

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4805552号
(P4805552)

(45) 発行日 平成23年11月2日(2011.11.2)

(24) 登録日 平成23年8月19日(2011.8.19)

| | |
|------------------------------|---------------------|
| (51) Int.Cl. | F I |
| C07C 59/64 (2006.01) | C O 7 C 59/64 C S P |
| A61K 31/192 (2006.01) | A 6 1 K 31/192 |
| A61K 31/216 (2006.01) | A 6 1 K 31/216 |
| A61K 31/343 (2006.01) | A 6 1 K 31/343 |
| A61K 31/381 (2006.01) | A 6 1 K 31/381 |

請求項の数 11 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-158907 (P2004-158907)
 (22) 出願日 平成16年5月28日(2004.5.28)
 (65) 公開番号 特開2005-343792 (P2005-343792A)
 (43) 公開日 平成17年12月15日(2005.12.15)
 審査請求日 平成19年4月5日(2007.4.5)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-153986 (P2003-153986)
 (32) 優先日 平成15年5月30日(2003.5.30)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-139144 (P2004-139144)
 (32) 優先日 平成16年5月7日(2004.5.7)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 安間 常雄
 大阪府茨木市高田町20-5
 (72) 発明者 根来 伸行
 大阪府箕面市百楽荘4-4-35
 (72) 発明者 深津 考司
 兵庫県神戸市北区筑紫が丘5丁目8-4

審査官 爾見 武志

最終頁に続く

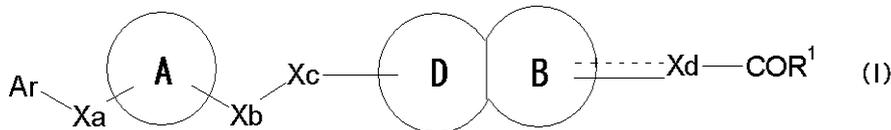
(54) 【発明の名称】 縮合環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



[式中、

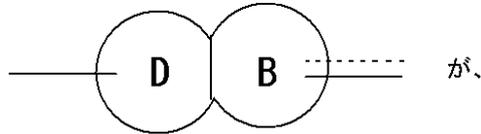
Arはハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基；C₆₋₁₄アリール基；ヒドロキシ基；C₃₋₈シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基；複素環オキシ基；C₇₋₁₆アラルキルオキシ基；カルボキシル基；C₁₋₆アルキル-カルボニル基；C₆₋₁₄アリール-カルボニル基から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

環Aはハロゲン原子、C₇₋₁₆アラルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₁₋₁₀アルコキシ基、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香環（但し、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、

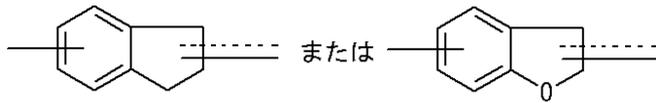
Xaは、結合手；-O-；-S-；-CH₂-；-CO-；-CH₂S-；N原子上にC₁

-₆アルキル基およびC₇₋₁₆アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい - CH₂NH- ; - OCH₂- ; - SCH₂- ; N原子上にC₁₋₆アルキル基およびC₇₋₁₆アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい - NH-CH₂- ; - CH₂CH₂O- ; - CH₂CH₂S- ; またはN原子上にC₁₋₆アルキル基およびC₇₋₁₆アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい - CH₂-NH-CO-を、
Xbは、- CH₂- ; - CH₂CH₂- ; - CO-CH₂- ; または - CH₂CH₂CH₂-を、

XcはOを、
【化2】



10



(式中、
【化3】

20

は結合手を示す)を、

XdはCH₂を、

R¹はヒドロキシ基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。

ただし、

環Aがベンゼンであるとき、Arで示される環状基はキノリニル基でない。]で表わされる化合物またはその塩。

【請求項2】

Xaが結合手である請求項1記載の化合物。

30

【請求項3】

環Aがベンゼンである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Xbが - CH₂ - である請求項1記載の化合物。

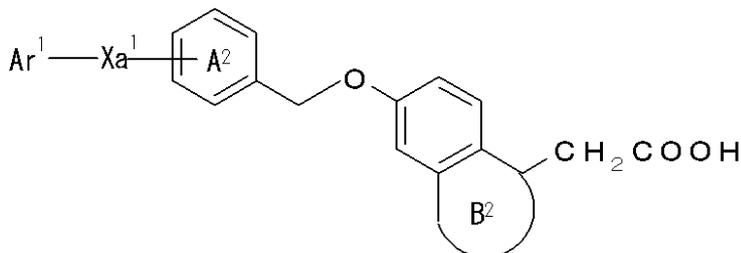
【請求項5】

R¹がヒドロキシ基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

式

【化4】



40

[式中、

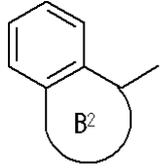
Ar¹はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基、カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニ

50

ルアミノ - C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリール基、 C_{6-14} アリールオキシ基および C_{7-16} アラルキルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、 Xa^1 は結合手、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-C=C-$ を、

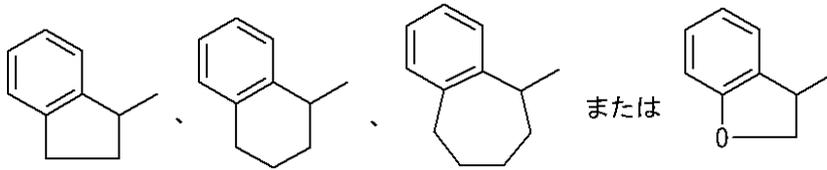
環 A^2 はさらに C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環を、

【化 5】



は、

10



または

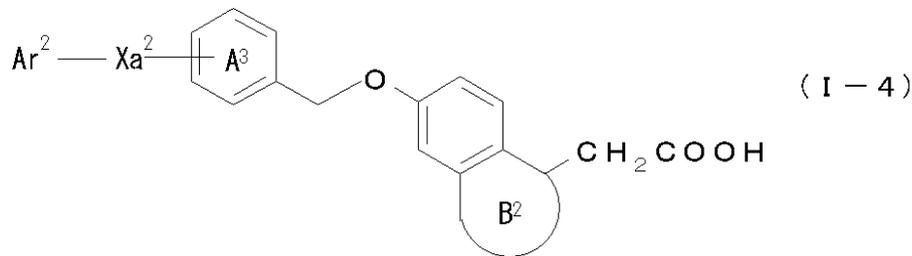
を示す。] で表わされる化合物またはその塩。

【請求項 7】

式

20

【化 6】



(I-4)

[式中、

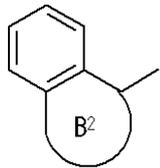
Ar^2 は C_{6-14} アリール基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基を、

30

Xa^2 は $-N(R^5)- (CH_2)_m-$ または $-S-(CH_2)_m-$ (R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 m は 0 ないし 3 の整数を示す) を、

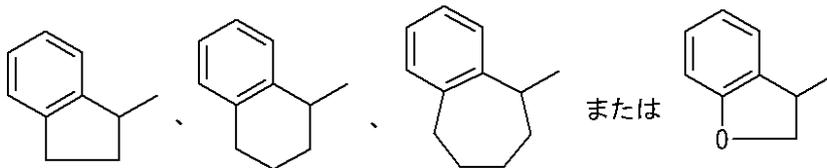
環 A^3 はベンゼン環を、

【化 7】



は、

40



または

を示す。] で表わされる化合物またはその塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項 9】

糖尿病の予防・治療剤である請求項 8 記載の医薬。

50

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有してなるインスリン分泌促進剤。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有してなる G P R 4 0 受容体機能調節剤

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、G P R 4 0 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。

10

【背景技術】

【0002】

ヒト由来の G P R 4 0 のアミノ酸配列およびそれをコードする D N A が記載されている (特許文献 1 および非特許文献 1)。

芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。

アルカン酸誘導体が知られている (特許文献 2)。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なイソオキサゾール誘導体が知られている (特許文献 3)。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用な含窒素 5 員複素環化合物が知られている (特許文献 4)。

20

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なアルコキシイミノアルカン酸誘導体が知られている (特許文献 5)。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシイミノアルカン酸誘導体が知られている (特許文献 6)。

レチノイド関連受容体機能調節作用を有し、糖尿病性合併症などの予防・治療に有用な 1, 3 - アゾール誘導体が知られている (特許文献 7)。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシイミノアルカン酸誘導体が知られている (特許文献 8)。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキサゾール誘導体が知られている (特許文献 9)。

30

血糖および血中脂質低下作用を有するベンゾフラン誘導体が知られている (特許文献 10)。

脂肪酸が G P R 4 0 に結合することが報告されている (特許文献 11)。

【0003】

【特許文献 1】 W O 2 0 0 0 / 2 2 1 2 9 号

【特許文献 2】 特開 2 0 0 2 - 2 6 5 4 5 7 号公報

【特許文献 3】 特開 2 0 0 2 - 2 1 2 1 7 1 号公報

【特許文献 4】 特開 2 0 0 1 - 2 2 6 3 5 0 号公報

【特許文献 5】 特開 2 0 0 1 - 1 9 9 9 7 1 号公報

40

【特許文献 6】 特開 2 0 0 0 - 1 9 8 7 7 2 号公報

【特許文献 7】 特開 2 0 0 0 - 8 0 0 8 6 号公報

【特許文献 8】 特開 2 0 0 0 - 3 4 2 6 6 号公報

【特許文献 9】 特開平 0 9 - 3 2 3 9 8 3 号公報

【特許文献 10】 特開平 0 8 - 3 1 1 0 6 5 号公報

【特許文献 11】 W O 0 2 / 0 5 7 7 8 3 号

【非特許文献 1】 B i o c h e m B i o p h y s R e s C o m m u n . 1 9 9 7 , O c t 2 0 ; 2 3 9 (2)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 4 】

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 】

【 0 0 0 5 】

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、更に安定性等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、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。

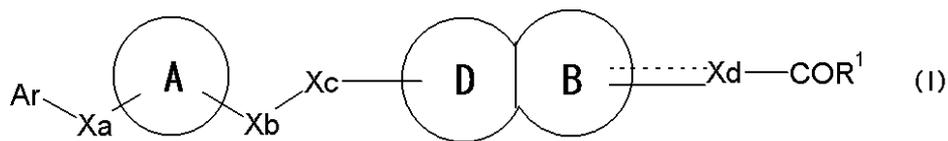
10

【 0 0 0 6 】

すなわち、本発明は、

[1] 式

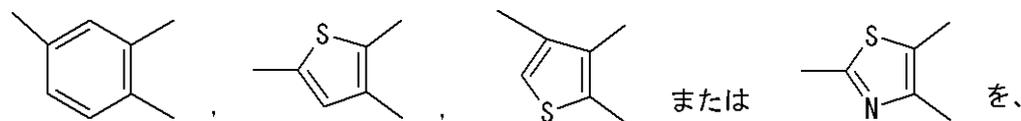
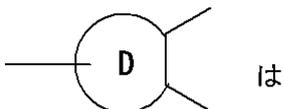
【 化 1 】



20

[式中、Arは置換されていてもよい環状基を、
環Aはさらに置換されていてもよい環（但し、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は独立して、結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、
XcはO、S、SOまたはSO₂を、

【 化 2 】



30

環Bは5ないし7員環を、

Xdは結合手、CHまたはCH₂を、

.....は、Xdが結合手またはCH₂であるとき単結合を、XdがCHであるとき二重結合を、

R¹は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

40

ただし、

(i) 環Aがベンゼンであるとき、Arで示される環状基はキノリニル基でなく、

(ii) 環Bが5ないし7員芳香環であるとき、環Aで示される環はチオフェンまたはフランでなく、

(iii) 環Bがベンゼンであるとき、環Aで示される環は5員芳香族複素環でなく、

(iv) 環Bがシクロヘキサンであるとき、Xdは結合手でない。] で表わされる化合物 [ただし、

[6 - (4 - ビフェニリル)メトキシ - 2 - テトラリン] 酢酸 ;

[6 - (4 - ビフェニリル)メトキシ - 2 - テトラリン] 酢酸メチル ;

[7 - (4 - ビフェニリル)メトキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 3 - キノリン]

50

酢酸；および

[7 - (4 - ピフェニリル)メトキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 3 - キノリン]

酢酸メチルを除く]またはその塩(以下、化合物(I)と略記する場合もある)；

[2] 化合物(I)のプロドラッグ；

[3] Arで示される環状基が芳香族炭化水素基である化合物(I)；

[4] Xaが結合手である化合物(I)；

[5] 環Aがベンゼンである化合物(I)；

[6] Xbが - CH₂ - である化合物(I)；

[7] Xcが0である化合物(I)；

[8]

10

【化3】



である化合物(I)；

[9] 環Bが5ないし7員非芳香環である化合物(I)；

[10] 環Bがシクロペンタンまたはテトラヒドロフランである前記[9]記載の化合物

；

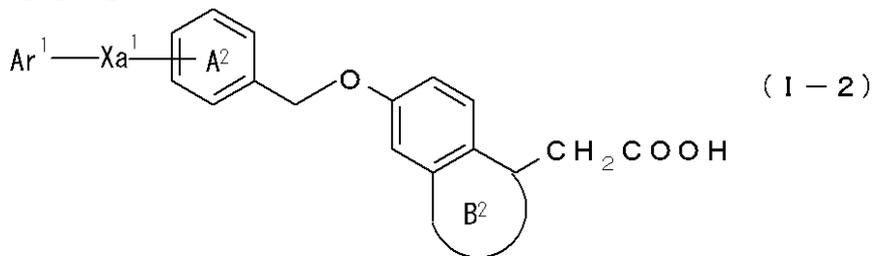
20

[11] XdがCH₂である化合物(I)；

[12] R¹がヒドロキシ基である化合物(I)；

[13] 式

【化4】



30

[式中、Ar¹は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいインダニル基を、

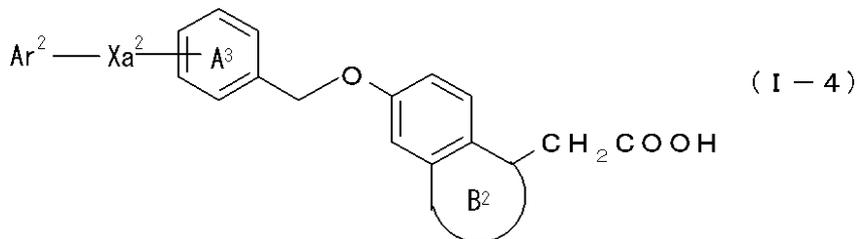
Xa¹は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、

環A²はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

環B²は5ないし7員環を示す。]で表わされる化合物(I)；

[14] 式

【化5】



40

[式中、Ar²は置換されていてもよいチアゾリル基を、

Xa²は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、

環A³はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

50

環B²は5ないし7員環を示す。]で表わされる化合物(I)；

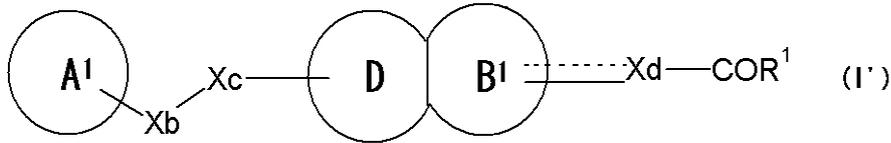
[15]化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

[16]糖尿病の予防・治療剤である前記[15]記載の医薬；

[17]化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤；

[18]式

【化6】



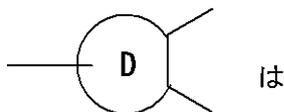
10

[式中、環A¹は置換されていてもよい環を、

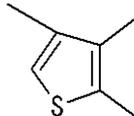
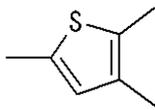
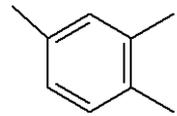
Xbは結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、

XcはO、S、SOまたはSO₂を、

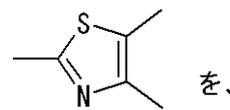
【化7】



は



または



を、

20

環B¹は5ないし7員非芳香環を、

Xdは結合手、CHまたはCH₂を、

.....は、Xdが結合手またはCH₂であるとき単結合を、XdがCHであるとき二重結合を、

R¹は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩(以下、化合物(I'))と略記する場合もある)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；

30

[19]哺乳動物に対して、化合物(I')またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるGPR40受容体機能調節方法；

[20]GPR40受容体機能調節剤の製造のための、化合物(I')またはそのプロドラッグの使用；を提供する。

【発明の効果】

【0007】

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。

40

【0008】

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。

【0009】

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。

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、

50

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。

本明細書中の「 C_{2-6} 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。

本明細書中の「 C_{2-6} 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-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-8} 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。

本明細書中の「 C_{6-14} 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-アンスリルなどが挙げられる。該 C_{6-14} 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 C_{6-14} 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。

10

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジル、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-ピフェニリルメチル、3-ピフェニリルメチル、4-ピフェニリルメチルなどが挙げられる。

【0010】

20

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 C_{1-10} 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 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」などが挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} 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。また、本明細書中の「 C_{1-10} アルコキシ基」としては、上記 C_{1-6} アルコキシ基に加えて、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} 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。

