H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.55-3.50 (1H, m), 4.01, 3.69 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.60, 4.57 (2H, s), 6.85-6.60 (3H, m), 7.30-7.05 (12H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.76-7.68 (1H, m), 8.50-8.42 (1H, m).

20

MS (ESI, m/z): 537 ($M+H$) $^+$.

【0660】

(実施例202)

(3- {3- [(シクロペンチルカルボニル) (3, 3-ジフェニルプロピル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.80-1.41 (11H, m), 2.32-2.24 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.26-3.16 (3H, m), 3.36-3.31 (1H, m), 3.93-3.81 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.60, 4.59 (2H, s), 6.80-6.69 (3H, m), 7.32-7.16 (11H, m).

30

MS (ESI, m/z): 528 ($M+H$) $^+$.

【0661】

(実施例203)

(3- {3- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸 (100mg) のDMF (2mL) 溶液に K_2CO_3 (46mg) およびヨードメタン (41mg) を周囲温度で加えた。反応混合物を同じ温度で5時間攪拌した。生成した混合物をEtOAcで希釈し、水および食塩水で連続して洗った。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 80:20 ~ 40:60) で精製して (3- {3- [5- (ジフェニルメチル) -2-オキソ-1 (2H) -ピリジニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸メチルを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06-1.96 (2H, m), 2.58 (2H, dd, $J=7.5, 7.5\text{ Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.84 (2H, dd, $J=7.5, 7.5\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.73-6.71 (4H, m), 7.17-7.10 (6H, m), 7.35-7.25 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 468 ($M+H$) $^+$.

【0662】

(実施例204)

50

4-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}スルファニル)フェノキシ]ブタン酸(82mg)のギ酸(0.50mL)溶液に30% H_2O_2 (0.56mL)を0℃で一滴ずつ加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。生成した混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液(8mL)を0℃で加え、EtOAc(10mL)で3回抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水(10mL)で洗った。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗固形物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc=1:1~0:1)で精製して白色の固形物を得た。固形物を混合溶媒(EtOAc:n-ヘキサン)で洗い、4-[3-({2-[5-(ジフェニルメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]エチル}スルホニル)フェノキシ]ブタン酸(30mg)を白色固形物として得た。
 ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.91-1.99(2H, m), 2.39(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.78(2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.00-4.08(4H, m), 5.30(1H, s), 6.28(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.15-7.49(16H, m).
 MS(ESI, m/z): 530 (M-H) $^-$.

【0663】

以下の化合物は製造例57と同様の方法で得られた。

【0664】

(実施例205)

(3-{3-[(3, 3-ジフェニルプロピル) (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] プロピル} フェノキシ) 酢酸

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.65-1.86(2H, m), 2.20-2.35(3H, m), 2.50-2.60(1H, m), 3.00-4.10(5H, m), 4.63(2H, s), 6.67-6.83(5H, m), 7.11-7.41(14H, m).

MS(ESI, m/z): 546 (M+Na) $^+$.

【0665】

(実施例206)

(3-{3-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸(110mg)のMeOH(1mL)溶液に1M NaOH水溶液(0.217mL)を周囲温度で加えた。混合物を同じ温度で0.5時間攪拌した。生成した混合物を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで粉碎して(3-{3-[ベンゾイル(3, 3-ジフェニルプロピル)アミノ]プロピル}フェノキシ)酢酸ナトリウムを得た。

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.80-1.65(2H, m), 2.33-2.22(4H, m), 3.12-3.05(2H, m), 3.51-3.44(2H, m), 3.76-3.71(1H, m), 4.04(2H, brs), 6.67-6.44(4H, m), 7.37-7.11(15H, m).

