

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第4316787号
(P4316787)**

(45) 発行日 平成21年8月19日(2009.8.19)

(24) 登録日 平成21年5月29日(2009.5.29)

(51) Int. Cl.		F I
C O 7 D 263/32	(2006.01)	C O 7 D 263/32
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402

請求項の数 9 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-356303 (P2000-356303)	(73) 特許権者	592086318 壽製薬株式会社
(22) 出願日	平成12年11月22日(2000.11.22)		長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
(65) 公開番号	特開2001-261662 (P2001-261662A)	(74) 代理人	100089406 弁理士 田中 宏
(43) 公開日	平成13年9月26日(2001.9.26)		
審査請求日	平成16年12月14日(2004.12.14)	(74) 代理人	100096563 弁理士 樋口 榮四郎
(31) 優先権主張番号	特願2000-6106 (P2000-6106)	(72) 発明者	富山 剛 長野県埴科郡坂城町大字坂城1113
(32) 優先日	平成12年1月11日(2000.1.11)	(72) 発明者	富山 格 長野県埴科郡坂城町大字中之条1295-1
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	富山 泰 長野県埴科郡坂城町大字坂城1113

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エーテル又はアミド誘導体、その製法並びにそれを含有する糖尿病治療剤、

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

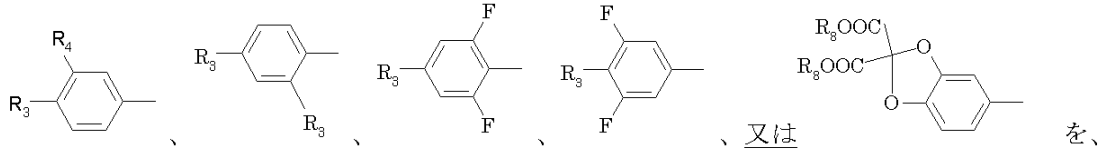
一般式(I)：

【化1】

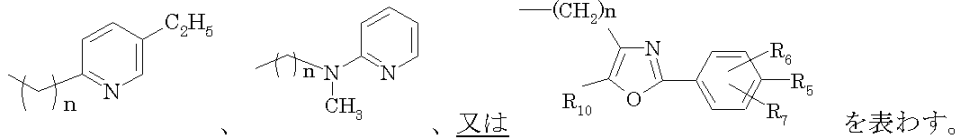


〔式中、A は-O-又は-NH-C(=O)-を表わす。〕

R₁は、

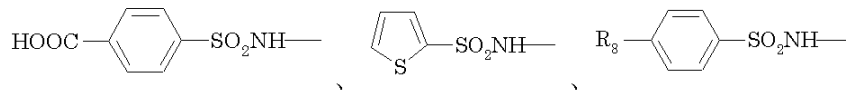


R₂は、



〔但し、n は A が-O-のとき 2 又は 3 を表わし、A が-NH-C(=O)-のときは 1 又は 2 を表わす。〕

R₃ は CH₃SO₂NH-、CF₃SO₂NH-、CH₃SO₂NHCH₂-、CF₃SO₂NHCH₂-、R₈-OOC-C(=O)-
NH-、HOOC-CH₂SO₂NH-、CF₃-CH₂SO₂NH-、



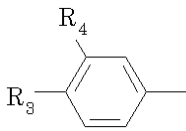
R₈-NHSO₂-、R₈-NHSO₂-CH₂-、H₂SO₃N=CH-、又は R₉SO₂NHCO-基を、R₄は H、OH、
 O-アルキル又は O-CH₂OCH₃を、R₅はハロゲン原子、-CH₂COOH 又は OH 基を、R₆及び R₇
 は水素、t-ブチル基又はピロリジル基を、R₈は H、メチル基又はブチル基を、R₉はアルキル又はチ
 エニル基を、R₁₀はメチル基又はプロピル基を表す。〕

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

R₁が下記の一般式

【化2】



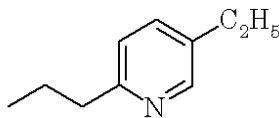
〔式中 R₃、R₄は上記と同じ〕

で示される基である請求項1記載の一般式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容
 し得る塩。

【請求項3】

R₂が下記の一般式

【化3】



で示される基である請求項1記載の一般式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容
 し得る塩。

【請求項4】

R₂が下記の一般式

10

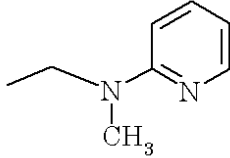
20

30

40

50

【化4】



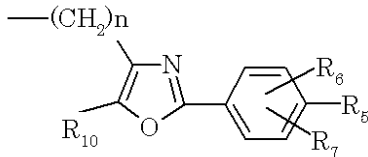
で示される基である請求項1記載の一般式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項5】

R₂が下記の一般式

10

【化5】



(式中nはAが-O-のとき2又は3を表わし、Aが-NH-C(=O)-のときは1又は2を表わす。R₅はOHを、R₆及びR₇はH又はt-ブチル基を表わす。R₁₀はメチル基又はプロピル基を表す。)

で示される基である請求項1記載の一般式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項6】

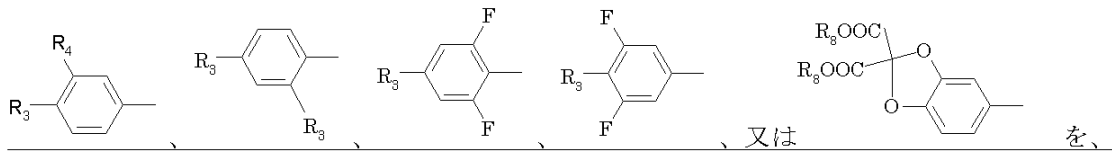
一般式(I'):

【化1】



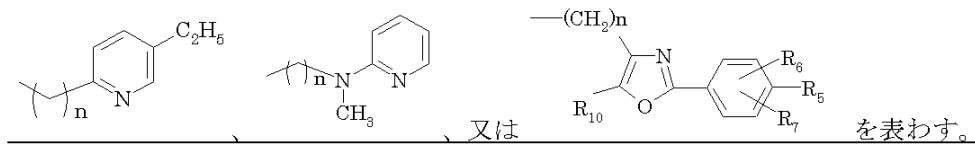
[式中、Aは-O-又は-NH-C(=O)-を表わす。]

R₁は、



30

R₂は、



(但し、nはAが-O-のとき2又は3を表わし、Aが-NH-C(=O)-のときは1又は2を表わす。

R₃はCH₃SO₂NH-、CF₃SO₂NH-、又はHOOC-C(=O)-NH-を、R₄はH、OH、O-アルキル又はO-CH₂OCH₃を、R₅はハロゲン原子、-CH₂COOH又はOH基を、R₆及びR₇は水素、t-ブチル基又はピロリジル基を、R₈はH、メチル基又はブチル基を、R₉はアルキル又はチエニル基を、R₁₀はメチル基又はプロピル基を表す。))

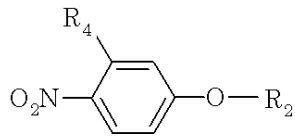
40

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

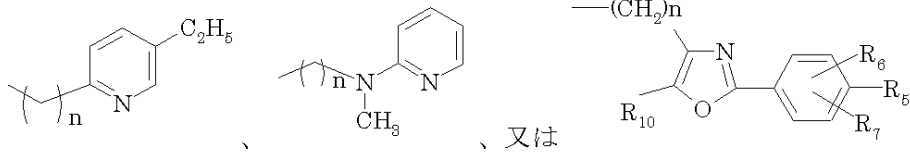
【請求項7】

次式:

【化6】



〔式中、R₂は



10

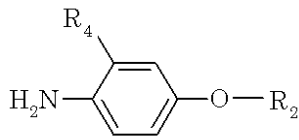
(但し、nは2又は3を表わす。R₅はハロゲン原子、-CH₂COOH又はOH基を、R₆及びR₇は水素、t-ブチル基又はピロリジル基を、R₁₀はメチル基又はプロピル基を表す。)

R₄はH、OH、O-アルキル又はO-CH₂OCH₃を表わす。]

で示される化合物を還元して次式：

20

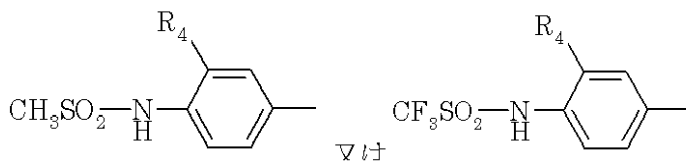
【化7】



(式中、R₂、R₄は前記と同じ)の化合物となし、次いでCH₃SO₂Cl又はCF₃SO₂Clと反応させることを特徴とする請求項1記載の一般式(I)で示される化合物〔但し、式中Aは-O-、R₂は前記と同じ、R₁は次式：

【化8】

30

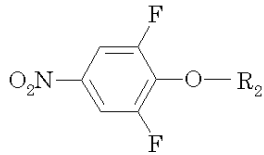


(式中、R₄は前記と同じ)で示される基である。)の製造方法。

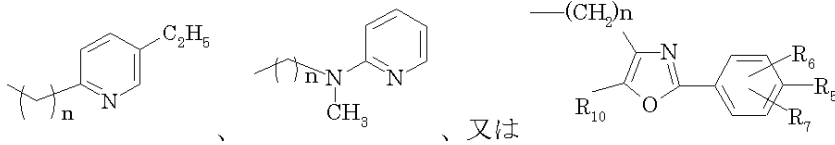
【請求項8】

次式：

【化 9】



〔式中、R₂は

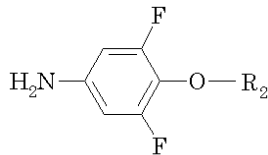


10

(但し、n は 2 又は 3 を表わす。R₅はハロゲン原子、-CH₂COOH 又は OH 基を、R₆及び R₇は水素、t-ブチル基又はピロリジル基を、R₁₀はメチル基又はプロピル基を表す。)

で示される化合物を還元して次式：

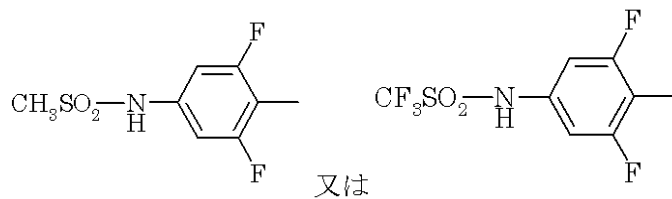
【化 10】



20

(R₂ は前記と同じ) の化合物となし、次いで CH₃SO₂Cl 又は CF₃SO₂Cl と反応させることを特徴とする請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物〔但し、式中 A は - O - 、 R₂ は前記と同じ、R₁ は次式：

【化 11】



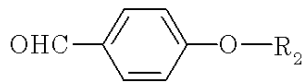
30

で示される基である。〕の製造方法。

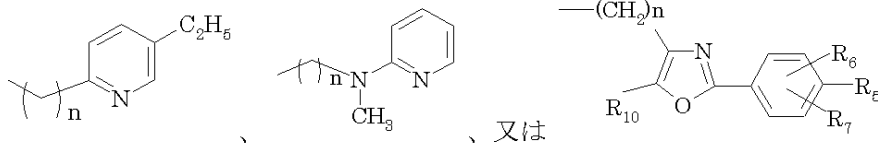
【請求項 9】

次式：

【化 1 2】



〔式中、 R_2 は

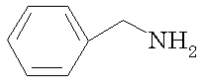


10

(但し、 n は2又は3を表わす。 R_5 はハロゲン原子、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 又は OH 基を、 R_6 及び R_7 は水素、 t -ブチル基又はピロリジル基を、 R_{10} はメチル基又はプロピル基を表す。)

で示される化合物を次式：

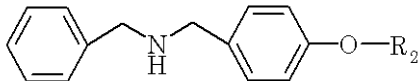
【化 1 3】



20

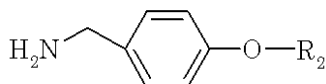
で示される化合物と反応させ、次式：

【化 1 4】



(式中、 R_2 は前記と同じ)の化合物となし、次いで脱ベンジルを行い、次式：

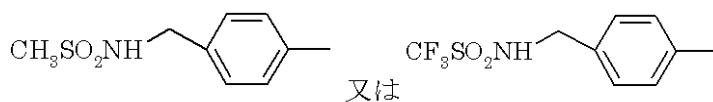
【化 1 5】



30

(式中、 R_2 は前記と同じ)の化合物となし、その後 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 又は $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ と反応させることを特徴とする請求項1記載の一般式(I)で示される化合物〔但し、式中 A は $-\text{O}-$ 、 R_2 は前記と同じ、 R_1 は次式：

【化 1 6】



40

で示される基である。)の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖尿病治療剤として有用な、新規なエーテル誘導体又はアミド誘導体に係る。また本発明はこれらの化合物を有効成分として含有する糖尿病治療剤に係る。

【0002】

【従来技術】

糖尿病治療剤として今までピグアナイド系及びスルホニルウレア系が用いられている。ピグアナイド系は乳酸アシドーシスを引き起こし、またスルホニルウレア系はしばしば低血

50

糖を引き起こす欠点があり、注意が必要である。ところで、最近、チアゾリジン 2, 4 - ジオン誘導体が血糖低下作用を示すことが報告されている。例えば Troglitazone (T. Yoshioka et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 421)、Pioglitazone (H. Ikeda et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 2617) 或は Rosiglitazone (B. C. C. Cantello et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 3977) が挙げられ、Troglitazone は臨床的に用いられている。

【 0 0 0 3 】

しかし、これらチアゾリジノン 2, 4 - ジオン誘導体は肝毒性のあることが報告されている (R. Perfetti et al., Diabetes/Metabolism Review 1998, 14(3), 207)。また、心肥大や肝機能の異常、例えばアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) や乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の上昇が、トリグリタゾン投与の患者にみられることが知られている (R. R. Henry, Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1997, 26, 553)。

