

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4401428号
(P4401428)

(45) 発行日 平成22年1月20日(2010.1.20)

(24) 登録日 平成21年11月6日(2009.11.6)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 307/80 (2006.01)	C O 7 D 307/80
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343

請求項の数 2 (全 88 頁)

(21) 出願番号	特願2008-554357 (P2008-554357)	(73) 特許権者	000002934
(86) (22) 出願日	平成19年6月26日(2007.6.26)		武田薬品工業株式会社
(65) 公表番号	特表2009-542580 (P2009-542580A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公表日	平成21年12月3日(2009.12.3)	(74) 代理人	100080791
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/063208		弁理士 高島 一
(87) 国際公開番号	W02008/001931	(72) 発明者	安間 常雄
(87) 国際公開日	平成20年1月3日(2008.1.3)		大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
審査請求日	平成21年7月16日(2009.7.16)		85号 武田薬品工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2006-177099 (P2006-177099)	(72) 発明者	根来 伸行
(32) 優先日	平成18年6月27日(2006.6.27)		大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		85号 武田薬品工業株式会社内
早期審査対象出願		(72) 発明者	山下 真之
			大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
			85号 武田薬品工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩。

【請求項2】

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩を含有してなる医薬

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有する新規な縮合環化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病などの予防・治療薬として有用なGPR40受容体アゴニストとして、以下の化合物が報告されている。

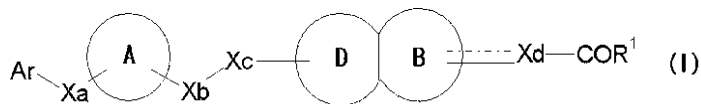
(1) WO2004/041266には、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなるGPR40受容体機能調節剤が開示されている。

【0003】

(2) WO2004/106276には、下記式(I)：

【0004】

【化1】



【0005】

[式中、

Arは、置換されていてもよい環状基を；

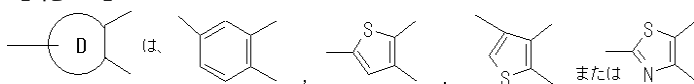
環Aは、置換されていてもよい環（当該環は、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール およびピラゾールでない）を；

XaおよびXbは、それぞれ、結合手または主鎖原子数1 - 5のスペーサーを；

Xcは、O, S, SOまたはSO₂を；

【0006】

【化2】



【0007】

環Bは、5ないし7員環を；

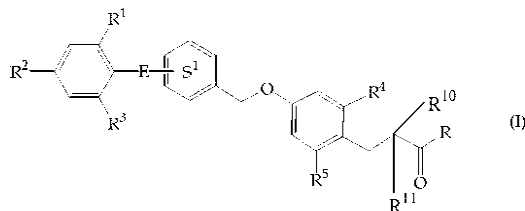
Xdは、結合手、CHまたはCH₂を；R¹は、置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物が開示されている。

(3) WO 2005 / 063729には、下記式(I)：

【0008】

【化3】



【0009】

[式中、

R¹、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を；R¹⁰およびR¹¹は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基を；

Rは、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を；

R²は、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基；Eは、結合手、置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン、-W¹-O-W²-、-W¹-S-W²-または-W¹-N(R⁶)-W²-（W¹およびW²は、それぞれ、結合手または置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを；R⁶は、水素原子、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい炭化水素基を示す）；環S¹は、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基でさらに置換されていてもよい。ただし、R¹とR³とは同時にHでない。]

で表される化合物が開示されている。

【0010】

10

20

30

40

50

しかし、いずれの文献にも、本願化合物は、具体的には開示されていない。

【0011】

また、合成中間体として有用なジヒドロベンゾフラン化合物として、以下の化合物が報告されている。

(1) WO2004/106276には、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルが開示されている。

(2) Helvetica Chimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852には、7-メトキシ-3-(カルボキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフランを光学分割することが開示されている。

(3) WO01/14358には、3-(カルボキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフランを光学分割することが開示されている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な新規縮合環化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表わされる化合物がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性などの医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、特に、毒性が低く、血中持続性などの薬物動態が良好であり、従って、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

20

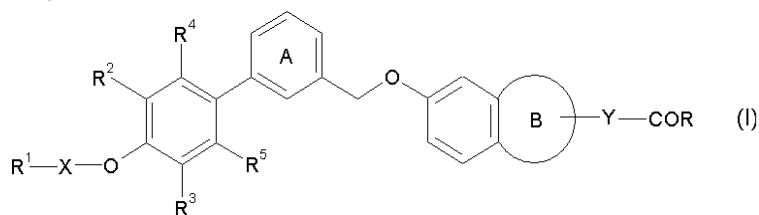
【0014】

すなわち、本発明は、

[1] 式(I)：

【0015】

【化4】



30

【0016】

[式中、R¹は、R⁶-SO₂- (R⁶は置換基を示す) または置換されていてもよい1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基を；

Xは、結合手または2価の炭化水素基を；

R²およびR³は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を；

40

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、それぞれヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を；

環Bは、5ないし7員環を；

Yは、結合手またはCH₂を；

Rは、置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略称する)；

50

- [2] R^1 が、 $R^6 - SO_2 -$ (R^6 は置換基を示す) である化合物 (I) ;
 [3] R^6 が C_{1-6} アルキル基である、上記 [2] 記載の化合物 ;
 [4] X が C_{1-6} アルキレン基である化合物 (I) ;
 [5] R^2 および R^3 が、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である化合物 (I) ;
 [6] R^4 および R^5 が、同一または異なって、それぞれ C_{1-6} アルキル基である化合物 (I) ;

[7] 環 A が無置換のベンゼン環である化合物 (I) ;

[8] 環 B がテトラヒドロフランである化合物 (I) ;

[9] Y が CH_2 である化合物 (I) ;

10

[10] R がヒドロキシ基である化合物 (I) ;

[11] [(3S)-6-({4'-[4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル]メトキシ}-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({3'-クロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

20

[(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、および

[(3S)-6-({2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

から選ばれる化合物 (I) ;

[12] 化合物 (I) のプロドラッグ ;

[13] 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなる GPR40 受容体機能調節剤 ;

[14] 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなる医薬 ;

[15] 糖尿病の予防・治療剤である、上記 [14] 記載の医薬 ;

30

[16] 化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法 ;

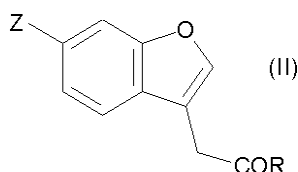
[17] 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用 ;

[18] (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸またはその塩 ;

[19] 式 (I I) :

【 0017 】

【 化 5 】



40

【 0018 】

[式中、Z は、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を ;

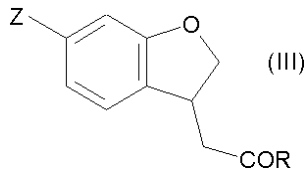
R は、置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (I I I) と略称する) を不斉還元反応に付すことを含む、式 (I I I) :

【 0019 】

50

【化6】



【0020】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（III）と略称する）の光学活性体の製造方法；

10

【発明の効果】

【0021】

本発明化合物は、優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性などの医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、特に、毒性が低く、血中持続性などの動態が良好であるので、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用なものとなり得る。

【0022】

[発明の詳細な説明]

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

20

【0023】

本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」、「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基」などが挙げられる。

【0024】

本明細書中の「C₁₋₆アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、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、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

30

【0025】

本明細書中の「C₂₋₆アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

【0026】

本明細書中の「C₂₋₆アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニ-1-イルなどが挙げられる。

【0027】

本明細書中の「C₃₋₈シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

40

【0028】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリール基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニリル、3-ピフェニリル、4-ピフェニリル、2-アンズリルなどが挙げられる。該C₆₋₁₄アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC₆₋₁₄アリールとしては、例えば、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【0029】

本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ペ

50

ンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、2 , 2 - ジフェニルエチル、3 - フェニルプロピル、4 - フェニルブチル、5 - フェニルペンチル、2 - ビフェニルメチル、3 - ビフェニルメチル、4 - ビフェニルメチルなどが挙げられる。

【0030】

本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルオキシ基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基」などが挙げられる。

【0031】

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0032】

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ - C₁₋₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

【0033】

本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。

【0034】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリアルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1 - ナフチルオキシ、2 - ナフチルオキシなどが挙げられる。

【0035】

本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

【0036】

本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルチオ基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルチオ基」などが挙げられる。

【0037】

本明細書中の「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオなどが挙げられる。

【0038】

本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

【0039】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリアルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルチオ、1 - ナフチルチオ、2 - ナフチルチオなどが挙げられる。

【0040】

本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

【0041】

本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として

10

20

30

40

50

、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環基、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環基、(ii)5ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えば、チエニル(例:2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例:2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例:2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル(例:2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例:2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例:2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例:1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例:1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例:1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例:1-トリアゾリル、2-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリダジニル(例:3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例:3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例:3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、インドリル(例:1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル(例:1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル)、ベンゾ[b]チエニル(例:2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例:2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)、キノリル(例:2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例:1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)などの芳香族複素環基；

例えば、ピロリジニル(例:1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例:2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例:1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例:ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例:1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリニル(例:2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ)、チオモルホリニル(例:2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、チオモルホリノ)、テトラヒドロピラニルなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0042】

本明細書中の「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイルなどが挙げられる。

【0043】

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

【0044】

本明細書中の「C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどが挙げられる。

【0045】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリール-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

【0046】

本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイルなどが挙げられる。

【0047】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0048】

10

20

30

40

50

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0049】

本明細書中の「含窒素複素環 - カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニルなどが挙げられる。

【0050】

本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられる。

【0051】

本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1 - ナフチルスルホニル、2 - ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0052】

本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが挙げられる。

【0053】

本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1 - ナフチルスルフィニル、2 - ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

【0054】

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、特に断りのない限り、例えば、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル基などが挙げられる。

【0055】

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

【0056】

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert - ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

【0057】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

【0058】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノ - 又はジ - 置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1 - ナフチルアミノ、2 - ナフチルアミノなどが挙げられる。

【0059】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-16} アラルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

【0060】

10

20

30

40

50

本明細書中の「N - C₁₋₆アルキル - N - C₆₋₁₄アリール - アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」及び上記「C₆₋₁₄アリール基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N - メチル - N - フェニルアミノ、N - エチル - N - フェニルアミノなどが挙げられる。

【0061】

本明細書中の「N - C₁₋₆アルキル - N - C₇₋₁₆アラルキル - アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」及び上記「C₇₋₁₆アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N - メチル - N - ベンジルアミノ、N - エチル - N - ベンジルアミノなどが挙げられる。

【0062】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₁₋₆アルキル - カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなどが挙げられる。

【0063】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₆₋₁₄アリール - カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール基」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1 - ナフチルカルバモイル、2 - ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

【0064】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₃₋₈シクロアルキル - カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₃₋₈シクロアルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、シクロプロピルカルバモイルなどが挙げられる。

【0065】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₇₋₁₆アラルキル - カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₇₋₁₆アラルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、ベンジルカルバモイルなどが挙げられる。

【0066】

本明細書中の「モノ - 又はジ - 5ないし7員複素環 - カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノ - 又はジ - 5ないし7員複素環 - カルバモイル基」の好適な例としては、2 - ピリジルカルバモイル、3 - ピリジルカルバモイル、4 - ピリジルカルバモイル、2 - チエニルカルバモイル、3 - チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

【0067】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₁₋₆アルキル - スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

【0068】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₆₋₁₄アリール - スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール基」でモノ - 又はジ - 置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1 - ナフチルスルファモイル、2 - ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

【0069】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₇₋₁₆アラルキル - スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₇₋₁₆アラルキル基」でモノ - 又はジ - 置換されたスルファモイル基が挙げられる。例えば、ベンジルスルファモイルなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

本明細書中の「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) アミノ基；
- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (6) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (7) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基；
- (8) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基；
- (9) モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - アミノ基；
- (10) $N - C_{1-6}$ アルキル - $N - C_{6-14}$ アリール - アミノ基；
- (11) $N - C_{1-6}$ アルキル - $N - C_{7-16}$ アラルキル - アミノ基；
- (12) C_{3-8} シクロアルキル基；
- (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- (14) C_{1-6} アルキルチオ基；
- (15) C_{1-6} アルキルスルフィニル基；
- (16) C_{1-6} アルキルスルホニル基；
- (17) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (18) C_{1-6} アルキル - カルボニル基；
- (19) C_{3-8} シクロアルキル - カルボニル基；
- (20) C_{6-14} アリール - カルボニル基；
- (21) カルバモイル基；
- (22) チオカルバモイル基；
- (23) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；
- (24) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基；
- (25) モノ - 又はジ - 5ないし7員複素環 - カルバモイル基；
- (26) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及び

10

20

30

40

50

モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；

(28) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

(29) 複素環オキシ基；

(30) スルファモイル基；

(31) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基；

(32) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基；

(33) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；

などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、「 C_{1-6} アルコキシ基」および「 C_{1-6} アルキルチオ基」が挙げられる。

【0071】

本明細書中の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基」としては、例えば、

(1) ハロゲン原子；

(2) ヒドロキシ基；

(3) アミノ基；

(4) ニトロ基；

(5) シアノ基；

(6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(7) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；

(8) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；

(9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステ

ル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

(10) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；

(12) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；

(13) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ基；

(14) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ基；

(15) モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - アミノ基；

(16) N - C_{1-6} アルキル - N - C_{6-14} アリール - アミノ基；

(17) N - C_{1-6} アルキル - N - C_{7-16} アラルキル - アミノ基；

(18) C_{3-8} シクロアルキル基；

(19) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(20) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；

(21) C_{1-6} アルキルスルフィニル基；

(22) C_{1-6} アルキルスルホニル基；

(23) エステル化されていてもよいカルボキシル基；

(24) C_{1-6} アルキル - カルボニル基；

(25) C_{3-8} シクロアルキル - カルボニル基；

(26) C_{6-14} アリール - カルボニル基；

10

20

30

40

50

- (27) カルバモイル基；
 (28) チオカルバモイル基；
 (29) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；
 (30) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基；
 (31) モノ - 又はジ - 5 ないし 7 員複素環 - カルバモイル基；
 (32) スルファモイル基；
 (33) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基；
 (34) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基；
 (35) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；

10

(36) 複素環オキシ基；

などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{3-8} シクロアルキル基」、「 C_{6-14} アリール基」、「 C_{7-16} アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「 C_{6-14} アリールオキシ基」、「 C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「複素環チオ基」、「 C_{6-14} アリールチオ基」および「 C_{7-16} アラルキルチオ基」が挙げられる。

【0072】

本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限り、

- (1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
 (2) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；
 (3) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；
 (4) 置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；
 (5) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；
 (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
 (7) 置換されていてもよいアシル基；
 (8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
 (9) スルファモイル基；

20

- (10) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基；
 (11) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基；

30

などから選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が 2 個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【0073】

40

本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限り、式：
 $-COR^7$ 、 $-CO-OR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-PO(OR^7)(OR^8)$ 、 $-CO-NR^{7a}R^{8a}$ 及び $-CS-NR^{7a}R^{8a}$ [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^{7a} および R^{8a} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^{7a} および R^{8a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基などが挙げられる。

【0074】

R^{7a} および R^{8a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒

50

素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【0075】

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基などが挙げられる。

10

【0076】

「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、

ホルミル基；

カルボキシル基；

カルバモイル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基；

C_{6-14} アリール-カルボニル基；

C_{7-16} アラルキル-カルボニル基；

20

C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基；

C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基；

モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；

モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；

モノ-又はジ- C_{3-8} シクロアルキル-カルバモイル基；

モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基；

C_{1-6} アルキルスルホニル基；

ニトロ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；

含窒素複素環-カルボニル基；

C_{1-6} アルキルスルフィニル基；

30

C_{6-14} アリールスルフィニル基；

チオカルバモイル基；

スルファモイル基；

モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；

モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基；

モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基；

などが挙げられる。

【0077】

以下に、式(I)中の各記号の定義について詳述する。

【0078】

R^1 は、 R^6-SO_2- (R^6 は置換基を示す)または置換されていてもよい1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基を示す。

40

【0079】

ここで、 R^6 で示される「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「シアノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「ハロゲン原子」などが挙げられる。

【0080】

R^6 は、好ましくは置換されていてもよい炭化水素基であり、より好ましくは C_{1-6} アルキル基(好ましくはメチル、エチル)である。

50

【0081】

R¹で示される「置換されていてよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基」における「1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基」は、置換可能な位置に置換基を、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてよいC₃₋₈シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。「1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基」が置換基を2個以上有する場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0082】

該「置換基」は、好ましくは、ヒドロキシ基などである。

【0083】

R¹は、好ましくは、ヒドロキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてよい、C₁₋₆アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、または1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基であり、より好ましくは、C₁₋₆アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、またはヒドロキシ基で置換されていてよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基である。

【0084】

別の態様として、R¹は、好ましくは、R⁶-SO₂-（R⁶は置換基を示す）であり、より好ましくは、C₁₋₆アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）である。

【0085】

Xは、結合手または2価の炭化水素基を示す。

【0086】

Xで示される「2価の炭化水素基」としては、例えば、2価の鎖状炭化水素基、2価の環状炭化水素基、2価の鎖状-環状炭化水素基が挙げられ、具体的には、

(1) C₁₋₁₀アルキレン基（例、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃C(CH₃)₂-）；

(2) C₂₋₁₀アルケニレン基（例、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-）；

(3) C₂₋₁₀アルキニレン基（例、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-）；

(4) C₃₋₈シクロアルキレン基（例、1, 2-シクロプロピレン、1, 3-シクロブチレン、1, 3-シクロペンチレン、1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘプチレン、1, 5-シクロオクチレン）；

(5) C₆₋₁₄アリーレン基（例、フェニレン（例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン）、ナフチレン（例、1, 2-ナフチレン、1, 3-ナフチレン、1, 4-ナフチレン、1, 5-ナフチレン、1, 6-ナフチレン、1, 7-ナフチレン、1, 8-ナフチレン、2, 3-ナフチレン、2, 6-ナフチレン、2, 7-ナフチレン）、ビフェニレン（例、2, 2'-ビフェニレン、3, 3'-ビフェニレン、4, 4'-ビフェニレン）など。該C₆₋₁₄アリーレンは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC₆₋₁₄アリーレンとしては、例えば、テトラヒドロナフチレンなどが挙げられる。）；

(6) 上記(1)ないし(5)から選ばれる任意の2種の組み合わせ（例、メチレン-フェニレン、フェニレン-メチレン、エチレン-フェニレン、フェニレン-エチレン、メチレン-シクロヘキシレン、シクロヘキシレン-メチレン、メチレン-ナフチレン、ナフチレン-メチレン）；

10

20

30

40

50

などが挙げられる。

【0087】

Xは、好ましくは、結合手または C_{1-10} アルキレン基（好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基であり、より好ましくは、直鎖 C_{1-3} アルキレン基である。）であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基（好ましくは、直鎖 C_{1-3} アルキレン基、より好ましくは $-(CH_2)_3-$ ）である。