30

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。

本明細書中の「 C_{6-14} アリールオキシ基」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。

本明細書中の「 C_{7-16} 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。

40

【0011】

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 C_{1-10} 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 C_{6-14} アリールチオ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基」などが挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} 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。また、本明細書中の「 C_{1-10} アルキルチオ基」としては、上記 C_{1-6} アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

50

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。

本明細書中の「 C_{6-14} 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。

本明細書中の「 C_{7-16} 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。

【0012】

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、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-ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル(例:1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル)、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:1-ピペリジニル、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、4-モルホリニル)、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、4-チオモルホリニル)、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。

【0013】

本明細書中の「 C_{1-6} 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、イソペンタノイル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} 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等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-8} 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等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリアル-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-ナフトイル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り

10

20

30

40

50

、例えばフェニルアセチル、2-フェニルプロパノイル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリアルオキシ-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

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等が挙げられる。

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等が挙げられる。

【0014】

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、エチルスルホニル等が挙げられる。

10

本明細書中の「 C_{6-14} アリアルスルホニル基」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。

【0015】

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等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリアルスルフィニル基」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。

20

【0016】

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシ基」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（例：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等）、 C_{6-14} アリアルオキシ-カルボニル基（例：フェノキシカルボニル等）、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基（例：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等）などが挙げられる。

【0017】

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。

30

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。

【0018】

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。

40

本明細書中の「モノ-又はジ- C_{6-14} アリアル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリアル基」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。

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。

本明細書中の「N- C_{1-6} アルキル-N- C_{6-14} アリアル-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」及び上記「 C_{6-14} アリアル基」

50

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。

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。

【0019】

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等が挙げられる。

10

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等が挙げられる。

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等が挙げられる。

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等が挙げられる。

20

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等が挙げられる。

【0020】

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。

30

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。

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等が挙げられる。

40

【0021】

本明細書中の「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C₁₋₁₀アルコキシ基（置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を含む）」および「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ基（置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基を含む）」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C₁₋₆アルキル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆アルキル - アミノ基、C₆₋₁₄アリール基、モノ - 又はジ - C

50

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

10

20

30

40

50

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 C₇₋₁₆ 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、

「C₁₋₆ アルキル基」、「C₂₋₆ アルケニル基」、「C₂₋₆ アルキニル基」、「C₁₋₁₀ アルコキシ基 (C₁₋₆ アルコキシ基を含む)」および「C₁₋₁₀ アルキルチオ基 (C₁₋₆ アルキルチオ基を含む)」が挙げられる。

【0022】

本明細書中の「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」、「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 C₆₋₁₄ アリールオキシ基」、「置換されていてもよい C₇₋₁₆ アラルキルオキシ基」、「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 アリールチオ基」および「置換されていてもよい C₇₋₁₆ 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 C₁₋₆ アルキル基；(7) 置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニル基；(8) 置換されていてもよい C₂₋₆ 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 C₁₋₆ アルキル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - アミノ基、C₆₋₁₄ アリール基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - アミノ基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、C₁₋₆ 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 - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C₆₋₁₄ 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 C₆₋₁₄ 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 C₁₋₆ アルキル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - アミノ基、C₆₋₁₄ アリール基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - アミノ基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、C₁₋₆ 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 - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C₆₋₁₄ 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 C₆₋₁₄ 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 C₁₋₆ アルキル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - アミノ基、C₆₋₁₄ アリール基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - アミノ基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、C₁₋₆ 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 - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - カルバモイル基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - スルファモイル基及びモノ - 又はジ - C₆₋₁₄ 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 C₇₋₁₆ 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 C₁₋₆ アルキル基、モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - アミノ基、C₆₋₁₄ アリール基、モノ - 又はジ - C₆₋₁₄ アリール - アミノ基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、エステル化され

10

20

30

40

50

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) 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；(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；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。

【0023】

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；(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

【0024】

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： $-COR^2$ 、 $-CO-OR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SOR^2$ 、 $-PO(OR^2)(OR^3)$ 、 $-CO-NR^{2a}R^{3a}$ 及び $-CS-NR^{2a}R^{3a}$ [式中、 R^2 および R^3 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^{2a} および R^{3a} 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^{2a} および R^{3a} 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。

10

20

30

40

50

【0025】

R^{2a} および R^{3a} 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。

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C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基などが挙げられる。

10

【0026】

「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；C₁₋₆アルキル-カルボニル基；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基；C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル基；C₆₋₁₄アリール-カルボニル基；C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基；C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基；C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基；モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基；モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基；モノ-又はジ-C₃₋₈シクロアルキル-カルバモイル基；モノ-又はジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基；C₁₋₆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C₆₋₁₄アリールスルホニル基；含窒素複素環-カルボニル基；C₁₋₆アルキルスルフィニル基；C₆₋₁₄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-C₁₋₆アルキル-スルファモイル基；モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基；モノ-又はジ-C₇₋₁₆アラルキル-スルファモイル基；などが挙げられる。

20

【0027】

以下に、式(I)および(I')中の各記号の定義について詳述する。

Arは置換されていてもよい環状基を示す。ここで、「環状基」としては、例えばC₃₋₈シクロアルキル基、芳香族炭化水素基(例、C₆₋₁₄アリール基)、複素環基などが挙げられる。「環状基」の好適な具体例としては、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、インダニルなどが挙げられる。

30

Arで示される環状基は、好ましくは芳香族炭化水素基(例、C₆₋₁₄アリール基)であり、さらに好ましくはフェニルである。

Arで示される環状基は、置換可能な位置に置換基を、例えば1~5個、好ましくは1~3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよい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。環状基が置換基を2以上有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

置換基は、好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基；C₆₋₁₄アリール基；ヒドロキシ基；C₃₋₈シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基；複素環オキシ基(好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ)；C₇₋₁₆アラルキルオキシ基；カルボキシル基；C₁₋₆アルキル-カルボニル基；C₆₋₁₄アリール-カルボニル基；などである。

40

【0028】

環Aおよび環A¹で示される「環」としては、例えば芳香族炭化水素、芳香族複素環などの芳香環；脂環式炭化水素、非芳香族複素環などの非芳香環が挙げられる。

芳香族炭化水素としては、例えば炭素数6~14の芳香族炭化水素が挙げられる。該芳香族炭化水素の好適な例としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレンなどが挙げられる。

50

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または縮合芳香族複素環が挙げられる。該縮合芳香族複素環としては、例えばこれら5ないし7員の単環式芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。

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、イソオキサゾール、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、トリアゾール、テトラゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピリジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられる。

10

脂環式炭化水素としては、炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素、例えばシクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエンなどが挙げられる。

シクロアルカンの好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルカン、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナン、ビスクロ[3.3.1]ノナン、ビスクロ[4.2.1]ノナン、ビスクロ[4.3.1]デカンなどが挙げられる。

20

シクロアルケンの好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルケン、例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンなどが挙げられる。

シクロアルカジエンの好適な例としては、炭素数4~10のシクロアルカジエン、例えば2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエンなどが挙げられる。

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または縮合非芳香族複素環が挙げられる。該縮合非芳香族複素環としては、例えばこれら5ないし7員の単環式非芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。

30

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、ペペリジン、ペペラジン、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、チアゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、アゼパン、オキセパン、テトラヒドロピリジンなどが挙げられる。

【0029】

上記した環のなかでも、ベンゼン、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インドールなどの芳香環が好ましく、特にベンゼンが好ましい。

ただし、環Aで示される環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない。

40

【0030】

環Aおよび環A¹で示される「環」は、置換可能な位置に置換基を、例えば1~5個、好ましくは1~3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよい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。環が置換基を2以上有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、C₇~₁₆アラルキル基、C₆~₁₄アリール基、C₁~₁₀アルコキシ基、C₇~₁₆アラルキルオキシ基などである。

環Aは、好ましくはベンゼンである。

【0031】

50

また、環 A^1 で示される「環」は、式： $Ar - Xa -$ （記号は前記と同意義を示す）で示される置換基を有していてもよい。

環 A^1 は、好ましくは式： $Ar - Xa -$ （記号は前記と同意義を示す）で示される置換基を有する環 A である。

【0032】

Xa および Xb は独立して、結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを示す。

例えば Xa が主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーである場合、該「主鎖」とは Ar と環 A とを結ぶ2価の直鎖を意味し、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

同様に、 Xb が主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーである場合、該「主鎖」とは環 A と Xc を結ぶ2価の直鎖を意味し、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

上記「主鎖」は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、酸素原子、硫黄原子、窒素原子など）から選ばれる1~5個の原子からなり、飽和でも不飽和であってもよい。また、炭素原子および硫黄原子は酸化されていてもよい。

【0033】

「主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサー」としては、例えば

- (1) $-(CH_2)_k-$ （ $k=1\sim 5$ の整数）；
 (2) $-(CH_2)_{k_1}-Q-(CH_2)_{k_2}-$ [k_1 および k_2 は独立して0~4の整数、かつ $k_1+k_2=0\sim 4$ の整数を； Q は O 、 $S(O)_{k_3}$ （ k_3 は0~2の整数を示す）、 CO または $N(R^4)$ （ R^4 は水素原子または置換基を示す）を示す]；
 (3) $-(CH_2)_{k_4}-NR^4CO-(CH_2)_{k_5}-$ （ k_4 および k_5 は独立して0~3の整数、かつ $k_4+k_5=0\sim 3$ の整数を、 R^4 は前記と同意義を示す）などが挙げられる。

R^4 で示される置換基としては、前記「置換されていてもよい C_{3-8} 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。なかでも、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-16} アラルキル基など）および C_{3-8} シクロアルキル基が好ましい。

【0034】

「主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサー」の具体例としては、

- (1a) $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ ；
 (2a) $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O-CH_2C$
 H_2- 、 $-O-CH_2CH_2CH_2-$ ；
 (2b) $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S-CH_2C$
 H_2- 、 $-S-CH_2CH_2CH_2-$ ；
 (2c) $-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ ；
 (2d) N 原子上に C_{1-6} アルキル基、 C_{7-16} アラルキル基および C_{3-8} シクロアルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、 $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ または $-CH_2-NH-CH_2CH_2-$ ；
 (3a) $-CH_2-NH-CO-$ ；などが挙げられる。

【0035】

Xa は、好ましくは結合手； $-O-$ ； $-S-$ ； $-CH_2-$ ； $-CO-$ ； $-CH_2O-$ ； $-CH_2S-$ ； N 原子上に C_{1-6} アルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-CH_2NH-$ ； $-OCH_2-$ ； $-SCH_2-$ ； N 原子上に C_{1-6} アルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-NH-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2O-$ ； $-CH_2CH_2S-$ ； N 原子上に C_{1-6} アルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-CH_2-NH-CO-$ ；などである。 Xa は、さらに好ましくは結合手である。

Xb は、好ましくは $-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ； $-CO-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2CH_2-$ ； $-O-CH_2CH_2-$ ； $-S-CH_2CH_2-$ ； $-O-CH_2CH_2CH_2-$ ； $-S-CH_2CH_2CH_2-$ ； N 原子上に C_{3-8} シクロアルキル基および C_{7-16}

10

20

30

40

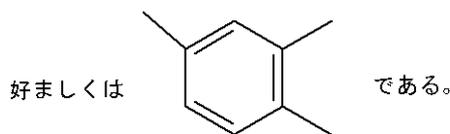
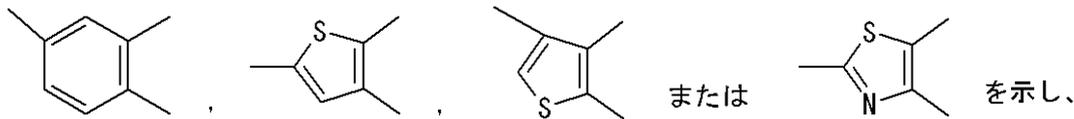
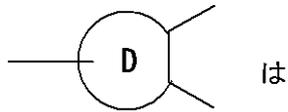
50

アラルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい $-NH-CH_2CH_2-$ または $-CH_2-NH-CH_2CH_2-$; などである。Xbは、さらに好ましくは $-CH_2-$ である。

【0036】

XcはO、S、SOまたはSO₂を示し、好ましくはOである。

【化8】



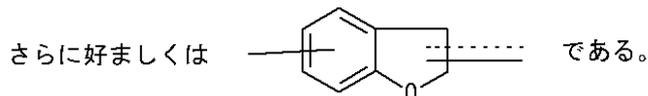
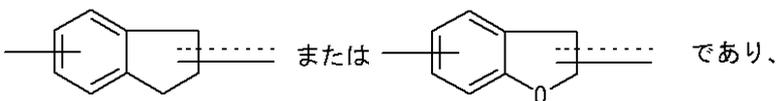
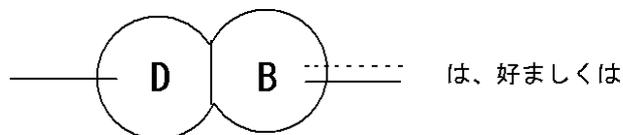
【0037】

環Bで示される「5ないし7員環」としては、例えば環Aとして例示した環のうち、5ないし7員環であるものが挙げられる。なかでも、炭素数5~7のシクロアルカン（好ましくはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン）、炭素数5~7のシクロアルケン（好ましくはシクロペンテン、シクロヘキセン）、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、オキセパン）などの5ないし7員非芳香環が好ましい。

環Bは、さらに好ましくはシクロペンタンまたはテトラヒドロフランであり、特に好ましくはテトラヒドロフランである。

環Dと環Bとの好適な組合せとしては、環Dがベンゼン、かつ環Bがシクロペンタンまたはテトラヒドロフラン（環Bは好ましくはテトラヒドロフラン）である場合が挙げられる。すなわち、

【化9】



【0038】

環B¹で示される「5ないし7員非芳香環」としては、前記環Bとして例示したものが挙げられる。

環B¹は、好ましくはシクロペンタンまたはテトラヒドロフランであり、さらに好ましくはテトラヒドロフランである。

環Dと環B¹との好適な組合せとしては、環Dがベンゼン、かつ環B¹がシクロペンタンまたはテトラヒドロフラン（環B¹は好ましくはテトラヒドロフラン）である場合が挙げられる。すなわち、

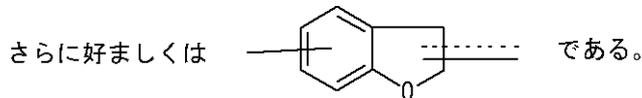
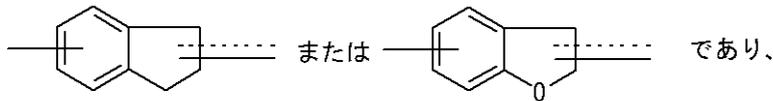
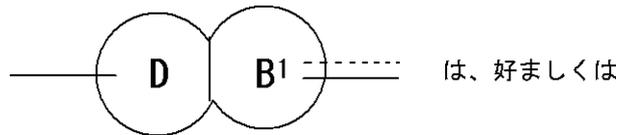
10

20

30

40

【化10】



10

【0039】

Xdは結合手、CHまたはCH₂を示し、好ましくはCH₂である。

R¹は好ましくはヒドロキシ基またはC₁ - 6アルコキシ基、さらに好ましくはヒドロキシ基である。

【0040】

式(I)において、

(i)環Aがベンゼンであるとき、Arで示される環状基はキノリニル基でなく、

(ii)環Bが5ないし7員芳香環であるとき、環Aで示される環はチオフエンまたはフランでなく、

20

(iii)環Bがベンゼンであるとき、環Aで示される環は5員芳香族複素環でなく、

(iv)環Bがシクロヘキサンであるとき、Xdは結合手でない。

また、式(I)で表される化合物は、

[6-(4-ピフェニリル)メトキシ-2-テトラリン]酢酸；

[6-(4-ピフェニリル)メトキシ-2-テトラリン]酢酸メチル；

[7-(4-ピフェニリル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン]酢酸；および

[7-(4-ピフェニリル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-3-キノリン]酢酸メチルを含まない。

【0041】

30

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]

Arが、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキル基；C₆ - 14アリール基；ヒドロキシ基；C₃ - 8シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁ - 10アルコキシ基；複素環オキシ基（好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ）；C₇ - 16アラルキルオキシ基；カルボキシル基；C₁ - 6アルキル-カルボニル基；C₆ - 14アリール-カルボニル基；などから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基（好ましくはC₆ - 14アリール基；さらに好ましくはフェニル）；

40

環Aが、ハロゲン原子、C₇ - 16アラルキル基、C₆ - 14アリール基、C₁ - 10アルコキシ基、C₇ - 16アラルキルオキシ基などから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香環（好ましくは、ベンゼン、フラン、チオフエン、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インドール；さらに好ましくはベンゼン）；

Xaが、結合手；-O-；-S-；-CH₂-；-CO-；-CH₂O-；-CH₂S-；N原子上にC₁ - 6アルキル基およびC₇ - 16アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい-CH₂NH-；-OCH₂-；-SCH₂-；N原子上にC₁ - 6アルキル基およびC₇ - 16アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい-NH-CH₂-；-CH₂CH₂O-；-CH₂CH₂S-；またはN原子上にC₁ - 6アルキル