【0666】

以下の化合物は実施例206と同様の方法で得られた。

【0667】

(実施例207)

(3-{3-[3-(ジフェニルメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル]プロピル}フェノキシ)酢酸ナトリウム

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.94-1.89(2H, m), 2.49-2.43(2H, m), 4.01(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.05(2H, s), 5.57(1H, s), 6.62-6.56(3H, m), 6.90(1H, d, $J=10.0$ Hz), 7.07(1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.36-7.20(11H, m).

【0668】

(実施例208)

10

20

30

40

50

{ 3 - [(2 - { [3 - (ジフェニルメチル) - 6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル] メチル } シクロヘキシル) メチル] フェノキシ } 酢酸ナトリウム

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.70-1.80 (10H, m), 2.00-3.00 (2H, m), 3.80-4.40 (4H, m), 5.56 (1H, s), 6.50-6.70 (3H, m), 6.80-7.40 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 567 (M+Na) $^+$.

【0669】

本発明の化合物の構造は以下のTableに示される。

【表3】

10

[Table 3] Ex:実施例番号、構造:化学構造

Ex	構造	Ex	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

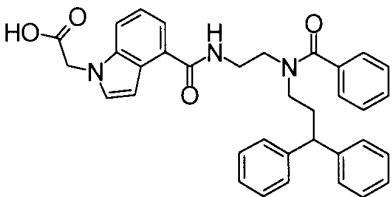
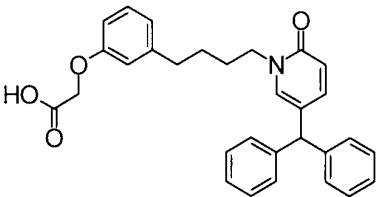
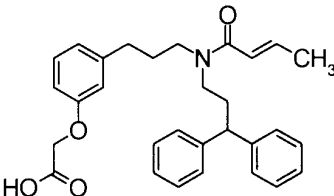
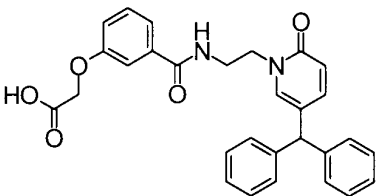
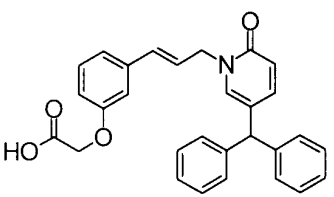
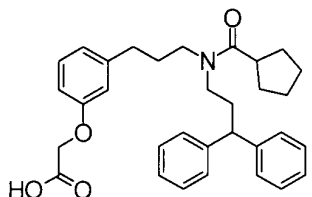
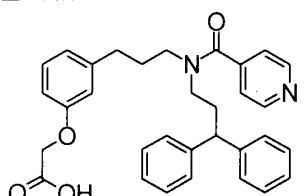
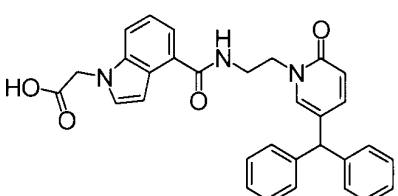
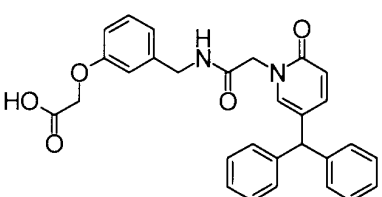
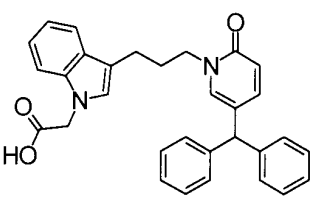
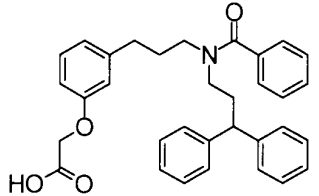
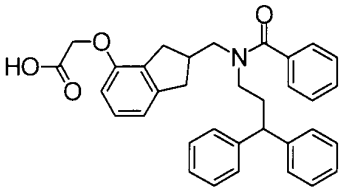
20