【0088】

R^2 および R^3 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

【0089】

R^2 および R^3 は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ水素原子；

ハロゲン原子；または

C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）

であり、より好ましくは共に水素原子である。

【0090】

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

R^4 および R^5 は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは共にメチルである。

【0091】

環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示す。

【0092】

環Aは、好ましくは、

ハロゲン原子；

1ないし3個の C_{6-14} アリアルオキシ基（好ましくは、フェノキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

1ないし3個の C_{6-14} アリアル基（好ましくは、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；および

C_{6-14} アリアルオキシ基（好ましくは、フェノキシ）

から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環であり、より好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環であり、特に好ましくは、無置換のベンゼン環である。

【0093】

環Bは、5ないし7員環を示す。

【0094】

環Bで示される「5ないし7員環」としては、例えば、ベンゼン環、5ないし7員の芳香族複素環などの5ないし7員の芳香環や、5ないし7員の脂環式炭化水素、5ないし7員の非芳香族複素環などの5ないし7員の非芳香環が挙げられる。

【0095】

5ないし7員の芳香族複素環としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式芳香族複素環が挙げられる。

【0096】

該単環式芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリ

10

20

30

40

50

アゾール、テトラゾール、トリアジンなどが挙げられる。

【0097】

5ないし7員の脂環式炭化水素としては、炭素数5ないし7の飽和または不飽和の脂環式炭化水素、例えば、 C_{5-7} シクロアルカン、 C_{5-7} シクロアルケンなどが挙げられる。

【0098】

C_{5-7} シクロアルカンの好適な例としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが挙げられる。

【0099】

C_{5-7} シクロアルケンの好適な例としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。

10

【0100】

5ないし7員の非芳香族複素環としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式非芳香族複素環が挙げられる。

【0101】

該単環式非芳香族複素環の好適な例としては、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、オキサゾリン、チアゾリジン、チアゾリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、アゼパン、オキセパン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジンなどが挙げられる。

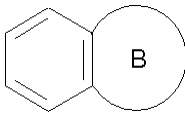
20

【0102】

環Bは、好ましくは、5ないし7員の単環式非芳香族複素環であり、さらに好ましくは、テトラヒドロフランである。即ち、

【0103】

【化7】



30

【0104】

で示される環が、

【0105】

【化8】

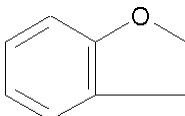


【0106】

であり、特に好ましくは、

【0107】

【化9】



40

【0108】

である。

【0109】

Yは、結合手または CH_2 を示す。

Yは、好ましくは CH_2 である。

【0110】

50

R は、置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

ここで、「置換されていてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい「置換基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基である。

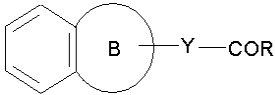
【0111】

R は、好ましくは、
ヒドロキシ基；または
 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）
であり、より好ましくは、ヒドロキシ基である。

式 (I) 中、部分構造式：

【0112】

【化10】

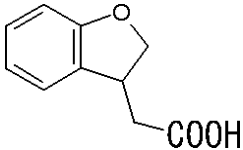


【0113】

は、好ましくは、(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸、すなわち、

【0114】

【化11】



【0115】

である。とりわけ、((3S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸の部分構造を有する化合物 (I) は、優れた GPR40 受容体アゴニスト活性を有するため、好ましい。

【0116】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

R^1 が、
ヒドロキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、
 C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、
または1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基であり

[R^1 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、またはヒドロキシ基で置換されていてもよい1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基である。]；

X が、結合手または C_{1-6} アルキレン基（好ましくは、直鎖 C_{1-3} アルキレン基）であり；

R^2 および R^3 が、同一または異なって、それぞれ
水素原子；

ハロゲン原子；または

C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；

R^4 および R^5 が、同一または異なって、それぞれ C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；

環 A が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環（好ましくは、無置換のベンゼン環）であり；

環 B が、5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、テトラヒドロフラン）であり；

Y が、 CH_2 であり；かつ

10

20

30

40

50

R が、ヒドロキシ基または C₁ - 6 アルコキシ基である

[R は、好ましくは、ヒドロキシ基である。] ;

化合物 (I)。

【 0 1 1 7 】

[化合物 B]

R¹ が、

ヒドロキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、
C₁ - 6 アルキルスルホニル基 (好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、
または 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基であり

[R¹ は、好ましくは、C₁ - 6 アルキルスルホニル基 (好ましくは、メチルスルホニル、
エチルスルホニル)、またはヒドロキシ基で置換されていてもよい 1, 1 - ジオキシド
テトラヒドロチオピラニル基である。] ;

X が、結合手または C₁ - 6 アルキレン基 (好ましくは、直鎖 C₁ - 3 アルキレン基) で
あり ;

R² および R³ が、同一または異なって、それぞれ
水素原子 ;

ハロゲン原子 ; または

C₁ - 6 アルキル基 (好ましくは、メチル) であり ;

R⁴ および R⁵ が、同一または異なって、それぞれヒドロキシ基で置換されていてもよい
C₁ - 6 アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル) であり

[R⁴ および R⁵ は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ C₁ - 6 アルキル基 (好ましくは、
メチル) であり] ;

環 A が、

ハロゲン原子 ;

1 ないし 3 個の C₆ - 1 4 アリールオキシ基 (好ましくは、フェノキシ) で置換されてい
てもよい C₁ - 6 アルキル基 ;

1 ないし 3 個の C₆ - 1 4 アリール基 (好ましくは、フェニル) で置換されていてもよい
C₁ - 6 アルコキシ基 ; および

C₆ - 1 4 アリールオキシ基 (好ましくは、フェノキシ)

から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個さらに有していてもよいベンゼン環であり [環 A は、
好ましくは、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキル基および C₁ - 6 アルコキシ基から選ばれる
置換基を 1 ないし 3 個さらに有していてもよいベンゼン環であり、特に好ましくは、無
置換のベンゼン環である。] ;

環 B が、5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環 (好ましくは、テトラヒドロフラン) であ
り ;

Y が、CH₂ であり ; かつ

R が、ヒドロキシ基または C₁ - 6 アルコキシ基である

[R は、好ましくは、ヒドロキシ基である。] ;

化合物 (I)。

【 0 1 1 8 】

[化合物 C]

[(3S)-6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メ
トキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-
イル]酢酸 (実施例 6)、

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}
メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (実施例 10)、

[(3S)-6-({3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェ
ニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (実施例 13)、

[(3S)-6-({3'-クロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェ
ニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (実施例 22)、

10

20

30

40

50

[(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸(実施例24)、および

[(3S)-6-({2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸(実施例26)から選ばれる化合物(I)。

【0119】

化合物(I)の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

【0120】

金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

【0121】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

【0122】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

【0123】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

【0124】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0125】

上記した塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

【0126】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物(I)に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

【0127】

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がC₁₋₆アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキ

10

20

30

40

50

シルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物) ; などが挙げられ、なかでも化合物 (I) のカルボキシ基がメチル、エチル、*tert*-ブチルなどの C₁ - 6 アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

【 0 1 2 8 】

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1 9 9 0 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 1 6 3 頁から 1 9 8 頁に記載されているような生理的条件下で本発明化合物に変化するものであってもよい。

【 0 1 2 9 】

以下に、化合物 (I) の製造法を説明する。

10

以下の反応式中の化合物における各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の各化合物は、反応を阻害しない限り、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (I) における塩と同様なものが挙げられる。

【 0 1 3 0 】

また、各工程で得られた化合物は反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、さらに再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することもできる。

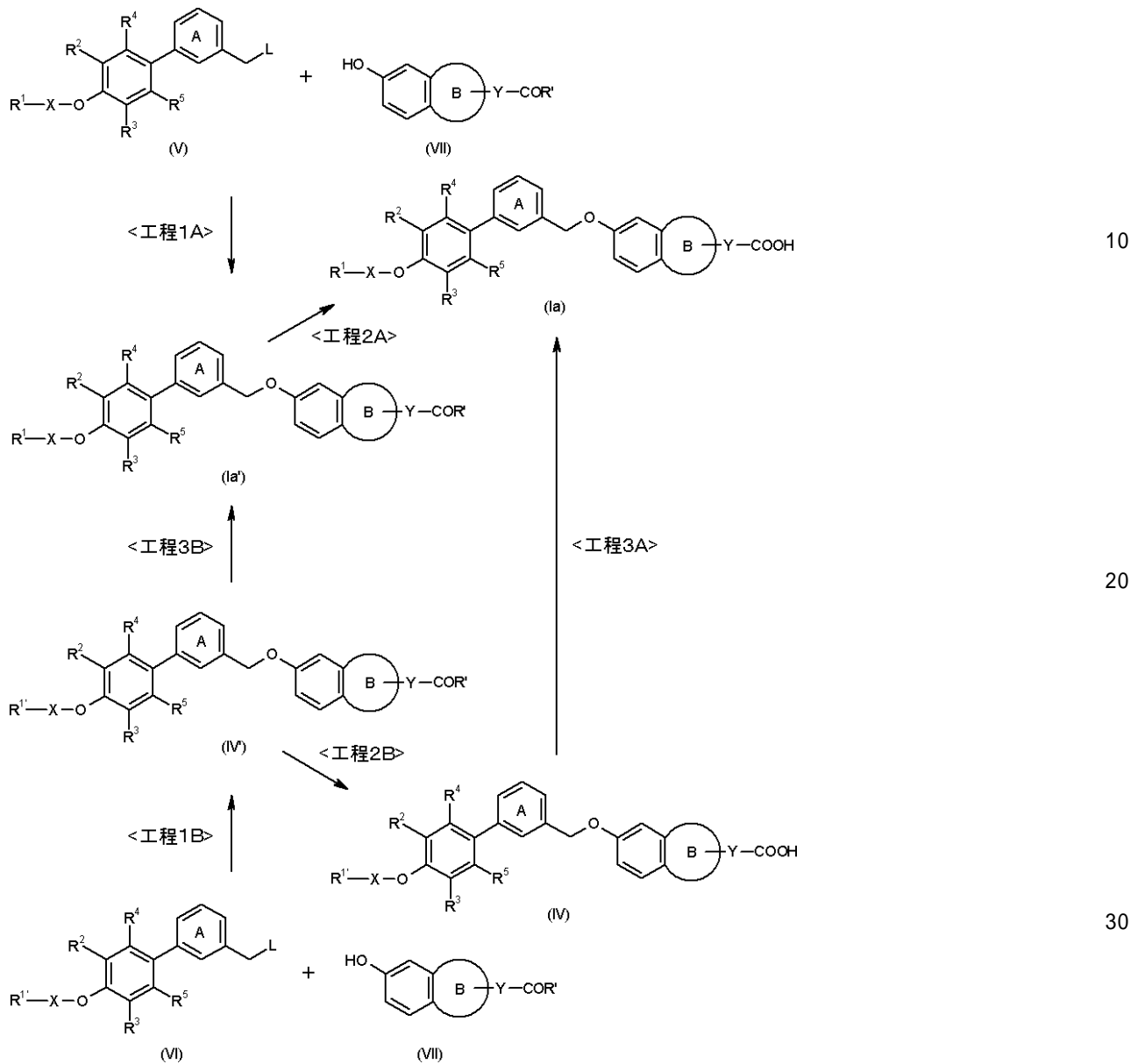
【 0 1 3 1 】

化合物 (I) (例えば、式 (I a) または (I a ') で表される化合物 (それぞれ化合物 (I a) 、化合物 (I a ') と略す)) は、例えば、以下の反応式 1 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

20

【 0 1 3 2 】

【化12】
反応式1



【0133】

[式中、R^{1'}はR⁶-S-(R⁶は前記と同意義を示す)またはテトラヒドロチオピランニル基を、R¹は置換されていてもよいC₁-₆アルコキシ基を、Lは脱離基またはヒドロキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。]

【0134】

<工程1A>

(i) Lがヒドロキシ基の場合、化合物(Ia')は、式(V)で表される化合物と式(VII)で表される化合物(それぞれ化合物(V)、化合物(VII)と略す)とを光延反応(例えば、シンセシス(Synthesis)、1-27頁、1981年)に付すことにより、製造することができる。

【0135】

該光延反応では、化合物(V)と化合物(VII)とを、アゾカルボニル化合物(例、アゾカルボン酸ジエチル、アゾカルボン酸ジイソプロピル、1,1'- (アゾカルボニル)ジピペリジン)及びホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン)の存在下で反応させる。

【0136】

10

20

30

40

50

化合物(VII)の使用量は、化合物(V)1モルに対し、通常約0.2~約5モル、好ましくは約0.5~約2モルである。

【0137】

該アゾジカルボニル化合物及びホスフィン類の使用量は、それぞれ化合物(V)1モルに対し、通常約1~約5モル、好ましくは約1~約2モルである。

【0138】

該反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；それらの混合溶媒などが好ましい。

【0139】

反応温度は、通常-20~200、好ましくは0~100である。反応時間は、通常5分間~100時間、好ましくは30分間~72時間である。

【0140】

(ii)Lが脱離基の場合、化合物(Ia')は、化合物(V)と化合物(VII)とを塩基の存在下で反応させることにより、製造することができる。

【0141】

Lで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(例：メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基[例えば、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基(例：フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ)など；具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど]、アシルオキシ基(例：トリクロロアセトキシ、トリフルオロアセトキシ)などが挙げられる。

【0142】

該塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；リン酸三カリウムなどのリン酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの酢酸塩；ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの三級アミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類などが挙げられる。

【0143】

化合物(VII)の使用量は、化合物(V)1モルに対し、通常約0.2~約10モル、好ましくは約0.5~約2モルである。

【0144】

10

20

30

40

50

該塩基の使用量は、化合物(V) 1モルに対し、通常約1～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。

【0145】

該反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、工程1A-(i)で例示したものが挙げられる。

【0146】

反応温度は、通常-70～150、好ましくは-20～100である。反応時間は、通常10分間～100時間、好ましくは20分間～72時間である。

【0147】

<工程1B>

式(IV')で表される化合物(化合物(IV')と略す)は、式(VI)で表される化合物(化合物(VI)と略す)と化合物(VII)とを、工程1Aで例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより、製造することができる。

【0148】

<工程2A>

化合物(Ia)は、化合物(Ia')を加水分解反応に付すことにより、製造することができる。

該加水分解反応は、酸または塩基を用い、常法に従って行われる。

【0149】

酸としては、例えば、塩酸、硫酸などの鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類；トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオール類またはスルフィド類と併用することもできる。

【0150】

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類(水和物を含む)などが挙げられる。

【0151】

該酸または塩基の使用量は、化合物(Ia') 1モルに対し、通常約0.5～約10モル、好ましくは約0.5～約6モルである。

【0152】

加水分解反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ギ酸、酢酸などの有機酸類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水；それらの混合溶媒などが好ましい。

【0153】

反応温度は、通常-10～200、好ましくは0～120である。反応時間は、通常10分間～100時間、好ましくは10分間～24時間である。

【0154】

<工程2B>

化合物(IV)は、化合物(IV')を加水分解反応に付すことにより、製造することができる。

該加水分解反応は、工程 2 A で例示した方法またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

【0155】

<工程 3 A>

化合物 (I a) は、化合物 (I V) を酸化反応に付すことにより、製造することができる。

【0156】

酸化反応は、通常酸化剤を用い、常法に従って行われる。該酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシド、ペルオキシ硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、硝酸、クロム酸、二クロム酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、酸化オスミウム (V I I)、酸化ルテニウム (V I I)、ヨードベンゼンジクロリド、ヨードベンゼンジアセタート、ハロゲン、オゾン、一重項酸素などが挙げられる。

10

【0157】

酸化剤の使用量は、酸化剤の種類によって適宜決定されるが、化合物 (I V) 1 モルに対し、通常約 0.25 ~ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ~ 約 5 モルである。

【0158】

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。該溶媒としては、工程 2 A で例示したものが用いられる。

【0159】

反応温度は、通常 - 10 ~ 200、好ましくは 0 ~ 120 である。反応時間は、通常 10 分間 ~ 100 時間、好ましくは 10 分間 ~ 24 時間である。

20

【0160】

<工程 3 B>

化合物 (I a ') は、化合物 (I V ') を酸化反応に付すことにより、製造することができる。

該酸化反応は、工程 3 A で例示した方法またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

【0161】

上記反応式 1 で用いられる化合物 (V I I) は、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J . Med . Chem .)、39 巻、4928 - 4934 頁、1996 年；バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー (Bioorg . Med . Chem)、9 巻、1325 - 1335 頁、2001 年；ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、41 巻、647 - 650 頁、1995 年；ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J . Med . Chem .)、43 巻、2049 - 2063 頁、2000 年；ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー パーキン トランスアクションズ 1 (J . Chem . Soc . Perkin Trans . 1)、2895 - 2900 頁、1996 年などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

30

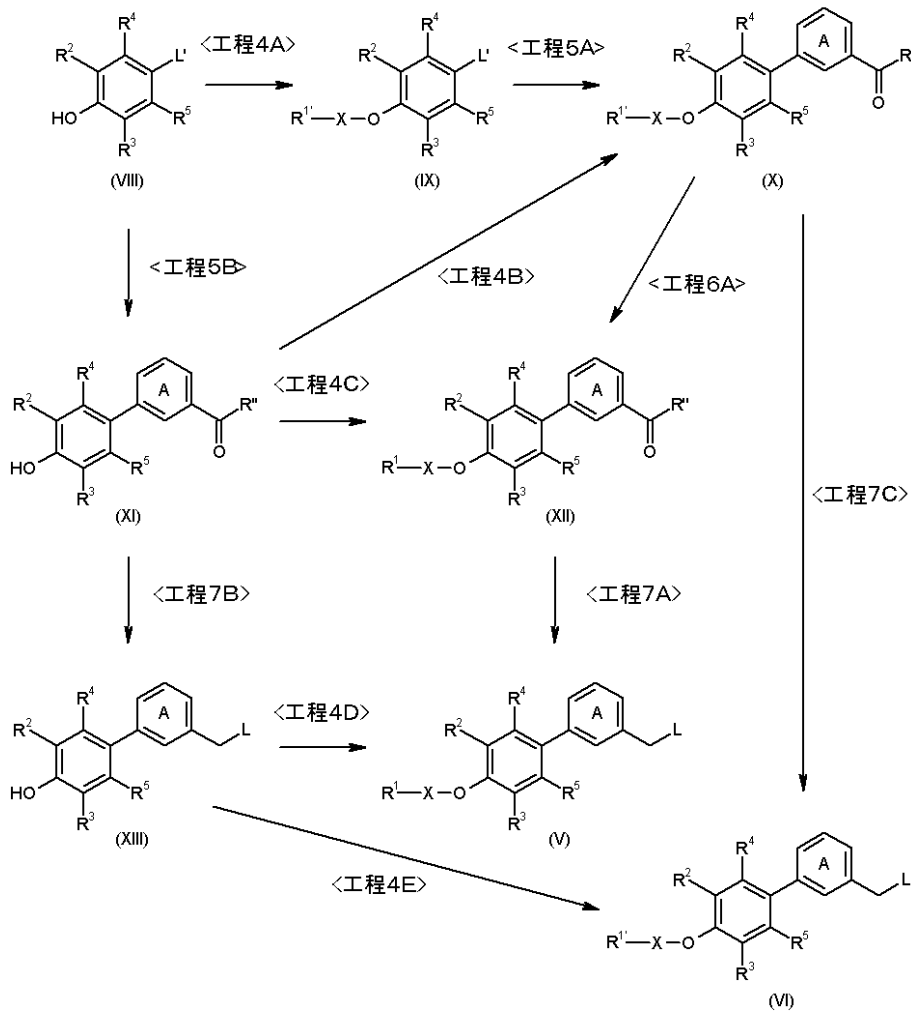
【0162】

上記反応式 1 で用いられる化合物 (V) 及び化合物 (V I) は、例えば、以下の反応式 2 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