10

【 0 0 0 4 】

チアゾリジン 2, 4 - ジオン誘導体の副作用を軽減する目的で、非チアゾリジン 2, 4 - ジオン系の抗糖尿病剤の開発が報告されている。例えばオキサゾリン - 2, 4 - ジオン誘導体 (R. L. Dow et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 1538)、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾリジン 3, 5 - ジオン (S. W. Goldstein et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 2238)、 α - アミノカルボン酸 (R. A. DeFronzo, Diabetes, 1988, 37, 667)、ジカルボン酸エステル (H. Shinkai et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1927) が報告されている。

【 0 0 0 5 】

20

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、既知化合物に比して優れたインスリン分泌促進作用及び血糖低下作用を有し、且つ毒性が低い、抗糖尿病剤として有用な新規なエーテル誘導体又はアミド誘導体を提供することを目的とする。また、これらの化合物を有効成分として含有する抗糖尿病剤を提供することを目的とする。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、抗糖尿病剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式 1 で示される新規誘導体が優れた血糖低下作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、次式の一般式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。また、この化合物を有効成分として含有する抗糖尿病剤である。

30

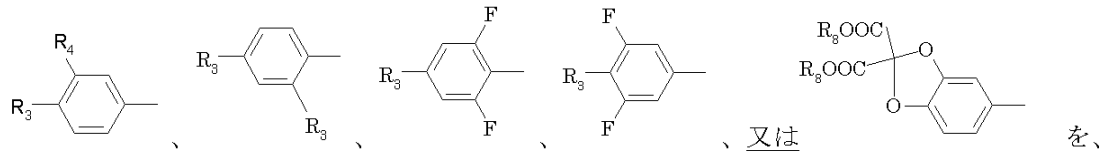
【 0 0 0 7 】

【化 4 8】

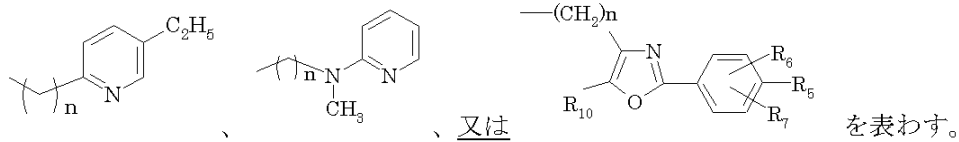
R_1-A-R_2 --- (I)

〔式中、A は $-O-$ 又は $-NH-C(=O)-$ を表わす。

R_1 は、

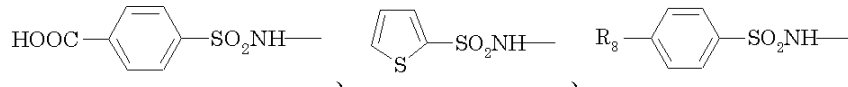


R_2 は、



〔但し、n は A が $-O-$ のとき 2 又は 3 を表わし、A が $-NH-C(=O)-$ のときは 1 又は 2 を表わす。

R_3 は $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $\text{R}_8-\text{OOC}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $\text{HOOC}-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $\text{CF}_3-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ 、



$\text{R}_8-\text{NHSO}_2-$ 、 $\text{R}_8-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{HSO}_3\text{N}=\text{CH}-$ 、又は $\text{R}_9\text{SO}_2\text{NHCO}-$ 基を、 R_4 は H、OH、 O -アルキル又は $O-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ を、 R_5 はハロゲン原子、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 又は OH 基を、 R_6 及び R_7 は水素、 t -ブチル基又はピロリジル基を、 R_8 は H、メチル基又はブチル基を、 R_9 はアルキル又はチエニル基を、 R_{10} はメチル基又はプロピル基を表す。〕

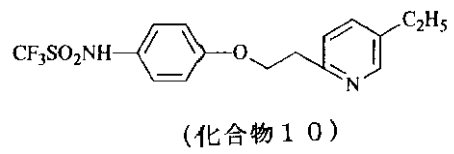
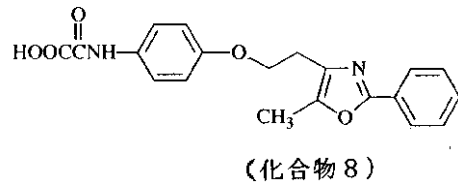
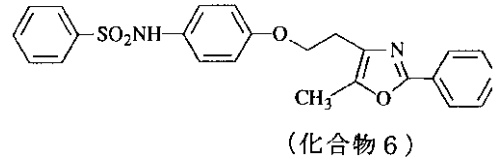
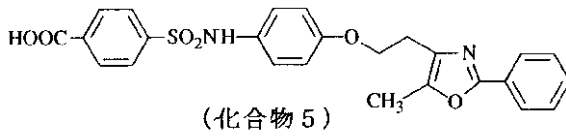
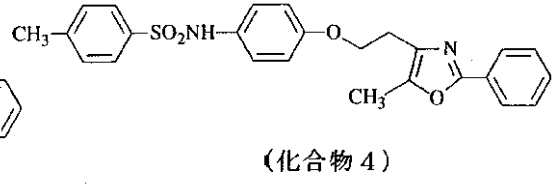
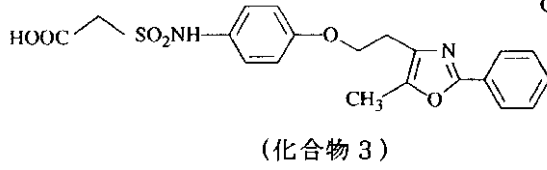
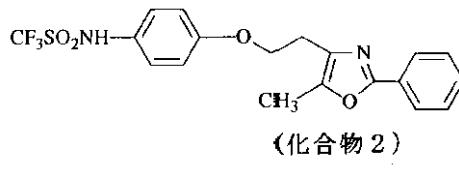
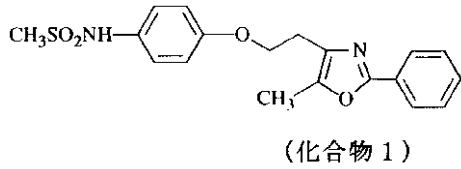
【 0 0 0 8 】

【 発 明 の 実 施 の 形 態 】

以下に、本発明の化合物を 56 個例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、この化合物 1 ~ 化合物 70 については、実施例において、それらの製造例を説明する。

【 0 0 0 9 】

【 化 4 9 】

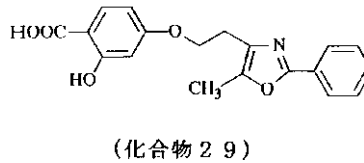
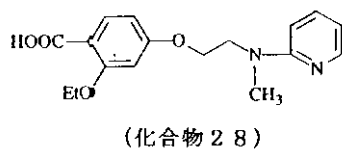
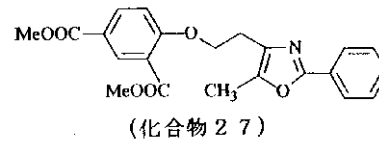
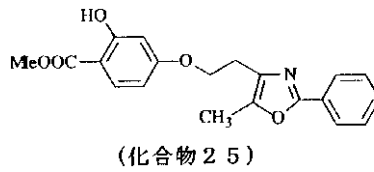
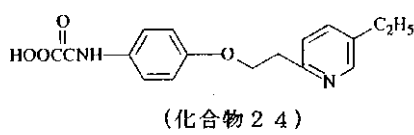
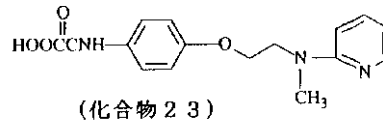
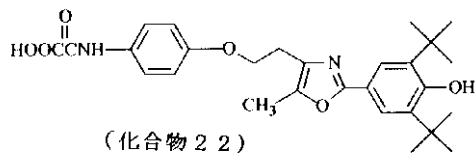
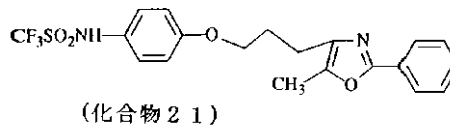
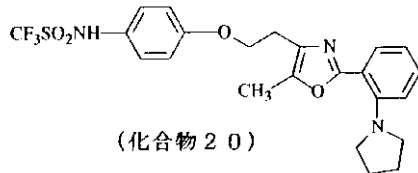
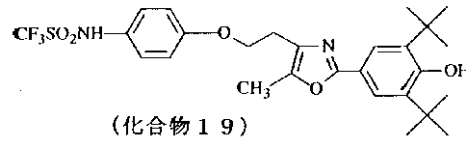
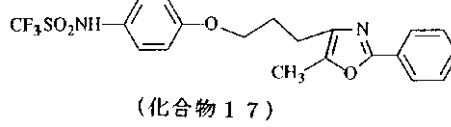
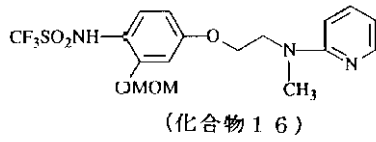
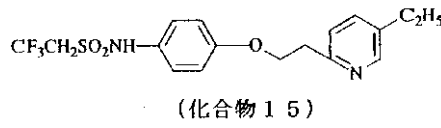
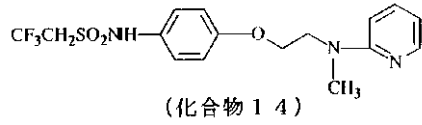
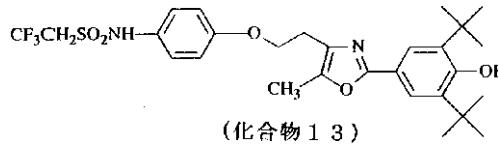
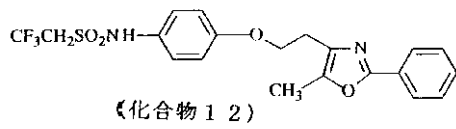


10

20

30

【化 5 0】



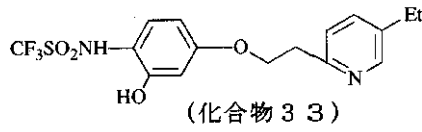
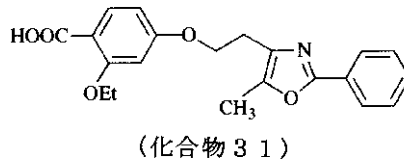
10

20

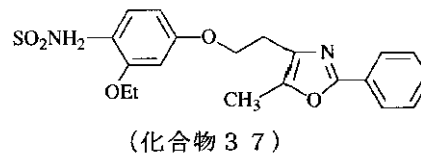
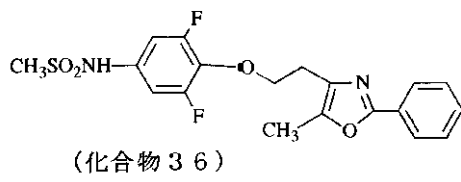
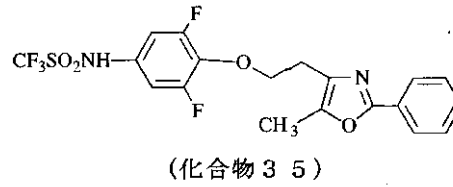
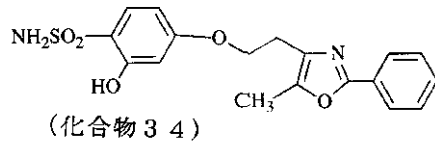
30

40

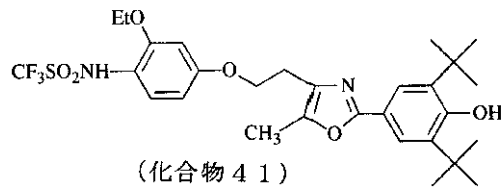
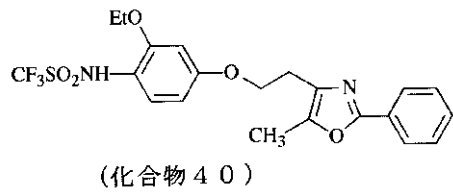
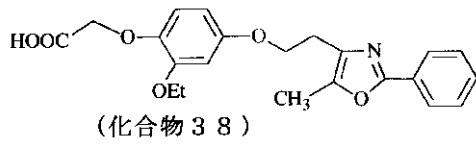
【化 5 1】



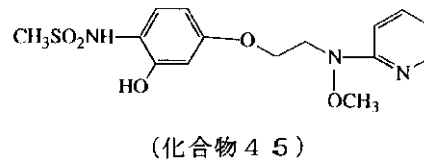
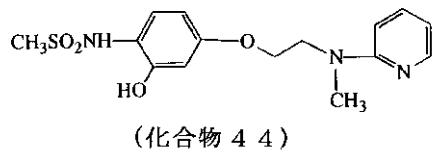
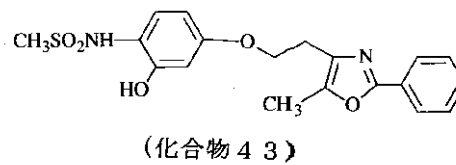
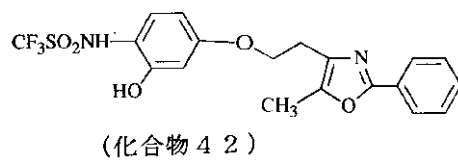
10