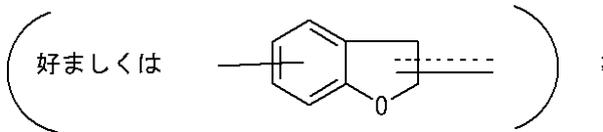
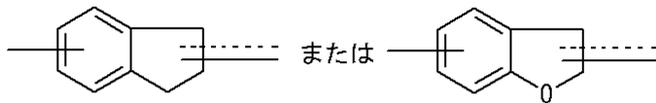
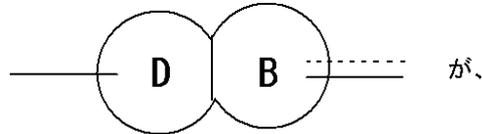
50

基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-CH_2-NH-CO-$ (好ましくは結合手) ;

X_b が、 $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; $-CO-CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $-O-CH_2CH_2-$; $-S-CH_2CH_2-$; $-O-CH_2CH_2CH_2-$; $-S-CH_2CH_2CH_2-$; またはN原子上に C_{3-8} シクロアルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい $-NH-CH_2CH_2-$ または $-CH_2-NH-CH_2CH_2-$ (好ましくは $-CH_2-$) ;

X_c が0 ;

【化11】



X_d が CH_2 ; かつ

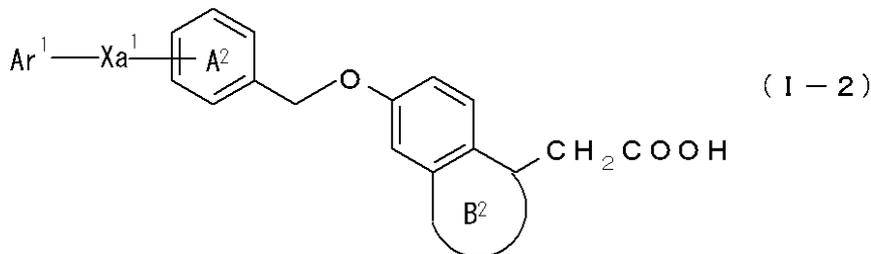
R^1 がヒドロキシ基または C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくはヒドロキシ基) ; である化合物。

【0042】

[化合物B]

式

【化12】



[式中、 Ar^1 は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいインダニル基を、

Xa^1 は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、

環 A^2 はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

環 B^2 は5ないし7員環を示す。]で表わされる化合物(以下、化合物(I-2)と略記する場合もある)。

ここで、 Ar^1 は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、カルボキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリール基、 C_{6-14} アリールオキシ基および C_{7-16} アラルキルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基またはインダニル基である。なかでもハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、カルボキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C

10

20

30

40

50

1 - 6 アルコキシ基、C₆ - 1₄ アリール基、C₆ - 1₄ アリールオキシ基および C₇ - 1₆ アラルキルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

Xa¹は、好ましくは結合手、- O -、- CH₂ - O -、- CO -、- CONH -、- N (CH₃) CH₂ -、- S - CH₂ -、- C = C - などである。特に、結合手、- O - または - CH₂ - O - が好ましい。

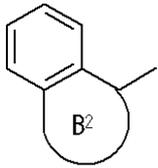
環A²は、好ましくはさらに C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環である。

【0043】

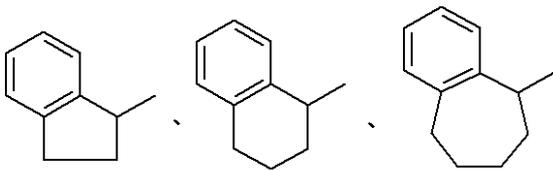
10

式 (I - 2) および後述の式 (I - 4)、(I - 1) および (I - 3) において、

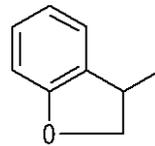
【化13】



は、好ましくは



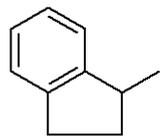
または



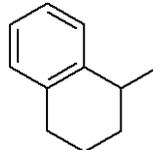
であり、

20

さらに好ましくは、



または



である。

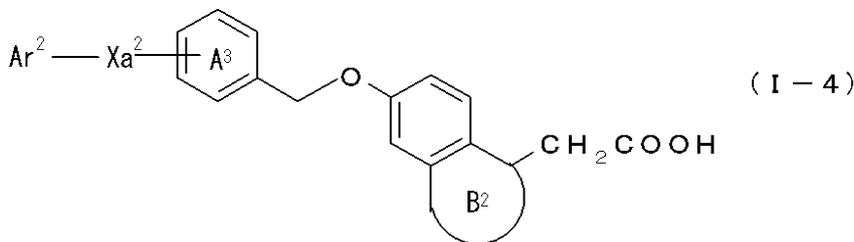
【0044】

[化合物C]

式

【化14】

30



[式中、Ar²は置換されていてもよいチアゾリル基を、Xa²は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、環A³はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、環B²は5ないし7員環を示す。]で表わされる化合物(以下、化合物(I - 4)と略記する場合もある)。

40

ここで、Ar²は、好ましくは C₆ - 1₄ アリール基および C₁ - 6 アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基(例、2 - チアゾリル基)である。

Xa²は、好ましくは - N (R⁵) - (CH₂)_m - または - S - (CH₂)_m - (R⁵は水素原子または C₁ - 6 アルキル基を、mは0ないし3の整数を示す)が好ましく、なかでも - N (R⁵) - (CH₂)_m - が好ましい。

R⁵としては、メチル、エチル、プロピルなどの C₁ - 3 アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

50

環A³は、好ましくはベンゼン環である。

【 0 0 4 5 】

[化合物 D]

{6-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸 (実施例 1 1) ;

8-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (実施例 1 3) ;

{5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸 (実施例 1 7) ;

{6-[(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 3 3) ;

(6-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (実施例 4 7) ;

[6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (実施例 6 6) ;

(6-{[4'-(ベンジルオキシ)-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 (実施例 7 0) ;

(6-{[4'-(2-エトキシエトキシ)-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 (実施例 7 2) ;

(6-{[4'-(2-エトキシエトキシ)-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)酢酸カルシウム (実施例 7 3) ; および

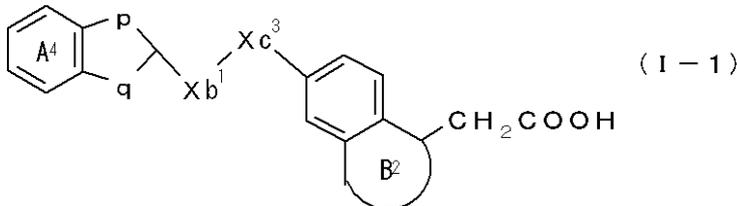
(6-{[6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (実施例 7 5)。

【 0 0 4 6 】

本発明は、さらに後述の式 (I - 1) で表わされる化合物、および式 (I - 3) で表わされる化合物を提供する。

式

【 化 1 5 】



[式中、環A⁴は置換されていてもよいベンゼン環を、

pおよびqは独立して置換されていてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を、

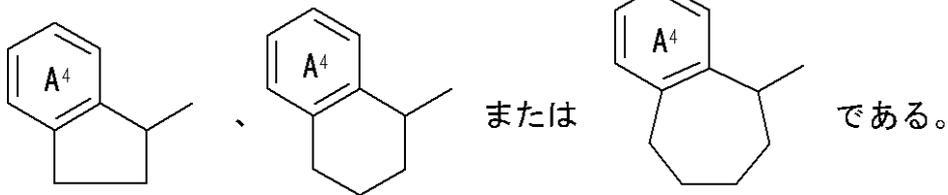
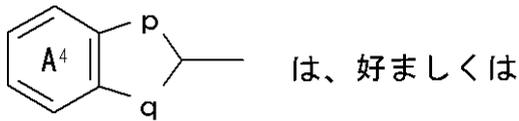
Xb¹は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、

Xc³はO、S、SOまたはSO₂を、

環B²は5ないし7員環を示す。] で表わされる化合物またはその塩 (以下、化合物 (I - 1) と略記する場合もある)。

ここで、環A⁴は好ましくは、(1) ハロゲン原子、(2) C₁₋₆アルキル基、(3) C₁₋₆アルコキシ基、(4) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、(5) C₆₋₁₄アリールオキシ基および(6) C₇₋₁₆アラルキルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環である。

【化16】



10

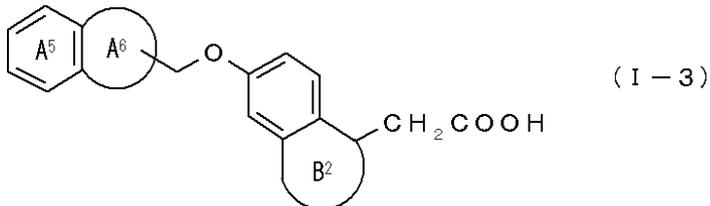
Xb¹は好ましくは結合手である。

Xc³は好ましくは0である。

【0047】

式

【化17】

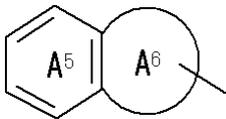


20

[式中、環A⁵は置換されていてもよいベンゼン環を、環A⁶は置換されていてもよい5員複素環を、環B²は5ないし7員環を示す。]で表わされる化合物またはその塩(以下、化合物(I-3))と略記する場合もある)。

ここで、

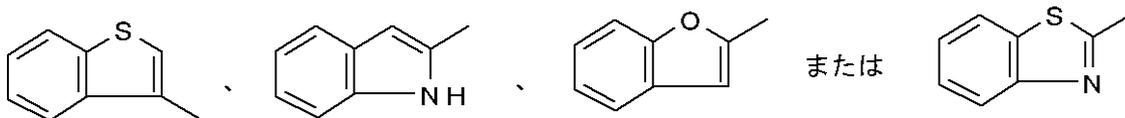
【化18】



30

は、好ましくはハロゲン原子(例、塩素原子)およびハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、

【化19】



40

である。

【0048】

本発明で用いられる化合物(化合物(I)、化合物(I')、化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)、化合物(I-4)等)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等が挙げられる。

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

50

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、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等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、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等との塩が挙げられる。

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

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。

【0049】

本発明で用いられる化合物またはその塩（化合物（I）、化合物（I'）、化合物（I-1）、化合物（I-2）、化合物（I-3）、化合物（I-4）等）（以下、本発明化合物と略記する場合がある）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等による反応により本発明化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明化合物に変化する化合物をいう。

本発明化合物のプロドラッグとしては、本発明化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、本発明化合物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、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；本発明化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明化合物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、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、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、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられ、なかでも本発明化合物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本発明化合物から製造することができる。

また、本発明化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198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。

【0050】

以下に、本発明化合物の製造法を説明する。

以下の反応式における略図中の各記号は、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、塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様のものが挙げられる。

各反応で得られた化合物は、反応液のままあるいは粗製物として次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、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど）により容易に精製することもできる。

【0051】

化合物（I）（例えば下式（Ia）、（Ia'）、（Ib）および（Ib'）で表される化合物

10

20

30

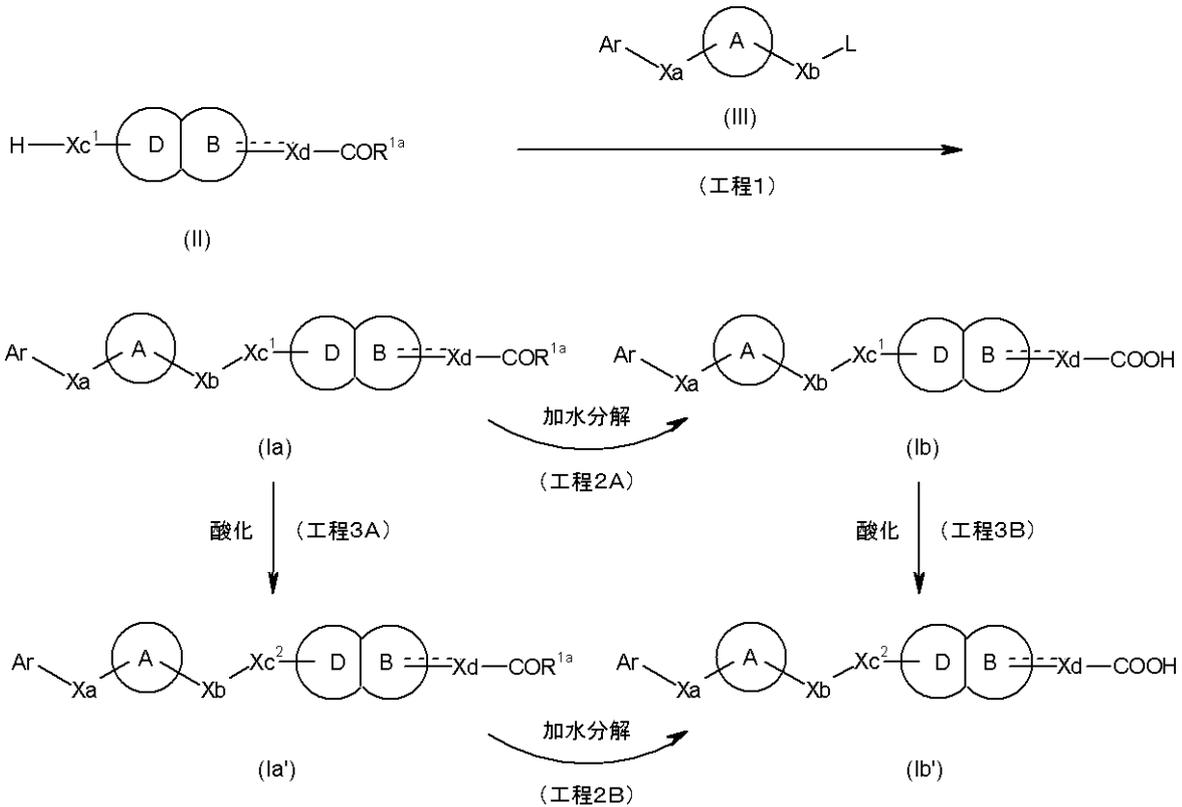
40

50

(それぞれ化合物 (Ia)、化合物 (Ia')、化合物 (Ib)、化合物 (Ib') 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。

反応式 1

【化 2 0】



[式中、 Xc^1 は O または S を、 Xc^2 は SO または SO_2 を、 R^{1a} は置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ基を、L はヒドロキシ基もしくは脱離基を示す]

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よい C_{1-6} 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 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基 [例: C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有していてもよい C_{6-10} 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。好ましくは、フェニルスルホニルオキシ基、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基など]、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。

【 0 0 5 2】

< 工程 1 > 化合物 (Ia) は、式 (II) で表される化合物と式 (III) で表される化合物 (それぞれ化合物 (II)、化合物 (III) と略す) とを反応させることにより製造することができる。

(i) L がヒドロキシ基の場合、化合物 (Ia) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを光延反応 (例えばシンセシス (Synthesis)、1 - 27 頁、1981 年などに記載) に付すことにより製造することができる。該反応では、化合物 (II) と化合物 (III) とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

該アゾジカルボキシラート類およびホスフィン類の使用量は、それぞれ化合物 (II) 1 モルに対し、約 1 ~ 約 5 モル、好ましくは約 1 ~ 約 2 モルである。

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。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リックトリ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などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

10

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

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。反応温度は通常-20~200、好ましくは0~100である。

【0053】

(ii)Lが脱離基の場合、化合物(Ia)は、化合物(II)と化合物(III)とを塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

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；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類などが挙げられる。

20

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

30

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、上記した「Lがヒドロキシ基の場合」と同様のものが用いられる。

化合物(III)の使用量は、化合物(II)1モルに対し、約0.8~約10モル、好ましくは約0.9~約2モルである。また、

反応時間は通常10分間~12時間、好ましくは20分間~6時間である。反応温度は通常-70~150、好ましくは-20~100である。

【0054】

<工程2A>化合物(Ib)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。

40

加水分解反応は、酸あるいは塩基を用い、常法にしたがって行われる。

該酸としては、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、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

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。

50

酸および塩基の使用量は、化合物(1a) 1モルに対し、約0.5~約10モル、好ましくは約0.5~約6モルである。

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、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、メチルエ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；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

10

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。反応温度は通常-10~200、好ましくは0~120である。

【0055】

<工程3A>化合物(1a')は、Xc¹がSである化合物(1a)を酸化反応(例えば、第4版実験化学講座、第24巻、350-352、363-366頁(日本化学会編)などに記載)に付すことにより製造することができる。

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、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ酸ナトリウム、メタクロロ過安息香酸(MCPBA)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-クロロスクシンイミド(NCS)などが挙げられる。

20

酸化剤の使用量は、化合物(1a) 1モルに対し、約0.5~約10モル、好ましくは約1~約5モルである。

酸化反応は、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；酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸類；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；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

30

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。反応温度は通常-20~150、好ましくは0~100である。

【0056】

<工程2B>化合物(1b')は、式(1a')で表される化合物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。