40

【0163】

【化13】
反応式2



10

20

【0164】

[式中、 R'' は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を、 L' は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。]

L' で示される「脱離基」としては、前記 L として例示したものが挙げられる。

【0165】

<工程4A>

式(X)で表される化合物(化合物(X)と略す)は、式(VIII)で表される化合物(化合物(VIII)と略す)と、式: R^1-X-L' で表される化合物(化合物 R^1-X-L' と略す)または1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタンとを、工程1Aで例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより、製造することができる。

40

【0166】

ここで、 L' は脱離基もしくはヒドロキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。 L' で示される「脱離基」としては、前記 L として例示したものが挙げられる。

【0167】

<工程4B>

式(X)で表される化合物(化合物(X)と略す)は、式(XI)で表される化合物(化合物(XI)と略す)と、化合物 R^1-X-L' または1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタンとを、工程1Aで例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより、製造することができる。

【0168】

50

< 工程 4 C >

式 (X I I) で表される化合物 (化合物 (X I I) と略す) は、化合物 (X I) と式：
 $R^1 - X - L''$ で表される化合物 (化合物 $R^1 - X - L''$ と略す) または 1 - オキサ
 - 6 - チアスピロ [2 . 5] オクタン 6 , 6 - ジオキシドとを、工程 1 A で例示した方法
 またはこれに準じた方法に従って反応させることにより、製造することができる。

【 0 1 6 9 】

< 工程 4 D >

化合物 (V) は、式 (X I I I) で表される化合物 (化合物 (X I I I) と略す) と化
 合物 $R^1 - X - L''$ または 1 - オキサ - 6 - チアスピロ [2 . 5] オクタン 6 , 6 - ジ
 オキシドとを、工程 1 A で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させること
 により、製造することができる。

10

【 0 1 7 0 】

< 工程 4 E >

化合物 (V I) は、化合物 (X I I I) と化合物 $R^1 - X - L''$ または 1 - オキサ
 - 6 - チアスピロ [2 . 5] オクタンとを、工程 1 A で例示した方法またはこれに準じた
 方法に従って反応させることにより、製造することができる。

【 0 1 7 1 】

< 工程 5 A >

化合物 (X) は、化合物 (I X) と式： $A r - M$ で表される化合物 (化合物 $A r - M$ と
 略す) とを、カップリング反応に付すことにより、あるいは、化合物 (I X) の L'' を自
 体公知の方法により、金属 (例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、
 銅、亜鉛、スズ、タリウムなどであり、これらは錯化していてもよい) に変換後、式： $A r - L''$
 で表される化合物 (化合物 $A r - L''$ と略す) とカップリング反応に付
 すことにより、製造することができる。

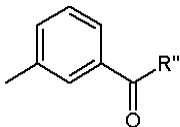
20

【 0 1 7 2 】

ここで、 $A r$ は、

【 0 1 7 3 】

【 化 1 4 】



30

【 0 1 7 4 】

を、 M は金属 (例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、亜鉛、ス
 ズ、タリウムなどを示し、これらは錯化していてもよい) を、 L'' は脱離基を、その
 他の記号は前記と同意義を示す。 L'' で示される「脱離基」としては、前記 L として
 例示したものが挙げられる。

【 0 1 7 5 】

該カップリング反応は、通常塩基の存在下で行う。該塩基としては、例えば、水素化ナ
 トリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウ
 ム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウ
 ム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭
 酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムな
 どの炭酸水素アルカリ金属；例えば、リン酸三カリウムなどのリン酸アルカリ金属；例
 えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert* - ブトキシドな
 どの炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属アルコキシド；例えば、トリメチルアミン、トリエ
 ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N* - メチルピロリジン、
N - メチルモルホリン、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] - 5 - ノネン、1, 4 -
 ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] - 7 -
 ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、*n* - ブチルリチウム、*sec* - ブチルリ

40

50

チウム、*tert*-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類などが挙げられる。

【0176】

化合物 Ar - M または化合物 Ar - L ' ' ' の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、通常約 0.1 ~ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ~ 約 2 モルである。また、該塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、通常約 1 ~ 約 20 モル、好ましくは約 1 ~ 約 5 モルである。

【0177】

該カップリング反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノールなどのアルコール類；1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチルなどのエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類；*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；水；それらの混合溶媒などが好ましい。

【0178】

該カップリング反応は、場合によっては金属触媒を用いて反応を促進させることもできる。該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が挙げられ、例えば、パラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム (II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム (II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル、酢酸パラジウム (II) と 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体〕；ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル (II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (II)〕；ロジウム化合物〔例：塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (III)〕；コバルト化合物；銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅 (II)〕；白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物及び銅化合物が好ましい。

【0179】

該金属触媒の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、通常約 0.000001 ~ 約 5 モル、好ましくは約 0.0001 ~ 約 0.2 モルである。本反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性ガス (例えば、アルゴンガスもしくは窒素ガス) 気流中で反応を行うことが好ましい。

【0180】

反応温度は、通常 - 10 ~ 250、好ましくは 0 ~ 150 である。反応時間は、化合物 (IX)、化合物 Ar - M または化合物 Ar - L ' ' '、金属触媒、塩基および溶媒の種類、反応温度などにより異なるが、通常 1 分間 ~ 200 時間、好ましくは 5 分間 ~ 100 時間である。

【0181】

<工程 5 B >

化合物 (XI) は、化合物 (VII) と化合物 Ar - M とを、カップリング反応に付すことにより、製造することができる。

該カップリング反応は、工程 5 A で例示した方法またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 2 】

< 工程 6 A >

化合物 (X I I) は、化合物 (X) を酸化反応に付すことにより、製造することができる。

該酸化反応は、工程 3 A で例示した方法またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

【 0 1 8 3 】

< 工程 7 A >

化合物 (V) は、化合物 (X I I) から製造することができる。

L がヒドロキシ基である化合物 (V) [以下、化合物 (V ') と略記することがある] は、化合物 (X I I) を還元反応に付すことにより、製造することができる。

10

【 0 1 8 4 】

還元反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。該還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物；水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物；ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体；テキシルボラン、ジシamilボランなどのアルキルボラン類；ジボラン；亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類；ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属 / 液体アンモニア (パーチ還元) などが挙げられる。

20

【 0 1 8 5 】

還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば、金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物 (X I I) 1 モルに対し、それぞれ通常約 0 . 2 5 ~ 約 1 0 モル、好ましくは約 0 . 5 ~ 約 5 モルであり、金属類 (パーチ還元で使用するアルカリ金属を含む) の使用量は、化合物 (X I I) 1 モルに対し、通常約 1 ~ 約 2 0 モル、好ましくは約 1 ~ 約 5 モルである。

【 0 1 8 6 】

該反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、tert - ブタノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類、それらの混合溶媒などが好ましい。

30

【 0 1 8 7 】

反応温度は、通常 - 2 0 ~ 1 0 0 、好ましくは 0 ~ 8 0 である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常 1 0 分間 ~ 1 0 0 時間、好ましくは 3 0 分間 ~ 5 0 時間である。

40

【 0 1 8 8 】

L が脱離基である化合物 (V) は、化合物 (V ') を、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤と反応させることにより、製造することができる。

該ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、三臭化リンなどが用いられ、この場合、L がハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素) である化合物 (V) を製造することができる。

【 0 1 8 9 】

化合物 (V ') とハロゲン化剤との反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒中で行われる。反応に不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水

50

素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチルなどのエステル類などが挙げられる。また、過剰量のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

【0190】

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(V') 1モルに対し、通常約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

【0191】

反応温度は、通常-20～100、好ましくは0～80である。反応時間は、通常10分間～100時間、好ましくは30分間～48時間である。

10

【0192】

該スルホニル化剤としては、例えば、塩化メタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのスルホニルハライド類；メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのスルホン酸無水物類などが用いられ、この場合、Lが、例えば、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどである化合物(V)を製造することができる。

【0193】

化合物(V')とスルホニル化剤との反応は、通常反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下に行われる。反応に不活性な溶媒としては、前記化合物(V')とハロゲン化剤との反応で例示したものが挙げられる。

20

【0194】

スルホニル化剤の使用量は、化合物(V') 1モルに対し、通常約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

【0195】

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属塩；炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属塩などが挙げられる。

【0196】

塩基の使用量は、化合物(V') 1モルに対し、通常約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

30

【0197】

反応温度は、通常-20～100、好ましくは-10～80である。反応時間は、通常10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間である。

【0198】

<工程7B>

化合物(XIII)は、化合物(XI)から、工程7Aで例示した方法またはこれに準じた方法に従って、製造することができる。

【0199】

<工程7C>

化合物(VI)は、化合物(X)から、工程7Aで例示した方法またはこれに準じた方法に従って、製造することができる。

40

【0200】

上記反応式2で用いられる化合物(VIII)、化合物R^{1'}-X-L''、化合物R¹-X-L''、化合物Ar-M及び化合物Ar-L''は、市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法に従って製造することもできる。

【0201】

化合物(VII)のうち、特に有用な化合物：(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸またはその塩、及び当該化合物を含む化合物(III)の光学活性体は、例えば、以下の反応式3で示される方法、またはこれに準じた方法に

50

従って製造することができる。

【0202】

【化15】

反応式3



【0203】

[式中、*を付した炭素原子は不斉炭素原子であることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

【0204】

<工程8>

化合物(III)の光学活性体は、化合物(II)を不斉還元反応に付すことにより、製造することができる。

【0205】

該不斉還元反応は、光学活性なロジウム-ホスフィン錯体を触媒とし、塩基の存在下で水素化することにより行うのが有利である。

【0206】

光学活性なロジウム-ホスフィン錯体は、光学活性なホスフィン及びロジウム錯体から、公知の手段により製造した後、公知の手段(例、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー)により単離または精製したものをを用いることができる。

【0207】

また、光学活性なロジウム-ホスフィン錯体は、反応系に光学活性なホスフィンとロジウム錯体を添加することにより調製することもできる。

【0208】

この際、光学活性なホスフィン及びロジウム錯体の反応系への添加時期及び添加順序は特に限定されず、これらを反応系へ同時に添加してもよいし、時間差をおいて別々に添加してもよい。

【0209】

光学活性なホスフィンとしては、例えば、2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(以下、BINAPと略記することがある); BINAPのナフチル環にC₁₋₆アルキル基やC₆₋₁₄アリール基等の置換基をもつBINAP誘導体、例えば、2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-6,6'-ジメチル-1,1'-ピナフチル; BINAPのナフチル環が部分的に水素化されたBINAP誘導体、例えば、2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-5,6,7,8,5',6',7',8'-オクタヒドロ-1,1'-ピナフチル(H₈-BINAP); BINAPのリン原子上の1個のベンゼン環にC₁₋₆アルキル基などの置換基を1ないし5個有するBINAP誘導体、例えば、2,2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(tol-BINAP)、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ピナフチル(xyl-BINAP); 2,2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6,6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル(BICHEP)、2,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(CHIRAPHOS)、1-シクロヘキシル-1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(CYCPHOS)、1,2-ビス[(2-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン(DIPAMP)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(PROPHOS)、2,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン(SKEWPHOS)、1-[1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチレンジアミン(BPPFA)、1-置換-3,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン(DEGPHOS)、2,3-O-イソプロピリデン-2,

10

20

30

40

50

3 - ジヒドロキシ - 1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (DIOP)、置換 - 1, 2 - ビスホスホラノベンゼン (DuPHOS)、置換 - 1, 2 - ビスホスホラノエタン (BPE)、5, 6 - ビス - (ジフェニルホスフィノ) - 2 - ノルボルネン (NORPHOS)、N, N' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - N, N' - ビス (1 - フェニルエチル) エチレンジアミン (PNNP)、2, 2' - ジフェニルホスフィノ - 1, 1' - ビシクロペンチル (BICP)、4, 12 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2, 2] - パラシクロファン (PhanePHOS)、N - 置換 - N - ジフェニルホスフィノ - 1 - [2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルアミン (BoPhoz)、1 - [2 - (2 置換ホスフィノ) フェロセニル] エチル - 2 置換ホスフィン (Josiphos)、1 - [2 - (2' - 2 置換ホスフィノフェニル) フェロセニル] エチル - 2 置換ホスフィン (Walphos)、2, 2' - ビス (- N, N - ジメチルアミノフェニルメチル) - 1, 1' - ビス (2 置換ホスフィノ) フェロセン (Mandyphos)、2 置換ホスフィノ - 2 - [- (N, N - ジメチルアミノ) - o - 2 置換ホスフィノフェニル - メチル] フェロセン (Taniaphos)、1, 1 - ビス (2 置換 - ホスホタノ) フェロセン (FerroTANE)、置換 - Solphos などが挙げられる。なかでも、DIOP、DuPHOS、BPE、BoPhoz、Josiphos、Walphos、Mandyphos、Taniaphos、FerroTANE などが好ましい。とりわけ、FerroTANE、BPE が好ましい。

10

【0210】

ロジウム錯体としては、例えば、アセチルアセトナトビス (シクロオクテン) ロジウム (I)、アセチルアセトナトビス (エチレン) ロジウム (I)、アセチルアセトナトビス (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I)、ビス (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウムテトラフルオロボレート (I)、(1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (I)、クロロビス (シクロオクテン) ロジウム (I) 二量体、クロロビス (エチレン) ロジウム (I) 二量体、クロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) 二量体、クロロ (ジカルボニル) ロジウム (I) 二量体、クロロノルボルナジエンロジウム (I) 二量体、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I)、ヒドロキシ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) 二量体、ジカルボニルアセチルアセトナトロジウム (I)、ジカルボニル (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ロジウム (III) などが挙げられる。なかでも、ビス (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウムテトラフルオロボレート (I)、(1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (I) が好ましい。とりわけ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (I) が好ましい。

20

30

【0211】

光学活性なロジウム - ホスフィン錯体の使用量は、反応容器、反応の形式などによっても異なるが、化合物 (II) 1 モルに対して、例えば、約 0.1 ~ 約 0.00001 モル、好ましくは約 0.02 ~ 約 0.0001 モルである。

【0212】

本反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウムなどの水酸化アルカリ金属；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムプロポキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムプロポキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム tert - ブトキシドなどの炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどの炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属チオアルコキシドなどが挙げられる。塩基は、好ましくは、水酸化アルカリ金属及びアルカリ金属アルコキシドであり、なかでも炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属アルコキシドが好ましい。

40

【0213】

該塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 0.01 ~ 約 100 モル、好ましくは約 0.1 ~ 約 10 モルである。

50

【0214】

本反応は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応に不活性であり、原料化合物及び触媒を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、好ましくはアルコールであり、とりわけメタノールが好ましい。

10

【0215】

上記した溶媒は、乾燥、脱気した後、反応に用いることが好ましい。

【0216】

該溶媒の使用量は、化合物(II)の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてアルコール(好ましくはメタノール)を用いる場合、無溶媒に近い状態から、化合物(II)の100重量倍以上の溶媒中で反応を行うことができるが、通常化合物(II)に対して約2~約50重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

【0217】

水素化は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。また、該水素化は、水素の存在下で行われ、水素圧は、例えば、1~200気圧、好ましくは1~10気圧である。

20

【0218】

反応温度は、通常-30~100、好ましくは10~80、より好ましくは20~50である。反応時間は、通常0.5~48時間、好ましくは1~24時間である。

【0219】

不斉還元反応によって得られる化合物(III)の光学活性体は、公知の手段(例、分別再結晶法、キラルカラム法)により、精製してもよい。

【0220】

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

30

【0221】

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基；それぞれ置換基を有していてもよい、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル)、ベンゾイル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(Boc))、アリルオキシカルボニル基(Alloc)、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc)、C₇₋₁₀アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、ジチアスクシノイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基などが用いられる。ここで、置換基としては、例えば、フェニル基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

40

【0222】

カルボキシル基の保護基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基、トリアルキルシリル基(例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル)などが用いられる。ここで、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル)、ハ

50

ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル、ナフチル）などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0223】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、ホルミル基；またはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル）、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基、 C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル）、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基（例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル）などが用いられる。ここで、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル）、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル、ナフチル）、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

10

【0224】

メルカプト基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル、トリチル）などが挙げられる。ここで、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル）、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

20

【0225】

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

【0226】

上記の各反応工程において、さらに所望により、加水分解反応、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより本発明化合物を合成することができる。これらの反応としては、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年（丸善出版）などに記載の方法が採用される。

30

【0227】

上記反応により、目的物が遊離の状態で見られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として見られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして見られる本発明化合物は、公知の手段例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

【0228】

化合物(I)が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

40

【0229】

化合物(I)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

【0230】

また、化合物(I)は、水和物又は非水和物であってもよい。化合物(I)の水和物は、通常、保存安定性に優れる。

化合物(I)は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）などで標識されていてもよい。

50

【0231】

化合物(I)またはそのプロドラッグ(以下、これらをまとめて本発明化合物と略称する)は、GPR40受容体機能調節作用、特にGPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性(例、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、MCH、MCHC、MCV、血小板数、白血球数、血中網状赤血球数、白血球分類などの血液学的パラメータ;総蛋白、アルブミン、A/G比、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、カルシウム、無機リン、レチノール(ビタミンA)などの血液生化学的パラメータに対する影響)が低く、かつ副作用(例:急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性)も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

10

【0232】

本発明化合物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト)に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

【0233】

具体的には、本発明化合物は、インスリン分泌調節剤(好ましくはインスリン分泌促進剤)、血糖低下剤、膵細胞保護剤として有用である。

【0234】

特に、本発明化合物は、そのGPR40受容体アゴニスト活性に基づいて、血糖値依存性インスリン分泌促進剤として有用である。すなわち、本発明化合物は、スルホニルウレア剤と異なり、低血糖を引き起こさないインスリン分泌促進剤として有用である。

20

【0235】

さらに、本発明化合物は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性合併症(例、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、大血管障害、糖尿病性壊疽)、黄斑浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、うつ病、躁鬱病、精神分裂病、注意欠陥多動障害、視覚障害、食欲調節障害(例、過食症)、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症、癌(例、乳癌)、メタボリックシンドローム、免疫系疾患(例、免疫不全)、炎症性疾患(例、腸炎、関節炎、アレルギー)、多発性硬化症、急性腎不全などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病および肥満型糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが含まれる。

30

【0236】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

【0237】

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

40

【0238】

また、糖尿病の判定基準については、ADA(米国糖尿病学会)およびWHOから、新たな判定基準が報告されている。

50

【0239】

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、あるいは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