20

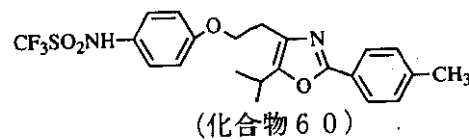
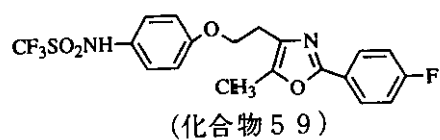
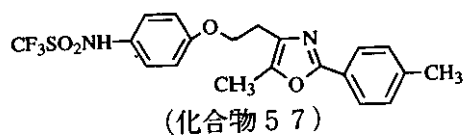
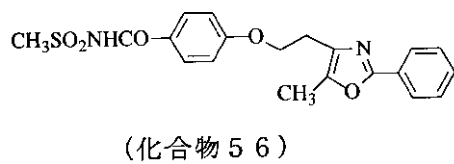
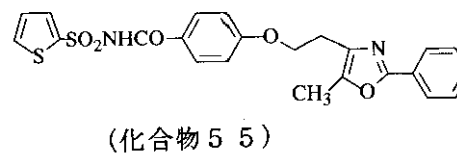
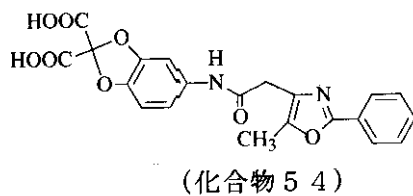
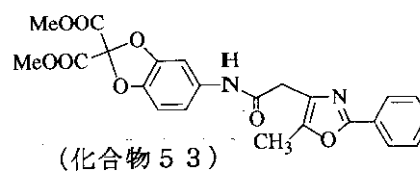
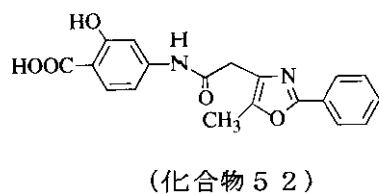
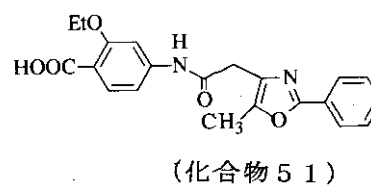
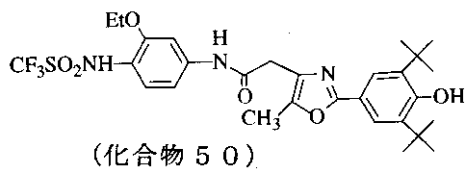
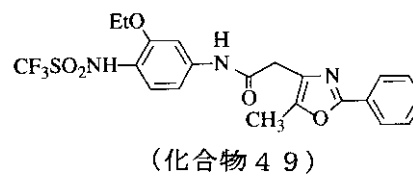
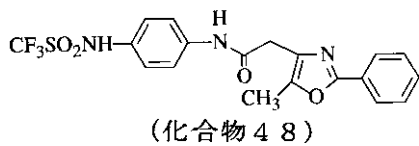
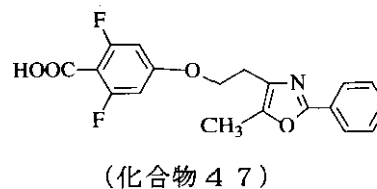


30



40

【化 5 2】



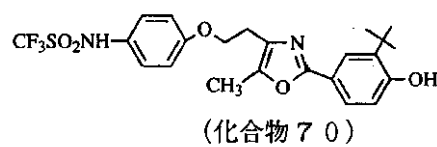
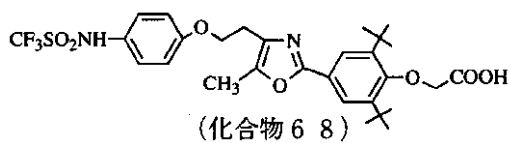
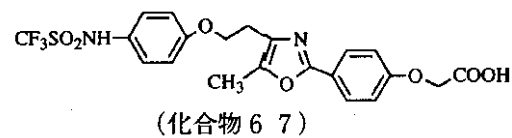
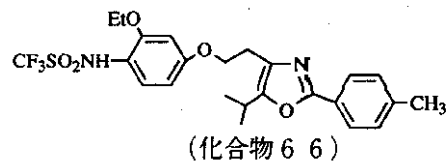
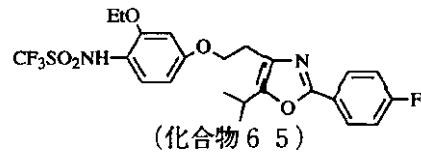
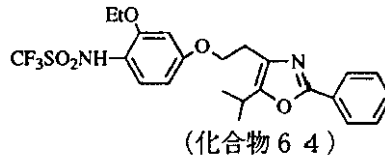
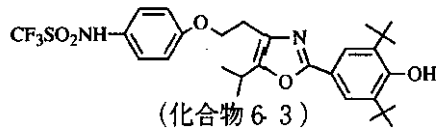
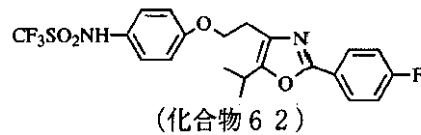
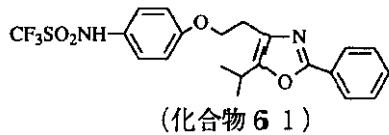
10

20

30

40

【化 5 3】



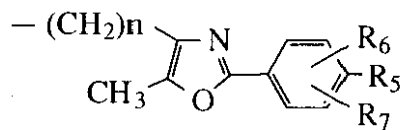
【 0 0 1 0 】

次に、本発明の一般式 (I) で表される化合物の代表的な製造方法を示す。

(I) 一般式 () の A が - O - であり、R₂ が次式 (但し、R₁₀ がメチル基の場合) :

【 0 0 1 1 】

【 化 5 4 】



(式中 R₅, R₆, R₇ 及び n は上記と同じ)

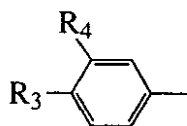
【 0 0 1 2 】

で示される基 (n = 2) である化合物の製造方法。

(a) 一般式 (I) の R₁ が次式 :

【 0 0 1 3 】

【 化 5 5 】



(式中 R₃, R₄ は上記と同じ)

【 0 0 1 4 】

で示される基であって、その R₃ が R - SO₂NH - 基 (但し、R は CH₃ 又は CF₃) であ

10

20

30

40

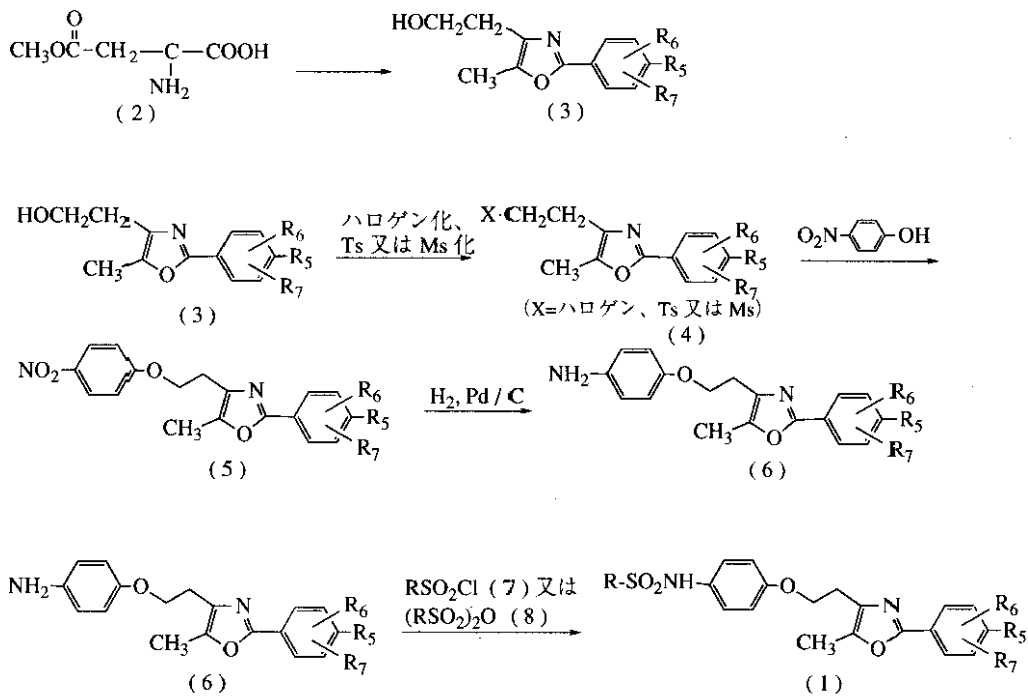
50

り、R₄がHである場合

次式に示すごとく、アスパラギン酸 - メチルエステル (2) (J.Arg.Chem.Soc.Japan, 1951~1952, 25, 129) : C.A. 47, 6065i 又は R.L.Prestige et al., J.Org.Chem. 1975, 40, 3287 を出発原料として公知の方法 (B.Helvin et al, J.Med.Chem. 1992, 35, 1853) により化合物 (3) を得、化合物 (3) をトシル化或いはメシル化を行い、化合物 (4) とする。化合物 (4) をニトロフェノールとカップリング反応を行い化合物 (5) とし、この化合物 (5) を水素、パラジウム - 炭素で還元して化合物 (6) とする。得られた化合物 (6) を各種スルホニルクロライド (7)、スルホン酸無水物 (8) と反応させて一般式 (1) の化合物を得る。

【0015】

【化56】



10

20

30

【0016】

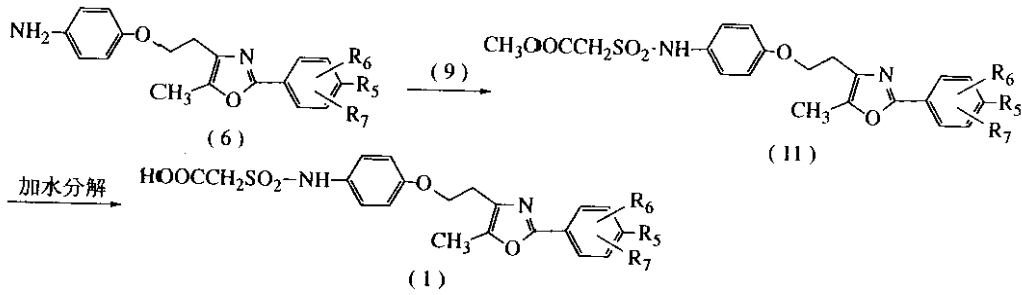
(b) 一般式 (I) の R₁ が化 2 に示す基であって、その R₃ が $\text{HOOCCH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ で、R₄ が H である場合

次式に示すごとく、スルホニルクロライドとして $\text{EtOOC}\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ を用いて製造することができる。すなわち、 $\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ (9) を、次式に示すごとく、化合物 (6) と反応させてエステル体 (11) を得、その後加水分解して一般式 (1) の化合物を得る。なお、上記の化合物 (9) はスルホ酢酸 ($\text{HOOCCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (10)) を SOCl_2 でクロル化の後、アルコールを作用して得られる [(R.L.Hinman et al. (J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 5655)、H.T.Lee et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 289)]。

40

【0017】

【化57】



10

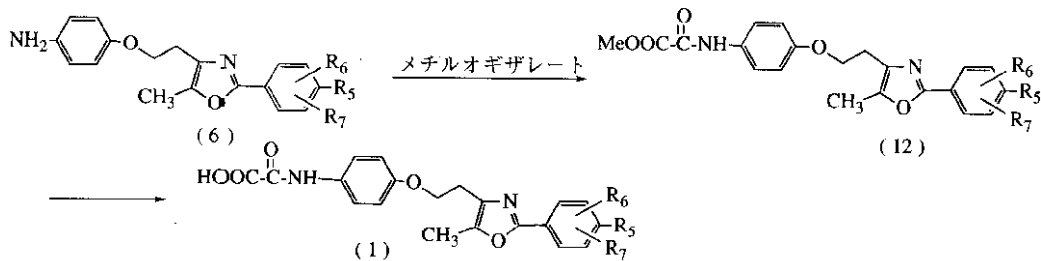
【0018】

(c) 一般式 (I) の R_1 が化 2 に示す基であって、その R_3 が $\text{HOOC} - \text{CONH} -$ で、 R_4 が H である場合

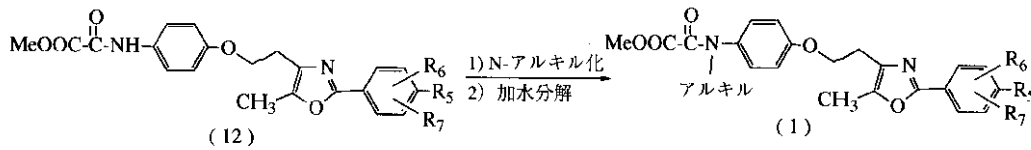
次式に示すごとく、化合物 (6) をメチルオギザレートと反応させ、化合物 (12) とした後、加水分解して一般式 () の化合物を得ることができる。また化合物 (12) をアルキルハライドで N-アルキル化した後、加水分解して一般式 () の化合物を得ることができる。

【0019】

【化 5 8】



20



30

【0020】

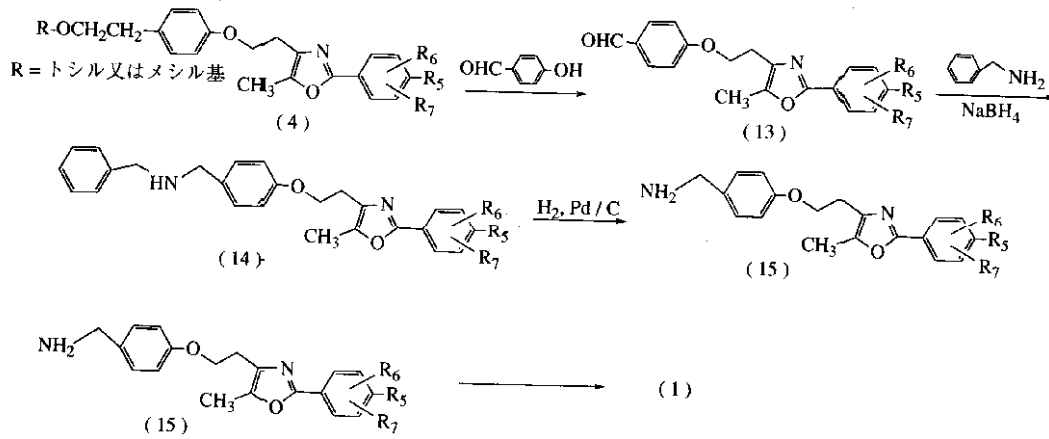
(d) 一般式 (I) の R_1 が化 2 に示す基であって、その R_3 が $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2 -$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2 -$ 、又は $\text{HOOC} - \text{CONH} -$ で、 R_4 が H である場合