本反応は、工程2Aと同様にして、またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

【0057】

<工程3B>化合物(1b')は、式(1b)で表される化合物(Xc¹がSである化合物)を酸化反応に付すことにより製造することができる。

40

該酸化反応は、工程3Aと同様にして、またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

【0058】

反応式1で用いられる化合物(II)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

50

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。

【0059】

反応式1で用いられる化合物(III)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。

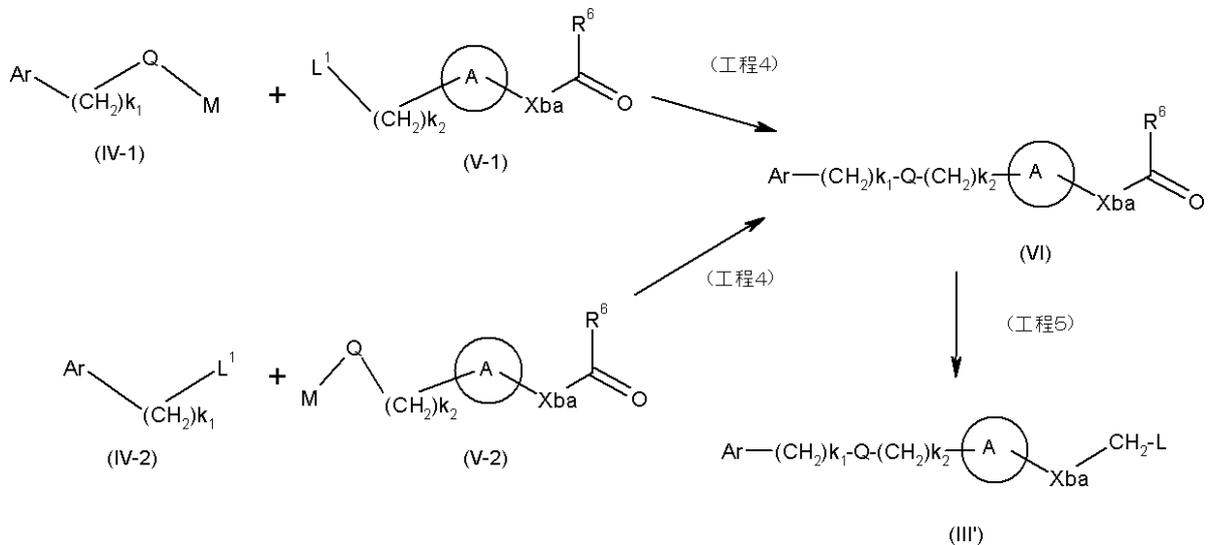
例えば化合物(III)のうち、Xaが $-(CH_2)_{k_1}-Q-(CH_2)_{k_2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、かつXbがXba-CH₂(Xbaは結合手または主鎖の原子数が1ないし4個のスペーサーを示す)である化合物(III') (以下、化合物(III')と略記することがある)は、例えば反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

10

Xbaで示される「主鎖の原子数が1ないし4個のスペーサー」としては、Xaとして例示した「主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサー」のうち、「主鎖の原子数が1ないし4個のもの」が用いられる。

反応式2

【化21】



20

30

[式中、L¹は脱離基を、R⁶は水素原子または置換されていてもよいC₁-₆アルコキシ基を、Mは水素原子または金属(例えばカリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウム、ホウ素、スズなどを示し、これらは錯化していてもよい)を示す]

L¹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用いられる。

【0060】

<工程4>化合物(VI)は、(i)化合物(IV-1)と化合物(V-1)とを反応させることにより、あるいは(ii)化合物(IV-2)と化合物(V-2)とを反応させることにより製造することができる。以下、化合物(IV-1)と化合物(IV-2)は、特に限定しない限り、化合物(IV)と総称し、また、化合物(V-1)と化合物(V-2)は、特に限定しない限り、化合物(V)と総称する。

40

化合物(IV)と化合物(V)との反応は通常、塩基の存在下に行う。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；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-ブトキシド等の炭素数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、トリエチルアミン、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

50

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-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等（水和物を含む）が挙げられる。

化合物(IV)と化合物(V)との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-ブタノール等のアルコール類；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、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類；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等のハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；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；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(IV)と化合物(V)との反応は、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用いられ、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(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、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など〕；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)など〕；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)など〕；コバルト化合物；銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅(II)など〕；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、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。これらの金属触媒の使用量は、化合物(IV)1モルに対し、約0.000001~約5モル、好ましくは約0.0001~約1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、不活性なガス（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。

化合物(V)の使用量は、化合物(IV)1モルに対し、約0.1~約10モル、好ましくは約0.5~約2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(IV)1モルに対し、約1~約20モル、好ましくは約1~約5モルである。

反応温度は-10~250、好ましくは0~150である。反応時間は化合物(IV)、化合物(V)、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常1分間~200時間、好ましくは5分間~100時間である。

【0061】

<工程5>化合物(III')は化合物(VI)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(III')は、化合物(VI)を還元反応に付すことによって製造することができる。

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、水素化リチウムアルミニ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。

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

10

20

30

40

50

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(VI) 1モルに対してそれぞれ約0.25~約10モル、好ましくは約0.5~約5モルであり、金属類(バッ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(VI) 1モルに対して約1~約20当量、好ましくは約1~約5当量である。

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。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-ブチルアルコ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リックトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間~100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-20~100、好ましくは0~80である。

【0062】

Lがヒドロキシ基である化合物(III')を、ハロゲン化剤あるいはスルホニル化剤と反応させることによって、Lが脱離基である化合物(III')を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、三臭化リン等が用いられる。ハロゲン化剤との反応により、Lがハロゲン原子(例えば塩素、臭素など)である化合物(III')を製造することができる。

化合物(III')とハロゲン化剤との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等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。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(III') 1モルに対し、通常約1~約10モルである。反応温度は、通常-20~100である。反応時間は、通常0.5~24時間である。

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等が用いられる。スルホニル化剤との反応により、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等である化合物(III')を製造することができる。

スルホニル化剤の使用量は、化合物(III') 1モルに対し、通常約1~約10モルである。

化合物(III')とスルホニル化剤との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下に行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類などが挙げられる。

該塩基としては、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、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩などが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(III') 1モルに対し、通常約1~約10モルである。

反応温度は、通常-20~100である。反応時間は、通常0.5~24時間である

10

20

30

40

50

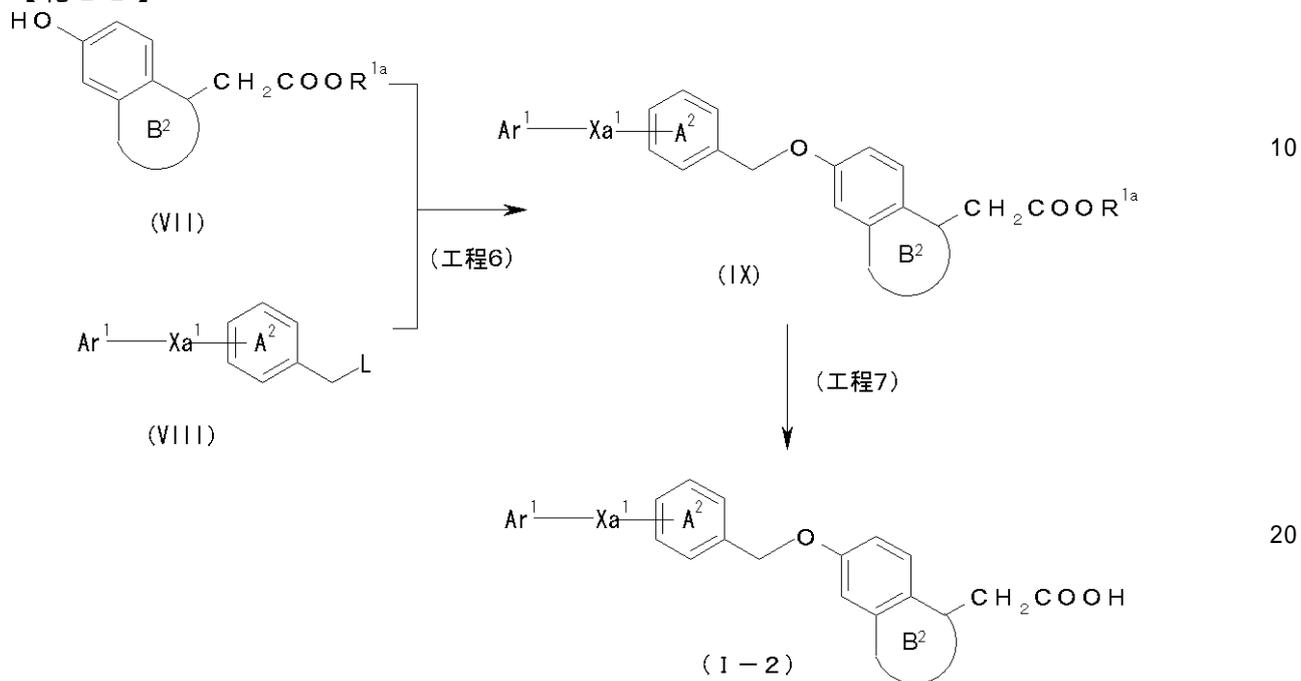
。

【0063】

化合物(I-2)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従って製造することができる。

反応式3

【化22】



【0064】

<工程6> 化合物(IX)は、化合物(VII)と化合物(VIII)から工程1と同様にして製造することができる。

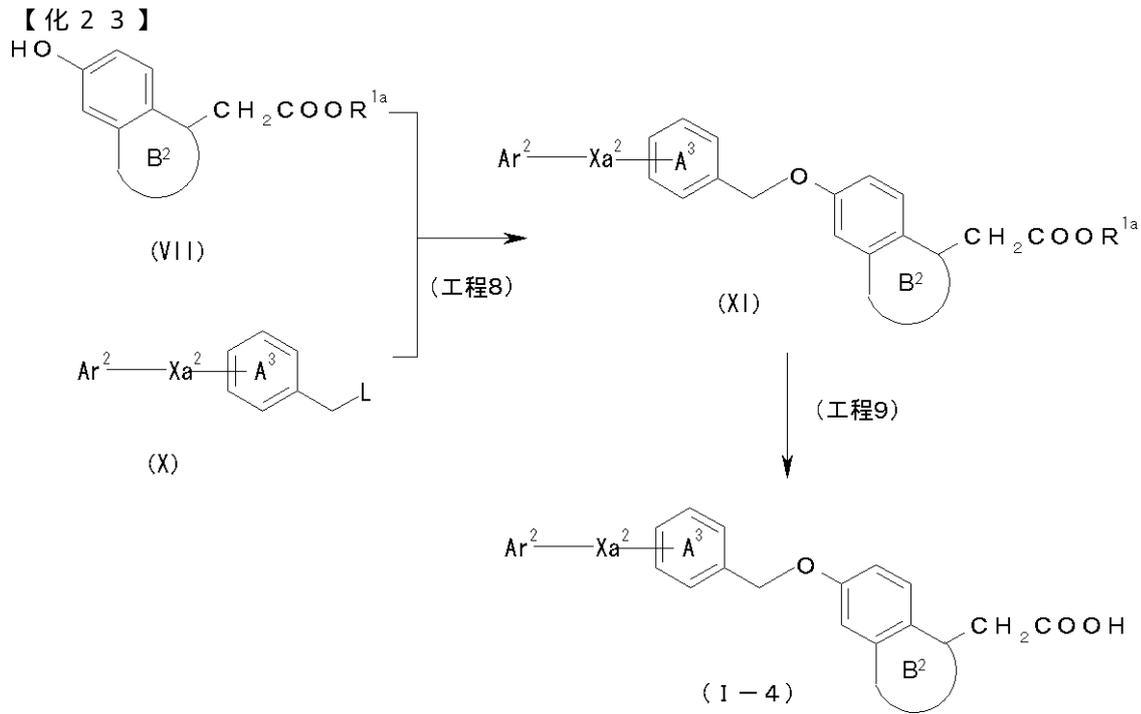
化合物(VII)および化合物(VIII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、あるいはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

<工程7> 化合物(I-2)は、化合物(IX)から工程2Aと同様にして製造することができる。 30

【0065】

化合物(I-4)は、例えば以下の反応式4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。

反応式4



10

【0066】

<工程8> 化合物(XI)は、化合物(VII)と化合物(X)から工程1と同様にして製造することができる。

化合物(X)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、あるいはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

<工程9> 化合物(I-4)は、化合物(XI)から工程2Aと同様にして製造することができる。

【0067】

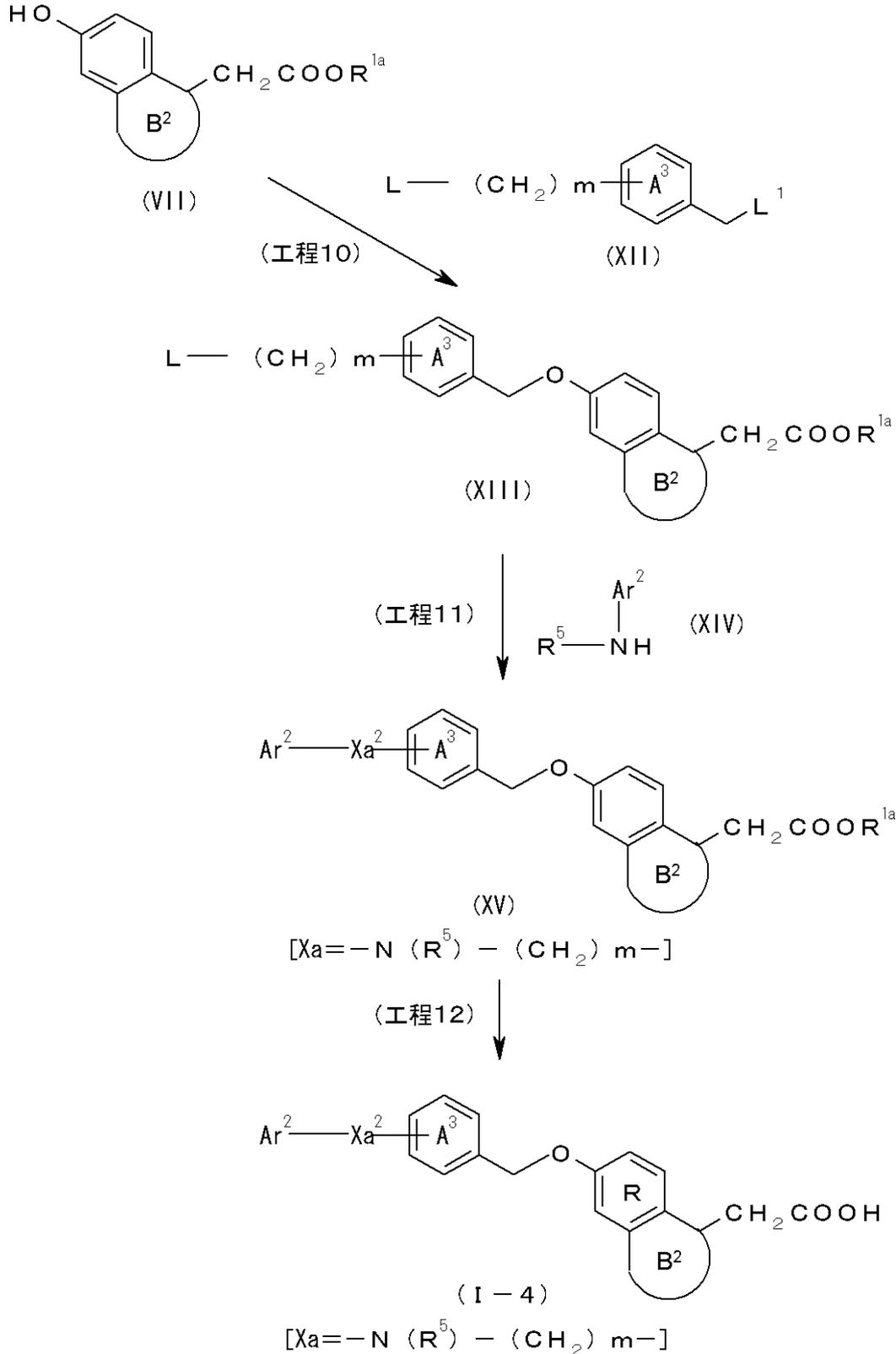
化合物(I-4)のうち、 Xa^2 が $-\text{N}(\text{R}^5) - (\text{CH}_2)_m -$ である化合物は、例えば以下の反応式5で示される方法、またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

反応式5

20

30

【化24】



【0068】

<工程10>化合物(XIII)は、化合物(VII)と化合物(XII)から工程1と同様にして製造することができる。

<工程11>化合物(XV)のうちXaが $-\text{N}(\text{R}^5) - (\text{CH}_2)_m -$ である化合物は、工程4と同様にして、化合物(XIII)と化合物(XIV)から製造することもできる。

化合物(XII)および(XIV)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

<工程 1 2> 化合物 (I - 4) のうち X a が $-N(R^5) - (CH_2)_m -$ である化合物は、工程 2 A と同様にして、X a が $-N(R^5) - (CH_2)_m -$ である化合物 (XV) から製造することができる。