【0240】

また、ADAおよびWHOの上記報告によれば、耐糖能不全とは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOは、該IFG（Impaired Fasting Glucose）を空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態とし、IFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

10

【0241】

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

20

本発明化合物は、スルホニルウレア2次無効糖尿病治療剤としても有用であり、スルホニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

ここで、スルホニルウレア化合物としては、スルホニルウレア骨格を有する化合物またはその誘導体、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルホニルウレア骨格を有さないが、スルホニルウレア化合物と同様に膵細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例えば、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

30

【0242】

本発明化合物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法として一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明化合物をそのままあるいは薬理的に許容される担体と混合して、医薬製剤とした後、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与することができる。

前記医薬製剤の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例：皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例：経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例：直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤などの非経口剤が挙げられる。

40

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例：徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

【0243】

本発明化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（体重約60kg）に経口投与する場合、1日当たり、有効成分〔本発明化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg

50

体重、更に好ましくは約 1 ないし約 20 mg/kg 体重である。この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与すればよい。

【0244】

前記した薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤などが挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

【0245】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

10

【0246】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0247】

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

【0248】

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

20

【0249】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

【0250】

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

30

【0251】

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0252】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

40

【0253】

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

【0254】

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0255】

防腐剤としては、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

【0256】

50

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0257】

さらに、本発明化合物は、本発明化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

10

【0258】

本発明化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

【0259】

他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、PPAR機能調節剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサラン（Reglixane）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）、FK-614、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、WO01/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、ONO-5816、エダグリタゾン（Edaglitazone）、LM-4156、メタグリダセン（Metaglidasen）（MBX-102）、ナベグリタザール（Naveglitazar）、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン（Balaglitazone）、T-131またはその塩、THR-0921）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド）、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド〕、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、T-6666、シタグリプチン（sitagliptin）、TS-021、アログリプチン（alogliptin）またはその塩（好ましくは安息香酸塩）、2-[[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩（好ましくはコハク酸塩）、2-[2-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イルメチル]-ベンゾニトリルまたはその塩（好ましくは酒石酸塩）〕、 β 3アゴニスト（例、AJ-9677）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グル

20

30

40

50

コース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、SGLT (sodium - glucose cotransporter) 阻害剤 (例、T - 1095)、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT - 3498)、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS - 2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬 (WO01/25228、WO03/42204、WO98/44921、WO98/45285、WO99/22735に記載の化合物)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、RO - 4389620、PSN - 010)、GIP (glucose - dependent insulinotropic peptide)、PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide)、GPR119作動薬 (例、PSN119 - 1)などが挙げられる。

10

【0260】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、ミナルレスタット、ラニレスタット、CT - 112)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT - 3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 5 - [3 - (2 - メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤 (例、ALT - 945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N - フェナシルチアゾリウムプロミド (ALT - 766)、EXO - 226、ALT - 711、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド)、ソマトスタチン受容体作動薬 (例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ - 1 (ASK - 1) 阻害薬などが挙げられる。

20

【0261】

高脂血症治療剤としては、HMG - CoA還元酵素阻害剤 (例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、WO97/10224に記載の化合物、例えば、N - [[(3R, 5S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル]アセチルピペリジン] - 4 - 酢酸)、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、抗酸化剤 (例、リポ酸、プロブコール)、ACAT阻害剤 (例、アバシマイブ (Avasimibe)、エフルシマイブ (Eflucimibe)、パクチマイブ (Pactimibe))、陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤 (例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール (soysterol)、ガンマオリザノール (-oryzanol))などが挙げられる。

30

40

【0262】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤 (例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピフェニル - 4 - イル]メチル] - 2 - エトキシ - 1H - ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸)、カルシウムチャネルブロッカー (例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬 (例、レブクロマカリム、L - 27152、AL - 0671、NIP - 121)、クロニジンなどが挙げられる。

50

【0263】

抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778）；グレリン拮抗薬；11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット(ATL-962)）、3アゴニスト（例、AJ-9677）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）、摂食抑制薬（例、P-57）、ACC2阻害薬（例、CP-640186）などが挙げられる。

10

【0264】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

20

【0265】

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

【0266】

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン(IL)）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類が好ましい。

30

【0267】

抗炎症薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬などが挙げられる。

【0268】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン(argatroban)）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)）などが挙

40

50

げられる。

【0269】

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)などが挙げられる。

10

【0270】

ビタミン薬としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₁₂などが挙げられる。

【0271】

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)などが挙げられる。

【0272】

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)などが挙げられる。

20

【0273】

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)などが挙げられる。

【0274】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例、メゲストロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

30

【0275】

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン、トリレプタル(Trileptal)、ケブラ(Keppra)、ゾネグラン(Zonéggran)、プレギャバリン(Pregabalin)、ハーコセライド(Harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤)、 α_2 受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アボモルフィン)、ミダゾラム、ケトコナゾールなども本発明化合物と併用することができる。

40

【0276】

併用薬物は、好ましくは、インスリン製剤、PPAR機能調節剤(好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(好ましくは、ボグリボース)、ビッグアニド剤(好ましくはメトホルミンまたはその塩酸塩)、スルホニルウレア剤(好ましくは、グリベンクラミド、グリメピリド)、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(好ましくは、アログリブ

50

チン (alogliptin) またはその安息香酸塩、2 - [[6 - [(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - 4 - フルオロベンゾニトリルまたはそのコハク酸塩、2 - [2 - (3 - (R) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イルメチル] - ベンゾニトリルまたはその酒石酸塩) などである。

【 0 2 7 7 】

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(3) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(4) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

【 0 2 7 8 】

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせる場合、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

【 0 2 7 9 】

本発明化合物と併用薬物の投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、本発明化合物 ; 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) などが挙げられる。

【 0 2 8 0 】

本発明は、さらに本発明化合物を製造するための原料として有用な化合物 : (6 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸またはその塩に関する。

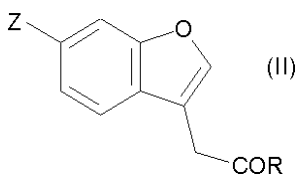
該化合物は、例えば、後述する実施例 1 7 に記載の方法に従って製造することができる。また、該化合物は、ラセミ体あるいは光学活性体のいずれであってもよい。さらに、塩としては、化合物 (I) における塩と同様なものが挙げられ、なかでも金属塩が好ましい。

【 0 2 8 1 】

本発明は、さらに、式 (I I) :

【 0 2 8 2 】

【 化 1 6 】



【 0 2 8 3 】

[式中、Z は、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を ; R は、置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]

10

20

30

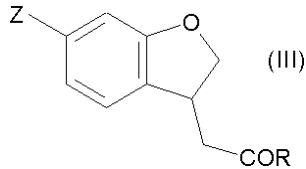
40

50

で表される化合物またはその塩を不斉還元反応に付すことを含む、式(III)：

【0284】

【化17】



【0285】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

10

で表される化合物またはその塩の光学活性体の製造方法を提供する。

ここで、Zは、好ましくは、ヒドロキシ基またはC₁ - 6アルコキシ基であり、より好ましくは、ヒドロキシ基である。

Rは、好ましくは、ヒドロキシ基またはC₁ - 6アルコキシ基であり、より好ましくは、ヒドロキシ基である。

化合物(II)及び化合物(III)における塩としては、化合物(I)における塩と同様なものが挙げられ、なかでも金属塩が好ましい。

【実施例】

【0286】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

20

【0287】

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約 10 ないし約 35 を示す。化学収率は、単離収率 (mol/mol%) または高速液体クロマトグラフィーで得られた収率である。光学活性体の光学純度 (不斉収率) は、鏡像体過剰率 (% e.e.) で評価した。該鏡像体過剰率は、次式により求めた。

鏡像体過剰率 (% e.e.) = 100 X [(R)-(S)] / [(R)+(S)] または 100 X [(S)-(R)] / [(R)+(S)]
(式中、(R) および (S) は各鏡像体の高速液体クロマトグラフィーにおける面積を示す。)

また、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。

30

プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトンなどブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

【0288】

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

40

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

(R,R)-Me-BPE : (+)-1,2-ビス((2R,5R)-2,5-ジメチルホスホラノ)エタン

(S,S)-Et-FerroTANE : (-)-1,1'-ビス((2S,4S)-2,4-ジエチルホスホタノ)フェロセン

【0289】

以下の参考例および実施例において、融点、マススペクトル (MS) 及び核磁気共鳴スペクトル (NMR) は以下の条件により測定した。

50

融点測定機器：柳本微量融点測定器、またはビュッヒ社 融点測定器 B-545型を用いた。
MS測定機器：ウオーターズ社 ZMD、ウオーターズ社 ZQ2000またはマイクロマス社 プラットフォームII

イオン化法：電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)、または大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)。特記なき場合、ESIを用いた。

NMR測定機器：バリアン社 Varian Gemini 200(200MHz)、Varian Gemini 300(300MHz)、ブルカー・バイオスピ社 AVANCE 300、JEOL社 JNM-AL400。

【0290】

また、参考例および実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。

分取HPLC機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC Combiprep ODS-A S-5 μm , 20 X 50 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクルA: 0.00分 (A液/B液 = 90/10), 1.20分 (A液/B液 = 90/10), 4.75分 (A液/B液 = 0/100), 7.30分 (A液/B液 = 0/100), 7.40分 (A液/B液 = 90/10), 7.50分 (A液/B液 = 90/10)。

グラジエントサイクルB: 0.00分 (A液/B液 = 95/5), 1.00分 (A液/B液 = 95/5), 5.20分 (A液/B液 = 5/95), 6.40分 (A液/B液 = 5/95), 6.50分 (A液/B液 = 95/5), 6.60分 (A液/B液 = 95/5)。

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

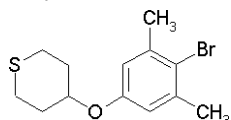
実施例中、高速液体クロマトグラフィー条件の「保持時間」において()内の数値は、光学異性体の混合物における各光学異性体の生成比を示す。

【0291】

参考例1 4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-チオピラン

【0292】

【化18】



【0293】

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (0.201 g、1.00 mmol)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (0.130 g、1.10 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.341 g、1.30 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.591 mL、1.30 mmol) を加え、室温で 1.5 時間かき混ぜ、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (0.0591 g、0.500 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.157 g、0.600 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.272 mL、0.600 mmol) を追加し、さらに 1.5 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100 ~ 20:80) で精製して、表題化合物 (0.261 g、収率 86%) を無色結晶として得た。

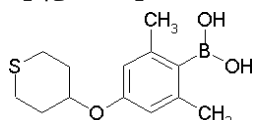
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.93-2.07(2H, m), 2.10-2.23(2H, m), 2.37(6H, s), 2.49-2.61(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.26-4.35(1H, m), 6.65(2H, s)。

【0294】

参考例2 [2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル]ボロン酸

【0295】

【化19】



【0296】

4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-チオピラン (3.01 g、10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、6.57 mL、10.5 mmol) を -78 で滴下した。反応液を同温で 1.5 時間かき混ぜた後、ホウ酸トリイソプロピル (6.92 mL、30.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた後、1 晩かき混ぜた。反応液を氷冷し、2 M 塩酸 (50 mL) を加えて、2.5 時間かき混ぜた。水層と有機層を分離し、有機層を飽和食塩水及び飽和重曹水で中性に調整しながら洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を冷ヘキサンで洗浄して、表題化合物 (1.89 g、収率 71%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.90-2.06(2H, m), 2.09-2.23(2H, m), 2.35(6H, s), 2.48-2.62(2H, m), 2.83-2.98(2H, m), 4.28-4.40(1H, m), 6.51(2H, s), 6.59(2H, s)。

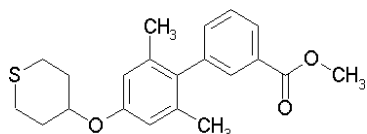
10

【0297】

参考例 3 2',6'-ジメチル-4'-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)ビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0298】

【化20】



20

【0299】

参考例 6 と同様にして、[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル]ボロン酸と 3-プロモ安息香酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 86%。

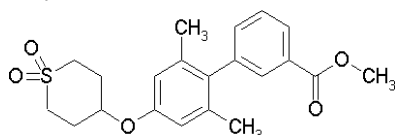
融点 69-71 。

【0300】

参考例 4 4'-[(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0301】

【化21】



30

【0302】

2',6'-ジメチル-4'-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)ビフェニル-3-カルボン酸メチル (1.56 g、4.38 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (65%、2.44 g、9.20 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら 16 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水とチオ硫酸ナトリウム水溶液の混液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (1.45 g、収率 85%) を無色結晶として得た。

融点 180 。

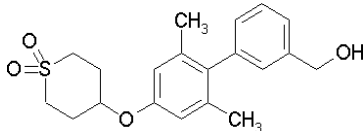
【0303】

参考例 5 {4'-[(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メタノール

【0304】

40

【化 2 2】



【0305】

4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル (0.128 g、0.33 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (80%、15.7 mg、0.33 mmol) を少量ずつ加え、同温で 1.5 時間かき混ぜた。反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物 (0.106 g、0.33 mmol) を少量ずつ加え、室温で 1 時間かき混ぜた。不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物 (0.111 g、収率 93%) を無色非晶性粉末として得た。

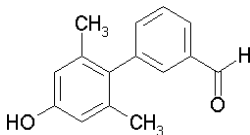
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.76(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.00(6H, s), 2.29-2.44(2H, m), 2.44-2.58(2H, m), 2.87-3.02(2H, m), 3.37-3.53(2H, m), 4.63-4.70(1H, m), 4.74(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.68(2H, s), 7.05(1H, dt, $J=7.4, 1.5\text{Hz}$), 7.12(1H, s), 7.31-7.38(1H, m), 7.42(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

【0306】

参考例 6 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【0307】

【化 2 3】



【0308】

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (10.3 g、51.0 mmol) 及び (3-ホルミルフェニル) ボロン酸 (7.67 g、51.2 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL)、エタノール (50 mL) 及びトルエン (150 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.95 g、2.55 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 で 24 時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (9.53 g、収率 83%) を淡黄色結晶として得た。

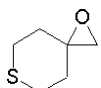
MS m/z 227 ($M + H$)⁺。

【0309】

参考例 7 1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン

【0310】

【化 2 4】



【0311】

トリメチルスルホキソニウム ヨージド (37.1 g、165.1 mmol) のジメチルスルホキソニド (120 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (60% 油性、6.10 g、152.4 mmol) を室温でゆっくりと加え、窒素雰囲気下、1 時間かき混ぜた。反応液にテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン (14.8 g、127.0 mmol) のジメチルスルホキソニド (60 mL) 溶液を 20 分間かけて滴下した。反応溶液をさらに室温で 14 時間かき混ぜた後、水で希釈してジエチルエーテルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を室温で放置し、析出した結晶を少量のヘキサンで洗浄後、風乾して、

表題化合物 (8.22 g、収率 50%) を無色針状晶として得た。

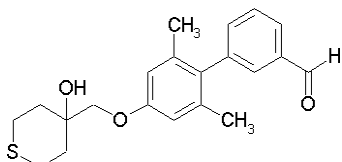
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.69-1.82(2H, m), 1.93-2.09(2H, m), 2.56-2.73(4H, m), 2.85-3.01(2H, m)。

【0312】

参考例 8 4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド

【0313】

【化25】



10

【0314】

1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (6.33 g、48.6 mmol) 及び 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (10.0 g、44.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (6.11 g、44.2 mmol) を加え、100 で 12 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、残留物に 1 M 塩酸を加え溶液を中和し、酢酸エチルにより抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、表題化合物 (12.3 g、収率 78%) を無色結晶として得た。

20

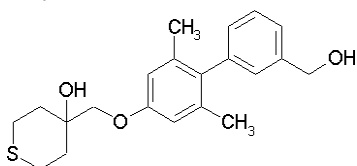
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.77-1.91(2H, m), 2.00(6H, s), 2.06-2.16(2H, m), 2.19(1H, s), 2.42-2.53(2H, m), 3.04-3.18(2H, m), 3.81(2H, s), 6.69(2H, s), 7.41(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.59(1H, t, J=7.5Hz), 7.66(1H, t, J=1.5Hz), 7.87(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 10.05(1H, s)。

【0315】

参考例 9 4-({3'-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルピフェニル-4-イル}オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール

【0316】

【化26】



30

【0317】

4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (2.12 g、5.95 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) とメタノール (4 mL) の混合溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.225 g、5.95 mmol) を加え、同温で 20 分間かき混ぜた。反応溶液を減圧濃縮し、残留物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (1.87 g、収率 88%) を無色結晶として得た。

40

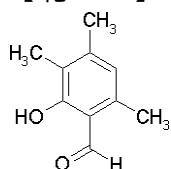
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.70(1H, t, J=5.8Hz), 1.76-1.90(2H, m), 2.01(6H, s), 2.05-2.16(2H, m), 2.20(1H, s), 2.40-2.53(2H, m), 3.03-3.18(2H, m), 3.80(2H, s), 4.73(2H, d, J=5.8Hz), 6.67(2H, s), 7.02-7.09(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.4Hz)。

【0318】

参考例 10 2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメチルベンズアルデヒド

【0319】

【化 2 7】



【0 3 2 0】

2,3,5-トリメチルフェノール (13.6 g、100 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を氷冷し、窒素雰囲気下、四塩化チタン (41.7 g、220 mmol) を 0.5 時間かけて滴下した。反応液を 1 時間攪拌後、ジクロロメチル メチル エーテル (11.5 g、100 mmol) を滴下してさらに 6 時間かき混ぜた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和重曹水、さらに飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (6.58 g、収率 40%) を淡茶色結晶として得た。

10

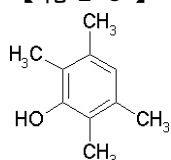
MS m/z 165 (M + H)⁺。

【0 3 2 1】

参考例 1 1 2,3,5,6-テトラメチルフェノール

【0 3 2 2】

【化 2 8】



20

【0 3 2 3】

2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメチルベンズアルデヒド (6.58 g、40.1 mmol) をメタノール (120 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、1.0 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 22 時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。析出した結晶をメタノールから再結晶して、表題化合物 (0.73 g、収率 12%) を無色結晶として得た。母液を減圧濃縮して二番晶 (5.10 g、収率 85%) を得た。

30

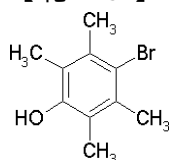
MS m/z 151 (M + H)⁺。

【0 3 2 4】

参考例 1 2 4-ブロモ-2,3,5,6-テトラメチルフェノール

【0 3 2 5】

【化 2 9】



40

【0 3 2 6】

2,3,5,6-テトラメチルフェノール (5.10 g、34.0 mmol) の酢酸 (90 ml) 懸濁液に臭素 (1.98 mL、38.6 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液を室温で滴下し、5 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、析出した結晶を石油エーテルで洗浄して、表題化合物 (5.10 g、収率 66%) を淡黄色結晶として得た。母液を減圧濃縮し、石油エーテルで洗浄して、二番晶 (1.38 g、収率 18%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.23(6H, s), 2.40(6H, s), 4.59(1H, s)。