次式に示すごとく、化合物 (4) と p-ヒドロキシベンズアルデヒドと反応させて化合物 (13) とし、ベンジルアミンとソジウム・ボロハイロライドを用いて還元的アミノ化により化合物 (14) とした後、Pd/C を用いて脱ベンジル化を行い、化合物 (15) を得る。この化合物 (15) は化合物 (6) 或いは化合物 (12) の場合と同様にしてスルホンクロライド、スルホン酸無水物、 $\text{EtOOC} \cdot \text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ 或いはメチルオギザレートと反応させて一般式 () の化合物を得ることができる。

40

【0021】

【化 5 9】



10

【0022】

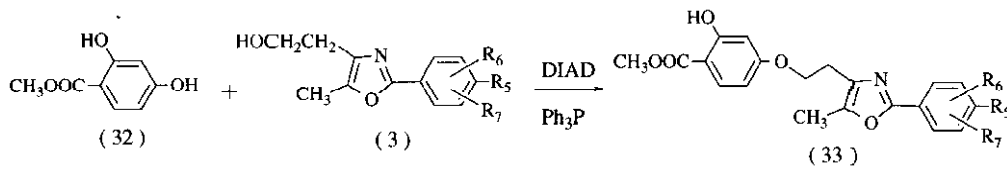
(e) 一般式 (I) の R₁ が化 2 に示す基であって、その R₃ が HOOC - 又は CH₃OOC - で、R₄ が -OH 又は -O-アルキル基である場合

次式に示すごとく、化合物 (32) を化合物 (3) と MITSUNOBU 反応を行い、化合物 (33) = 一般式 (I) とする。

【0023】

【化60】

20



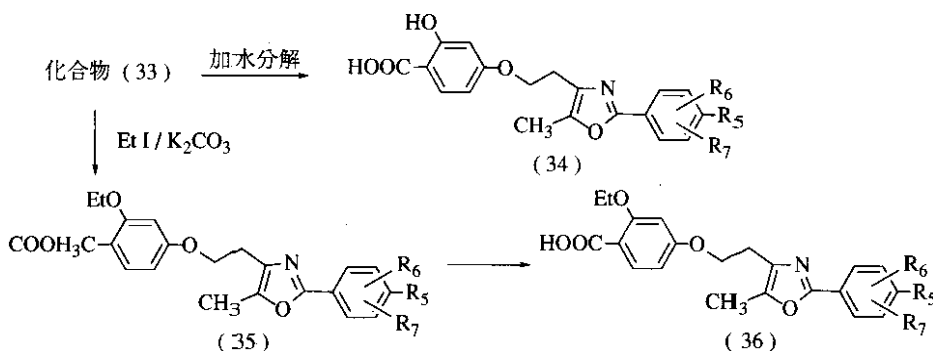
【0024】

更に、化合物 (33) は下記のように化合物 (34) 並びに化合物 (36) に導くことが出来る。

【0025】

【化61】

30



40

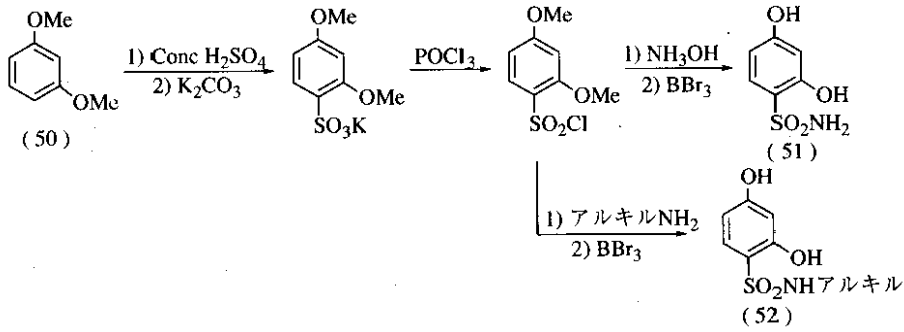
【0026】

(f) 一般式 (I) の R₁ が化 2 に示す基であって、その R₃ が NH₂SO₂ - 又はアルキル NH₂SO₂ - で、R₄ が OH である場合

次式に示すごとく、J.M.C.1977,20,1235記載の方法により、レゾルシンジメチルエーテル (50) より下記のようにして化合物 (51) 及び (52) を得る。

【0027】

【化62】



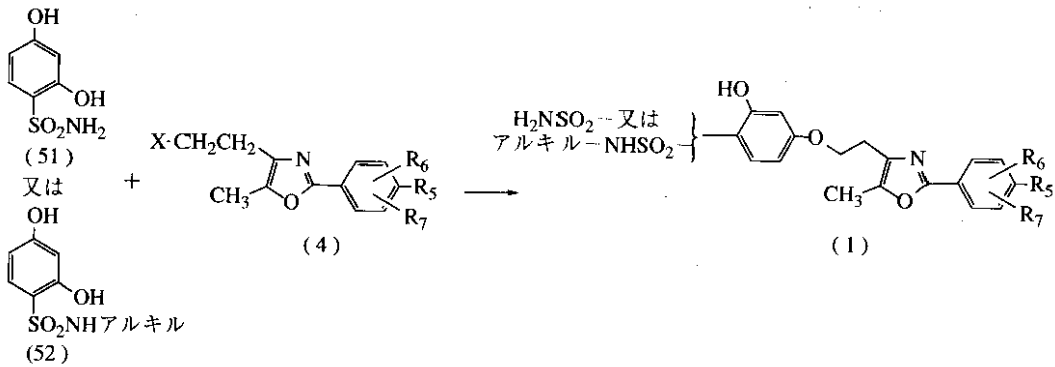
10

【0028】

得られた化合物(51)及び(52)を化合物(4)と反応させ、以下のように化合物(1)を得ることが出来る。

【0029】

【化63】



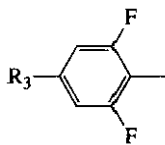
20

【0030】

(g)一般式(I)のR₁が次式の基であって、そのR₃がR-SO₂NH-基(但し、RはCH₃又はCF₃)である場合

【0031】

【化64】



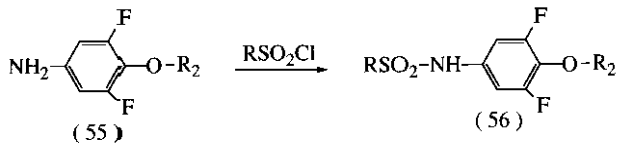
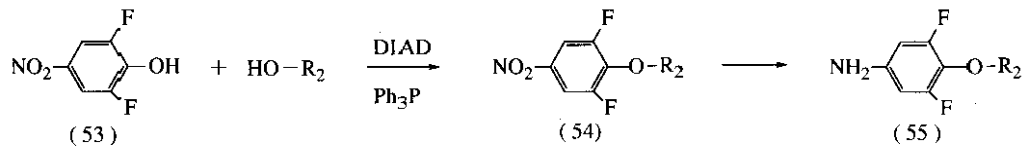
【0032】

次式に示すごとく、化合物(53)を用いてMITSUNOBU反応により化合物(54)とした後、還元して化合物(55)を得る。化合物(55)から、化合物(39)より化合物(42)を得た方法に準じて、化合物(56)を得る。

【0033】

【化65】

40



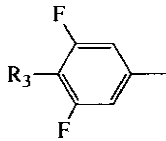
10

【0034】

(h) 一般式(I)のR₁が次式の基であり、R₃が-COOHである場合

【0035】

【化66】



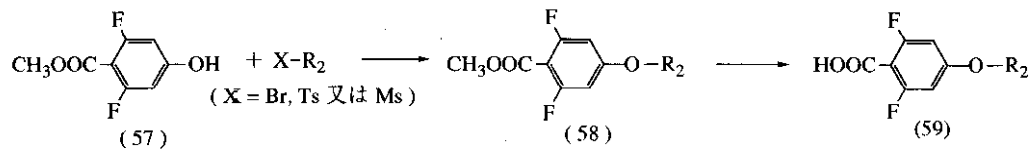
20

【0036】

次式に示すごとく、化合物(57)を化合物(4)と反応させ、エーテル化合物(58)とした後、加水分解により化合物(59) = 一般式(I)で示される化合物を得る。

【0037】

【化67】



30

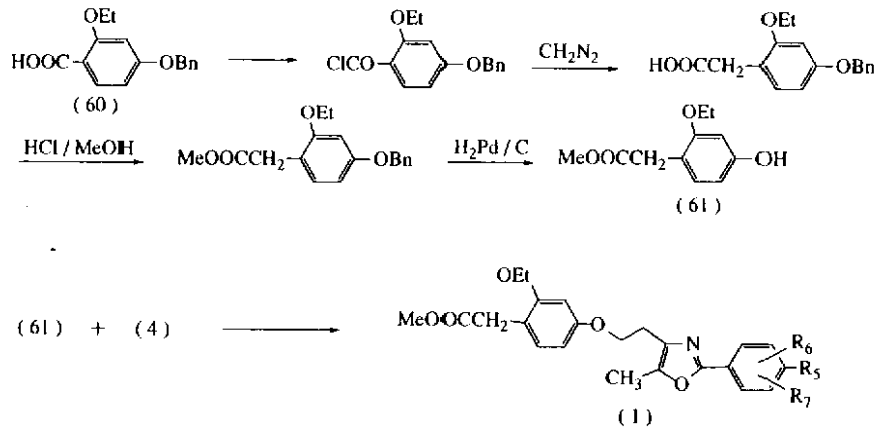
【0038】

(i) 一般式(I)のR₁が化2に示す基であり、そのR₃がMeOOCCH₂-で、R₄が-O-アルキルである場合

次式に示すごとく、化合物(60)より得た化合物(61)を化合物(4)と反応させ得ることが出来る。

【0039】

【化68】



10

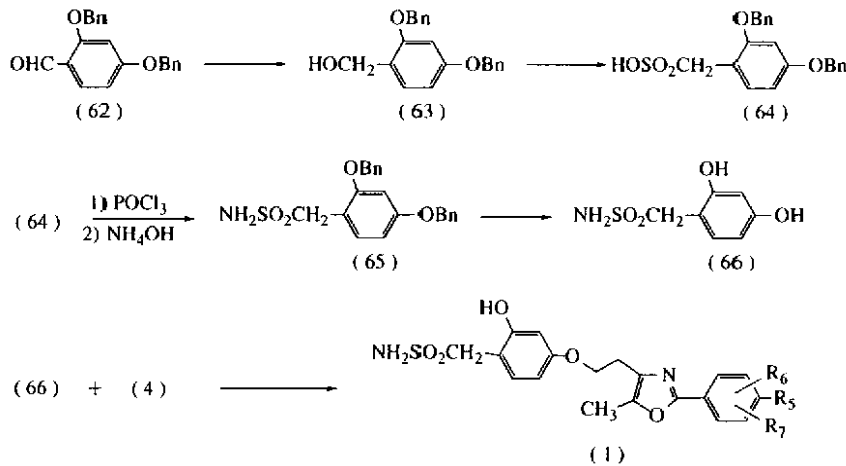
【0040】

(j) 一般式 (I) の R_1 が 化 2 に示す基であり、その R_3 が $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$ - 又はアルキル $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2$ - で、 R_4 が $-\text{OH}$ 又は $-\text{O}-$ アルキル基である場合
 次式に示すごとく、化合物 (62) を還元して化合物 (63) とした後、化合物 (63) を J.C.S.Chem.Comom., 1989, 521 の方法により Na_2SO_3 を反応させ、化合物 (64) とする。化合物 (64) を POCl_3 でクロル化した後、アンモニアと反応させてアミド化合物 (65) とした後、脱ベンジルを行い化合物 (66) とする。この化合物 (66) を化合物 (4) と反応させて一般式 (I) で示される化合物を得る。

20

【0041】

【化 69】



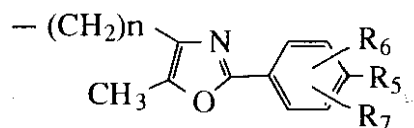
30

【0042】

(II) 一般式 () の A が $-\text{O}-$ であり、 R_2 が次式 (但し、 R_{10} がメチル基の場合) :

【0043】

【化 70】



(式中 R_5 , R_6 , R_7 及び n は上記と同じ)

【0044】

で示される基 ($n = 3$) である化合物の製造方法。

(a) 一般式 (I) の R_1 が 化 2 に示す基であり、その R_3 が $\text{R}-\text{SO}_2\text{NH}-$ 基 (但し、

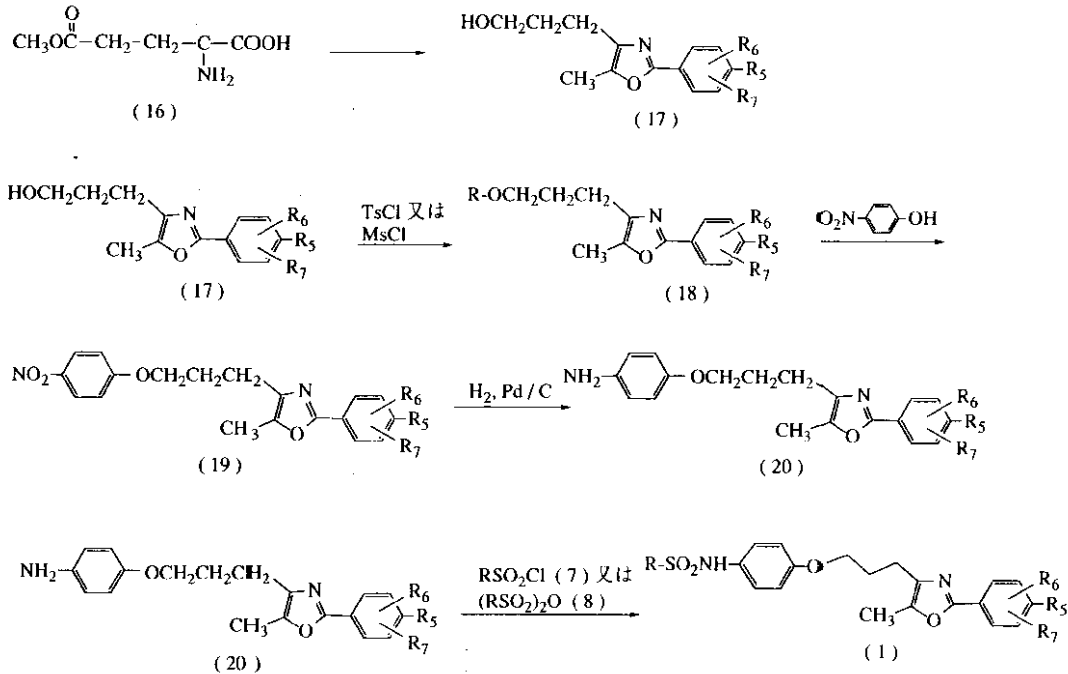
50

RはCH₃又はCF₃)である場合

次式に示すごとく、アスパラギン酸 - メチルエステル (2) の代わりにグルタミン酸 - メチルエステル (16) を用いて、上記の化合物 (2) より化合物 (3) を得た方法と同様にして化合物 (17) を得る。化合物 (17) を化合物 (3) と同様にハロゲン化、トシル化またはメシル化を行い、化合物 (18) とし、ニトロフェノールとカップリング反応を行い、化合物 (19) とし、還元を行い、化合物 (20) を得る。得られた化合物 (20) を各種スルホニルクロライド、スルホン酸無水物、EtOOC・CH₂SO₂Cl、あるいはメチルオギザレートと反応させて一般式 () の化合物を得ることが出来る。