【 0 0 6 9 】

以下に、化合物 (I - 1) および化合物 (I - 3) の製造法について説明する。

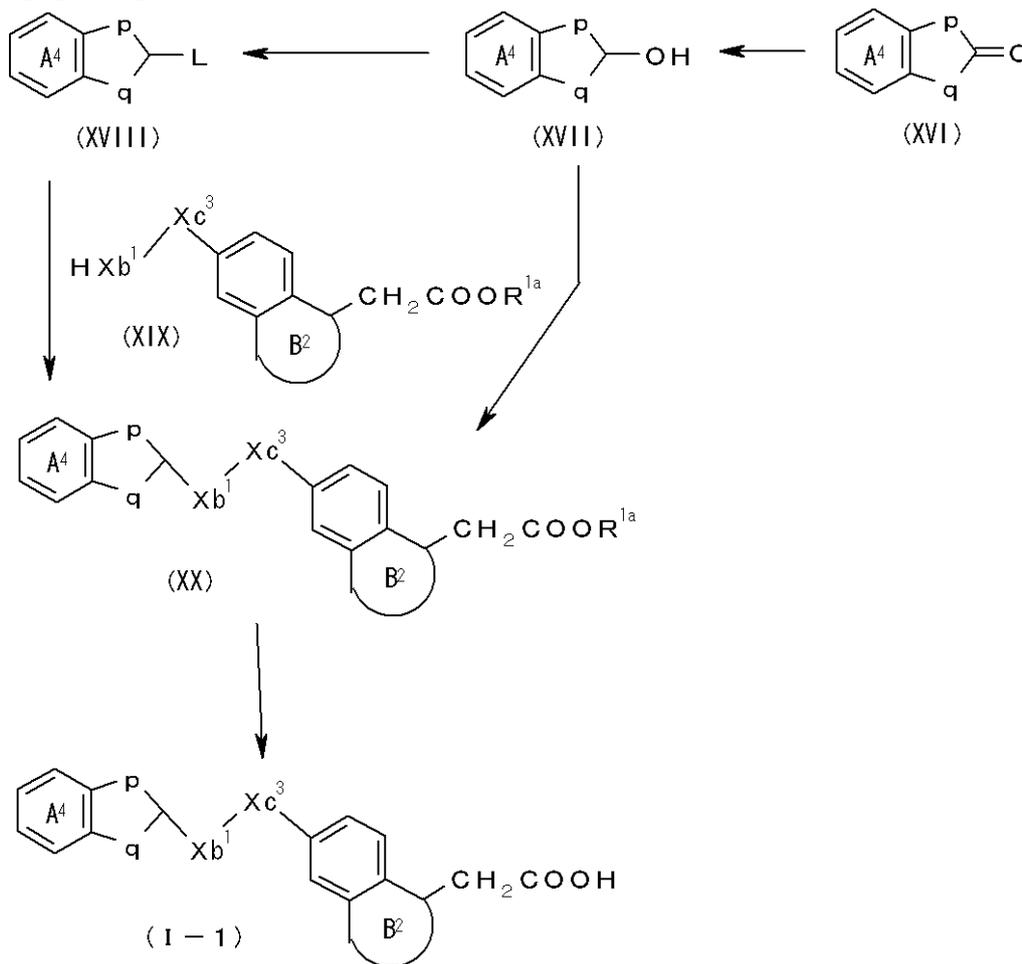
化合物 (I - 1) は、例えば以下の反応式 6 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (XVI)、(XVII)、(XVIII) および (XIX) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知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もできる。

【 0 0 7 0 】

反応式 6

【 化 2 5 】



【 0 0 7 1 】

化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

還元を使用される還元剤としては、前記工程 5 において例示したものが挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XVI) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、金属類の場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン (IV)、塩化すず (II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ま

10

20

30

40

50

しくは約1ないし約5モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物(XVI)1モルに対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物(XVI)1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

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。このような溶媒として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-ブチルアルコ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、シクロヘキサン、ヘキサ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、ヘキサメチルホスホリックトリ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などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120、好ましくは約0ないし約80である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

【0072】

化合物(XVIII)は、化合物(XVII)のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

Lで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物(XVII)1モルに対してハロゲン化剤を約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.2ないし約10モル用いる。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、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第3級アミン類などが挙げられる。化合物(XVII)1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、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、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、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、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リックトリ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などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200、好ましくは約-10ないし約120である。

Lで示される「脱離基」が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、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の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化C₁₋₆アルキルスルホニル、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ハロゲン化C₆

10 アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物 (XVII) 1 モルに対してスルホニル化剤を約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モル用いる。

【0073】

本反応は無溶媒で行うか、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、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、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、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、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

10

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、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第3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物 (XVII) 1 モルに対して塩基を約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モル用いる。

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。反応温度は通常約 -30 ないし約 150、好ましくは約 -20 ないし約 100 である。

20

化合物 (XX) は、 Xb^1-Xc^3 が酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (XVIII) と化合物 (XIX) とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

【0074】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、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第3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、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-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物 (XVIII) 1 モルに対して約 1 ~ 10 モル、好ましくは約 1 ~ 3 モル用いる。

30

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。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-ブチルアルコ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、シクロヘキサン、ヘキサ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、ヘキサメチルホスホリクトリ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、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

40

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 20 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -50 ないし約 150、好ましくは約 -20 ないし約 100 である。

50

【0075】

化合物 (XX) は、 Xb^1-Xc^3 が酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (XVII) と化合物 (XIX) とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造することができる。

本反応に用いられる脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物 (XIX) 1 モルに対して約 0.1 ~ 10 モル、好ましくは約 0.1 ~ 5.0 モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、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、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサ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、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 30 分 ~ 24 時間、好ましくは 30 分 ~ 5 時間である。反応温度は通常 0 ~ 200 °C、好ましくは 0 ~ 150 °C である。

【0076】

化合物 (XX) は、 Xb^1-Xc^3 が酸素原子の場合、化合物 (XVII) と化合物 (XIX) とを光延反応に付すことによっても製造することができる。

該反応は、前記工程 1 と同様にして行われる。

【0077】

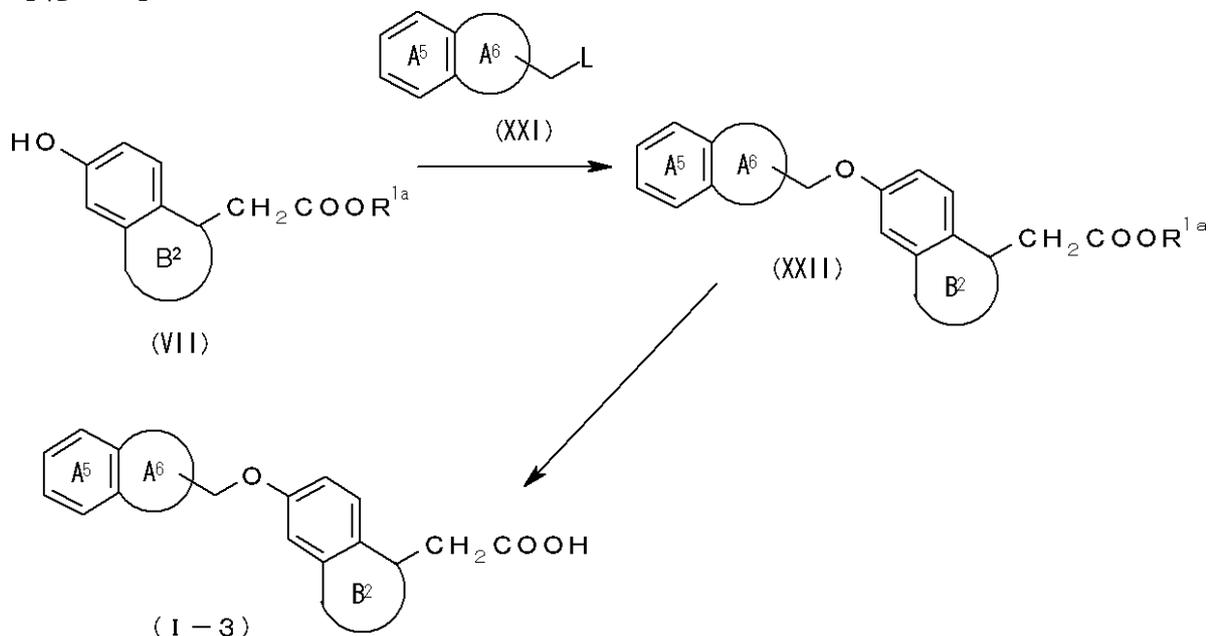
化合物 (I-1) は、化合物 (XX) から工程 2 A と同様にして製造することができる。

【0078】

本発明の化合物 (I-3) は、例えば以下の反応式 7 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。

反応式 7

【化 2 6】



化合物 (XXI) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法または

これらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XXII) は、化合物 (VII) と化合物 (XXI) から工程 1 と同様にして製造することができる。

化合物 (I - 3) は、化合物 (XXII) から工程 2 A と同様にして製造することができる。

【0079】

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。

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、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル基、 C_{1-6} 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) など）、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)、 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など）、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、 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、バレリルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

【0080】

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、 C_{1-6} 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、 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、ブチルカルボニルなど）、ハ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）などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

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、プロピオニルなど）、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など）、 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など）、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、シリル基などが用いられる。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、ベンジルなど）、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、 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。

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、ベンジルなど）、 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。

【0081】

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。

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ことで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。

【0082】

上記反応により、目的物が遊離の状態で作られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として作られる場合には、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。かくして作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等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明化合物が、コンフィギュレーション アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等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、本発明化合物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。

本発明化合物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。

また、本発明化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明化合物は同位元素（例、³H、¹⁴C、³⁵S）等で標識されていてもよい。

【0083】

本発明化合物またはそのプロドラッグは、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、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、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。

本発明化合物またはそのプロドラッグは、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、ヒト等）に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているため、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。

具体的には、本発明化合物またはそのプロドラッグは、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。

特に、本発明化合物およびそのプロドラッグは、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、本発明化合物およびそのプロドラッグは、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。

さらに、本発明化合物またはそのプロドラッグは、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、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、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、インスリノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症、癌などの疾患、特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、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、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。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。

【0084】

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。

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

10

20

30

40

50

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110 mg / dl未満または75 g 経口ブドウ糖負荷試験（75 g O G T T）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg / dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

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126 mg / dl以上であり、かつ、75 g 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200 mg / dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg / dl未満であり、かつ、75 g 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140 mg / dl以上200 mg / 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110 mg / dl以上126 mg / dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g 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140 mg / dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明化合物またはそのプロドラッグは、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。

【0085】

本発明化合物またはそのプロドラッグは、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、本発明化合物またはそのプロドラッグ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、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤とした後、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

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、症状等により異なるが、例えば糖尿病患者（体重約60 kg）に対し、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30 mg / kg体重、好ましくは約0.1ないし約20 mg / kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20 mg / kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

【0086】

本発明の医薬の製造に用いられてもよい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等が挙げられる。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、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

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、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

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、コロイドシリカ等が挙げられる。

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等が挙げられる。

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等が挙げられる。

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、オリーブ油等が挙げられる。

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等が挙げられる。

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等の界面活性剤；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等の親水性高分子等が挙げられる。

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-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

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、ソルビン酸等が挙げられる。

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

【0087】

さらに、本発明化合物またはそのプロドラッグは、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。

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、免疫調節薬、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、血管収縮薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

【0088】

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等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（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（Reglixane）（JTT-501）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、GI-262570、KRP-297、FK-614、リボグリタゾン（Rivoglitazone）（CS-011）、（E）-[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシイミノ]ベンゼンブタン酸等、W099/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、ムラグリタザール（Muraglitazar）（BMS-298585）、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、

10

20

30

40

50

LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン(Balaglitazone)(NN-2344)、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、エミグリテート等)、ビッグアニド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、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、グリメピリド等)、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、ナテグリニド等]、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等]、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬(W001/25228、W003/42204記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)等が挙げられる。

10

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(SNK-860)、ミナルレスタット(ARI-509)、CT-112等)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372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]オキサゾールなど)等)、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬(例、LY-333531等)、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、ピリドリル(Pyridorin)、ピリドキサミン等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チオプリド等)、ソマトスタチン受容体作動薬(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)阻害薬等が挙げられる。

20

30

【0089】

高脂血症治療剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(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、セリバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224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-酢酸など)、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等)、抗酸化剤(例、リポ酸、プロブコール)等が挙げられる。

40

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、デラプリル等)、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、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-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルアミン、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、S

50

B-568849 ; SNAP-7941 ; W001/82925およびW001/87834に含まれる化合物等) ; ニューロペプチドY拮抗薬 (例、CP-422935等) ; カンナビノイド受容体拮抗薬 (例、SR-141716、SR-147778等) ; グレリン拮抗薬 ; 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498等)等)、 隣リパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット、ATL-962等)、 3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、 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)等)、 コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、FPL-15849等)、 摂食抑制薬 (例、P-57等)等が挙げられる。

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等)、 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、メチクロロチアジド等)、 抗アルドステロン製剤 (例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、 炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタゾラミド等)、 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、インダパミド等)、 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、フロセミド等が挙げられる。

【0090】

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、イフォスファミド等)、 代謝拮抗剤 (例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、 抗癌性抗生物質 (例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、 植物由来抗癌剤 (例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、 シスプラチン、カルボプラチン、エトポキ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。

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、ピシバニール等)、 免疫増強活性のある多糖類 (例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、 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)等)、 コロニー刺激因子 (例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)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。

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等が挙げられる。

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)など)、 ワルファリン (例、ワルファリンカリウムなど)、 抗トロンピン薬 (例、アルガトロバン (aragatroban)など)、 血栓溶解薬 (例、ウロキナーゼ (urokinase)、チソキナーゼ (tisokinase)、アルテプラナーゼ (alteplase)、ナテプラナーゼ (nateplase)、モンテプラナーゼ (monteplase)、パミテプラナーゼ (pamiteplase)など)、 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)などが挙げられる。

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)等が挙げられる。

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバスタグミン (rivastigmine)、ガラントミン (galantamine)等が挙げられる。

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

10

20

30

40

50

)、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン (propiverin hydrochloride) 等が挙げられる。

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) 等が挙げられる。

【0091】

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、インドメタシン等) [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年]、プロゲステロン誘導体 (例、メゲステロールアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年]、糖質ステロイド (例、デキサメサゾン等)、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 (文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤 (例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、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薬剤と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤 (例、ALT-711等)、神経再生促進薬 (例、Y-128、VX853、prosaptide等)、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)、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)、 α_2 受容体作動薬 (例、クロニジン)、局所鎮痛薬 (例、カブサイシン)、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、アポモルフィン) なども本発明化合物と併用することができる。

【0092】

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) 患者の症状 (軽症、重症など) に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、

(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、治療期間を長く設定することができる、

(4) 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、

(5) 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。

以下、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、組み合わせ等により適宜選択することができる。

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。

【実施例】

【0093】

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。

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。％は、収率はmol/mol％を、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。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等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。

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)
 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

10

【0094】

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。

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 Gemini200(200MHz)、Varian Gemini 300(300MHz)、ブルカー・バイオスピ社 AVANCE 300。

30

【0095】

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) .

40

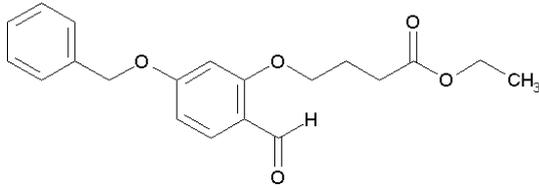
グラジエントサイクルB：0.00分 (A液/B液 = 95/5) , 1.00分 (A液/B液 = 95/5) , 5.20分 (A液/B液 = 5/95) , 6.40分 (A液/B液 = 5/95) , 6.50分 (A液/B液 = 95/5) , 6.60分 (A液/B液 = 95/5) .