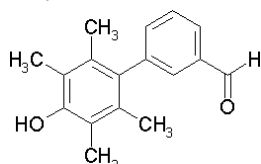
【0 3 2 7】

参考例 1 3 4'-ヒドロキシ-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【0 3 2 8】

50

【化30】



【0329】

参考例6と同様にして、4-ブromo-2,3,5,6-テトラメチルフェノール及び(3-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率79%。

MS m/z 255 (M + H)⁺。

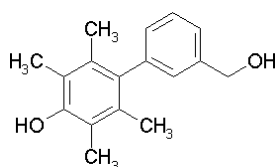
10

【0330】

参考例14 3'-(ヒドロキシメチル)-2,3,5,6-テトラメチルビフェニル-4-オール

【0331】

【化31】



【0332】

4'-ヒドロキシ-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (2.03 g、8.00 mmol) のメタノール (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) 混合溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (90%、0.336 g、8.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下で2時間かき混ぜた。反応液を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶をヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (1.90 g、収率93%) を無色結晶として得た。

融点152-153 。

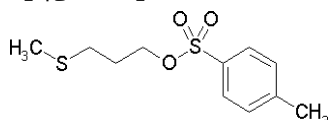
20

【0333】

参考例15 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルチオ)プロピル

【0334】

【化32】



【0335】

3-(メチルチオ)-1-プロパノール (5.30 g、50.0 mmol)、トリエチルアミン (10.5 mL、75.0 mmol) 及び N,N,N',N'-テトラメチル-1,6-ヘキサンジアミン (0.861 g、5.00 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液を氷冷し、窒素雰囲気下、p-トルエンスルホンクロリド (14.3 g、75.0 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温して3時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (12.2 g、収率94%) を無色油状物として得た。

MS m/z 261 (M + H)⁺。

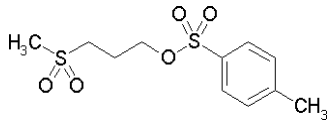
40

【0336】

参考例16 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル

【0337】

【化33】



【0338】

4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルチオ)プロピル (12.2 g、46.9 mmol) のメタノール (250 mL) 溶液に、氷冷下、ペルオキシ硫酸カリウム (商品名: オキソソ、57.7 g、93.8 mmol) の水 (250 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、徐々に室温まで昇温しながら 20 時間かき混ぜた。メタノールを減圧留去し、水で希釈した後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチル - ヘプタンで洗浄して、表題化合物 (13.1 g、収率 96%) を無色結晶として得た。

10

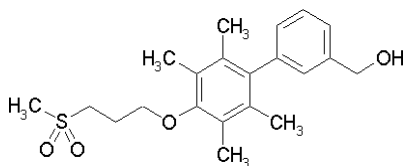
MS m/z 293 (M + H)⁺。

【0339】

参考例 17 {2',3',5',6'-テトラメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール

【0340】

【化34】



20

【0341】

3'-(ヒドロキシメチル)-2,3,5,6-テトラメチルビフェニル-4-オール (0.616 g、2.40 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (1.05 g、3.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.597 g、4.32 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 で 12 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 80:20) で精製し、ヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.577 g、収率 85%) を無色結晶として得た。

30

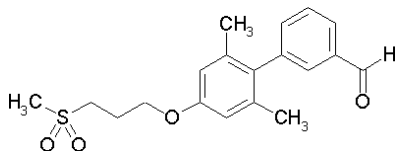
融点 132-134 。

【0342】

参考例 18 2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド

【0343】

【化35】



40

【0344】

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (2.26 g、10.0 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (3.51 g、12.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.80 g、13.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 で 24 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 80:20) で精製し、ヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、

50

表題化合物 (2.68 g、収率 77%) を無色結晶として得た。

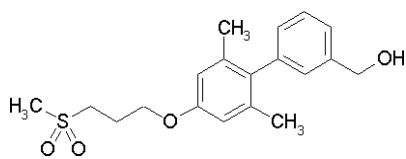
MS m/z 347 ($M + H$)⁺。

【0345】

参考例 19 {2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール

【0346】

【化36】



10

【0347】

2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド (2.66 g、7.68 mmol) のメタノール (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) 混合溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (90%、0.323 g、7.68 mmol) を加え、窒素雰囲気下、6 時間かき混ぜた。反応液を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (2.60 g、収率 97%) を無色結晶として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 1.68(1H, t, J=5.9Hz), 2.00(6H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.31(2H, m), 4.13(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 6.64(2H, s), 7.03-7.08(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.5Hz)。

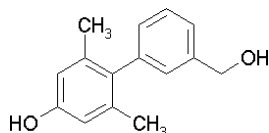
20

【0348】

参考例 20 3'-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-オール

【0349】

【化37】



【0350】

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (6.95 g、30.7 mmol) のメタノール (30 mL) 及びテトラヒドロフラン (60 mL) 混合溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (90%、1.29 g、30.7 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温まで徐々に昇温しながら 20 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、残留物を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (6.56 g、収率 93%) を無色結晶として得た。

30

融点 175 。

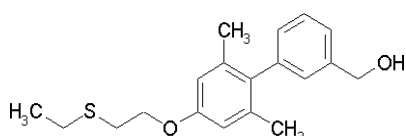
【0351】

参考例 21 {4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メタノール

40

【0352】

【化38】



【0353】

3'-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-オール (1.83 g、8.00 mmol) 及び 2-クロロエチル エチル スルフィド (1.07 mL、12.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミ

50

ド (15 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.33 g、9.60 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.132 g、0.800 mmol) を加え、窒素雰囲気下、95 で 24 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (1.19 g、収率 47%) を無色油状物として得た。

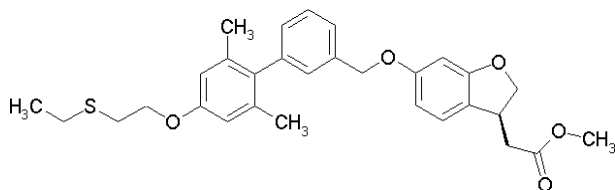
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.31(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.67(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.00(6H, s), 2.67(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.73(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.66(2H, s), 7.06(1H, dt, $J=7.3, 1.3\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.30-7.36(1H, m), 7.41(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【0354】

参考例 2 2 [(3S)-6-({4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0355】

【化39】



【0356】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.250 g、1.20 mmol)、{4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メタノール (0.380 g、1.20 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.388 g、1.92 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.484 g、1.92 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (10 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (0.363 g、収率 60%) を淡黄色油状物として得た。

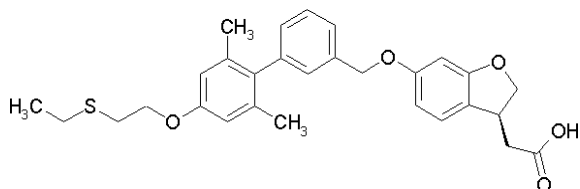
MS m/z 507 ($M + H$)⁺.

【0357】

参考例 2 3 [(3S)-6-({4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0358】

【化40】



【0359】

[(3S)-6-({4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.358 g、0.707 mmol) のメタノール (1.5 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.750 mL) を加え、50 で 1.5 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.309 g、収率 89%) を無色油状物として得た。

MS m/z 493 ($M + H$)⁺.

【0360】

参考例 2 4 4-ブromo-2-フルオロ-3,5-ジメチルフェノール

10

20

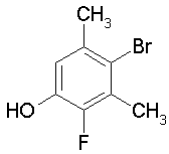
30

40

50

【 0 3 6 1 】

【化 4 1】



【 0 3 6 2 】

4-プロモ-3,5-ジメチルフェノール (2.00 g、9.95 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (20 mL) 溶液に N-フルオロピリジニウムトリフラート (6.15 g、24.9 mmol) を加え、7 時間加熱還流した。反応液を 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100~30:70) で精製して、表題化合物 (0.790 g、収率 36%) を無色油状物として得た。

10

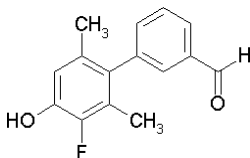
¹H NMR (CDCl₃) : 2.29-2.36(6H, m), 5.04(1H, d, J=4.0Hz), 6.79(1H, d, J=9.0Hz)

【 0 3 6 3 】

参考例 2 5 3'-フルオロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド

【 0 3 6 4 】

【化 4 2】



20

【 0 3 6 5 】

参考例 6 と同様に、4-プロモ-2-フルオロ-3,5-ジメチルフェノール及び (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 49%。

MS m/z 245 (M + H)⁺。

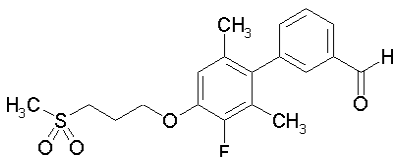
【 0 3 6 6 】

参考例 2 6 3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒド

30

【 0 3 6 7 】

【化 4 3】



【 0 3 6 8 】

3'-フルオロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (2.44 g、10.0 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (3.51 g、12.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.80 g、13.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 で 24 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~80:20) で精製し、ヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (3.45 g、収率 95%) を無色結晶として得た。

40

MS m/z 365 (M + H)⁺。

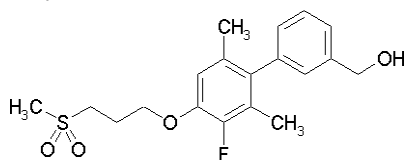
【 0 3 6 9 】

参考例 2 7 {3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール

【 0 3 7 0 】

50

【化44】



【0371】

3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド (2.77 g, 8.00 mmol) のメタノール (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) 混合溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (90%, 0.336 g, 8.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下で 8 時間かき混ぜた。反応液を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 80:20) で精製し、ヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (2.75 g、収率 94%) を無色結晶として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.67(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.91-1.95(3H, m), 1.97(3H, s), 2.32-2.45(2H, m), 2.98(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 4.20(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.32-7.47(2H, m)

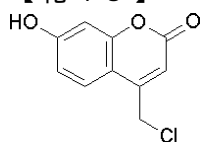
【0372】

参考例 28 4-(クロロメチル)-7-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-オン

20

【0373】

【化45】



【0374】

氷冷下、4-クロロアセト酢酸エチル (14.0 g, 85.0 mmol) を濃硫酸 (30 mL) に溶解させ、レゾルシノール (8.81 g, 80.0 mmol) を少量ずつ加えた後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応液を氷水に注ぎ、析出した固体をろ取り、水で洗浄後、風乾して、表題化合物 (14.1 g、収率 84%) をベージュ色粉末として得た。

30

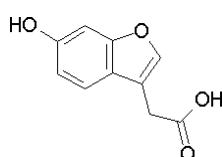
MS m/z 211 ($M + H$) $^+$ 。

【0375】

参考例 29 (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【0376】

【化46】



40

【0377】

4-(クロロメチル)-7-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-オン (10.9 g, 51.8 mmol) を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) に溶解させ、2 時間加熱還流した。反応液を放冷し、濃硫酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (8.27 g、収率 83%) を茶色結晶として得た。

MS m/z 193 ($M + H$) $^+$ 。

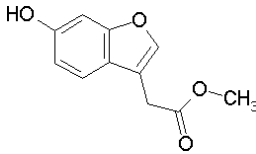
【0378】

参考例 30 (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【0379】

50

【化47】



【0380】

(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (9.85 g、51.3 mmol) をメタノール (45 mL) に懸濁させ、濃硫酸 (5 mL) を加えて 4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト

10

グラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 50:50) で精製し、酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (7.38 g、収率 70%) を淡黄色プリズム晶として得た。

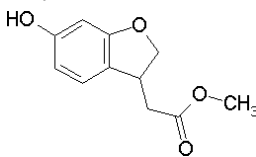
MS m/z 207 (M + H)⁺。

【0381】

参考例 3 1 (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【0382】

【化48】



20

【0383】

(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (11.4 g、55.3 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に 10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、2 g) を加え、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 18 時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80 ~ 50:50) で精製し、得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (8.74 g、収率 76%) を無色プリズム晶として得た。

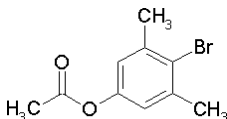
MS m/z 209 (M + H)⁺。

【0384】

参考例 3 2 酢酸4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル

【0385】

【化49】



【0386】

4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル (10.1 g、50.0 mmol) のピリジン (13 mL) 溶液に無水酢酸 (7.66 g、38.6 mmol) を加え、50 で 30 分間かき混ぜた。反応液を氷冷し、0.5 M 塩酸で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (12.1 g、収率 99%) を黄色油状物として得た。

40

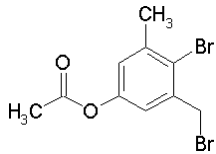
¹H NMR (CDCl₃) : 2.28(3H, s), 2.40(6H, s), 6.82(2H, s)。

【0387】

参考例 3 3 酢酸4-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-メチルフェニル

【0388】

【化50】



【0389】

酢酸 4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル (12.1 g、49.8 mmol)、N-ブromoスクシンイミド (9.79 g、55.0 mmol) 及び 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (82.1 mg、0.500 mmol) の四塩化炭素 (100 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下、75 で 5 時間かき混ぜた。反応液を氷冷後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルで希釈し、不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100 ~ 25:75) で精製して、表題化合物 (11.7 g、収率 73%) を無色結晶として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 2.29(3H, s), 2.43(3H, s), 4.60(2H, s), 6.97(1H, d, J=2.7Hz), 7.07(1H, d, J=2.7Hz)。

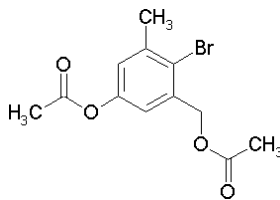
10

【0390】

参考例 3 4 酢酸 5-アセトキシ-2-ブromo-3-メチルベンジル

【0391】

【化51】



20

【0392】

酢酸 4-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-メチルフェニル (11.7 g、36.3 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (5.96 g、72.6 mmol) を加え、窒素雰囲気下、70 で 4 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100 ~ 25:75) で精製して、表題化合物 (7.29 g、収率 67%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 2.15(3H, s), 2.30(3H, s), 2.42(3H, s), 5.18(2H, s), 6.95-7.03 (2H, m)。

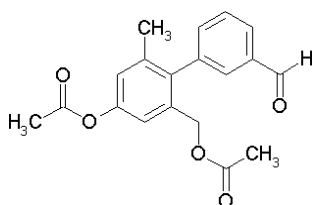
30

【0393】

参考例 3 5 酢酸(4-アセトキシ-3'-ホルミル-6-メチルピフェニル-2-イル)メチル

【0394】

【化52】



40

【0395】

参考例 6 と同様にして、酢酸 5-アセトキシ-2-ブromo-3-メチルベンジル及び (3-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 50%。¹H NMR (CDCl₃) : 2.00(3H, s), 2.03(3H, s), 2.33(3H, s), 4.74(2H, s), 7.02(1H, d, J=2.5Hz), 7.07(1H, d, J=2.5Hz), 7.43-7.48(1H, m), 7.62(1H, t, J=7.6Hz), 7.71(1H, t, J=1.7Hz), 7.88-7.93(1H, m), 10.05(1H, s)。

【0396】

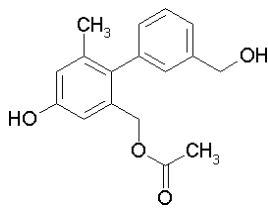
参考例 3 6 酢酸[4-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピフェニル-2-イル]メ

50

チル

【0397】

【化53】



【0398】

10

酢酸 (4-アセトキシ-3'-ホルミル-6-メチルピフェニル-2-イル)メチル (1.63 g、4.99 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (90%、0.210 g、5.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、同温で 3 時間かき混ぜた。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80 ~ 80:20) で精製して、表題化合物 (1.02 g、収率 71%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00(3H, s), 2.01(3H, s), 4.72(2H, s), 4.75(2H, s), 5.20(1H, br s), 6.73(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.05-7.11(1H, m), 7.15(1H, s), 7.31-7.43(2H, m)。

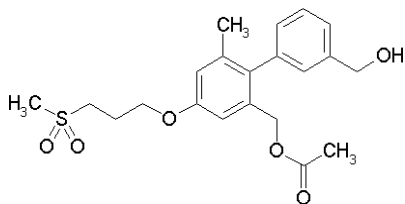
20

【0399】

参考例 37 酢酸{3'-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-2-イル}メチル

【0400】

【化54】



30

【0401】

酢酸 [4-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピフェニル-2-イル]メチル (1.02 g、3.56 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (1.25 g、4.27 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.640 g、4.32 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 で 21 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 50:50 ~ 100:0) で精製して、表題化合物 (0.87 g、収率 60%) を無色油状物として得た。

40

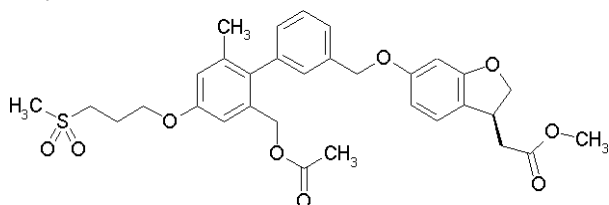
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.81(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.01(3H, s), 2.03(3H, s), 2.31-2.43(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 4.16(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.72(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.76(2H, s), 6.78(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.05-7.10(1H, m), 7.15(1H, s), 7.32-7.43(2H, m)。

【0402】

参考例 38 [(3S)-6-({2'-(アセトキシメチル)-6'-メチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0403】

【化55】



【0404】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.208 g、1.00 mmol)、酢酸 {3'-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-2-イル}メチル (0.360 g、1.00 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.324 g、1.60 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.404 g、1.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (8 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.432 g、収率 79%) を無色油状物として得た。

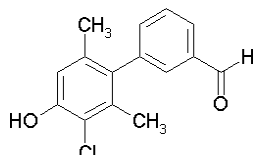
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.01(6H, s), 2.31-2.42(2H, m), 2.50-2.61(1H, m), 2.70-2.80(1H, m), 2.98(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 3.72(3H, s), 3.75-3.86(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 4.26(1H, dd, $J=9.2, 6.0\text{Hz}$), 4.71-4.79(3H, m), 5.04(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.78(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.07-7.12(1H, m), 7.19(1H, s), 7.36-7.45(2H, m)。

【0405】

参考例39 3'-クロロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【0406】

【化56】



【0407】

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (11.3 g、50.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (6.68 g、50.0 mmol) を少量ずつ加え、室温で13時間、更に50 で3時間かき混ぜた。反応液に N-クロロスクシンイミド (1.34 g、10.0 mmol) を加え、同温で3時間かき混ぜ、更に N-クロロスクシンイミド (0.668 g、5.00 mmol) を加え、同温で1時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95 ~ 40:60) で精製し、酢酸エチル-ヘプタンから再結晶して、表題化合物 (8.47 g、収率 65%) を無色結晶として得た。

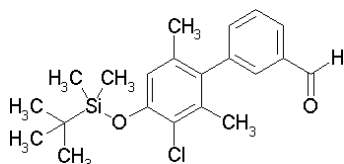
MS m/z 261 ($M + H$) $^+$ 。

【0408】

参考例40 4'-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ-3'-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【0409】