【0045】

【化71】

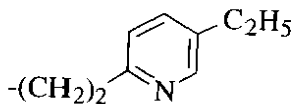


【0046】

(III) 一般式 () の A が - O - であり、R₂ が次式:

【0047】

【化72】



【0048】

で示される化合物の製造方法。

(a) 一般式 (I) の R₁ が化 2 に示す基であり、その R₃ が R - SO₂NH - 基 (但し、R は CH₃ 又は CF₃) であり、R₄ が H である場合

次式に示すごとく、2メチル5-エチルピリジン (21) とホルムアルデヒドを特開昭56-65870号公報の方法により化合物 (21) を得る。この化合物 (22) を、化合物 (3) より化合物 (4) を得る方法と同様にハロゲン化、トシル化またはメシル化して化合物 (23) とし、ニトロフェノールとカップリング反応を行い化合物 (24) を得る。さらに還元を行い化合物 (25) を得る。得られた化合物 (25) を各種スルホニルクロライド (7)、スルホン酸無水物 (8)、EtOOC・CH₂SO₂Cl、あるいはメチルオギザレートと反応させて、一般式 () の化合物を得ることが出来る。

【0049】

【化73】

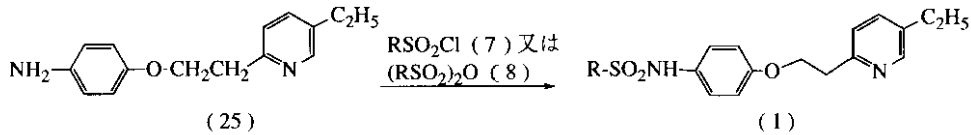
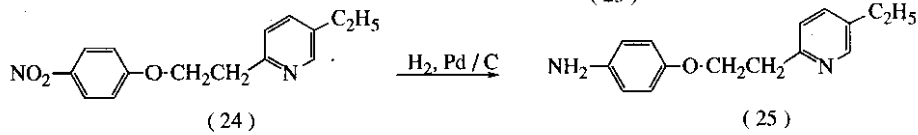
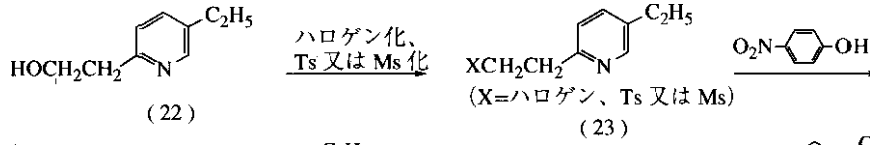
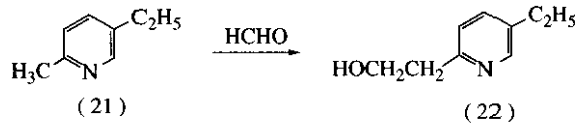
10

20

30

40

50



10

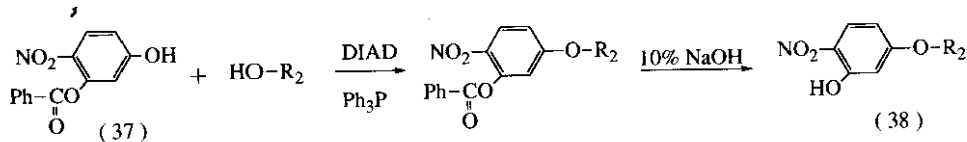
【0050】

(b) 一般式 (I) の R₁ が化 2 に示す基であり、その R₃ が R-SO₂NH-基 (但し、R は CH₃ 又は CF₃) であり、R₄ が -OH 又は -O-アルキルである場合
 次式に示すごとく、化合物 (37) と OH-R₂ とを反応させて化合物 (38) を得る。
 化合物 (38) は、接触還元により化合物 (39) とし、又は化合物 (38) は O-アルキル化して化合物 (40) とした後、還元して化合物 (41) とす。次いで、化合物 (39) 或は (41) を RSO₂Cl と反応させ、化合物 (42) 或は (43) を得る。

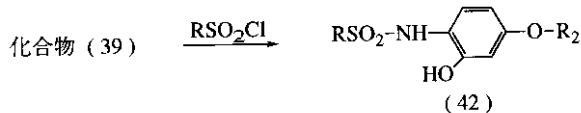
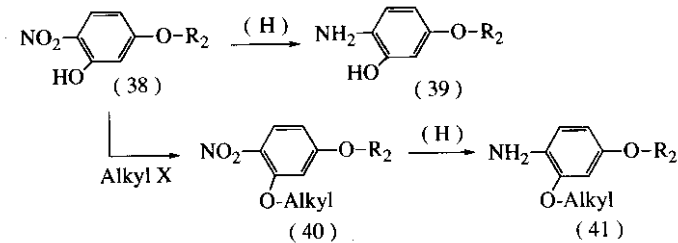
20

【0051】

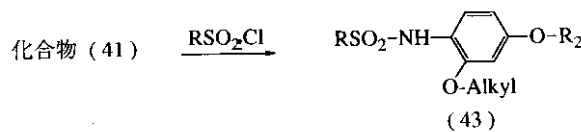
【化 7 4】



30



40



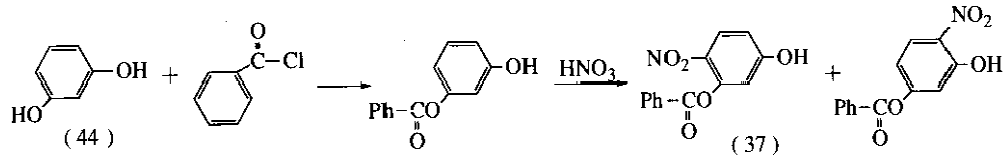
【0052】

上記の化合物 (37) はレゾルシン (44) より以下のように得られる。

【0053】

【化 7 5】

50



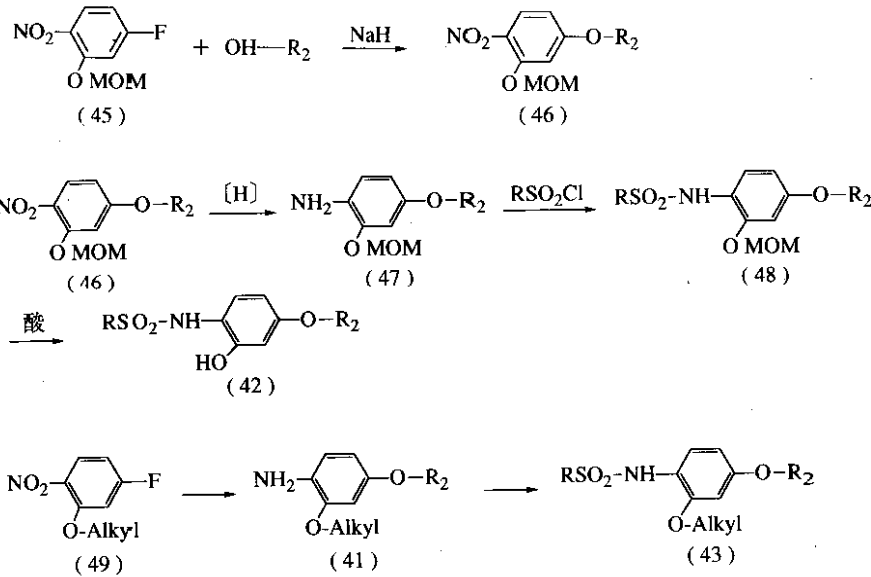
【 0 0 5 4 】

また、化合物 (4 2) 及び化合物 (4 3) は、フッ化ベンゼンとアルコールのカップリング反応 (Bioorg. Med. Chem. Lett. , 1994, 4(10), 1181) を準用して得ることも出来る。すなわち、MOM (メトキシメチル) 化したフッ化ニトロベンゼン (4 5) を $\text{OH}-\text{R}_2$ と反応させ (4 6) を得る。化合物 (4 6) は、還元して化合物 (4 7) とし、 RSO_2Cl を作用させ化合物 (4 8) とし、脱MOM化後、化合物 (4 2) を得る。また、化合物 (4 5) の代わりに化合物 (4 9) を用いて化合物 (4 1) とした後、上記の化合物 (4 8) を得た方法により、化合物 (4 3) を得る。これらの過程を次式に示す。

10

【 0 0 5 5 】

【 化 7 6 】



20

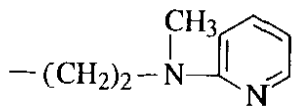
30

【 0 0 5 6 】

(IV) 一般式 () の A が - O - であり、 R_2 が次式 :

【 0 0 5 7 】

【 化 7 7 】



40

【 0 0 5 8 】

で示される化合物の製造方法。

(a) 一般式 (I) の R_1 が化 2 に示す基であり、その R_3 が $\text{R}-\text{SO}_2\text{NH}-$ 基 (但し、 R は CH_3 又は CF_3) であり、 R_4 が H である場合

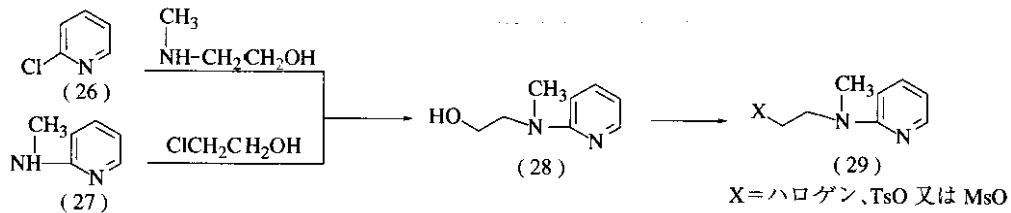
次式に示すごとく、2-クロルピリジン (2 6) 或いは 2-メチルアミノピリジン (2 7) により化合物 (2 8) を得る。化合物 (2 8) をトシル化又はメチル化を行い、化合物 (2 9) とし、化合物 (3) の場合と同様、ニトロフェノールとカップリング反応を行い化合物 (3 0) を得る。さらに還元を行い、化合物 (3 1) を得る。得られた化合物 (3 1) を各種のスルホルクロライド (7)、スルホン酸無水物 (8)、 $\text{EtOOC}\cdot\text{CH}_2$

50

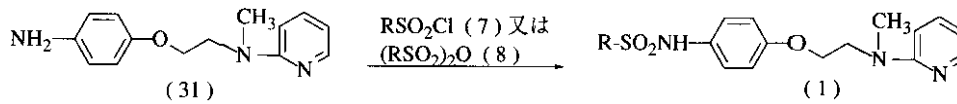
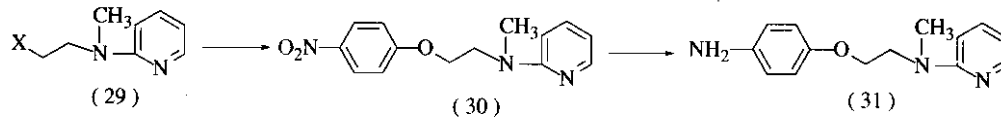
SO₂Cl、あるいはメチルオギザレートと反応させて一般式()の化合物を得ることが出来る。

【0059】

【化78】



10



20

【0060】

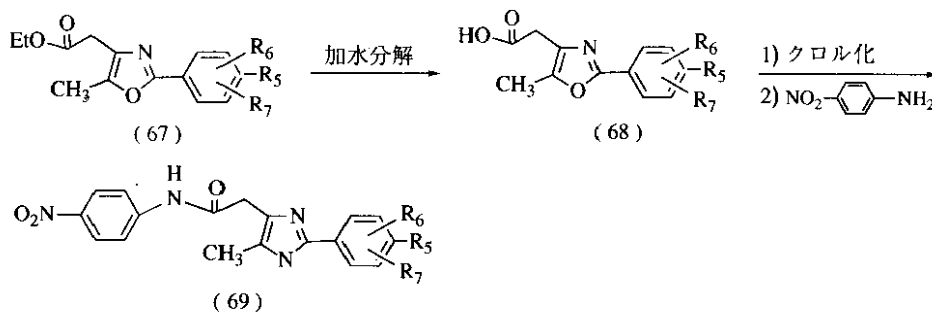
(V)一般式()のAが-NH-CO-である化合物の製造方法。

(a)一般式(I)のR₁が化2に示す基であり、そのR₃がR-SO₂NH-基(但し、RはCH₃又はCF₃)であり、R₄がHである場合

次式に示すごとく、J.M.C.1999,35,1853の方法により、化合物(3)を得たときの中間体の化合物(67)を加水分解して化合物(68)を得、その後に化合物(68)をクロル化した後、パラニトロアニリンと反応させて化合物(69)を得る。