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

【0096】

参考例1 4-[5-(ベンジルオキシ)-2-ホルミルフェノキシ]酪酸エチル

【化 2 7】

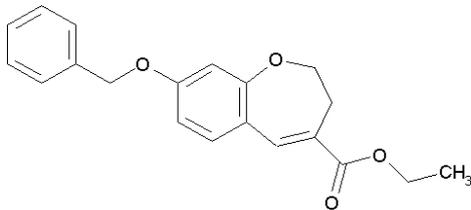


4-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(5.8 g)、4-ブromo酪酸エチル (7.1 mL)、炭酸カリウム (10.5 g)、よう化ナトリウム (3.8 g) を N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL) に加え、室温、一晚攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、表題化合物 (8.2 g) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.26(3H, t), 2.14-2.23(2H, m), 2.53(2H, t), 4.06-4.20(4H, m), 5.12(2H, s), 6.53(1H, d), 6.62(1H, dd), 7.34-7.45(5H, m), 7.81(1H, d)。

参考例 2 8-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル

【化 2 8】

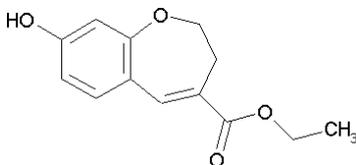


4-[5-(ベンジルオキシ)-2-ホルミルフェノキシ]酪酸エチル(8.2 g) を炭酸ジエチル (100 mL) に溶かし、カリウム t-ブトキシド (4 g) を加え、室温で一晩攪拌した。1 M 塩酸を加え濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、表題化合物(5.2 g) を粗結晶として得た。一部を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、結晶を得た。

融点 75-76 。

参考例 3 8-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル

【化 2 9】



8-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(2.5 g) をトリフルオロ酢酸 (10 mL) に溶かし、42% 臭化水素酸 (0.5 mL) を加え、60 で 30 分間加熱した。濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、1M 水酸化ナトリウム水溶液で逆抽出した。水層を塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエタノール(100 mL) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (1 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.39 g) を結晶として得た。

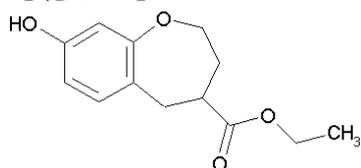
融点 131-132 。

【0097】

参考例 4 8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチ

ル

【化30】

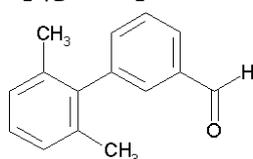


8-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(3.5 g) をエタノール (50 mL) に溶かし、10% パラジウム - 炭素 (0.35g) を用いて 3 日間接触還元した。触媒を濾別し、濾液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.7 g) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 1.25(3H, t), 2.12-2.25(2H, m), 2.52-2.68(1H, m), 2.89-3.11(2H, m), 3.76-3.88(1H, m), 4.14(2H, q), 4.23-4.34(1H, m), 4.78(1H, s), 6.44-6.50(2H, m), 7.00(1H, d)。

10

参考例 5 2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド

【化31】



20

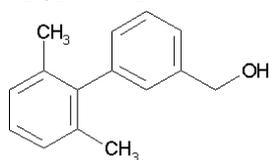
3-プロモベンズアルデヒド (18.5 g、100 mmol)、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(21.0 g、140 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL)、エタノール (100 mL) およびトルエン (200 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.78 g、5.00 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 で 20 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン~10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (20.4 g、収率 97%) を無色油状物として得た。

30

MS m/z 211 (MH⁺)。

参考例 6 (2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メタノール

【化32】



2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (18.5g、88.0 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (100 mL) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混液に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (1.66 g、44.0 mmol) を加えた後、同温で 3 時間、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (15.6 g、収率 83%) を無色油状物として得た。

40

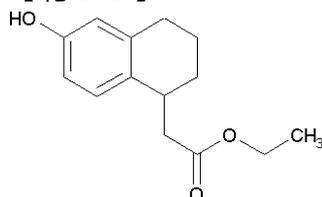
¹H NMR (CDCl₃) : 1.66(1H, t, J=5.9Hz), 2.03(6H, s), 4.74(2H, d, J=5.9Hz), 7.07-7.19(5H, m), 7.35(1H, d, J=7.5Hz), 7.43(1H, t, J=7.5Hz)。

【0098】

参考例 7 (6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチル

50

【化33】



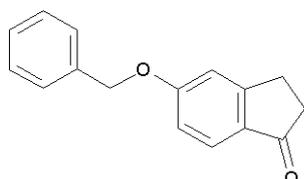
実施例1の過程で得られた(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび(2E)-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)酢酸エチルの混合物(3.34 g, 14.4 mmol)をエタノール(70 mL)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(50%含水品、0.2 g)を加えて、水素雰囲気下(風船圧)、室温で18時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(1.95 g、収率58%)を淡黄色油状物として得た。

10

MS m/z 235 (MH⁺)。

参考例8 5-ベンジルオキシ-1-インダノン

【化34】



20

[工程1] 5-メトキシ-1-インダノン(10.3 g, 63.5 mmol)のトルエン(150 mL)懸濁液を氷冷し、塩化アルミニウム(16.9 g, 127 mmol)を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で4時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後氷水に注ぎ、有機物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して5-ヒドロキシ-1-インダノンを黄色結晶として得た。

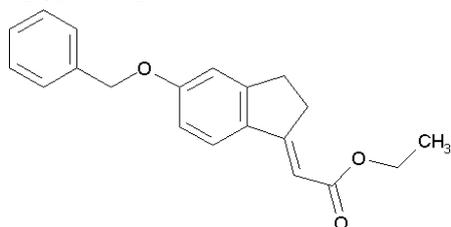
[工程2] 本品をアセトン(120 mL)に懸濁させ、ベンジルプロミド(10.9 g, 64.0 mmol)および炭酸カリウム(12.3 g, 88.9 mmol)を加えて、窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物(14.2 g, 94%)を淡黄色結晶として得た(酢酸エチルから再結晶)。

30

MS m/z 239 (MH⁺)。

参考例9 (2E)-[5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イリデン]酢酸エチル

【化35】



40

氷冷したホスホノ酢酸トリエチル(4.75 g, 21.2 mmol)のトルエン(15 mL)溶液に水素化ナトリウム(60%油性、0.848 g, 21.2 mmol)を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で50℃まで昇温して1時間攪拌した。反応液を氷冷し、5-ベンジルオキシ-1-インダノン(3.36 g, 14.1 mmol)のトルエン(15 mL)溶液を滴下して4時間加熱還流した。室温まで冷却した後、1M塩酸を加えて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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~30%酢酸

50

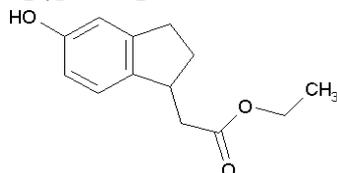
エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物(2.11 g、収率 49%)を淡黄色プリズム晶として得た。

MS m/z 309 (MH⁺)。

【0099】

参考例 10 (5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチル

【化36】



10

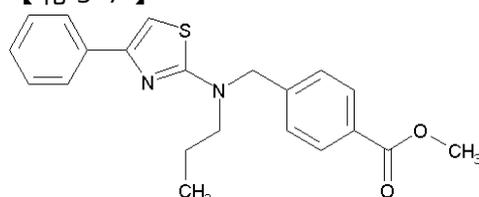
(2E)-[5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イリデン]酢酸エチル(2.10 g、6.81 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に 10% パラジウム-炭素(50% 含水量、0.5 g)を加え、水素雰囲気下(風船圧)、室温で 24 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(1.45 g、収率97%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.28(3 H, t, J=7.1Hz), 1.69-1.81(1H, m), 2.32-2.44(2H, m), 2.71(1H, dd, J=15.3, 5.8Hz), 2.77-2.94(2H, m), 3.46-3.56(1H, m), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 4.71(1H, s), 6.62(1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 6.70(1H, d, J=2.2Hz), 7.02(1H, d, J=8.1Hz)。

20

参考例 11 4-[[4-(フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチル

【化37】



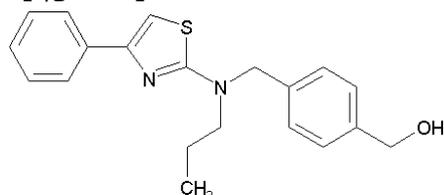
30

参考例 38 と同様にして、4-(フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミノおよび4-(プロモメチル)安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 75%。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=7.7Hz), 1.64-1.74(2H, m), 3.40(2H, t, J=7.7Hz), 3.91(3H, s), 4.85(2H, s), 6.72(1H, s), 7.23-7.42(5H, m), 7.82-7.85(2H, m), 7.99-8.01(2H, m)。

参考例 12 (4-[[4-(フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル)メタノール

【化38】



40

参考例 41 と同様にして、4-[[4-(フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%。

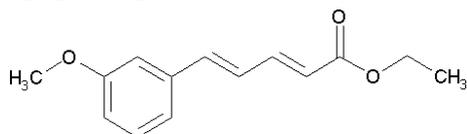
¹H NMR (CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.62(1H, t, J=5.8Hz), 1.64-1.74(2H, m), 3.40(2H, t, J=7.7Hz), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 4.79(2H, s), 6.70(1H, s), 7.24-7.39(7H, m), 7.84-7.87(2H, m)。

【0100】

50

参考例 1 3 (2E,4E)-5-(3-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエン酸エチル

【化 3 9】

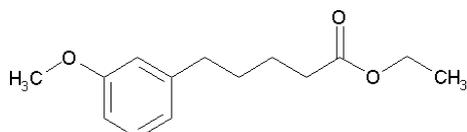


氷冷した4-ホスホクロトン酸トリエチル (24.0 g、95.9 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、3.84g、96.0 mmol) を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で 30 分間攪拌した。反応液に 3-メトキシベンズアルデヒド (12.3 g、90.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下して室温で 2 時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を加えてさらに 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1M 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (7.70 g、収率 37%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 233 (MH⁺)。

参考例 1 4 5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル

【化 4 0】

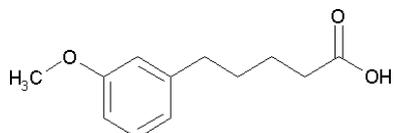


参考例 1 0 と同様にして、(2E,4E)-5-(3-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 77%。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.72(4H, m), 2.32(2H, t, J=7.0Hz), 2.61(2H, t, J=7.0Hz), 3.80(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 6.72-6.78(3H, m), 7.16-7.22(1H, m)。

参考例 1 5 5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸

【化 4 1】



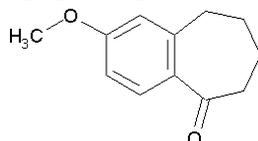
5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル (6.01 g、25.4 mmol) のエタノール (50 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (5.28 g、収率 99%) を赤茶色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.66-1.70(4H, m), 2.36-2.41(2H, m), 2.59-2.64(2H, m), 3.80(3H, s), 6.72-6.78(3H, m), 7.17-7.22(1H, m)。

【0 1 0 1】

参考例 1 6 2-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オン

【化 4 2】



10

20

30

40

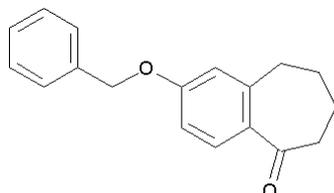
50

酸化リン(V) (10 g) とメタンスルホン酸 (70 mL) の混合物を 100 で 1 時間攪拌し、得られた溶液と5-(3-メトキシフェニル)ペンタン酸 (5.28 g、25.4 mmol) を混合して 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン～30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.02 g、83%) を赤茶色油状物として得た。

MS m/z 191 (MH⁺)。

参考例 17 2-(ベンジルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オン

【化 4 3】



10

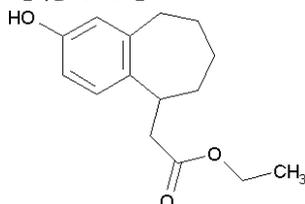
参考例 8 と同様にして、2-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オンから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 91% (酢酸エチル - ヘキサンから再結晶)。

MS m/z 267 (MH⁺)。

20

参考例 18 (2-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル)酢酸エチル

【化 4 4】



30

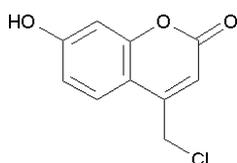
参考例 9 および参考例 10 と同様にして、2-(ベンジルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オンから表題化合物を無色油状物として得た。収率89%。

MS m/z 249 (MH⁺)。

【0102】

参考例 19 4-(クロロメチル)-7-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-オン

【化 4 5】



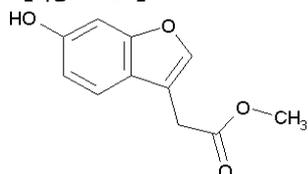
40

氷冷下、4-クロロアセト酢酸エチル (14.0 g、85.0mmol) を濃硫酸 (30 mL) に溶解し、レゾルシノール (8.81 g、80.0 mmol) を少しずつ加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた固体を濾取し、水で洗浄後、風乾して表題化合物(14.1 g、84%) を得た。

MS m/z 211 (MH⁺)。

参考例 20 (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【化 4 6】



[工程 1] 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) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) の混合液を 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(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (8.27 g、83%) を茶色結晶として得た。

10

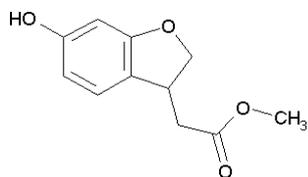
[工程 2] 本品 (9.85 g、51.3 mmol) をメタノール(45 mL) に懸濁させ、濃硫酸 (5 mL) を加えて 4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (7.38 g、収率 70%) を淡黄色プリズム晶として得た。

MS m/z 207 (MH⁺)。

参考例 21 (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

20

【化 4 7】



(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 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) 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。

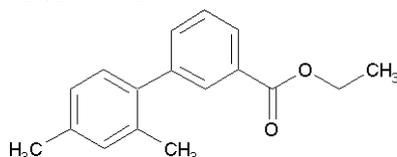
30

MS m/z 209 (MH⁺)。

【0103】

参考例 22 2',4'-ジメチルピフェニル-3-カルボン酸エチル

【化 4 8】



40

(2,4-ジメチルフェニル)プロン酸 (3.0 g、20.0mmol)、3-プロモ安息香酸エチル (4.3 g、18.8 mmol)、炭酸セシウム (9.8 g、30.0 mmol) をエタノール (20 mL) およびトルエン(80 mL) の混合溶液に加え、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)(0.30 g、0.26 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70 で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10) に付し、表題化合物 (5.0 g、収率 100%) を無色油状物として得た。

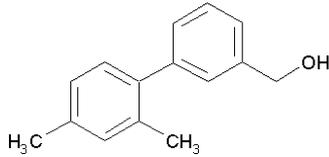
¹H NMR (CDCl₃) : 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 2.23(3H, s), 2.37(3H, s), 4.38(2H, q,

50

$J=7.0\text{Hz}$), 7.02-7.54(5H, m), 8.00-8.05(2H, m)。

参考例 2 3 (2',4'-ジメチルピフェニル-3-イル)メタノール

【化 4 9】



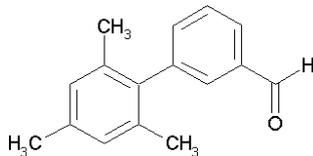
2', 4'-ジメチルピフェニル-3-カルボン酸エチル(5.0 g, 19.7 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.91 g, 24.0mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム 十水和物 (8.0 g, 24.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を無色油状物として得た。収率96%。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.24(3H, s), 2.36(3H, s), 4.73(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.00-7.45(7H, m)。

参考例 2 4 2',4',6'-トリメチルピフェニル-3-カルバルデヒド

【化 5 0】



20

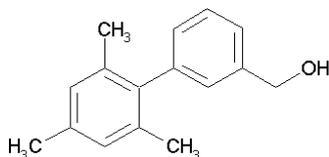
参考例 2 2 と同様にして、3-プロモベンズアルデヒドおよび(2,4,6-トリメチルフェニル)ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 76%。

MS m/z 225 (MH^+)。

【 0 1 0 4 】

参考例 2 5 (2',4',6'-トリメチルピフェニル-3-イル)メタノール

【化 5 1】



30

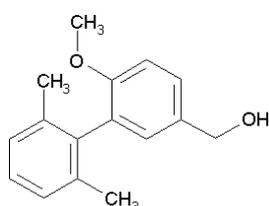
2',4',6'-トリメチルピフェニル-3-カルバルデヒド(2.36 g, 10.5 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.40 g, 10.6 mmol) を加えた。氷冷下で3 時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5 ~ 1:2) に付し、表題化合物 (1.66 g、収率 70%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00(6H, s), 2.33(3H, s), 4.73(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.94(2H, s), 7.00-7.42(4H, m)。

40

参考例 2 6 (2',6'-ジメチル-6-メトキシピフェニル-3-イル)メタノール

【化 5 2】



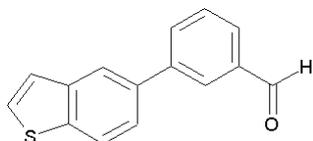
50

参考例 2 2 及び参考例 2 5 と同様にして、1-ブロモ-2,6-ジメチルベンゼンおよび(2-メトキシ-5-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 76 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.01(6H, s), 3.74(3H, s), 4.65(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.06-7.24(3H, m), 7.35(1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$)。

参考例 2 7 3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンズアルデヒド

【化 5 3】



10

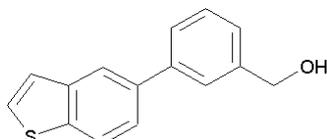
参考例 2 2 と同様にして、5-ブロモ-1-ベンゾチオフェンおよび(3-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 70%。

MS m/z 239 (MH^+)。

【0 1 0 5】

参考例 2 8 [3-(1-ベンゾチエン-5-イル)フェニル]メタノール

【化 5 4】



20

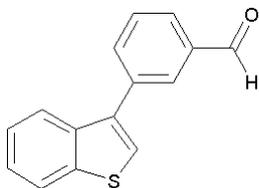
3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンズアルデヒド (3.9g, 16.4 mmol) をエタノール (80 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.62 g, 16.4 mmol) を加えた。氷冷下で 3 時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (3.9 g、収率 99%) を無色プリズム晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.73(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.79(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.35-7.63(6H, m), 7.68(1H, s), 7.94(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

30

参考例 2 9 3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンズアルデヒド

【化 5 5】



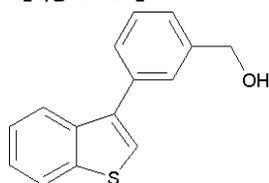
(3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (1.7 g, 11.3mmol)、3-ブロモ-1-ベンゾチオフェン (2.0 g, 9.39 mmol)、炭酸セシウム (4.6 g, 14.1 mmol) をエタノール (10mL) およびトルエン (50 mL) の混合溶液に加え、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.20 g, 0.17 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70 で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5) に付し、表題化合物 (2.1 g、収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

40

MS m/z 239(MH^+)。

参考例 3 0 [3-(1-ベンゾチエン-3-イル)フェニル]メタノール

【化56】



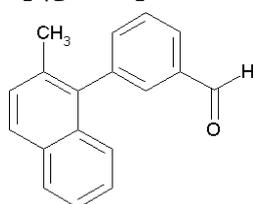
3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンズアルデヒド (2.1g, 8.81 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.37 g, 9.75 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (3.0 g, 5.74 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:3)に付し、表題化合物 (2.0 g、収率95%) を無色油状物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.72(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.80(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.35-7.64(7H, m), 7.88-7.98(2H, m)。