【化57】



10

20

30

40

50

【0410】

3'-クロロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (1.41 g、5.4 mmol) 及びイミダゾール (1.10 g、16.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温で tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.22 g、8.09 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 24 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100 ~ 20:80) で精製して、表題化合物 (1.78 g、収率 88%) を無色油状物として得た。

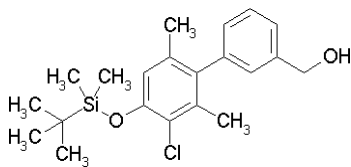
MS m/z 375 (M + H)⁺。

【0411】

参考例 4 1 (4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3'-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メタノール

【0412】

【化58】



【0413】

4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3'-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (1.78 g、4.75 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (90%、90 mg、2.38 mmol) を加え、窒素雰囲気下、同温で 2 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (1.74 g、収率 97%) を無色油状物として得た。

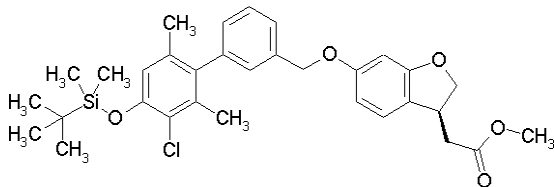
MS m/z 377 (M + H)⁺。

【0414】

参考例 4 2 {(3S)-6-[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3'-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0415】

【化59】



【0416】

参考例 2 2 と同様にして、(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3'-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メタノール及び [(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 77%。

MS m/z 567 (M + H)⁺。

【0417】

参考例 4 3 {(3S)-6-[(3'-クロロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0418】

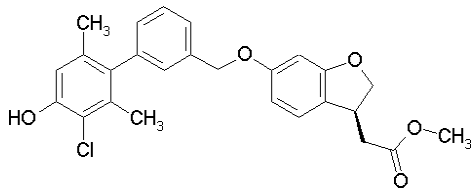
10

20

30

40

【化 6 0】



【 0 4 1 9】

{(3S)-6-[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3'-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (2.01 g、3.54 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、室温で 1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (3.9 mL、3.9 mmol) を加え、窒素雰囲気下、同温で 3 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (1.41 g、収率 88%) を無色油状物として得た。

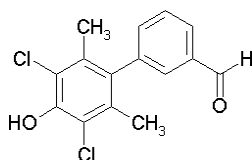
MS m/z 453 (M + H)⁺。

【 0 4 2 0】

参考例 4 4 3',5'-ジクロロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド

【 0 4 2 1】

【化 6 1】



【 0 4 2 2】

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (11.3 g、50.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (13.4 g、100 mmol) を少量ずつ加え、室温で 14 時間、更に 50 で 2 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチル-ヘプタンで洗浄して、表題化合物 (8.88 g、収率 60%) を無色結晶として得た。

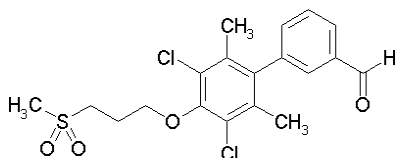
¹H NMR (CDCl₃) : 2.03(6H, s), 6.00(1H, s), 7.35-7.40(1H, m), 7.60-7.66(2H, m), 7.88-7.94(1H, m), 10.06(1H, s)。

【 0 4 2 3】

参考例 4 5 3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒド

【 0 4 2 4】

【化 6 2】



【 0 4 2 5】

参考例 1 8 と同様にして、3',5'-ジクロロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 53%。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.03(6H, s), 2.37-2.48(2H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.51(2H, m), 4.18(2H, t, J=5.7Hz), 7.34-7.39(1H, m), 7.61-7.68(2H, m), 7.89-7.94(1H, m), 10.06(1H, s)。

10

20

30

40

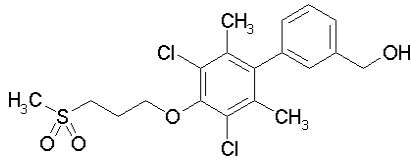
50

【0426】

参考例 4 6 {3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール

【0427】

【化63】



【0428】

参考例 4 1 と同様にして、3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 98%。

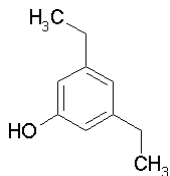
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.76(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.03(6H, s), 2.36-2.47(2H, m), 3.00(3H, s), 3.43-3.51(2H, m), 4.16(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.75(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.97-7.03(1H, m), 7.07-7.08(1H, m), 7.36-7.48(2H, m)。

【0429】

参考例 4 7 3,5-ジエチルフェノール

【0430】

【化64】



【0431】

4-エチルフェノール (25.7 g、210 mmol) 及び塩化アルミニウム (62.5 g、469 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、115 で 4 時間かき混ぜた。反応液を 60 まで冷却した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100~25:75) で精製して、表題化合物 (12.3 g、収率 78%) を赤茶色油状物として得た。

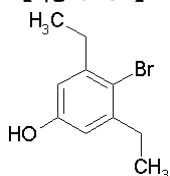
MS m/z 151 ($M + H$)⁺。

【0432】

参考例 4 8 4-ブロモ-3,5-ジエチルフェノール

【0433】

【化65】



【0434】

3,5-ジエチルフェノール (9.30 g、61.9 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウムトリプロミド (29.8 g、61.9 mmol) を加え、室温で 15 時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100~25:75) で精製し、ヘプタンから再結晶して、表題化合物 (1.85 g) を無色結晶として得た。母液を減圧濃縮し、表題化合物 (8.68 g) を暗褐色結晶として得た。総収量 10.5 g、総収率 74%。

10

20

30

40

50

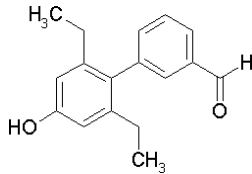
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.21(6H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73(4H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.65(1H, s), 6.59(2H, s)。

【0435】

参考例 49 2',6'-ジエチル-4'-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒド

【0436】

【化66】



10

【0437】

参考例 6 と同様にして、4-ブロモ-3,5-ジエチルフェノール及び (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 68%。

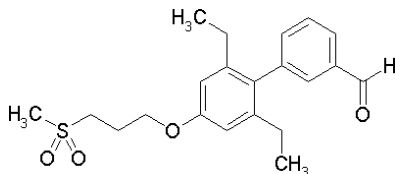
MS m/z 255 ($M + H$) $^+$ 。

【0438】

参考例 50 2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド

【0439】

【化67】



20

【0440】

2',6'-ジエチル-4'-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒド (2.44 g、9.59 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (3.36 g、11.5 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.73 g、12.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 で 70 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (2.86 g、収率 80%) を淡黄色油状物として得た。

30

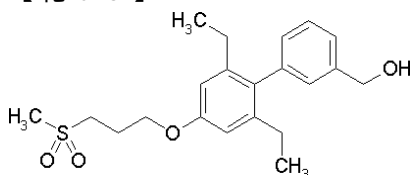
MS m/z 375 ($M + H$) $^+$ 。

【0441】

参考例 51 {2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール

【0442】

【化68】



40

【0443】

2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒド (2.86 g、7.64 mmol) のメタノール (8 mL) 及びテトラヒドロフラン (16 mL) 混合溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (90%、0.161 g、3.82 mmol) を加え、窒素雰囲気下、2 時間かき混ぜた。反応液を 10% クエン酸水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を

50

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 40:80 ~ 80:20）で精製して、得られた結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物（2.41 g、収率 84%）を無色結晶として得た。

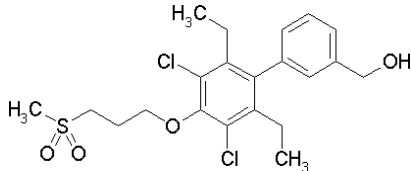
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.01(6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.66(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.24-2.42(6H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 4.16(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.73(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.67(2H, s), 7.06-7.10(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.32-7.43(2H, m)。

【0444】

参考例 5 2 {3',5'-ジクロロ-2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール

【0445】

【化69】



【0446】

{2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール (0.377 g、1.00 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に N-クロロスクシンイミド (0.267 g、2.00 mmol) を加え、室温で 3 日間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（酢酸エチル：ヘキサン = 15:85 ~ 50:50）で精製して、表題化合物 (0.260 g、収率 58%) を無色油状物として得た。

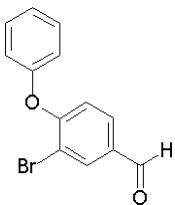
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.94(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.74(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.36-2.48(6H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.53(2H, m), 4.18(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.75(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.05-7.11(1H, m), 7.14(1H, s), 7.37-7.47(2H, m)。

【0447】

参考例 5 3 3-プロモ-4-フェノキシベンズアルデヒド

【0448】

【化70】



【0449】

3-プロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (2.03 g、10.0 mmol) 及びフェノール (0.941 g、10.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.66 g、12.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 で 16 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（酢酸エチル：ヘキサン = 0:100 ~ 15:85）で精製して、表題化合物 (2.27 g、収率 82%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 6.90(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05-7.11(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.38-7.47(2H, m), 7.72(1H, dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.89(1H, s)。

【0450】

参考例 5 4 2-プロモ-1,3-ジメチル-5-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ベンゼン

【0451】

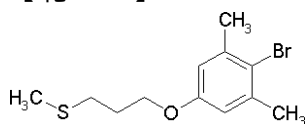
10

20

30

40

【化71】



【0452】

4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (4.02 g、20.0 mmol)、3-(メチルチオ)-1-プロパノール (2.12 g、20.0 mmol) 及びトリブチルホスフィン (7.97 mL、32.0 mmol) のトルエン (320 mL) 溶液に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (8.07 g、32.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 18 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (160 mL) を加え、不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100~25:75) で精製して、表題化合物 (5.03 g、収率 87%) を淡黄色油状物として得た。

10

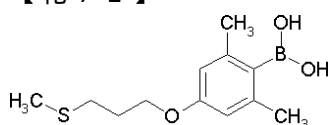
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.37(6H, s), 2.67(2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.02(2H, t, $J=6.1$ Hz), 6.65(2H, s)。

【0453】

参考例 55 {2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}ボロン酸

【0454】

【化72】



20

【0455】

参考例 2 と同様にして、2-ブロモ-1,3-ジメチル-5-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ベンゼンから表題化合物を無色結晶として得た。収率 87%。

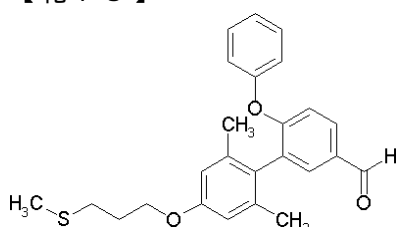
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.36(6H, s), 2.67(2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.04(2H, t, $J=6.1$ Hz), 4.53(2H, s), 6.55(2H, s)。

【0456】

参考例 56 2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]-6-フェノキシビフェニル-3-カルバルデヒド

【0457】

【化73】



【0458】

3-ブロモ-4-フェノキシベンズアルデヒド (1.11 g、4.00 mmol)、{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}ボロン酸 (1.02 g、4.00 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (0.263 g、0.640 mmol) 及びリン酸三カリウム (1.70 g、8.00 mmol) をトルエン (20 mL) 及び水 (4 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.147 g、0.160 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 18 時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100~20:80) で精製して、表題化合物 (1.13 g、収率 70%) を黄色油状物として得た。

40

MS m/z 407 ($M + H$)⁺。

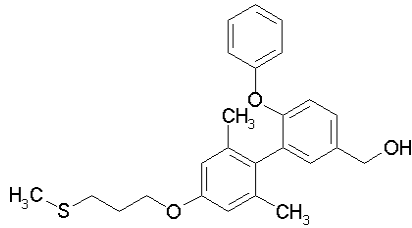
【0459】

50

参考例 5 7 {2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]-6-フェノキシビフェニル-3-イル}メタノール

【0460】

【化74】



10

【0461】

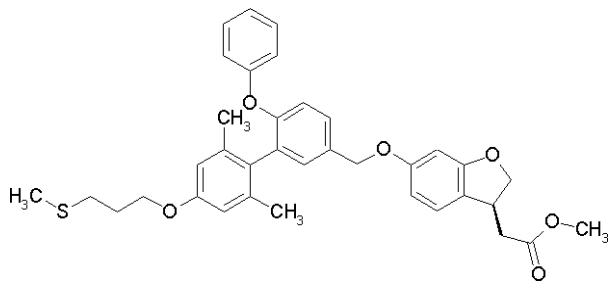
参考例 4 1 と同様にして、2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]-6-フェノキシビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 92%。
¹H NMR (CDCl₃) : 1.63(1H, t, J=5.8Hz), 2.00-2.10(8H, m), 2.12(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.2Hz), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 6.61(2H, s), 6.82-6.89 (2H, m), 6.93-7.04(2H, m), 7.14(1H, d, J=2.1Hz), 7.18-7.32(3H, m)。

【0462】

参考例 5 8 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]-6-フェノキシビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0463】

【化75】



20

【0464】

参考例 2 2 と同様にして、{2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]-6-フェノキシビフェニル-3-イル}メタノール及び [(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 71%。

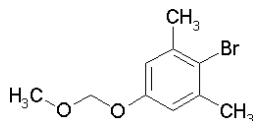
MS m/z 599 (M + H)⁺。

【0465】

参考例 5 9 2-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-1,3-ジメチルベンゼン

【0466】

【化76】



40

【0467】

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (50% 油性、12.6 g、264 mmol) にヘキサン (50 mL) を加えて 30 秒間かき混ぜた後、静置し、上澄み液を除去した。ここにテトラヒドロフラン (460 mL) を加え、0 に冷却した後、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (53.0 g、264 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、0 で 10 分間かき混ぜ、さらに室温まで昇温して、20 分間かき混ぜた。続いて、クロロメチルメチルエーテル (22.3 g、277 mmol) を室温でゆっくりと加え、24 時間かき混ぜた。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) で希釈し、テトラヒドロフランを減圧留去した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を 2 M 水酸化ナトリウム水溶

50

液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（酢酸エチル：ヘキサン = 0:100 ~ 10:90）で精製して、表題化合物（47.6 g、収率 74%）を無色油状物として得た。

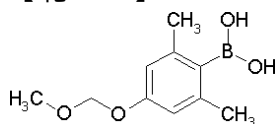
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.38(6H, s), 3.47(3H, s), 5.13(2H, s), 6.79(2H, s)。

【0468】

参考例 60 [4-(メトキシメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸

【0469】

【化77】



10

【0470】

参考例 2 と同様にして、2-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-1,3-ジメチルベンゼンから表題化合物を無色結晶として得た。収率 91%。

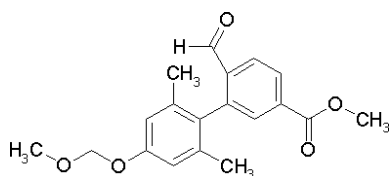
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.36(6H, s), 3.46(3H, s), 4.65(2H, s), 5.15(2H, s), 6.68(2H, s)。

【0471】

参考例 61 6-ホルミル-4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0472】

【化78】



【0473】

参考例 56 と同様にして、[4-(メトキシメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸及び 3-ブロモ-4-ホルミル安息香酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 79%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.94(6H, s), 3.52(3H, s), 3.95(3H, s), 5.21(2H, s), 6.84(2H, s), 7.89-7.91(1H, m), 8.06-8.10(1H, m), 8.11-8.17(1H, m), 9.73(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$)

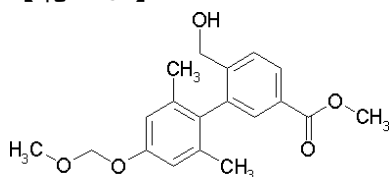
。

【0474】

参考例 62 6-(ヒドロキシメチル)-4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0475】

【化79】



40

【0476】

参考例 41 と同様にして、6-ホルミル-4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 93%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.58(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.92(6H, s), 3.52(3H, s), 3.91(3H, s), 4.38(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 6.81(2H, s), 7.68(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.06(1H, dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$)。

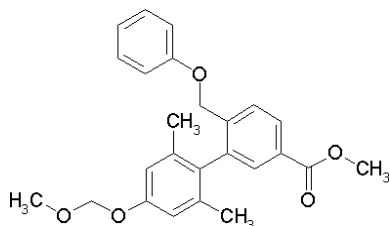
【0477】

50

参考例 6 3 4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチル-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-カルボン酸メチル

【0478】

【化80】



10

【0479】

参考例 2 2 と同様にして、6-(ヒドロキシメチル)-4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルボン酸メチル及びフェノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 96%。

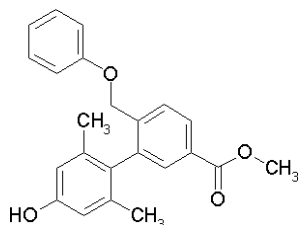
MS m/z 407 (M + H)⁺。

【0480】

参考例 6 4 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-カルボン酸メチル

【0481】

【化81】



20

【0482】

4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチル-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-カルボン酸メチル (1.77 g, 4.35 mmol) のメタノール (10 mL) 及びジメトキシエタン (5 mL) の混合溶液に 10% 塩化水素 - メタノール溶液 (1 mL) を加え、45 で 16 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 25:75) で精製して、表題化合物 (1.47 g、収率 93%) を無色非晶性粉末として得た。

30

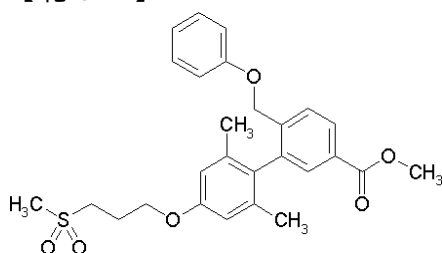
MS m/z 363 (M + H)⁺。

【0483】

参考例 6 5 2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-カルボン酸メチル

【0484】

【化82】



40

【0485】

参考例 1 8 と同様にして、4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-カルボン酸メチル及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 92%。

50

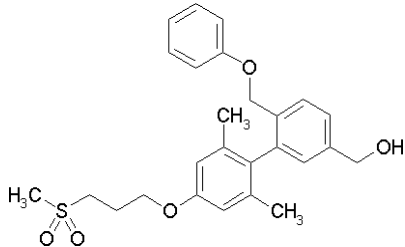
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.96(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.91(3H, s), 4.13(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.68(2H, s), 6.65(2H, s), 6.77-6.85(2H, m), 6.88-6.97(1H, m), 7.17-7.28(2H, m), 7.71-7.80(2H, m), 8.07(1H, dd, $J=8.0, 1.9\text{Hz}$).

【0486】

参考例 66 {2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-イル}メタノール

【0487】

【化83】



10

【0488】

参考例 5 と同様にして、2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

20

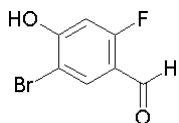
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.72(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.96(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 4.11(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.64(2H, s), 4.74(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.63(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.88-6.96(1H, m), 7.08(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.18-7.26(2H, m), 7.40(1H, dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

【0489】

参考例 67 5-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド

【0490】

【化84】



30

【0491】

2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.16 g、15.4 mmol) の酢酸 (70 mL) 溶液に臭素 (2.71 g、17.0 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を加え、45 で 26 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮した後、残留物に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (2.74 g、収率 81%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 6.85(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.96(1H, s), 12.08(1H, br s).