【0061】

【化79】



30

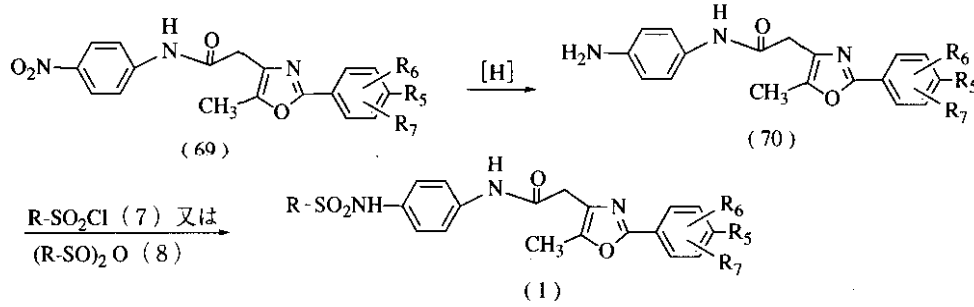
【0062】

次に、化合物(69)を化合物(5)に準じて還元を行い化合物(70)とし、各種スルホニルクロライド(7)スルホン酸無水物(8)と反応させて一般式(I)で示される化合物(1)を得る。

【0063】

【化80】

40



10

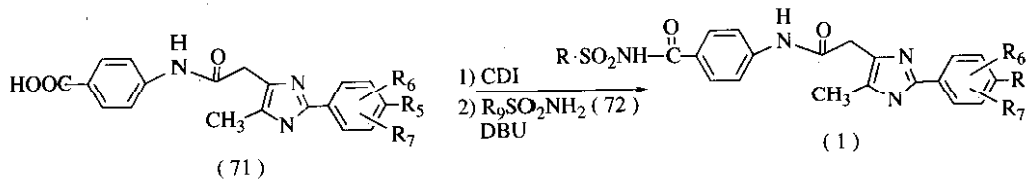
【 0 0 6 4 】

(b) 一般式 (I) の R_1 が化 2 に示す基であり、その R_3 が R_9SO_2NHCO- で、 R_4 が H である場合

一般式 (71) のカルボン酸を下記のように CDI (カルボニルジイミダゾール) と反応させた後、一般式 (72) のスルファミンと DBU (1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ - 7 - エン) を用いて、一般式 () の化合物を得ることが出来る (Bioorg. & Med.Chem.Lett.1995,1155)。

【 0 0 6 5 】

【 化 8 1 】



20

【 0 0 6 6 】

本発明の一般式 () の化合物の薬理的に許容される塩としては、無機塩基の塩としてナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。 R_1 がピリジン塩基を含む場合は、無機酸の塩や有機酸の塩が挙げられる。無機酸の塩としては塩酸或いは硫酸との塩が、有機酸の塩としては酢酸、コハク酸或いはフマル酸との塩が挙げられる。また、一般式 1 の化合物は

30

【 0 0 6 7 】

試験例

マウスにおける血糖低下作用

被験薬を 0.5% のメチルセルローズに懸濁して、db/db マウス (日本クレア) に 3 ~ 30 mg / kg 1 日 1 回の投与を 4 日間連続して行う。投与後 24 時間後の血糖値を測定する。対照にはトリグリタゾン 300 mg / kg を同様に投与した。表 1 にその結果を示した。なお、化合物番号は化 7 ~ 化 10 における化合物番号と対応する。例えば、化合物番号 1 は化 7 における (化合物 1) を指す。

40

【 0 0 6 8 】

【 表 1 】

化合物番号	投与量 (mg/kg)	血糖低下作用 (%)
1	30	24.6
2	10	49.0
8	10	26.0
9	10	24.0
10	10	32.4
11	10	15.4
18	10	34.7
19	10	12.8
21	10	34.6
24	10	25.7
26	30	15.1
30	30	22.1
31	30	19.0
35	30	28.8
40	30	53.4
42	10	29.6
47	10	25.6
48	30	65.4
50	30	21.9
52	30	10.5
57	3	44.0
58	3	43.4
59	3	18.4
63	3	18.4
67	3	33.1
68	3	21.2
70	30	51.0
トリグリタゾン	300	34.0

10

20

30

【0069】

【実施例】

【0070】

実施例 1

4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサジリル - 4 - イル) エトキシ }
 ベンゼンメチルスルホンアミド (化合物 1 : 化 7 に記載の化合物 1 をいう、以下同じ。)
 の製造例

(a) 5 - メチル - 4 - トシルオキシエチル - 2 - フェニル - オキサゾール

5 - メチル - 4 - ハイドロキシエチル - 2 - フェニル - オキサゾール 22 . 2 g をピリジ
 ン 13 mL とジクロルエタン 6 mL に溶かし、トルエンスルホニルクロライド 2 . 05 g
 をゆっくり加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を水中にあけ、酢酸エチル 50 mL を加

40

50

えて抽出した。酢酸エチル層を取り、飽和硫酸銅液、水、さらに飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶出液は酢酸エチル： n -ヘキサン（1：1）を用いた。3.33 g（87.6%）の目的物（無色結晶）を得た。

MASS (m/e): 371(M+), 216, 186(BP), 156, 130, 105, 77, 51 IR (cm^{-1}): 1359, 1173, 966, 927, 834, 813, 753, 666

^1H NMR (CDCl_3) : 2.01~2.08(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.29(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.42(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.55(t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J=6.83, 7.33\text{Hz}$), 4.08(t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J=5.86, 6.34\text{Hz}$), 7.31(d, 2H, aromatic, $J=7.81\text{Hz}$), 7.40~7.43(m, 3H, aromatic), 7.78(d, 2H, aromatic, $J=8.3\text{Hz}$), 7.93(dd, 2H, aromatic, $J=7.33, 7.81\text{Hz}$)

【0071】

(b) 5-メチル-4- p -ニトロフェノキシエチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール

50 mL のナス型フラスコに NaOH 2.1 g を入れ、 n -ヘキサンで2回洗浄後、ジメチルホルムアミド 10 mL を加え、0 にて p -ニトロフェノール 0.67 g を加えて30分間攪拌した。上記(a)で得られた化合物 1.8 g をジメチルホルムアミド 5 mL に加え、80 にて一夜攪拌した。反応液を放冷後、水中にあげ、酢酸エチル 80 mL で抽出した。酢酸エチル層をとり、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶出液は酢酸エチル： n -ヘキサン（1：3）を用いた。淡黄色の目的物 1.24 g（75.6%）を得た。融点 100~103

MASS (m/e): 338(M+), 200, 173(BP), 130, 104, 77, 51 IR (cm^{-1}): 1590, 1500, 1332, 1263, 1107, 840

^1H NMR (CDCl_3) : 2.18~2.24(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.29(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.71(t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J=7.33, 6.83\text{Hz}$), 4.09(t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J=6.35, 5.86\text{Hz}$), 6.95(d, 2H, aromatic, $J=9.28\text{Hz}$), 7.41~7.44(m, 3H, aromatic), 7.97(dd, 2H, aromatic, $J=7.32, 7.82\text{Hz}$), 8.19(d, 2H, aromatic, $J=9.28\text{Hz}$)

【0072】

(c) 5-メチル-4- p -アミノフェノキシエチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール

上記(b)で得た化合物 1.23 g を 25 mL のメタノール：テトラヒドロフラン（1：1）溶液に溶解し、5%パラジウム/炭素 0.25 g を加え、攪拌しながら水素ガスを1時間通じた。反応液を濾過後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液は酢酸エチル： n -ヘキサン（1：1）を用いる。1.02 g（91.1%）の目的物を得た。融点：57~59。

MASS (m/e): 308(M+), 200(BP), 174, 104, 80, 53 IR (cm^{-1}): 1512, 1242, 825, 711, 681

^1H NMR (CDCl_3) : 2.08~2.15(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.28(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.68(t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J=7.33, 7.32\text{Hz}$), 3.42(bs, 2H, $-\text{NH}_2$), 3.90(t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J=6.35, 5.86\text{Hz}$), 6.62~6.66(m, 2H, aromatic), 6.73~6.76(m, 2H, aromatic), 7.38~7.45(m, 2H, aromatic), 7.96~7.99(m, 2H, aromatic)

【0073】

(d) 4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンゼンメチルスルホンアミド(化合物1)

上記(c)で得た化合物 0.4 g をジクロロエタン 4 mL に溶かし、トリエチルアミン 0.28 mL を加え、0 で攪拌した。この混液にメシルクロライド 0.16 mL を滴下し、30 で攪拌した。反応液を水中にあげ、酢酸エチルで（30 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム、水、飽和食塩水で洗浄した後無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液はクロロホルムを用いた。溶媒を留去後、残留物を酢酸エチル： n -ヘキサンにて再

10

20

30

40

50

結晶を行う。無色の目的物（化合物1）0.34g（66.7%）を得た。融点：121～123。

MASS (m/e): 372(M+), 264, 186(BP), 149, 104, 79, 55 IR (cm⁻¹): 3238, 1506, 1320, 1281, 1245, 1212, 1143, 777

¹HNMR (CDCl₃): 2.38(s, 3H, -CH₃), 2.93(s, 3H, -SO₂CH₃), 2.98(t, 2H, -CH₂-, J=6.35, 6.84Hz), 4.23(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 6.84Hz), 6.25(s, 1H, -NH), 6.88(d, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.16(d, 2H, aromatic, J=9.27Hz), 7.39~7.45(m, 3H, aromatic), 7.97(dd, 2H, aromatic, J=1.46, 1.95Hz)

【0074】

実施例2

4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンゼントリフルオロメチルスルホンアミド（化合物2）の製造例

実施例1(c)の化合物0.4gをジクロロメタン5mLとトリエチルアミン0.27mLに溶解し、0にて無水トリフルオロメチルスルホン酸33mLを滴下し、30分撹拌した。反応液をメタノール2mL、10%NaOH液1mLを加え、10分撹拌の後、水20mLを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NH₄Cl、水、飽和食塩水で洗った後、無水Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液は酢酸エチル:n-ヘキサン(1:8)を用いた。目的物(化合物2)を0.38g(66.7%)得た。融点97~99であった。

MASS (m/e): 441(M+), 200(BP), 173, 104, 69 IR (cm⁻¹): 1455, 1248, 1215, 1116, 894, 597

¹HNMR (CDCl₃): 2.17~2.23(m, 2H, -CH₂-), 2.29(s, 3H, -CH₃), 2.70(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 7.33Hz), 4.05(t, 2H, -CH₂-, J=5.86, 6.34Hz), 6.97(d, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.40~7.44(m, 3H, aromatic), 7.98(dd, 2H, aromatic, J=7.32, 8.30Hz)

【0075】

実施例3

5-メチル-4-[2-(4-カルボキシメチルスルホニルアミノ)フェノキシ]エチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール（化合物3）の製造例

(a) 5-メチル-4[2-(4-エトキシカルボニルメチルスルホニルアミノ)フェノキシ]エチル-2-フェニル-オキサゾール

実施例1(c)の化合物0.36gをジクロロメタン8mLに溶かし、トリエチルアミン0.26mLを加えた。この混液に0にてエトキシカルボニルメチルスルホニルクロライド0.27gを少しずつ加えて室温にて2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NH₄Cl、水、飽和食塩水で洗った後、無水Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液は酢酸エチル:n-ヘキサン(1:1)を用いた。目的物を油状で0.32g(59.1%)得た。

MASS (m/e): 443(M+), 186(BP), 144, 108, 84, 47 IR (cm⁻¹): 1734, 1341, 1299, 1248, 1158, 753

¹HNMR (CDCl₃): 1.32(t, 3H, -COOEt, J=6.84, 7.32Hz), 2.38(s, 3H, -CH₃), 2.98(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 6.35Hz), 3.86(s, 2H, -CH₂-), 4.23(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 6.35Hz), 4.28(q, 2H, -COOEt, J=7.32, 6.83Hz), 6.74(s, 1H, -SO₂NH), 6.88(d, 2H, aromatic, J=8.78Hz), 7.25(d, 2H, aromatic, J=8.30Hz), 7.39~7.44(m, 3H, aromatic), 7.97(q, 2H, aromatic, J=1.46, 1.96Hz)

【0076】

(b) 5-メチル-4[2-(4-カルボキシメチルスルホニルアミノ)フェノキシ]エチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール（化合物3）

上記(a)で得た化合物0.3gをエタノール5mLと、10%NaOH液2.5mLに加え、1時間撹拌した。反応後、溶媒を留去し、水を加えて溶解した後、水層をエーテルにて洗浄後、水層を10%HClで酸性とし、その後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル

10

20

30

40

50

層を水、飽和食塩水で洗った後、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルにて再結晶を行った。目的物（化合物3）を0.2g（71.4%）得た。融点164~167であった。

MASS (m/e):371(M+-COOH)、294、186(BP)、144、104、77 IR (cm⁻¹):3274、1713、1512、1338、1281、1245、1158、1107

¹HNMR (CDCl₃) :2.42(s、3H、-CH₃)、3.06(t、2H、-CH₂-、J=6.35Hz)、3.86(s、2H、-CH₂-)、4.24(t、2H、-CH₂-、J=6.83、6.35Hz)、6.85(d、2H、aromatic、J=9.28Hz)、7.22(d、2H、aromatic、J=8.78Hz)、7.45~7.47(m、3H、aromatic)、7.95(q、2H、aromatic、J=2.44、3.9Hz)

【0077】

10

実施例4~7

実施例3の方法により、化合物4（油状）、化合物5（融点237~239）、化合物6（融点143~145）、及び化合物7（融点114~116）を得た。

【0078】

実施例8

2-[4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]アミノ-2-オキシ酢酸（化合物8）の製造例

(a) 2-[4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]アミノ-2-オキシ酢酸メチルエステル

実施例1の(c)で得た化合物0.5gにメチルオギザレート0.6gとメタノール10mLを加え、一夜加熱還流を行った。放冷後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液はCHCl₃を用いた。0.55g（84.6%）の目的物を得た。融点128~132。MASS (m/e):380(M+)、321、186(BP)、144、105、59 ¹HNMR (CDCl₃) :2.37(s、3H、-CH₃)、2.98(t、2H、-CH₂-、J=6.84、6.35Hz)、3.96(s、3H、-COOMe)、4.24(t、2H、-CH₂-、J=6.35、6.83Hz)、6.90(d、2H、aromatic、J=8.79Hz)、7.38~7.44(m、3H、aromatic)、7.53(d、2H、aromatic、J=8.79Hz)、7.97(d、2H、aromatic、J=5.86Hz)、8.76(d、s、1H、-NH)