30

40

【表 4】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

10

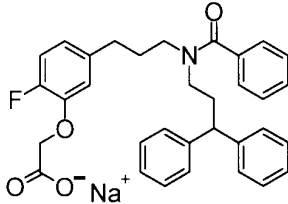
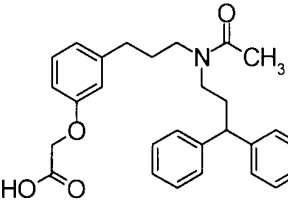
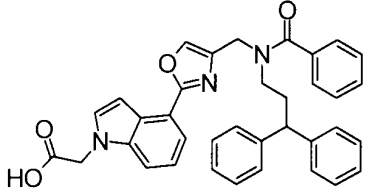
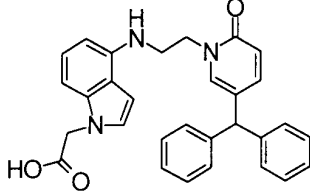
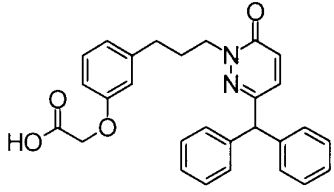
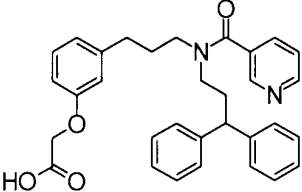
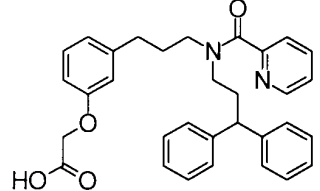
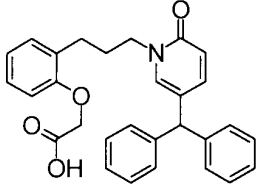
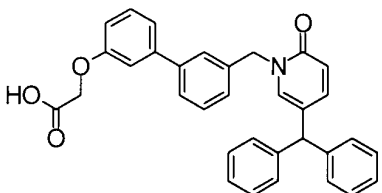
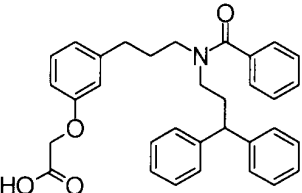
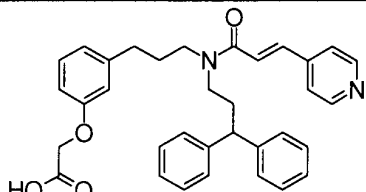
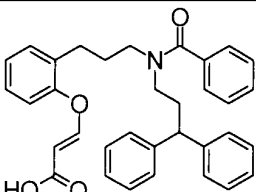
20

30

40

【表 5】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

10

20

30

40

【表 6】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

10

20

30

40

【表 7】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

10

20

30

40

【表 8】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

10

20

30

40

【表 9】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
71		72	Chiral
73	Chiral 	74	Chiral
75		76	
77		78	Chiral
79		80	
81		82	