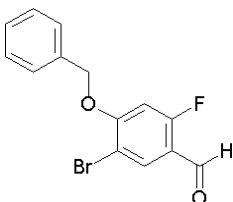
40

【0492】

参考例 68 4-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド

【0493】

【化85】



50

【 0 4 9 4 】

参考例 1 8 と同様にして、5-ブromo-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド及び臭化ベンジルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 85%。

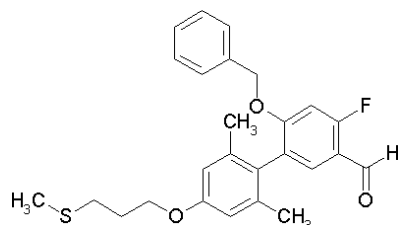
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 5.35(2H, s), 7.33-7.53(6H, m), 8.01(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 10.03(1H, s)。

【 0 4 9 5 】

参考例 6 9 6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒド

【 0 4 9 6 】

【 化 8 6 】



【 0 4 9 7 】

参考例 5 6 と同様にして、4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド及び {2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}ポロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 88%。

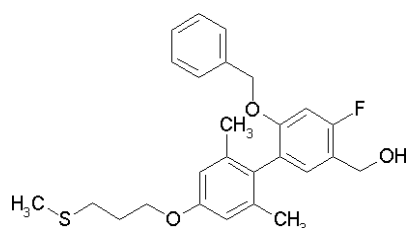
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.97(6H, s), 2.06-2.12(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 6.67(2H, s), 6.74(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.16-7.22(2H, m), 7.27-7.36(3H, m), 7.58(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.23(1H, s)。

【 0 4 9 8 】

参考例 7 0 {6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール

【 0 4 9 9 】

【 化 8 7 】



【 0 5 0 0 】

参考例 4 1 と同様にして、6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ピフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 89%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.68(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.99(6H, s), 2.03-2.14(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.69(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 6.67(2H, s), 6.72(1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.14-7.20(2H, m), 7.20-7.34(3H, m)。

【 0 5 0 1 】

参考例 7 1 [(3S)-6-({6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 5 0 2 】

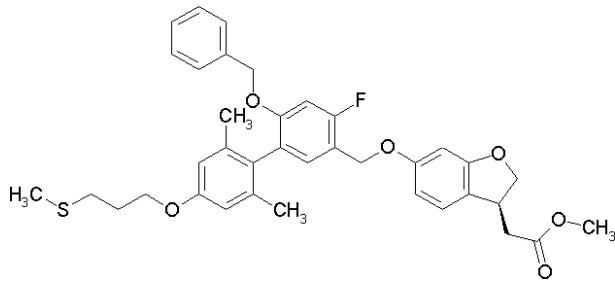
10

20

30

40

【化 8 8】



【 0 5 0 3】

10

参考例 2 2 と同様にして、{6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノールと [(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 80%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.97(6H, s), 2.04-2.13(2H, m), 2.14(3H, s), 2.54(1H, dd, $J=6.5, 9.3\text{Hz}$), 2.66-2.79(3H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.85(1H, m), 4.08(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.25(1H, dd, $J=9.1, 6.1\text{Hz}$), 4.74(1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.66(2H, s), 6.73(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.14-7.34(5H, m)。

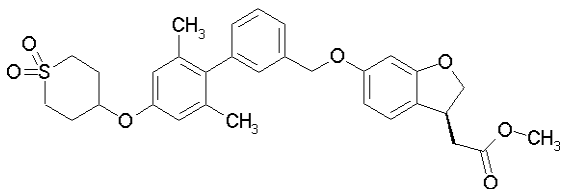
【 0 5 0 4】

20

実施例 1 [(3S)-6-({4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 5 0 5】

【化 8 9】



30

【 0 5 0 6】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.208 g、1.00 mmol)、{4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メタノール (0.360 g、1.00 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.324 g、1.60 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.404 g、1.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 3 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (8 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~70:30) で精製して、表題化合物 (0.432 g、収率 79%) を無色油状物として得た。

MS m/z 551 ($M + H$)⁺。

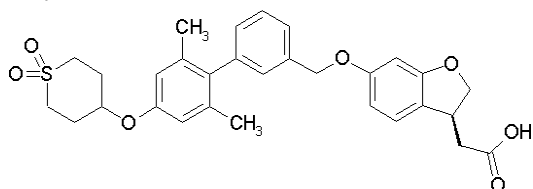
40

【 0 5 0 7】

実施例 2 [(3S)-6-({4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 5 0 8】

【化90】



【0509】

[(3S)-6-({4'-[(1,1-ジオキソドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.427 g, 0.775 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.352 g、収率 85%) を無色結晶として得た。

10

MS m/z 537 (M + H)⁺。

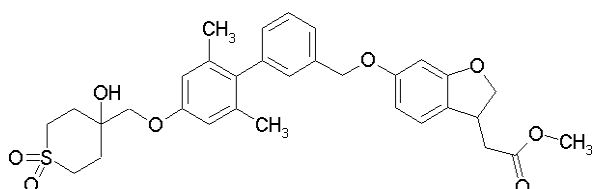
【0510】

実施例 3 [6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

20

【0511】

【化91】



【0512】

[6-({4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.689 g, 1.26 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (72%、0.602 g, 2.51 mmol) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルで希釈した後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~100:0) で精製し、得られた結晶をヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.416 g、収率 57%) を無色結晶として得た。

30

MS m/z 581 (M + H)⁺。

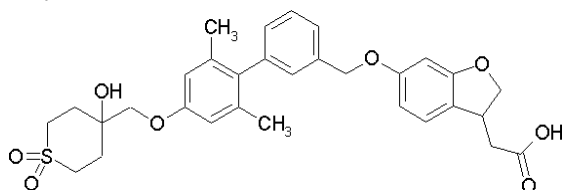
【0513】

実施例 4 [6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

40

【0514】

【化92】



【0515】

実施例 2 と同様にして、[6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ

50

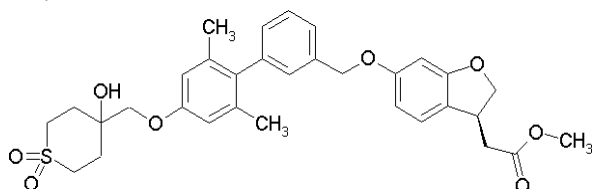
-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 89%。
MS m/z 567 (M + H)⁺。

【0516】

実施例5 [(3S)-6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0517】

【化93】



10

【0518】

[(3S)-6-({4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.43 g, 2.61 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (65%、1.39 g, 5.22 mmol) を加え、同温で 2 時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~80:20) で精製し、得られた結晶をヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (1.20 g、収率 79%) を無色結晶として得た。

20

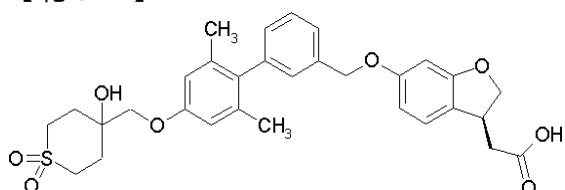
MS m/z 581 (M + H)⁺。

【0519】

実施例6 [(3S)-6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0520】

【化94】



30

【0521】

[(3S)-6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.482 g, 0.830 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.358 g、収率 76%) を無色結晶として得た。

40

MS m/z 567 (M + H)⁺。

元素分析値 C₃₁H₃₄O₈S として

計算値: C, 65.71; H, 6.05。

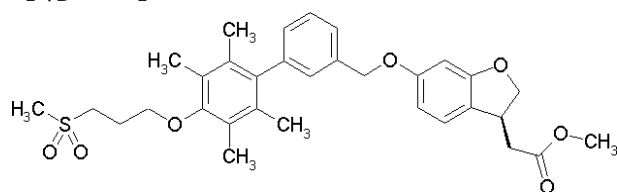
実験値: C, 65.69; H, 6.03。

【0522】

実施例7 [(3S)-6-({2',3',5',6'-テトラメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]

50

【0523】
【化95】



【0524】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.208 g、1.00 mmol)、{2',3',5',6'-テトラメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール (0.377 g、1.00 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.324 g、1.60 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.404 g、1.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (8 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~80:20) で精製して、表題化合物 (0.462 g、収率 82%) を無色油状物として得た。

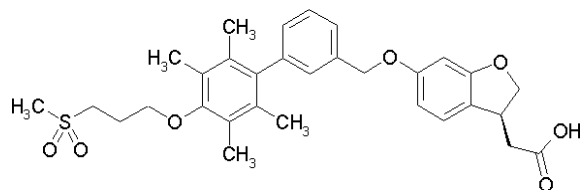
MS m/z 567 (M + H)⁺。

【0525】

実施例 8 [(3S)-6-({2',3',5',6'-テトラメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0526】

【化96】



【0527】

[(3S)-6-({2',3',5',6'-テトラメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.457 g、0.806 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 °C で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.417 g、収率 94%) を無色結晶として得た。

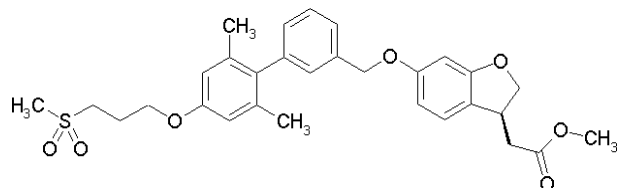
MS m/z 553 (M + H)⁺。

【0528】

実施例 9 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0529】

【化97】



【0530】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.208 g、1.00 mmol)、{2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メ

タノール (0.348 g、1.00 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.324 g、1.60 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.404 g、1.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (8 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 80:20) で精製して、表題化合物 (0.442 g、収率 82%) を無色油状物として得た。

MS m/z 539 (M + H)⁺。

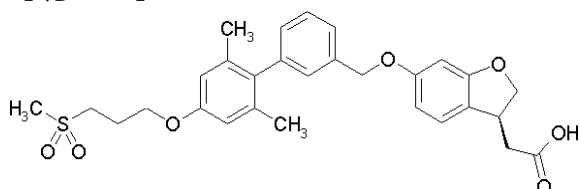
【0531】

実施例 10 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

10

【0532】

【化98】



【0533】

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.438 g、0.813 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 °C で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.377 g、収率 88%) を無色結晶として得た。

20

MS m/z 525 (M + H)⁺。

元素分析値 C₂₉H₃₂O₇S として

計算値: C, 66.39; H, 6.15。

実験値: C, 66.23; H, 6.14。

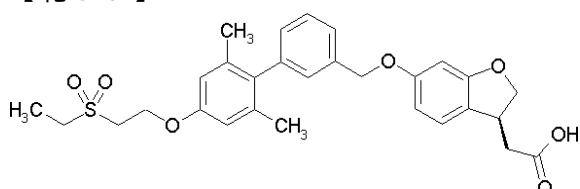
【0534】

実施例 11 [(3S)-6-({4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

30

【0535】

【化99】



【0536】

[(3S)-6-({4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.304 g、0.617 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、氷冷下、ペルオキシ硫酸カリウム (商品名: オキソン、0.569 g、0.926 mmol) の水 (5 mL) 溶液を滴下し、徐々に室温まで昇温しながら 12 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取 HPLC で精製し、得られた結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.237 g、収率 73%) を無色結晶として得た。

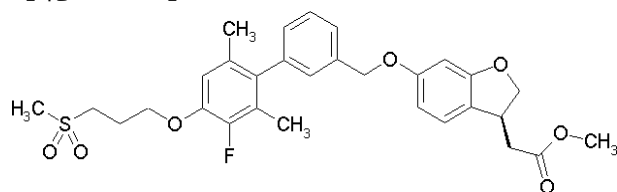
40

MS m/z 525 (M + H)⁺。

【0537】

50

実施例 1 2 [(3S)-6-({3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル
【0538】
【化100】



【0539】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.729 g、3.50 mmol)、{3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール (1.28 g、3.50 mmol) 及びトリブチルホスフィン (1.13 g、5.60 mmol) のトルエン (45 mL) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.41 g、5.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 4 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (50 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 80:20) 及び塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 100:0) で精製し、得られた結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (1.50 g、収率 77%) を無色結晶として得た。

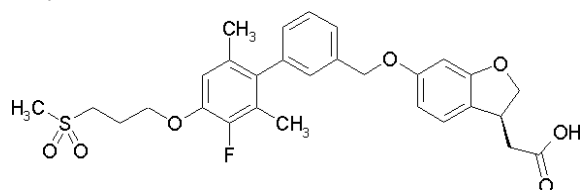
MS m/z 557 (M + H)⁺。

【0540】

実施例 1 3 [(3S)-6-({3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0541】

【化101】



【0542】

[(3S)-6-({3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.418 g、0.740 mmol) のメタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (8 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 50:50 ~ 100:0) で精製し、得られた結晶をヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.248 g、収率 62%) を無色結晶として得た。

MS m/z 543 (M + H)⁺。

元素分析値 C₂₉H₃₁FO₇S として

計算値: C, 64.19; H, 5.76。

実験値: C, 64.40; H, 5.92。

【0543】

実施例 1 4 (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルの光学活性体

【0544】

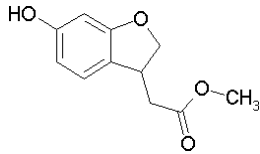
10

20

30

40

【化102】



【0545】

(1,5-シクロオクタジエン)ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (12 mg) と (R,R)-Me-BPE (6.5 mg) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (2.5 mL) を加え、室温で 15 分間かき混ぜた。これを (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (51 mg) に加え、0.7 MPa の水素雰囲気下、70 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を HP LC で定量したところ、鏡像体過剰率は 47.9% で、収率は 41.5% であった。

【0546】

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AS (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: n-ヘキサン/2-プロパノール (容積比: 85/15)

流速: 0.75 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

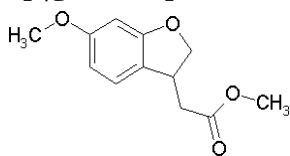
保持時間: 15 min (74.0%), 19 min (26.0%)

【0547】

実施例 15 (6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルの光学活性体

【0548】

【化103】



【0549】

(1,5-シクロオクタジエン)ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (12 mg) と (R,R)-Me-BPE (6.5 mg) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (2.5 mL) を加え、室温で 15 分間かき混ぜた。これを (6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (55 mg) に加え、0.7 MPa の水素雰囲気下、70 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を HPLC で定量したところ、鏡像体過剰率は 52.8% で、収率は 24.3% であった。

【0550】

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AD-RH (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: アセトニトリル/水 (容積比: 40/60)

流速: 1.0 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

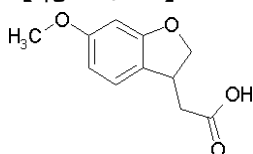
保持時間: 19 min (76.4%), 25 min (23.6%)

【0551】

実施例 16 (6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸の光学活性体

【0552】

【化104】



【 0 5 5 3 】

(1,5-シクロオクタジエン)ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (5.9 mg) と (S, S)-Et-FerroTANE (5.5 mg) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (2.5 mL) を加え、室温で 15 分間かき混ぜた。これを (6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (5 1.5 mg) とナトリウムメトキシド (7 mg) の混合物に加え、0.7 MPa の水素雰囲気下、室温で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を HPLC で定量したところ、鏡像体過剰率は 86.2% で、収率は 88.4% であった。

【 0 5 5 4 】

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AS-H (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: n-ヘキサン/2-プロパノール/トリフルオロ酢酸 (容積比: 95/5/0.1)

流速: 1.0 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

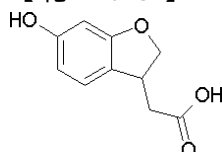
保持時間: 22 min (93.1%), 24 min (6.9%)

【 0 5 5 5 】

実施例 17 (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸の光学活性体

【 0 5 5 6 】

【 化 1 0 5 】



【 0 5 5 7 】

(1,5-シクロオクタジエン)ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (47 mg) と (S, S)-Et-FerroTANE (44 mg) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (15 mL) を加え、室温で 15 分間かき混ぜた。(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)カルボン酸 (1.92 g) とナトリウムメトキシド (270 mg) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (35 mL) を加えた。これに、先のメタノール溶液を加え、0.7 MPa の水素雰囲気下、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を HPLC で定量したところ、鏡像体過剰率は 91.2% で、収率は 98.5% であった。

【 0 5 5 8 】

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: n-ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 (容積比: 90/10/0.1)

流速: 1.0 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

保持時間: 27 min (4.4%), 29 min (95.6%)

【 0 5 5 9 】

反応液を中性とした後、減圧下濃縮乾固した。残留物を水と酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、自然ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色結晶 1.56 g を得た。収率 80.5%、鏡像体過剰率 90.3%。

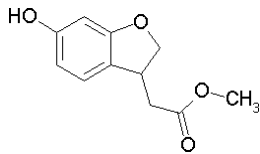
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, テトラヒドロフラン- d_6) : 2.43(1H, dd, $J=16, 11\text{Hz}$), 2.67(1H, d, $J=16, 11\text{Hz}$), 3.67(1H, m), 4.15(1H, dd, $J=9\text{Hz}$) 4.64(1H, t-like, $J=9\text{Hz}$), 6.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.20(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.03(1H, br s), 10.9(1H, s)。

【 0 5 6 0 】

実施例 18 [(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 5 6 1 】

【化 1 0 6】



【 0 5 6 2 】

(1,5-シクロオクタジエン)ロジウムトリフルオロメタンスルホネート (656 mg) と (S, S)-Et-FerroTANE (620 mg) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (200 mL) を加え、室温で 15 分間かき混ぜた。(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (26.1 g) とナトリウムメトキシド (3.8 g) に、十分にアルゴンガスで置換したメタノール (500 mL) を加えた。これに、先のメタノール溶液を加え、0.7 MPa の水素雰囲気下、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を HPLC で定量したところ、鏡像体過剰率は 90.8% で、収率は定量的であった。

【 0 5 6 3 】

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: n-ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 (容積比: 90/10/0.1)

流速: 1.0 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

保持時間: 27 min (4.6%), 29 min (95.4%)

【 0 5 6 4 】

反応液を減圧濃縮した。残留物を希塩酸と酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、自然ろ過し、減圧濃縮した。残留物をメタノール (200 mL) に懸濁させ、濃硫酸 (14.9 mL) を 0 で加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (26.3 g、収率 93%) を淡茶色固体として得た。本品を下記の高速液体クロマトグラフィー条件で精製して、鏡像体過剰率が 99.6% の表題化合物 (24.4 g、収率 93%) を得た。

【 0 5 6 5 】

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: n-ヘキサン/2-プロパノール (容積比: 88/12)

流速: 60 mL/min

検出: UV (220 nm)

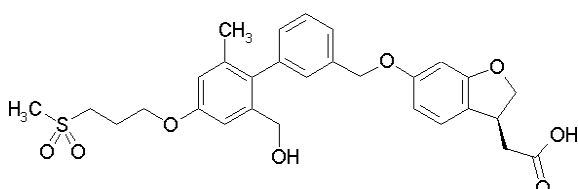
温度: 30

【 0 5 6 6 】

実施例 19 [(3S)-6-({2'-(ヒドロキシメチル)-6'-メチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 5 6 7 】