20

【0079】

(b) 2-[4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]アミノ-2-オキシ酢酸（化合物8）

30

上記(a)で得た化合物0.53gをメタノール15mLに加え、10%NaOH液2.5mLを加えて1時間攪拌した。反応液に水30mLを加え、10%HClにてpH4にした。生じた結晶を濾取し、酢酸エチルにて再結晶を行った。目的物（化合物8）を0.42g（82.3%）結晶で得た。融点196~198であった。

MASS (m/e):366(M+)、322、294、186(BP)、144、104、77 ¹HNMR (CDCl₃) :2.36(s、3H、-CH₃)、2.92(t、2H、-CH₂-、J=6.35、6.83Hz)、3.32(bs、1H、-NH)、4.19(t、2H、-CH₂-、J=6.34、6.84Hz)、6.93(d、2H、aromatic、J=9.27Hz)、7.45~7.55(m、3H、aromatic)、7.67(dd、2H、aromatic、J=2.44Hz)、7.91(dd、2H、aromatic、J=1.47、1.95Hz)

【0080】

実施例9

40

2-[4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)ベンジル]トリフルオロメチルスルホンアミド（化合物9）の製造例

(a) 5-メチル-4-(2-p-ベンジルアミノフェノキシ)エチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール

5-メチル-4-[2-(p-ホルミルフェノキシ)]エチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール0.54gとベンジルアミン0.21mLをメタノール10mLに溶かし、10分間攪拌した後、NaBH₃CNの0.11gを加え、一夜攪拌した。反応液を濃縮後、10%HClを加え攪拌し、飽和NaHCO₃にてアルカリ性とし、酢酸エチル抽出した。酢酸エチル抽出液を水、飽和NaClで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液はCH

50

C₁₃: MeOH (1:1) を用いた。油状の目的物 0.43 g (61.4%) を得た。
 MASS (m/e): 398(M+), 291, 212, 186(BP), 146, 104, 77 IR (cm⁻¹): 3022, 2914, 1608
 、1509, 1452, 1242, 738, 714

¹HNMR (CDCl₃) : 2.37(s, 3H, -CH₃), 2.98(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 6.84Hz), 3.73(s, 2H, -CH₂-), 3.78(s, 2H, -CH₂-), 4.24(t, 2H, -CH₂-, J=6.84, 6.83Hz), 6.86(d, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.21~7.44(m, 10H, aromatic), 7.97(q, 2H, aromatic, J=1.46, 1.95Hz)

【0081】

(b) 5-メチル-4-(2-p-アミノフェノキシ)エチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール

上記(a)で得た化合物 0.4 g をメタノール 10 mL に溶かし、少量の酢酸を加え、5% Pd-C を 80 mg 加え、接触還元を行った。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液は CHCl₃: MeOH (10:1) を用いた。目的物 0.21 g (67.7%) を得た。融点 149 ~ 152。

MASS (m/e): 308(M+), 291, 186(BP), 144, 122, 104, 77 IR (cm⁻¹): 3430, 2962, 1608
 、1248

¹HNMR (CDCl₃) : 3.88(s, 2H, -CH₂-), 4.23(t, 2H, -CH₂-, J=6.34, 6.84Hz), 6.90(d, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.27(d, 2H, aromatic, J=8.78Hz), 7.41~7.46(m, 3H, aromatic), 7.96(d, 2H, aromatic, J=7.81Hz)

【0082】

(c) 2-[4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)ベンジル]トリフルオロメチルスルホンアミド(化合物9)

上記(b)で得た化合物 0.14 g を実施例2の方法により、無水トリフルオロメチルスルホン酸と反応させ、目的物(化合物9)を 0.55 g (28%) 得た。融点 113 ~ 115 であった。

MASS (m/e): 440(M+), 186, 144, 104(BP), 77 IR (cm⁻¹): 3310, 1443, 1368, 1251, 1227, 1188, 1146

¹HNMR (CDCl₃) : 2.38(s, 3H, -CH₃), 2.98(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 6.84Hz), 4.25(t, 2H, -CH₂-, J=6.84, 6.34Hz), 4.37(d, 2H, -CH₂-, J=4.89Hz), 5.05(bs, 1H, -NHSO₂-), 6.90(d, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.22(d, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.41~7.45(m, 3H, aromatic), 7.97(q, 2H, aromatic, J=1.95, 1.96Hz)

【0083】

実施例10

4-[2-(5-エチルピリジン-2-イル)エトキシ]ベンゼントリフルオロメチルスルホンアミド(化合物10)の製造例

(a) 2-[2-(4-ニトロフェノキシ)]エチル-5-エチルピリジン

2-(5-エチルピリジン)エタノール 10 g と 4-フルオロニトリベンゼン 9.3 g をジメチルホルムアミド 100 mL に溶かし、0 にて NaOH 3.46 g を加え、0 にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、150 mL の酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和 NaCl 液で洗浄した後、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。溶出液は酢酸エチル:n-ヘキサン(1:2)を用いた。酢酸エチル:n-ヘキサン(1:20)で再結晶を行った。淡黄色の目的物 13.4 g (74.4%) を得た。融点 45 ~ 47。

MASS (m/e): 272(M+), 150, 134(BP), 119, 93, 77 IR (cm⁻¹): 1593, 1518, 1491, 1341
 、1260, 1008, 834

¹HNMR (CDCl₃) : 1.25(t, 3H, -C₂H₅, J=7.81, 7.32Hz), 2.64(q, 2H, -C₂H₅, J=7.33, 7.32Hz), 3.27(t, 2H, -CH₂-, J=6.34, 6.84Hz), 4.46(t, 2H, -CH₂-, J=6.34, 6.84Hz), 7.17(d, 1H, pyridine, J=8.31Hz), 7.47(dd, 1H, pyridine, J=2.44, 2.45Hz), 8.18(dd, 2H, aromatic, J=6.83, 7.32Hz), 8.40(d, 1H, pyridine, J=1.95Hz)

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

(b) 2 - [2 - (4 - アミノフェノキシ)] エチル - 5 - エチルピリジン

上記 (a) で得た化合物 1 . 8 5 g を、実施例 1 の (c) の方法により還元して油状の目的物 1 . 6 2 g (9 8 . 2 %) を得た。

MASS (m/e):242(M+), 134(BP), 119, 106, 83, 65 IR (cm⁻¹):2950, 1509, 1233, 822¹H NMR (CDCl₃) :1.24(t, 3H, -C₂H₅, J=7.81, 7.33Hz), 2.62(q, 2H, -C₂H₅, J=7.33Hz), 3.19(t, 2H, -CH₂-, J=6.35, 6.83Hz), 3.42(bs, 2H, -NH₂), 4.26(t, 2H, -CH₂-, J=6.35, 6.84Hz), 6.61~6.64(m, 2H, aromatic), 6.72~6.76(m, 2H, aromatic), 7.18(d, 1H, pyridine, J=7.81Hz), 7.44(dd, 1H, pyridine, J=1.95, 1.96Hz), 8.39(d, 1H, pyridine, J=2.46Hz)

10

【 0 0 8 5 】

(c) 4 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] ベンゼントリフルオロメチルスルホンアミド (化合物 1 0)

上記 (b) で得た化合物 1 . 2 g を実施例 2 の方法により無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させ、目的物 (化合物 1 0) を 0 . 3 g 得た。融点 7 6 ~ 7 8 であった。

MASS (m/e):373(M+-1), 134(BP), 91, 69

IR (cm⁻¹):1446, 1263, 1119, 897, 603

¹HNMR (CDCl₃) :1.25(t, 3H, -C₂H₅, J=7.81, 7.33Hz), 2.63(q, 2H, -C₂H₅, J=7.32, 7.82Hz), 3.25(t, 2H, -CH₂-, J=6.83, 6.35Hz), 4.39(t, 2H, -CH₂-, J=6.35Hz), 6.96(d, 2H, aromatic, J=6.84, 6.83Hz), 7.18(d, 1H, pyridine, J=7.81Hz), 7.28(d, 2H, aromatic, J=9.28Hz), 7.46(dd, 1H, pyridine, J=7.81Hz), 8.40(d, 1H, pyridine, J=1.96Hz)

20

【 0 0 8 6 】

実施例 1 1

4 - [2 - (N - メチル - N - 2 - ピリジル) アミノエトキシ] ベンゼントリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 1 1) の製造例

(a) 4 - [2 - (N - メチル - N - 2 - ピリジル) アミノエトキシ] - 1 - ニトロベンゼン - 2 - ピリジル - 2 - メチルアミノエタノール 4 . 0 g を実施例 6 の (a) の方法により 4 - フルオロニトロベンゼンと反応させて、油状の目的物 5 . 9 g (8 2 . 2 %) を得た。

30

MASS (m/e):273(M+), 139, 121(BP), 94, 78, 51 IR (cm⁻¹):2926, 1590, 1497, 1425, 1338, 1260

¹HNMR (CDCl₃) :3.14(s, 3H, -CH₃), 4.03(t, 2H, -CH₂-, J=5.86, 5.37Hz), 4.30(t, 2H, -CH₂-, J=5.86Hz), 5.52(d, 1H, pyridine, J=8.79Hz), 6.59(t, 1H, pyridine, J=4.88, 6.35Hz), 6.97(dd, 2H, aromatic, J=8.79Hz), 7.45~7.50(m, 1H, pyridine), 8.15~8.20(m, 2H, pyridine, aromatic)

【 0 0 8 7 】

(b) 4 - [2 - (N - メチル - N - 2 - ピリジル) アミノエトキシ] - 1 - アミノベンゼン

上記 (a) で得た化合物 5 . 8 5 g を実施例 1 の (c) の方法により還元して油状の目的物 2 . 1 2 g (4 0 . 7 %) を得た。

40

MASS (m/e):243(M+), 135(BP), 121, 108, 94, 78, 65 IR (cm⁻¹):3334, 2914, 1596, 1557, 1503, 1425, 1233, 771

【 0 0 8 8 】

(c) 4 - [2 - (N - メチル - N - 2 - ピリジル) アミノエトキシ] ベンゼントリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 1 1)

上記 (b) で得た化合物 0 . 5 g を実施例 2 の方法により無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させ目的物 (化合物 1 1) を 0 . 6 7 g (8 7 . 0 %) 得た。融点 6 0 ~ 6 2 であった。

MASS (m/e):375(M+), 304, 170, 135, 108, 78(BP), 52 IR (cm⁻¹):1593, 1503, 1452,

50

1218、1125、891、600

¹HNMR (CDCl₃) : 3.13(s, 3H, -CH₃), 4.01(t, 2H, -CH₂, J=5.86, 5.37Hz), 4.24(t, 2H, -CH₂, J=5.86, 5.37Hz), 6.51(d, 1H, pyridine, J=8.30Hz), 6.57(t, 1H, pyridine, J=4.88, 6.84Hz), 6.97(d, 2H, aromatic, J=9.27Hz), 7.27(d, 2H, aromatic, J=9.77 Hz), 7.44~7.49(m, 1H, pyridine), 8.15(d, 1H, pyridine, J=3.90Hz)

【0089】

実施例12~17

実施例1と同様にして、化合物12(融点106~108)、化合物13(融点67~68)、化合物14(融点56~58)、化合物15(融点128~130)、化合物16(融点126~127)、化合物17(融点128~130)を得た。

10

【0090】

実施例18~20

実施例2と同様にして、化合物18(融点197~198)、化合物19(融点70~71)、化合物20(融点170~172)を得た。

【0091】

実施例21

アスパラギン酸の代わりにグルタミン酸を用いて得た5-メチル-4-3-ヒドロキシプロピル-2-フェニルオキサゾールを用いて、実施例2と同様にして化合物21(融点113~114)を得た。

【0092】

20

実施例22~24

実施例4と同様にして、化合物22(融点128~130)、化合物23(217で分解)、化合物24(276で分解)を得た。

【0093】

実施例25

2-ヒドロキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]安息香酸メチルエステル(化合物25)

2-4-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル0.2gとジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)0.23gをアルゴン中でTHF2mLに溶かし、5-メチル-4-ヒドロキシエチル-3-フェニル-1,3-オキサゾール0.29gとPh₃P0の31gをTHF3mLに溶かした液を滴下し、光延反応を行った。一夜放置後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶出液はベンゼン:酢酸エチル(5:1)を用いた。溶媒を留去後、残留物をベンゼンにて再結晶を行った。無色の結晶性の目的物(化合物25)を0.31g(73.8%)得た。融点133~134であった。

30

MASS (m/e): 353(M⁺), 217, 185, 136, 104(BP), 77, 53 IR (cm⁻¹): 1677, 1617, 1440, 1320, 1251, 1188, 1134

¹HNMR (CDCl₃) : 3.90(s, 3H, -COOMe), 4.27(t, 2H, -CH₂, J=6.34, 6.84Hz), 6.42(dd, 1H, -aromatic, J=8.79Hz), 6.46(d, 1H, aromatic, J=2.44Hz), 7.39~7.44(m, 3H, aromatic), 7.72(d, 1H, aromatic, J=9.28Hz), 7.97(q, 2H, aromatic, J=7.33, 8.3Hz), 10.93(s, 1H, -OH)

40

【0094】

実施例26~28

実施例と同様にして化合物26(融点211~213)、化合物27(融点85~87)、化合物28(融点130~132)を得た。

【0095】

実施例29~30

2-ヒドロキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]安息香酸(化合物29)

実施例20で得た化合物0.17gをメタノール:THF(1:1)の混液に溶かし、1

50

0% NaOH液 2 mL を加え 1 時間加熱還流を行った後、溶媒を留去して水を加え、エーテルで洗った後、10% HCl 液で酸性とし、生じた結晶を濾取した。エタノールにて再結晶を行い、無色結晶の目的化合物（化合物 29）0.13 g（81.3%）を得た。融点 192 ~ 194 であった。