10

【0106】

参考例31 3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド

【化57】



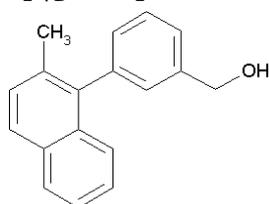
20

参考例5と同様にして、1-ブromo-2-メチルナフタレンおよび(3-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 65%。

MSm/z 247 (MH^+)。

参考例32 [3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノール

【化58】



30

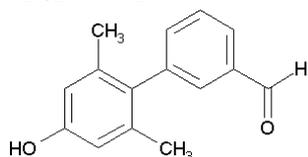
3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド(2.39 g、9.70 mmol) を1,2-ジメトキシエタン (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混液に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.189 g、5.00 mmol) を加えた後、同温で3時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物 (1.96 g、収率 81%) を無色粘稠性油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.66(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.03(6H, s), 4.74(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.07-7.19(5H, m), 7.35(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.43(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

参考例33 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-3-ピフェニルカルバルデヒド

【化59】



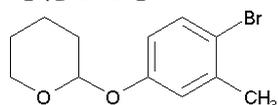
参考例5と同様にして、4-ブromo-3,5-ジメチルフェノールおよび(3-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率83%。

MSm/z 227 (MH⁺)。

【0107】

参考例34 2-(4-ブromo-3-メチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン

【化60】

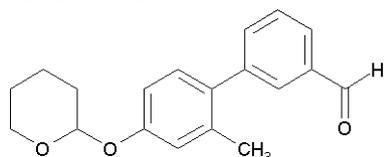


4-ブromo-3-メチルフェノール (4.72 g、25.2mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.18 g、37.8 mmol) および p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.628 g、2.50mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を、室温で24時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (7.11 g、未反応の3,4-ジヒドロ-2H-ピランを含む) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.58-2.06(6H, m), 2.35(3H, s), 3.56-3.63(1H, m), 3.83-3.91(1H, m), 5.37(1H, t, J=3.1Hz), 6.77(1H, dd, J=8.8, 3.0Hz), 6.95(1H, d, J=3.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.8Hz)。

参考例35 2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド

【化61】

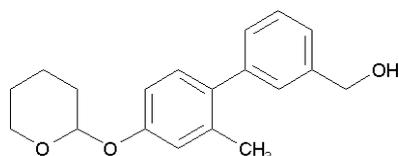


参考例5と同様にして、2-(4-ブromo-3-メチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランおよび(3-ホルミルフェニル)ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率82% (2工程)。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.53-1.77(3H, m), 1.86-1.91(2H, m), 1.98-2.09(1H, m), 2.25(3H, s), 3.61-3.68(1H, m), 3.91-3.99(1H, m), 5.48(1H, t, J=3.2Hz), 6.95-7.00(2H, m), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.82-7.86(2H, m), 10.06(1H, s)。

参考例36 [2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-イル]メタノール

【化62】



参考例6と同様にして、2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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89%。

¹H NMR (CDCl₃) 1.59-1.76(4H, m), 1.85-1.90(2H, m), 1.97-2.11(1H, m), 2.25(3H, s), 3.60-3.67(1H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.73(2H, d, J=5.8Hz), 5.46(1H, t, J=3.1H

10

20

30

40

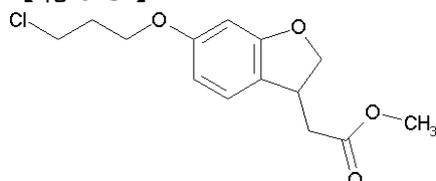
50

z), 6.92-6.97(2H, m), 7.14(1H, d, J=8.1Hz), 7.22-7.41(4H, m)。

【0108】

参考例 37 [6-(3-クロロプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【化63】



10

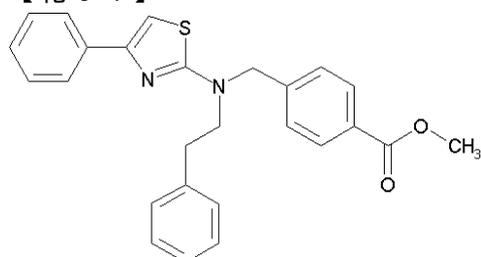
(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (2.71 g、13.0 mmol) および 1-ブromo-3-クロロプロパン (2.46 g、15.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.98 g、14.3 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.95 g、収率 80%) を無色油状物として得た。

MS m/z 285 (MH⁺)。

参考例 38 4-{{(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ}メチル}安息香酸メチル

20

【化64】



30

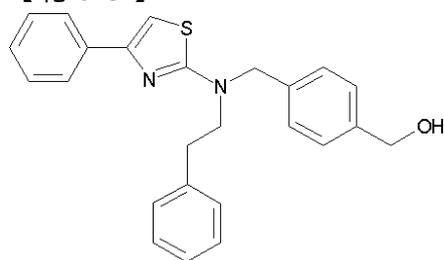
4-フェニル-N-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール-2-アミン (4.63 g、16.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、990mg、24.8 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、4-(プロモメチル)安息香酸メチル (4.54 g、19.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (3.39g、収率 48%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 3.00(2H, t, J=7.8Hz), 3.69(2H, t, J=7.8Hz), 3.90(3H, s), 4.71(2H, s), 6.76(1H, s), 7.18-7.41(10H, m), 7.86-7.88(2H, m), 7.98-8.00(2H, m)。

参考例 39 (4-{{(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ}メチル}フェニル)メタノール

40

【化65】



参考例 41 と同様にして、4-{{(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イ

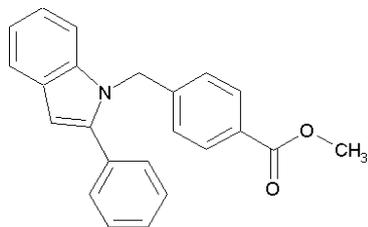
50

ル)アミノ]メチル}安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率81%。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.99(2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.65-4.69(4H, m), 6.74(1H, s), 7.19-7.41(12H, m), 7.87-7.90(2H, m)。

【0109】

参考例40 4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル

【化66】



10

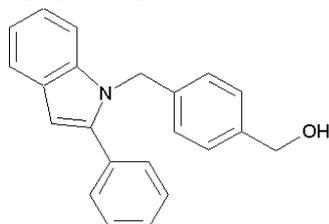
2-フェニルインドール (4.2 g、21.7 mmol) および水素化ナトリウム(60%、油性、0.96 g、24 mmol) のテトラヒドロフラン (90 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を氷冷下20分間攪拌した。反応液に4-(プロモメチル)安息香酸メチル (5.0 g、21.8 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5~1:2) に付し、表題化合物 (2.8 g、収率 38%) を淡黄色油状物として得た。

20

MS m/z 242 (MH^+)。

参考例41 {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【化67】



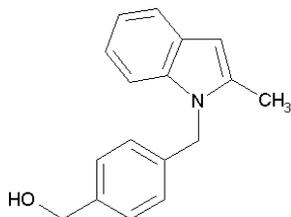
30

4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル(2.8 g、8.20 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(13.5 mL、20.3 mmol) を滴下した。この溶液を氷冷下で 4 時間攪拌した後、反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4~1:2) に付し、表題化合物 (2.25 g、収率 88%) を無色油状物として得た。

MS m/z 314 (MH^+)。

参考例42 {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【化68】



40

参考例40および参考例41と同様にして、2-メチルインドールおよび4-(プロモメチル)安息香酸メチルから表題化合物を淡黄色結晶 (収率 14%) として得た。

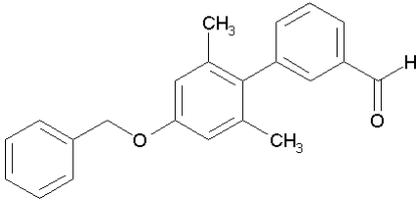
MS m/z 252 (MH^+)。

50

【 0 1 1 0 】

参考例 4 3 4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチル-3-ピフェニルカルバルデヒド

【化 6 9】



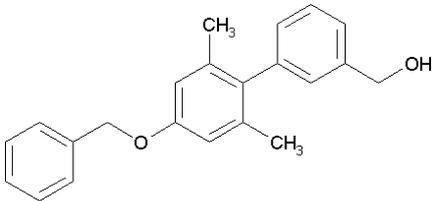
10

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-3-ピフェニルカルバルデヒド(2.26 g、10.0 mmol) およびベンジルブロミド(3.42 g、20.0 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(2.76 g、20.0 mmol)を加え、70 で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン~10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(2.90 g、収率92%)を無色油状物として得た。

MS m/z 317 (MH⁺)。

参考例 4 4 [4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル]メタノール

【化 7 0】



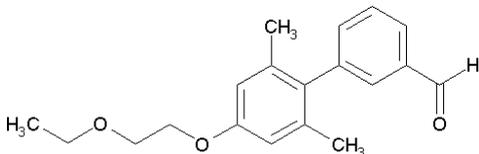
20

参考例 6 と同様にして、4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチル-3-ピフェニル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95%。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.65(1H, t, J=5.9Hz), 2.01(6H, s), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 6.75(2H, s), 7.07(1H, d, J=7.3Hz), 7.13(1H, s), 7.30-7.48(7H, m)。

参考例 4 5 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル-3-ピフェニルカルバルデヒド

【化 7 1】



4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-3-ピフェニルカルバルデヒド(8.52 g、37.7 mmol) および 2-クロロエチル エチル エーテル(6.15 g、56.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)溶液に炭酸カリウム(6.25 g、45.2 mmol)およびヨウ化カリウム(1.25 g、7.54 mmol)を加え、80 で18時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(10.0 g、収率89%)を無色油状物として得た。

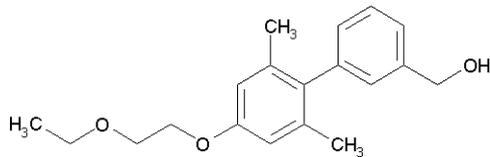
40

MS m/z 299 (MH⁺)。

【 0 1 1 1 】

参考例 4 6 [4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル]メタノール

【化72】

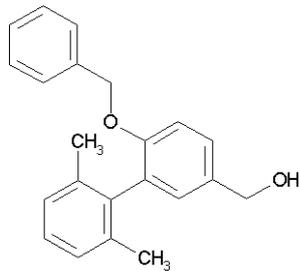


4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル-3-ビフェニルカルバルデヒド (2.39 g、9.70 mmol) を1,2-ジメトキシエタン(20 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混液に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(0.227 g、6.00 mmol) を加えた後、同温で3時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%~50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(3.55 g、収率 98%) を無色結晶として得た。

MSm/z 301 (MH⁺)。

参考例47 (6-ベンジルオキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール

【化73】

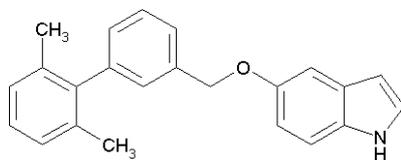


参考例22および参考例23と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-プロモ安息香酸メチルおよび(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率37%。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.56(1H, t, J=5.6Hz), 2.04(6H, s), 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.03(2H, s), 6.96-7.44(11H, m)。

参考例48 5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール

【化74】



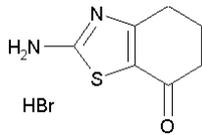
(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール (1.0g、4.71 mmol)、5-ヒドロキシインドール (0.63 g、4.73 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.5 mL、6.02 mmol) のテトラヒドロフラン(30 mL) 溶液を攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.6 g、6.34 mmol) を少量ずつ加え、室温で18時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(30 mL)を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5)で精製して、表題化合物(0.95 g、収率 62%) を淡茶色油状物として得た。

MS m/z 328 (MH⁺)。

【0112】

参考例49 2-アミノ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン臭化水素酸塩

【化 7 5】

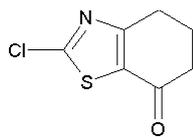


2-クロロ-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン(4.4 g、30 mmol)、チオ尿素 (2.6 g、35 mmol)、およびエタノール (15 mL) の混合物を 1 時間加熱環流した。反応混合物をジイソプロピルエーテル(50 mL) で希釈し、析出した固体を濾取、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、風乾して、表題化合物 (3.90 g、収率 52%) を無色結晶として得た。 10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.0-2.2(2H, m), 2.44(2H, t, J=6.2Hz), 2.77(2H, t, J=6.2Hz), 9.38(3H, br s)。

参考例 5 0 2-クロロ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

【化 7 6】

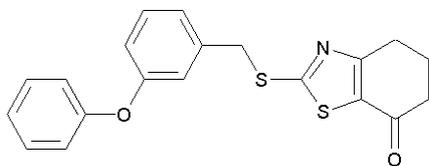


2-アミノ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン臭化水素酸塩 (3.75 g、15 mmol)、無水塩化第二銅 (2.01 g、15 mmol)、トリエチルアミン (1.5 g、15 mmol)、およびアセトニトリル(50 mL) の混合物に氷冷下、亜硝酸 t-ブチル (1.70 g、16.5 mmol) を滴下し、氷冷下 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane=1:19 ~ 1:1) で精製して、表題化合物 (2.3 g、収率82%) を淡黄色油状物として得た。 20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 2.15-2.30(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.1Hz), 3.02(2H, t, J=6.1Hz)。

参考例 5 1 2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン 30

【化 7 7】



3-フェノキシベンジルクロリド (2.84 g、13.0mmol)、チオ尿素 (1.22 g、16 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を 1 時間加熱環流した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(20 mL) を加え、さらに 1 時間加熱環流した。反応混合物を冷却して、2-クロロ-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン(1.55 g、7.99 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、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、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane=1:19 ~ 1:1) で精製して、表題化合物 (2.67 g、収率91%) を淡黄色油状物として得た。 40

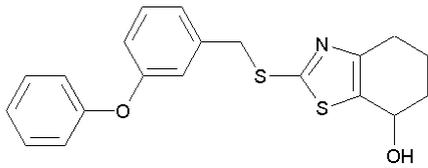
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 2.12-2.23(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.96(2H, t, J=6.2Hz), 4.44(2H, s), 6.90-6.96(1H, m), 6.97-7.04(2H, m), 7.04-7.17(3H, m), 7.27-7.39(3H, m)。

【0 1 1 3】

参考例 5 2 2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾ 50

ール-7-オール

【化78】

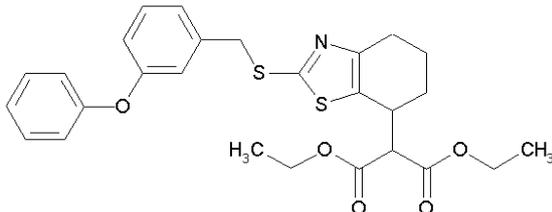


2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン(2.50 g、6.80 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (280 mg) を少量づつ加え、同温で1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (1.5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮して、表題化合物 (2.20 g、収率87%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.77-2.11(5H, m), 2.59-2.85(2H, m), 4.35(2H, s), 4.85-4.92(1H, m), 6.87-6.93(1H, m), 6.96-7.04(3H, m), 7.07-7.15(2H, m), 7.23-7.37(3H, m)。

参考例 53 {2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル}マロン酸ジエチル

【化79】



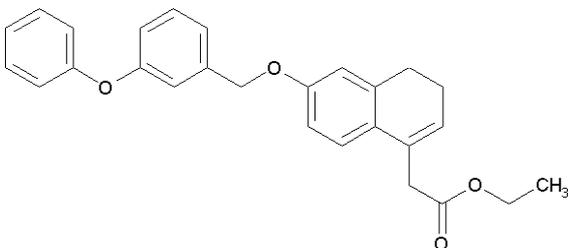
2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-オール(2.00 g、5.41 mmol)、塩化チオニル (0.723 mL)およびトルエン (10 mL) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、マロン酸ジエチル (1.60 g、10 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、400 mg)およびテトラヒドロフラン(20 mL) の混合物に室温で加え、同温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(AcOEt:hexane=1:19~2:1)で精製して、表題化合物 (2.73 g、定量的)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.19-1.33(6H, m), 1.69-1.95(4H, m), 2.73(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.52(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.63-3.75(1H, m), 4.06-4.27(4H, m), 4.31(2H, s), 6.85-7.15(6H, m), 7.21-7.37(3H, m)。

【0114】

実施例 1 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル

【化80】



【工程1】氷冷したホスホノ酢酸トリエチル (20.2 g、90.0 mmol) のトルエン (100 mL)

10

20

30

40

50

溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、3.60 g、90.0mmol) を少しずつ加えた後、窒素雰囲気下で 50 °C まで昇温して 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、6-メトキシ-1-テトラロン (10.6 g、60.0 mmol) のトルエン(100 mL) 溶液を滴下して 10 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、水を加えて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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2E)-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)酢酸エチルの混合物(11.0 g) を淡黄色油状物として得た。

[工程2] 本品をジクロロメタン (300 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 -78 °C で 1 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン (135 mL、135 mmol) 溶液を滴下後、同温で4 時間、室温まで昇温してさらに 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、室温で 12 時間攪拌した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2E)-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)酢酸エチルの混合物(5.5 g) を淡茶色油状物として得た。