10

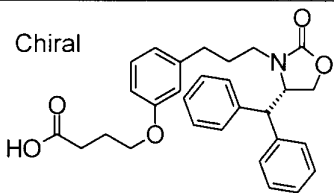
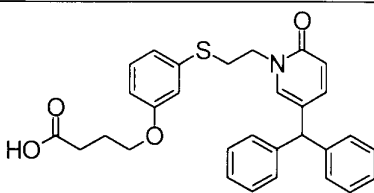
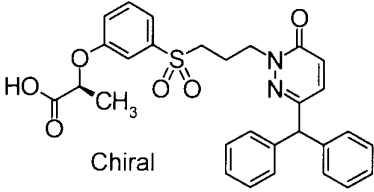
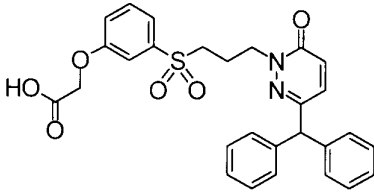
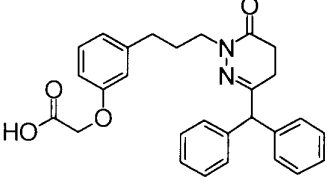
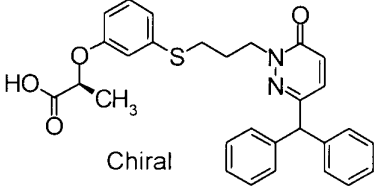
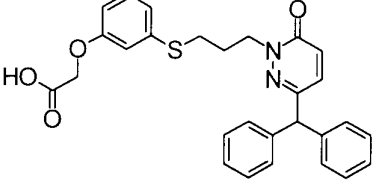
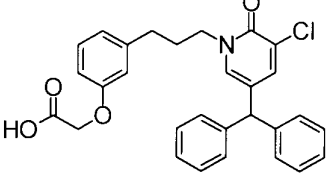
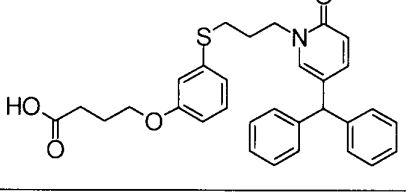
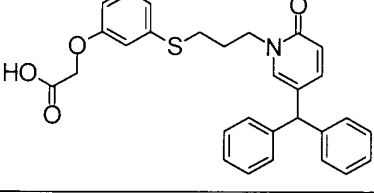
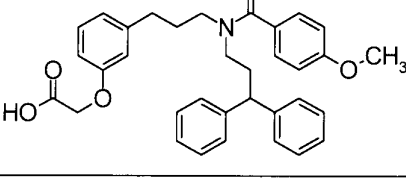
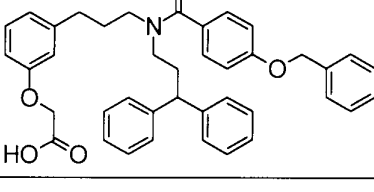
20

30

40

【表 10】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
83	 Chiral	84	
85	 Chiral	86	
87		88	 Chiral
89		90	
91		92	
93		94	

10

20

30

40

【表 1 1】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
95		96	Chiral
97		98	Chiral
99		100	Chiral
101		102	
103		104	
105		106	

10

20

30

40

【表 1 2】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
107	Chiral 	108	Chiral
109		110	
111		112	
113	Chiral 	114	
115	Chiral 	116	
117		118	

10

20

30

40

【表 1 3】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
119		120	
121		122	
123		124	
125	Chiral 	126	
127		128	
129		130	

10

20

30

40

【表 1 4】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

10

20

30

【表 1 5】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
143	Chiral 	144	Chiral
145	Chiral 	146	
147		148	
149		150	Chiral
151	Chiral 	152	
153	Chiral 	154	Chiral