MASS (m/e): 339(M+), 295, 217, 186, 104(BP) IR (cm⁻¹): 2920, 1655, 1260, 1170 上記と同様にして、化合物 30（融点 264 ~ 266）を得た。

【0096】

実施例 31 ~ 32

2-エトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]安息香酸（化合物 31）

10

(a) 2-エトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]安息香酸メチルエステル

化合物 25 の 0.27 g を DMF 5 mL に溶かした液に、K₂CO₃ を 0.16 g と EtI を 0.07 mL 加え、一夜攪拌した。反応液を水中にあげ、30 mL の酢酸エチルで抽出を行った。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗った後、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶出液には酢酸エチル：ヘキサン（1：3）を用いた。0.28 g（96.6%）の無色油状目的物を得た。

MASS (m/e): 381(M+), 217, 186, 144, 104(BP), 77, 51 IR (cm⁻¹): 2926, 1686, 1605, 1257, 1194

20

【0097】

(b) 2-エトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]安息香酸（化合物 31）

(a) で得た化合物 0.28 g を実施例 29 と同様に加水分解を行い、目的物（化合物 31）を 0.22 g 得た。融点 128 ~ 130 であった。

MASS (m/e): 367(M+), 217, 186, 144, 104(BP), 77, 51 IR (cm⁻¹): 1686, 1605, 1572, 1281, 1263, 1239, 1191

¹HNMR (CDCl₃) : 2.99(t, 2H, -CH₂-, J=6.84Hz), 4.25(q, 2H, oEt, J=6.84Hz), 4.33(t, 2H, -CH₂-, J=6.34, 6.84Hz), 6.50(d, 1H, aromatic, J=2.44Hz), 6.55(dd, 1H, aromatic, J=1.95Hz), 7.41~7.44(m, 3H, aromatic), 7.96~7.99(m, 2H, aromatic), 8.10(d, 1H, aromatic, J=8.79Hz)

30

また、化合物 25 をメトキシメチルクロライドと反応させて、化合物 32（融点 129 ~ 130）を得た。

【0098】

実施例 33 ~ 38

3-ベンゾイルオキシ-4-ニトロフェノール、2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェノール、及び 5-メチル-4-ヒドロキシエチル-2-フェニル-1,3-オキサゾールをそれぞれ用い、実施例 25 に倣って光延反応して得られたニトロ体を、実施例 1 の (c) 及び (d) の方法に準じて反応を行わせて化合物 33（融点 155 ~ 156）、化合物 35（融点 143 ~ 144）及び化合物 36（融点 78 ~ 80）を得た。また、2,4-ジヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 5-メチル-4-ヒドロキシエチル-3-フェニル-1,3-オキサゾールとの光延反応により化合物 34（融点 231 ~ 220）を得た。また、化合物 34 をエチル化して化合物 37（融点 171 ~ 173）を得た。更に、4-ヒドロキシ-2-エトキシフェノキシ酢酸メチルエステルを用いて同様に反応させたものを加水分解して化合物 38（融点 154 ~ 156）を得た。

40

【0099】

実施例 39

4-[2-(N-メチル-N-2-ピリジル)アミノエトキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル-トリフルオロメタンズルホンアミド（化合物 39）

(a) 4-[2-(N-メチル-2-N-ピリジル)アミノエトキシ]-2-ヒドロキシ

50

- ニトロベンゼン

2 - (N - メチル、 N - ヒドロキシエチル) アミノピリジン 0 . 3 5 g と 4 - フルオル - 2 - メトキシメチルオキシ - ニトロベンゼン 0 . 4 6 g を D M F 3 0 m L に加え、 0 にて N a H を 0 . 1 2 g 加えた後、室温にて一夜撹拌を行った。反応液を氷水に於けて酢酸エチル 3 0 m L で抽出した。酢酸エチル抽出液を飽和 N H ₄ C l 液、水、飽和 N a C l で洗浄した後、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶出液には酢酸エチル : n - ヘキサン (1 : 2) を用いた。0 . 4 4 g の黄色の油状物 (5 7 . 1 %) を得た。

MASS (m/e): 333 (M+)、121 (B P)、78、52

IR (c m ⁻¹): 2926、1596、1500、1425、1341、1287、1152

【 0 1 0 0 】

(b) 4 - [2 - (N - メチル - N - 2 - ピリジル) アミノエトキシ] - 2 - ヒドロキシ - フェニル - トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 3 3)

上記 (a) で得た化合物を実施例 1 の (c) の方法に準じて還元した後、無水トリフルオロメタンスルホン酸を用い、実施例 1 の (d) の方法に準じて反応させた後、常法により脱 M O M (メトキシメチル基) 化を行い、酢酸エチル - n - ヘキサンで再結晶を行い、無色の結晶性の目的物 (化合物 3 3) を得た。融点 1 3 4 ~ 1 3 5 であつた。

MASS (m/e): 391 (M+)、135 (B P)、107、78

IR (c m ⁻¹): 1611、1509、1419、1404、1227、1176、1146 ¹ H N M R (C D C l ₃) : 3.14 (s、3H、Me)、3.93 (t、2H、-CH₂-、J=5.37Hz)、4.11 (2H、-CH₂-、J=5.37Hz)、6.37 ~ 6.43、6.53 ~ 6.59 (m、m、4H、aromatic、pyridine)、7.27 (d、1H、aromatic、J=8.79Hz)、7.46 ~ 7.51 (m、1H、pyridine)、8.08 (d、1H、pyridine、J=4.88Hz)

【 0 1 0 1 】

実施例 4 0 ~ 4 1

4 - フルオロ - 2 - エトキシ - ニトロベンゼンを用いて実施例 3 9 の (a) の方法により、化合物 4 0 (融点 1 3 3 ~ 1 3 5)、化合物 4 1 (融点 1 5 1 ~ 1 5 3) を得た。

【 0 1 0 2 】

実施例 4 2 ~ 4 5

実施例 3 9 の (a) の 2 - (N - メチル、 N - ヒドロキシエチル) アミノピリジンの代りに 5 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを用いて実施例 2 6 の (a) の方法に準じた後、実施例 1 の (c) の方法に準じて無水トリフルオロメタンスルホン酸を反応させて化合物 4 2 (融点 1 7 9 ~ 1 8 1) を、またメタンスルホニルクロライドを反応させて化合物 4 3 (融点 1 6 9 ~ 1 7 1) を得た。また、実施例 3 9 の (a) で得た化合物をメタンスルホニルクロライドと反応させて化合物 4 4 (融点 1 2 4 ~ 1 2 5) を得た。また、実施例 3 9 の (a) の 2 - (N - メチル - N - ヒドロキシエチル) アミノピリジンと 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ニトロベンゼンを反応させて得た化合物を、実施例 1 の (c) の方法に準じメタンスルホニルクロライドと反応させて化合物 4 5 (油状) を得た。

【 0 1 0 3 】

実施例 4 6 ~ 4 7

N - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 5 - メチル - 4 - プロモエチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを実施例 1 の (b) の方法に準じて反応させ化合物 4 6 (融点 1 3 7 ~ 1 3 9) を得た。また、2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステルと 5 - メチル - 4 - プロモエチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを実施例 1 の (b) の方法に準じて反応させ化合物 4 7 (融点 1 6 7 ~ 1 6 4) を得た。

【 0 1 0 4 】

実施例 4 8 ~ 5 4

化 2 2 における化合物 (6 2) をクロル化した後、常法により 4 - ニトロアニリン或いは対応するアニリンと反応させ、化合物 (6 3) とした後、実施例 1 の (c) の還元反応を

10

20

30

40

50

行い、その後実施例 2 の方法により以下の化合物を得た。化合物 5 3 は加水分解を行い化合物 5 4 を得た。

化合物 4 8 (融点 1 4 7 ~ 1 4 9)、化合物 4 9 (融点 1 7 5 ~ 1 7 7)、化合物 5 0 (融点 1 6 6 ~ 1 6 8)、化合物 5 1 (融点 1 6 4 ~ 1 6 6)、化合物 5 2 (融点 2 2 7 ~ 2 2 9)、化合物 5 3 (油状)、化合物 5 4 (1 7 5 (分解))

【 0 1 0 5 】

実施例 5 5 ~ 5 6

一般式 (6 5) のカルボン酸を C D I により活性化した後、Biorg. & Med. Chem. Lett., 199 5, 1155 の方法により、対応するスルファミンを D B U の存在下で反応させて、化合物 5 5 (融点 1 5 0 ~ 1 5 2)、化合物 5 6 (融点 2 1 4 ~ 2 1 6) を得た。

10

【 0 1 0 6 】

実施例 5 7 ~ 5 9

実施例 (2) の 5 - メチル - 4 - P - アミノフェノキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - P - アミノフェノキシエチル - 2 - P - トリル - 1 , 3 - オキサゾール、5 - メチル - 4 - P - アミノフェノキシエチル - 2 - P - クロルフェニル - 1 , 3 - オキサゾール又は 5 - メチル - 4 - P - アミノフェノキシエチル - 2 - P - フルオロフェニル - 1 , 3 - オキサゾールを用いて実施例 2 の方法に準じて以下の化合物を得た。

化合物 5 7 (融点 1 7 3 . 5 ~ 1 7 5)、化合物 5 8 (融点 1 8 9 ~ 1 9 0)、化合物 5 9 (融点 1 6 1 ~ 1 6 3)

20

【 0 1 0 7 】

実施例 6 0 ~ 6 3

実施例 (2) の 5 - メチル - 4 - P - アミノフェノキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールの代わりに 5 - イソプロピル - 4 - P - アミノフェノキシエチル - 2 - P - トリル - 1 , 3 - オキサゾール、5 - イソプロピル - 4 - P - アミノフェノキシエチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール、5 - イソプロピル - 4 - P - アミノフェノキシエチル - 2 - P - フルオロフェニル - 1 , 3 - オキサゾール又は 5 - イソプロピル - 4 - P - アミノフェノキシ - 2 - (3 , 5 - ジ - t - プチル - 4 - ヒドロキシ) フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを用いて、実施例 2 の方法に準じて以下の化合物を得た。

化合物 6 0 (融点 1 9 0 ~ 1 9 1)、化合物 6 1 (融点 1 5 5 ~ 1 5 6)、化合物 6 2 (融点 1 8 9 ~ 1 9 0)、化合物 6 3 (融点 1 4 2 ~ 1 4 4)

30

【 0 1 0 8 】

実施例 6 4 ~ 6 6

5 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシエチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール、5 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシエチル - 2 - P - フルオロフェニル - 1 , 3 - オキサゾールまたは 5 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシエチル - 2 - P - トリル - 1 , 3 - オキサゾールと 4 - フルオロ - 2 - エトキシ - ニトロベンゼンを用いて実施例 3 9 の方法に準じて以下の化合物を得た。

化合物 6 4 (融点 1 4 2 ~ 1 4 4)、化合物 6 5 (融点 1 7 9 ~ 1 8 1)、化合物 6 6 (融点 1 2 2 ~ 1 2 4)

40

【 0 1 0 9 】

実施例 6 7 ~ 6 8

5 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (P - エトキシカルボニルメチルオキシ) フェニル - 1 , 3 - オキサゾール又は 5 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (3 , 5 - ジ - t - プチル - 4 - エトキシカルボニルメチルオキシ) フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを用いて実施例 3 9 の方法に準じて得た。

5 - メチル - 4 - P - ニトロフェニル - 2 - (P - エトキシカルボニルメチルオキシ) フェニル - 1 , 3 - オキサゾール又は 5 - メチル - 4 - P - ニトロフェニル - 2 - (3 , 5 - ジ - t - プチル - 4 - エトキシカルボニルメチルオキシ) フェニル 1 , 3 - オキサゾールを常法により 1 0 % N a O H - メタノールを用い加水分解を行い、以下の化合物を得た

50

。化合物 67 (融点 167 ~ 168)、化合物 68 (融点 196 ~ 198)

【0110】

実施例 69

5 - メチル - 4 - P - ホルミル - フェニル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール 1 . 0 g をメタノール 20 mL とジクロルメタン 10 mL に溶解後、ヒドロキシアミン - 0 - スルホン酸 0 . 59 g を加え 30 分攪拌後、生じた結晶をろ取する。水、メタノール及びジクロルメタンで洗った後、化合物 69 を 1 . 03 g 得た。融点 165 ~ 167

Mass(m/e)403 (M+1), 401 (M-1).

【0111】

実施例 70

実施例 (2) の方法に準じて、5 - メチル - 4 - アミノフェノキシエチル - 2 - (3 - t - ブチル - 4 - ヒドロキシ)フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを用いて化合物 70 を得た。融点 58 ~ 60

【0112】

【発明の効果】

本発明の新規なエーテル又はアミド誘導体は、優れたインスリン分泌促進作用及び血糖低下作用を有し、かつ毒性が低く、抗糖尿病剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12

(72)発明者 黒岩 敬子
長野県上田市常入 1 - 1 3 - 1 5

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特開平 0 9 - 3 2 3 9 8 2 (J P , A)
国際公開第 9 9 / 0 4 6 2 3 2 (W O , A 1)
特表平 1 0 - 5 0 8 0 3 0 (J P , A)
BRIGHT, S. W., et al., Competitive particle concentration fluorescence immunoassays for measuring anti-diabetic drug levels in mouse plasma, Journal of Immunological Methods, 1 9 9 7 年, 207(1), p. 23-31
CANTELLO, B. C. C., et al., [[- (H e t e r o c y c l y l a m i n o) a l k o x y] b e n z y l] - 2 , 4 - t h i a z o l i d i n e d i o n e s as Potent Antihyperglycemic Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 9 4 年, 37 (23), p. 3977-3985

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 263/32
C07D 213/30
C07D 213/74
C07D 413/12
A61K 31/421
A61K 31/422
A61K 31/44
A61K 31/4402
A61P 1/00-43/00
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)