【化 1 0 7】



【 0 5 6 8 】

[(3S)-6-({2'-(アセトキシメチル)-6'-メチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]

ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.11 g、1.86 mmol) のメタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (8 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 50:50 ~ 100:0) 及び分取HPLCで精製し、得られた結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.508 g、収率 51%) を無色結晶として得た。

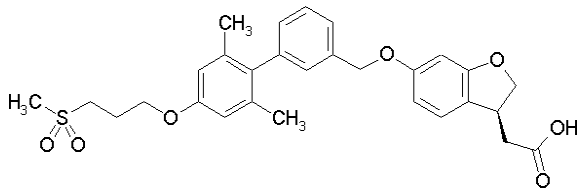
¹H NMR (CDCl₃) : 2.00(3H, s), 2.30-2.41(2H, m), 2.55-2.67(1H, m), 2.72-2.81(1H, m), 2.96(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.73-3.85(1H, m), 4.16(2H, t, J=5.9Hz), 4.25-4.34(3H, m), 4.69-4.78(1H, m), 5.08(2H, s), 6.40-6.50(2H, m), 6.74(1H, d, J=2.7Hz), 6.93(1H, d, J=2.7Hz), 7.00-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.36-7.46(2H, m)。

【0569】

実施例 20 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 0.5 水和物

【0570】

【化108】



【0571】

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸をエタノール - 水から再結晶して、表題化合物を無色結晶として得た。収率 85%。

元素分析値 C₂₉H₃₂O₇S · 0.5 H₂O として

計算値: C, 65.27; H, 6.23。

実験値: C, 65.23; H, 6.15。

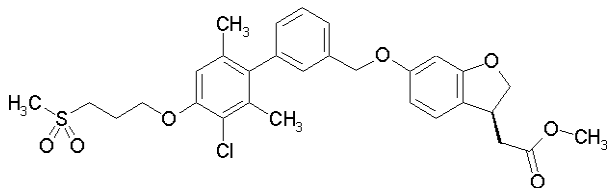
¹H NMR (CDCl₃) : 1.99 (6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.61(1H, dd, J=16.9, 9.2Hz), 2.81(1H, dd, J=16.9, 5.5Hz), 2.97(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.75-3.87(1H, m), 4.13(2H, t, J=5.8Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.0Hz), 4.76(1H, t, J=9.1Hz), 5.06(2H, s), 6.44-6.52(2H, m), 6.64(2H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.35-7.46(2H, m)。

【0572】

実施例 21 [(3S)-6-({3'-クロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0573】

【化109】



【0574】

参考例 18 と同様にして、{(3S)-6-[(3'-クロロ-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピルから表題化合物を無色粘稠性油状物として得た。収率 88%。

MS m/z 573 (M + H)⁺。

10

20

30

40

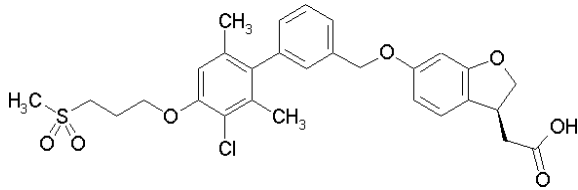
50

【 0 5 7 5 】

実施例 2 2 [(3S)-6-({3'-クロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 5 7 6 】

【 化 1 1 0 】



10

【 0 5 7 7 】

[(3S)-6-({3'-クロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.676 g、1.18 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をジエチルエーテル - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.418 g、収率 63%) を無色結晶として得た。

MS m/z 559 (M + H)⁺。

元素分析値 C₂₉H₃₁ClO₇S として

計算値: C, 62.30; H, 5.59。

実験値: C, 62.03; H, 5.58。

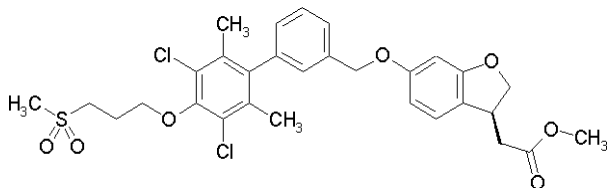
20

【 0 5 7 8 】

実施例 2 3 [(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 5 7 9 】

【 化 1 1 1 】



30

【 0 5 8 0 】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.237 g、1.14 mmol)、{3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール (0.475 g、1.14 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.453 mL、1.82 mmol) のトルエン (18 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.459 g、1.82 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (9 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.622 g、収率 89%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 607 (M + H)⁺。

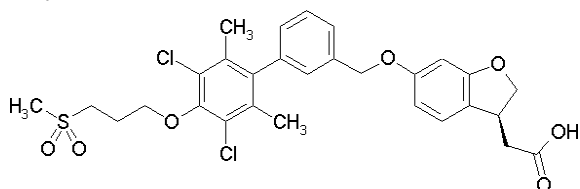
【 0 5 8 1 】

実施例 2 4 [(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 5 8 2 】

40

【化 1 1 2】



【 0 5 8 3】

[(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.617 g、1.02 mmol) のメタノール(2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、10% クエン酸水溶液で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.520 g、収率 86%) を無色結晶として得た。

10

MS m/z 593 (M + H)⁺。

元素分析値 C₂₉H₃₀Cl₂O₇S として

計算値: C, 58.69; H, 5.09。

実験値: C, 58.69; H, 4.99。

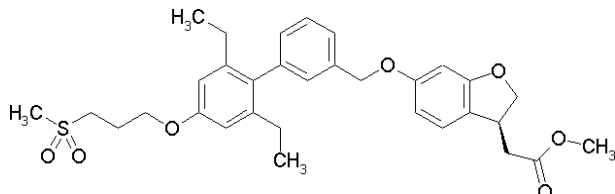
【 0 5 8 4】

実施例 25 [(3S)-6-({2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

20

【 0 5 8 5】

【化 1 1 3】



【 0 5 8 6】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.208 g、1.00 mmol)、{2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール (0.377 g、1.00 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.399 mL、1.60 mmol) のトルエン(16 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.404 g、1.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (8 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.526 g、収率 93%) を黄色油状物として得た。

30

MS m/z 567 (M + H)⁺。

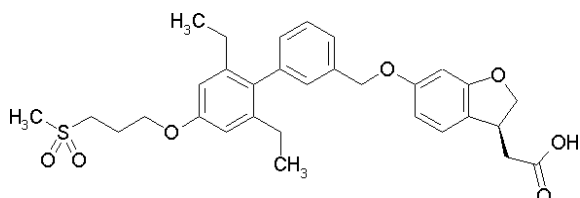
【 0 5 8 7】

実施例 26 [(3S)-6-({2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

40

【 0 5 8 8】

【化 1 1 4】



【 0 5 8 9】

[(3S)-6-({2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}

50

メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.521 g、0.919 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 で 1.5 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、10% クエン酸水溶液で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.413 g、収率 81%) を無色結晶として得た。

MS m/z 553 (M + H)⁺。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.98(6H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.42(6H, m), 2.55-2.66(1H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.15(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.07(2H, s), 6.43-6.51(2 H, m), 6.66(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.12(1H, m), 7.18(1H, s), 7.35-7.45(2H, m)。

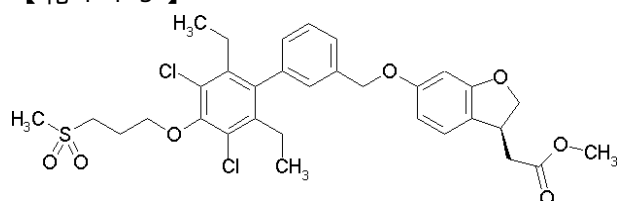
10

【0590】

実施例 27 [(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0591】

【化115】



20

【0592】

実施例 23 と同様にして、[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び {3',5'-ジクロロ-2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 74%。

MS m/z 635 (M + H)⁺。

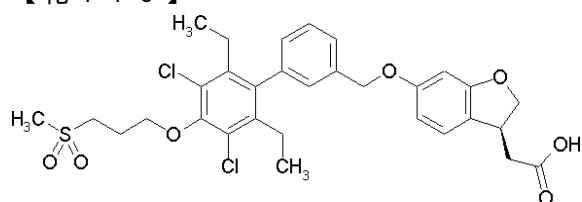
【0593】

実施例 28 [(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

30

【0594】

【化116】



【0595】

実施例 24 と同様にして、[(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 66%。

40

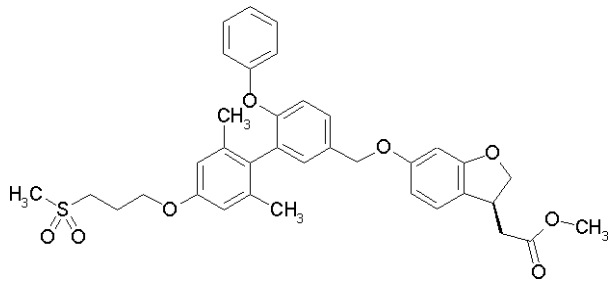
MS m/z 621 (M + H)⁺。

【0596】

実施例 29 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-フェノキシピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0597】

【化 1 1 7】



【 0 5 9 8 】

10

実施例 5 と同様にして、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]-6-フェノキシピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 99%。

MS m/z 631 (M + H)⁺。

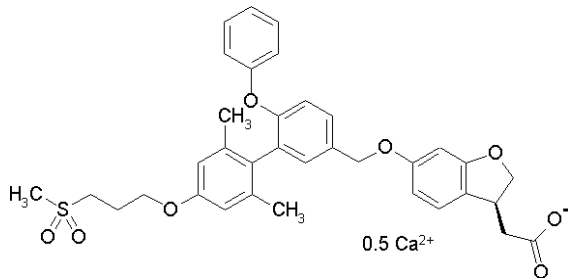
【 0 5 9 9 】

実施例 3 0 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-フェノキシピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 0.5 カルシウム塩

【 0 6 0 0 】

【化 1 1 8】

20



【 0 6 0 1 】

30

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-フェノキシピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.371 g、0.588 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60 ~ 100:0) で精製して、油状物 (0.342 g) を得た。得られた油状物をメタノール (2 mL) 及び水 (1 mL) の混合溶液に溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.555 mL) を加えた。そこに 1 M 塩化カルシウム水溶液 (0.333 mL) を加えた。析出した固体をろ取り、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (0.256 g、収率 68%) を無色粉末として得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.95(6H, s), 2.01-2.29(3H, m), 2.43-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.20-3.29(2H, m), 3.62-3.74(1H, m), 4.04(2H, t, J=6.0Hz), 4.11-4.19(1H, m), 4.68(1H, t, J=8.9Hz), 4.99(2H, s), 6.36-6.43(2H, m), 6.64(2H, s), 6.79-6.85(2H, m), 6.95(1H, d, J=8.5Hz), 7.00-7.12(2H, m), 7.16(1H, d, J=2.0Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.37(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz)。

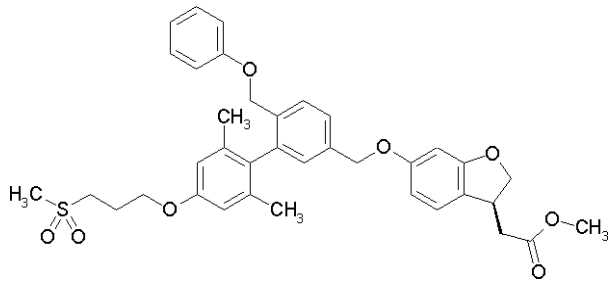
【 0 6 0 2 】

実施例 3 1 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 6 0 3 】

50

【化 1 1 9】



【 0 6 0 4】

10

実施例 1 と同様に、{2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-イル}メタノール及び [(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.95(6H, s), 2.28-2.41(2H, m), 2.55(1H, dd, $J=16.5$, 9.1Hz), 2.74(1H, dd, $J=16.5$, 5.4Hz), 2.95(3H, s), 3.22-3.31(2H, m), 3.71(3H, s), 3.74-3.87(1H, m), 4.11(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.26(1H, dd, $J=9.0$, 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 5.06(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.87-6.95(1H, m), 7.01(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.18-7.26(2H, m), 7.44(1H, dd, $J=7.9$, 1.8Hz), 7.65(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)。

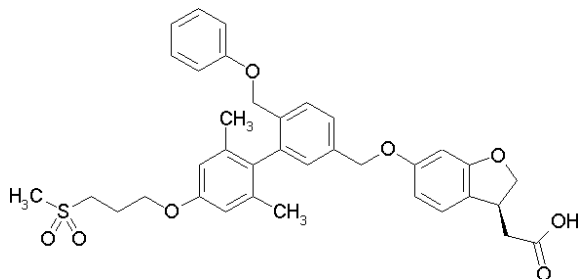
20

【 0 6 0 5】

実施例 3 2 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 6 0 6】

【化 1 2 0】



30

【 0 6 0 7】

実施例 2 と同様に、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(フェノキシメチル)ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 99%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.61(1H, dd, $J=16.7$, 9.1Hz), 2.80(1H, dd, $J=16.7$, 5.3Hz), 2.95(3H, s), 3.21-3.33(2H, m), 3.73-3.88(1H, m), 4.11(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 4.28(1H, dd, $J=9.1$, 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 5.06(2H, s), 6.42-6.52(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.97(3H, m), 7.00-7.26(4H, m), 7.40-7.50(1H, m), 7.65(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

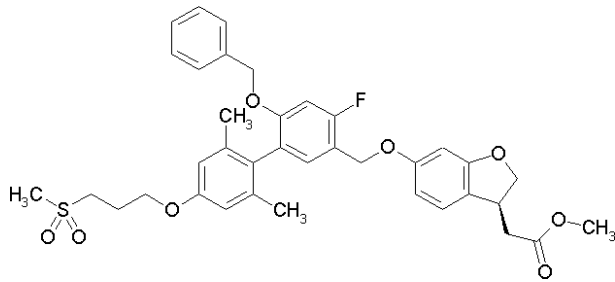
40

【 0 6 0 8】

実施例 3 3 [(3S)-6-({6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 6 0 9】

【化 1 2 1】



【 0 6 1 0】

10

実施例 5 と同様にして、[(3S)-6-({6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルチオ)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 78%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.54(1H, dd, $J=16.3, 9.1\text{Hz}$), 2.73(1H, dd, $J=16.3, 5.3\text{Hz}$), 2.95(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.86(1H, m), 4.12(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.25(1H, dd, $J=9.1, 6.1\text{Hz}$), 4.73(1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 5.01(4H, s), 6.41-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.14-7.34(5H, m)。

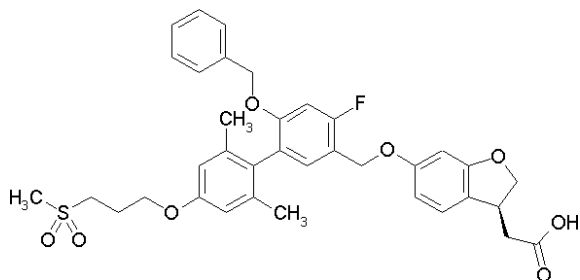
【 0 6 1 1】

実施例 3 4 [(3S)-6-({6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

20

【 0 6 1 2】

【化 1 2 2】



30

【 0 6 1 3】

実施例 2 と同様にして、[(3S)-6-({6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 81%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.60(1H, dd, $J=16.6, 9.1\text{Hz}$), 2.79(1H, dd, $J=16.6, 5.6\text{Hz}$), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.12(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.28(1H, dd, $J=9.1, 6.0\text{Hz}$), 4.75(1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.14-7.21(2H, m), 7.22-7.34(3H, m)。

40

【 0 6 1 4】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

上記 1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 6 1 5】

50

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140g

上記 1)、2) および 3) の全量と 30 g の 4) とを水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30 mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

10

【0616】

実験例 1 ヒト由来 GPR40 に対する受容体機能調節作用 (アゴニスト作用)

アゴニスト活性の決定にはヒト由来 GPR40 を安定発現した CHO 細胞株を用いた。特に記載が無い限り、これらの CHO 細胞株は 10% 透析牛胎児血清 (TRA Thermo Electron) を含む -MEM 培地 (Invitrogen または和光純薬) を用いて培養した。

アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS (Invitrogen) を用いてリンスした後、0.5 mM の EDTA (和光純薬) を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地 1 mL あたり 3×10^5 個の細胞が含まれるように希釈し、96 well black clear bottom plate (coster) に 1 穴あたり 100 μ L ずつ分注後、CO₂ 培養器にて一晩培養した。このように調製した CHO 細胞に各種試験化合物を添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動を FLIPR (Molecular Device) 若しくは Cell Lux (PerkinElmer) を用いて測定した。FLIPR 若しくは Cell Lux にて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。

20

まず、細胞に蛍光色素 Fluo3-AM (Molecular Device) を添加するためアッセイバッファーとして -MEM 培地に終濃度 0.1% fatty acid free BSA を添加したものを調製した。蛍光色素溶液として、1 N の NaOH に溶解した 500 mM プロベネシドを終濃度 2.5 mM になるようアッセイバッファーに添加した溶液 10 mL を、1 vial の component A (Molecular Device) に添加し調製した。アッセイ前日に 96 well black clear bottom plate にまきなおした CHO 細胞の培地を除去し、D-PBS (-) で洗浄後さらに 50 μ L のアッセイバッファー (-MEM 培地に終濃度 0.1% fatty acid free BSA を添加したものを) を添加後、CO₂ 培養器にて 37 °C で 60 min 培養した。次いで、蛍光色素溶液を 1 穴あたり 100 μ L ずつ分注後、CO₂ 培養器にて 1 時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。

30

この間、試験化合物をアッセイバッファーにて所定の濃度に希釈し、ポリプロピレン製 96-well plate (サンプルプレート) に 100 μ L ずつ分注した。細胞プレートとサンプルプレートを同時に FLIPR 若しくは Cell Lux にセットした。以上の前処置を施した後、FLIPR 若しくは Cell Lux にて各種試験化合物 50 μ L 添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。そしてそれらの結果より、各化合物 1 μ M のアゴニスト活性を、10 μ M の -リノレン酸 (GPR40 アゴニスト) の活性を 100% とする相対活性値として算出した。その結果を表 1 に示した。

40

なお、実施例 2、6、8、10、11 および 13 の化合物のアッセイには FLIPR を、実施例 19、20、22、24、26、28、30、32 および 34 の化合物のアッセイには Cell Lux を用いた。

【0617】

【表 1】

化合物番号	相対活性値
実施例2	107
実施例6	102
実施例8	112
実施例10	114
実施例11	120
実施例13	125
実施例19	118
実施例20	118
実施例22	121
実施例24	96
実施例26	101
実施例28	92
実施例30	108
実施例32	104
実施例34	119
γ -リノレン酸	100

10

20

【産業上の利用可能性】

【0618】

本発明化合物は、優れたGPR40受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用である。

【0619】

本出願は、日本で出願された特願2006-177099を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

30

フロントページの続き

(72)発明者 伊東 昌宏
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

審査官 鈴木 智雄

(56)参考文献 特開2005-343792(JP,A)
特表2001-509132(JP,A)
国際公開第01/47931(WO,A1)
国際公開第2004/011469(WO,A1)
特表2004-517037(JP,A)
国際公開第2006/009789(WO,A2)
国際公開第2005/095409(WO,A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/80

A61K 31/343

CA/REGISTRY(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)