10

20

30

40

【表 1 6】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

10

20

30

40

【表 17】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

10

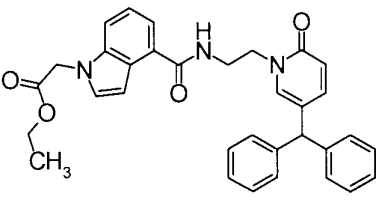
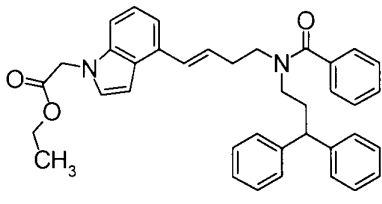
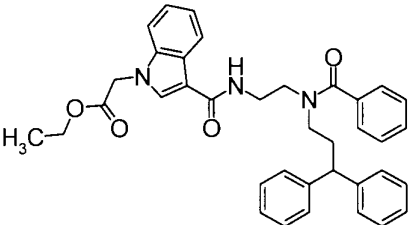
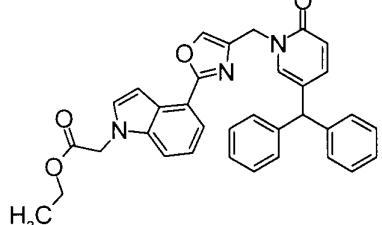
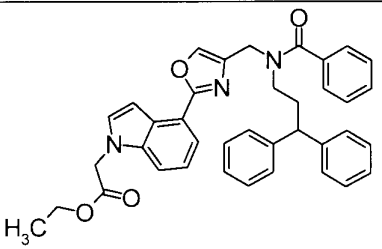
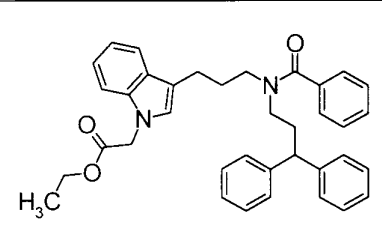
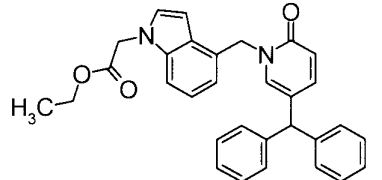
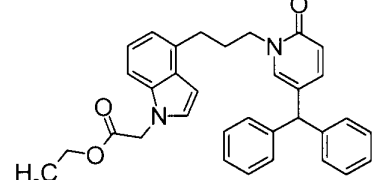
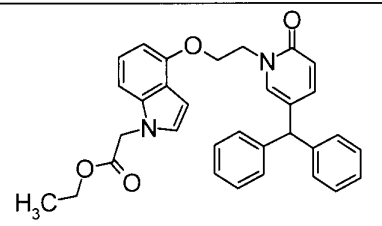
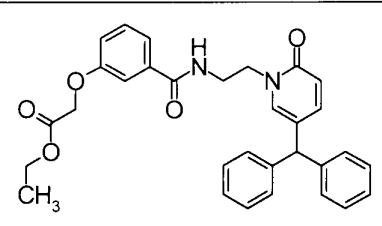
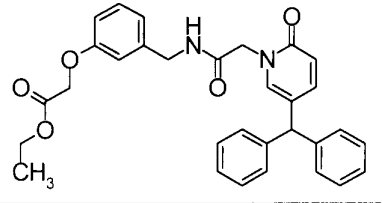
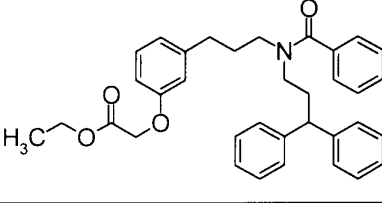
20

30

40

【表 18】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

10

20

30

40

【表 19】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

10

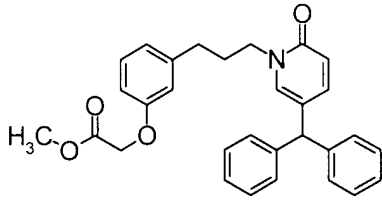
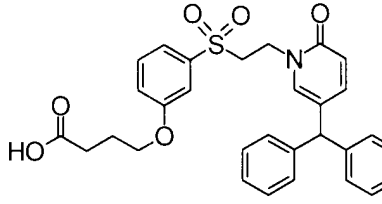
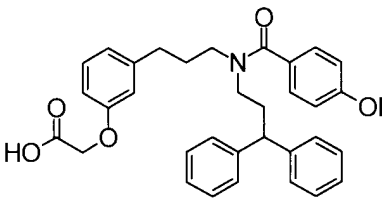
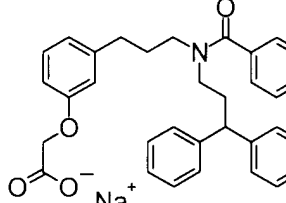
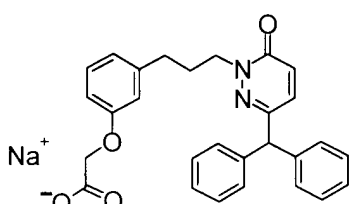
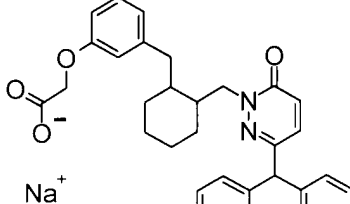
20

30

40

【表 20】

[Table 3] 続き

Ex	構造	Ex	構造
203		204	
205		206	
207		208	

10

20

【0670】

以下の表に示すこれらの化合物は上記の製造方法、実施例または製造例に記載の方法、または当業者に周知である方法、またはその変法によって容易に調製することができる。

【0671】

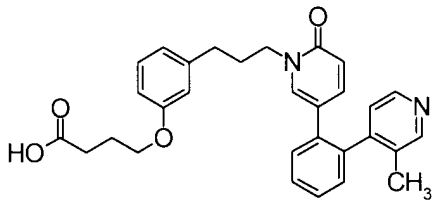
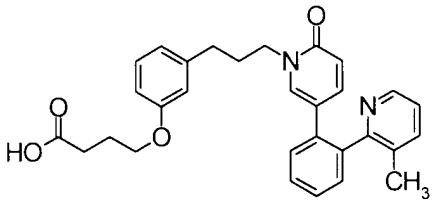
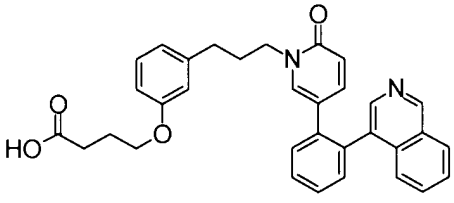
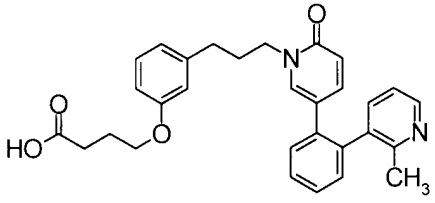
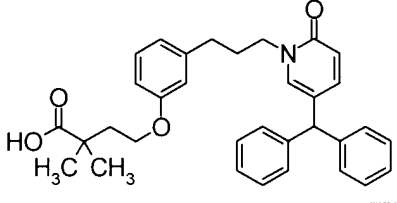
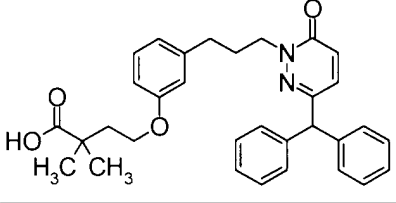
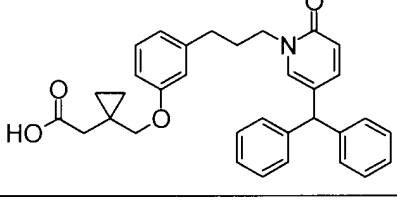
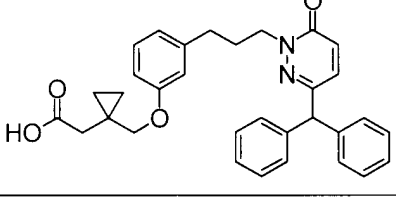
表中の記号は以下の意味を有する。

No：化合物番号、構造：化学構造

30

【表 2 1】

[Table 4]

No	構造	No	構造
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	

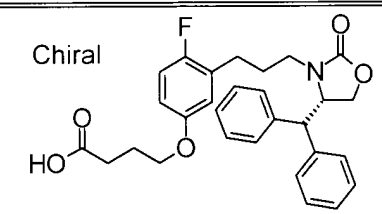
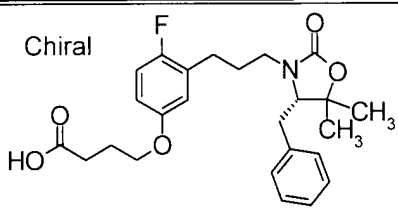
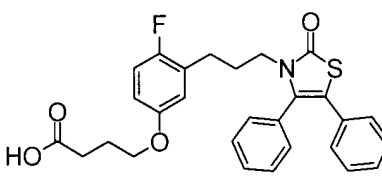
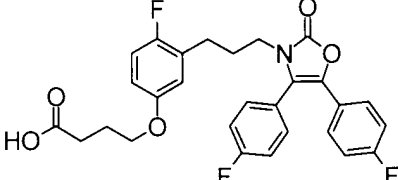
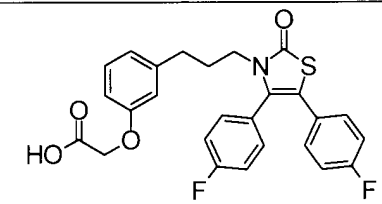
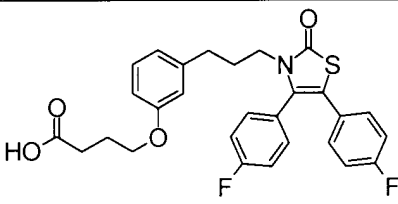
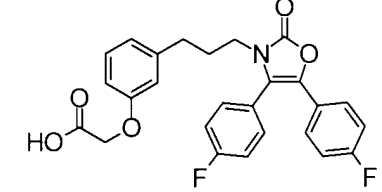
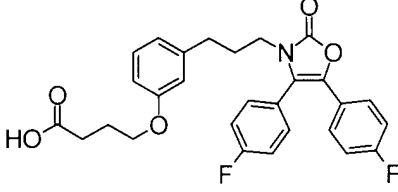
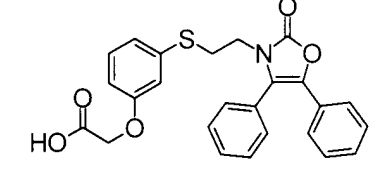
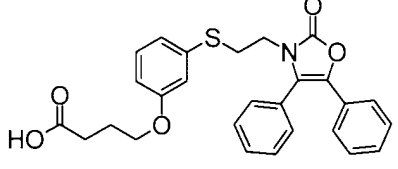
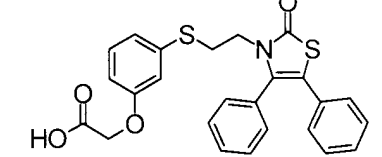
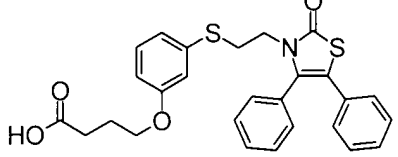
10

20

30

【表 2 2】

[Table 4] 続き

No	構造	No	構造
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	

【産業上の利用可能性】

【0672】

本発明の化合物およびその塩は強力なC R T H 2拮抗活性を有する。したがって、本発明の化合物は炎症細胞に関連する多様な種類の疾患の治療および／または予防に有用である。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 K 31/50	(2006.01)	A 6 1 K 31/50

(72)発明者 善光 龍哉
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 林田 久
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 松田 博
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 佐藤 淳司
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 今村 佳正
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 長田 宏
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 関 規夫
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 天田 由幸
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 田▲崎▼ 調
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 武田 全弘
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 田淵 精一郎
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 安田 実
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 椿 一典
京都府宇治市五ヶ庄京都大学化学研究所内

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特開平08-291145 (JP, A)
特表2004-521928 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C A p l u s (STN)
R E G I S T R Y (STN)