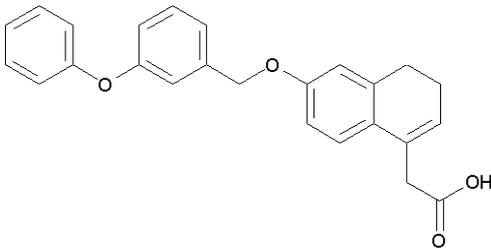
[工程3] 本品をトルエン (25 mL) に溶解し、3-フェノキシベンジルアルコール (2.40 g、12.0 mmol) およびトリブチルホスフィン (2.99 mL、12.0 mmol) を加えて氷冷後、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(3.03 g、12.0 mmol) およびテトラヒドロフラン (150 mL) を加え、窒素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にトルエン/ヘキサン(2:1) 混合溶液を加えることにより生じる不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、無色油状の表題化合物 (2.33 g、収率 70%) を主生成物として得た。

MS m/z 415 (MH⁺)。

【0115】

実施例2 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}酢酸

【化81】

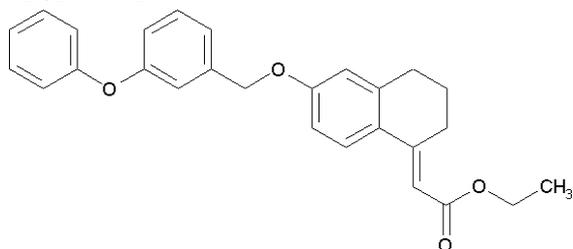


{6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル (0.622 g、1.50 mmol) のエタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 1 時間さらに 70 °C で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.198 g、収率 34%) を無色針状晶として得た。

MS m/z 387 (MH⁺)。

実施例3 (2E)-[6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン]酢酸エチル

【化 8 2】

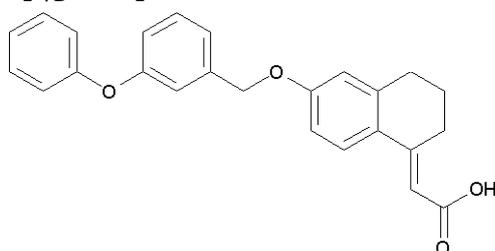


無色油状の表題化合物 (0.42 g、13%) を実施例 1 の副生成物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.31(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.79-1.88(2H, m), 2.76(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.15-3.20(2H, m), 4.19(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.23(1H, s), 6.71(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$), 7.01(2H, dd, $J=8.6, 1.0\text{Hz}$), 7.08-7.17(3H, m), 7.31-7.37(3H, m), 7.61(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

実施例 4 (2E)-[6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン]酢酸

【化 8 3】



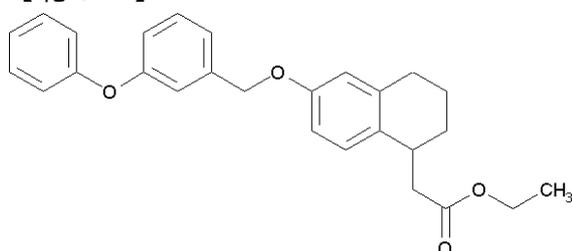
実施例 2 と同様にして、(2E)-[6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン]酢酸エチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 41% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 387 (MH^+)。

【0116】

実施例 5 (6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸エチル

【化 8 4】

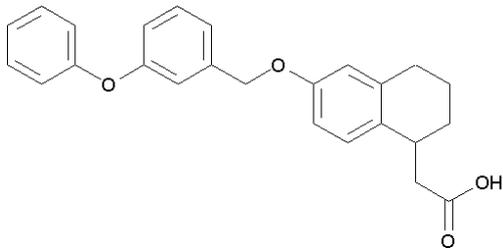


(6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-ジヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸エチル(1.04 g、2.51 mmol) および 2,2'-ビピリジル (0.197 g、1.26 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に10% パラジウム - 炭素 (50%、含水品、0.2 g) を加え、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 24 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン ~ 30% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.481g、収率 46%) を無色油状物として得た。

MS m/z 417 (MH^+)。

実施例 6 (6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸

【化 8 5】

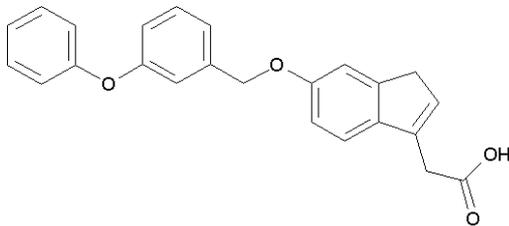


(6-((3-フェノキシベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸エチル (0.481 g、1.15 mmol) のエタノール(4 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応液に水を加え、10%クエン酸水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.360 g、収率 81%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.68-2.00(4H, m), 2.56(1H, dd, $J=15.5, 9.9\text{Hz}$), 2.65-2.81(3H, m), 3.27-3.35(1H, m), 4.99(2H, s), 6.67(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.76(1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.92-6.96(1H, m), 6.99-7.03(2H, m), 7.08-7.17(4H, m), 7.31-7.37(3H, m)。

実施例 7 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1H-インデン-3-イル}酢酸

【化 8 6】



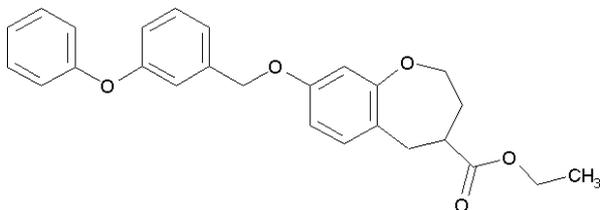
実施例 1 および実施例 2 と同様にして、5-メトキシ-1-インダノンおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を淡茶色粘稠性油状物として得た。収率 4%。

MS m/z 373 (MH^+)。

【0 1 1 7】

実施例 8 8-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル

【化 8 7】

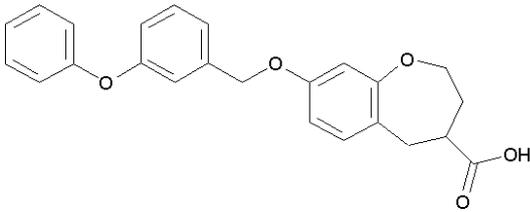


8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(0.189 g、0.800 mmol)、3-フェノキシベンジルアルコール (0.240 g、1.20 mmol) およびトリプチルホスフィン (0.299 mL、1.20 mmol) のトルエン (8 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.279 g、1.20 mmol) を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応液にヘキサン (4 mL) を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.20 g、収率 60%) を無色油状物として得た。

MS m/z 419 (MH^+)。

実施例 9 8-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸

【化 8 8】



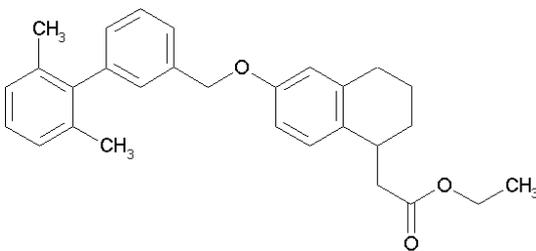
10

実施例 6 と同様にして、8-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 87%。

MS m/z 391 (MH⁺)。

実施例 10 {6-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル

【化 8 9】



20

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (2',6'-ジメチルピフェニル-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 23%。

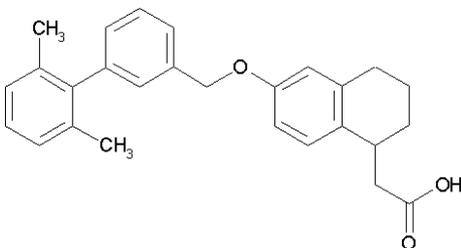
MS m/z 429 (MH⁺)。

【0 1 1 8】

30

実施例 11 {6-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸

【化 9 0】



40

{6-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル (0.15 g, 0.35 mmol) のエタノール (1 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、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。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.08 g、収率 57%) を無色プリズム晶として得た。

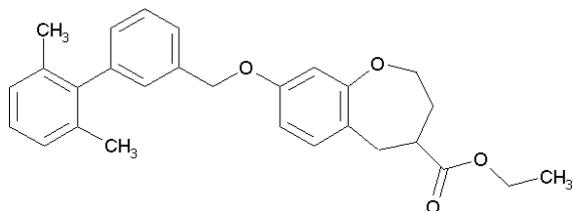
¹HNMR (CDCl₃) : 1.67-1.98(4H, m), 2.01(6H, s), 2.55(1H, dd, J=15.5, 9.9Hz), 2.70-2.77(3H, m), 3.26-3.34(1H, m), 5.08(2H, s), 6.68(1H, d, J=2.6Hz), 6.78(1H, d

50

d, J=8.5, 2.6Hz), 7.07-7.19(6H, m), 7.37-7.46(2H, m)。

実施例 1 2 8-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル

【化 9 1】



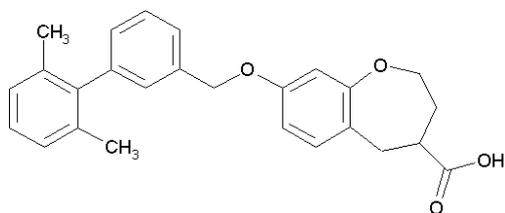
10

実施例 8 と同様にして、8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルおよび(2',6'-ジメチルピフェニル-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 33%。

MS m/z 431 (MH⁺)。

実施例 1 3 8-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸

【化 9 2】



20

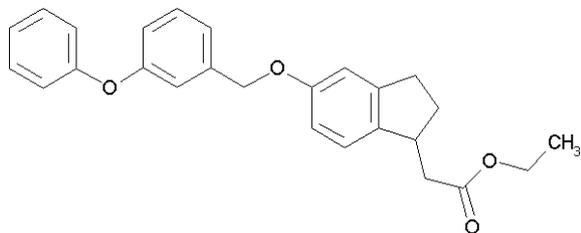
実施例 6 と同様にして、8-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 87%。

MS m/z 403 (MH⁺)。

【0 1 1 9】

実施例 1 4 {5-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル

【化 9 3】



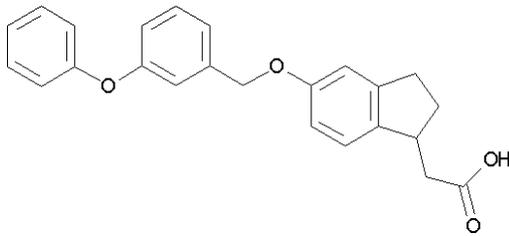
40

実施例 8 と同様にして、(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

MS m/z 403 (MH⁺)。

実施例 1 5 {5-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸

【化 9 4】



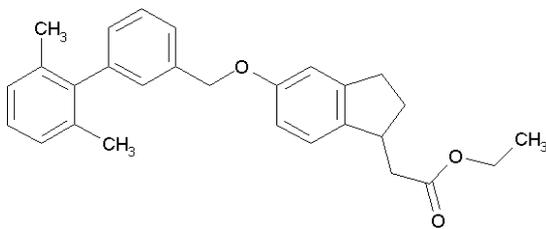
実施例 11 と同様にして、{5-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 79% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.72-1.84(1H, m), 2.37-2.52(2H, m), 2.76-2.97(3H, m), 3.49-3.59(1H, m), 5.01(2H, s), 6.77(1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$), 6.83(1H, s), 6.94(1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$), 6.99-7.04(2H, m), 7.08-7.17(4H, m), 7.31-7.37(3H, m)。

実施例 16 {5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル

【化 9 5】



20

実施例 8 と同様にして、(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルおよび (2',6'-ジメチルピフェニル-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 24%。

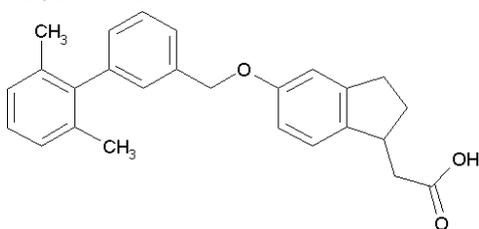
MS m/z 415 (MH^+)。

【0120】

実施例 17 {5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸

30

【化 9 6】



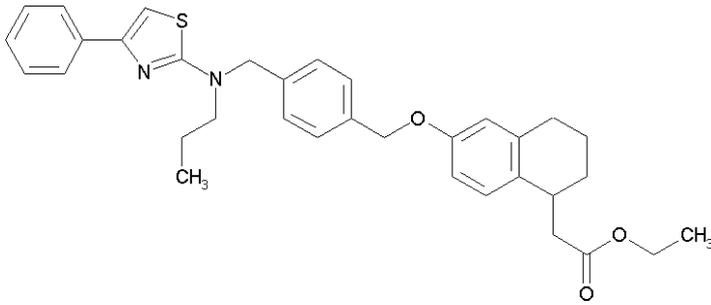
実施例 11 と同様にして、{5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 53% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.71-1.83(1H, m), 2.01(6H, s), 2.36-2.51(2H, m), 2.76-2.96(3H, m), 3.49-3.58(1H, m), 5.09(2H, s), 6.79(1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$), 6.85(1H, s), 7.08-7.17(5H, m), 7.20(1H, s), 7.38-7.47(2H, m)。

実施例 18 {6-[(4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル)ベンジル]オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチル

【化 9 7】



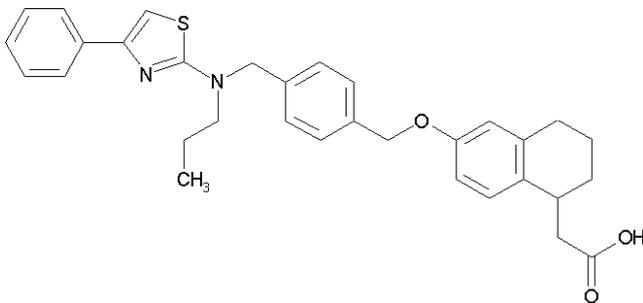
10

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸エチルおよび (4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル)メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 64%。

MS m/z 555 (MH⁺)。

実施例 19 {6-[[(4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸

【化 9 8】



20

実施例 6 と同様にして、{6-[[(4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸エチルから表題化合物を淡黄色粘稠性油状物として得た。収率 99%。

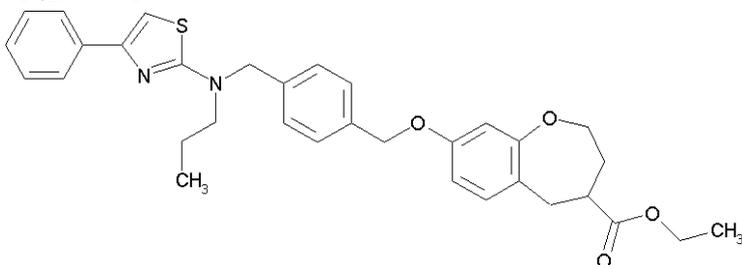
MS m/z 527 (MH⁺)。

30

【0 1 2 1】

実施例 20 8-[[(4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル

【化 9 9】



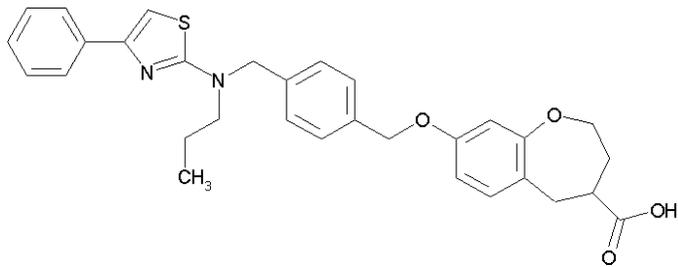
40

実施例 8 と同様にして、8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルおよび (4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル)メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 76%。

MS m/z 557 (MH⁺)。

実施例 21 8-[[(4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸

【化100】

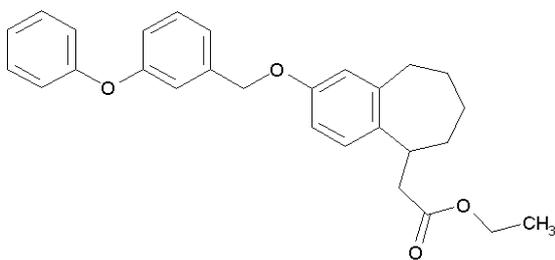


実施例6と同様にして、8-[(4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率72% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 529 (MH⁺)。

実施例22 {2-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチル

【化101】



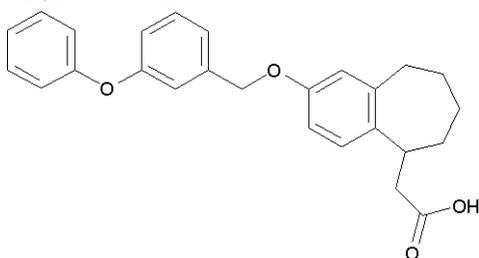
実施例8と同様にして、(2-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル)酢酸エチルおよび3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率73%。

MS m/z 431 (MH⁺)。

【0122】

実施例23 {2-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸

【化102】



実施例11と同様にして、{2-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率67% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.46-1.91(6H, m), 2.68-2.89(4H, m), 3.37-3.44(1H, m), 4.99(2H, s), 6.69(1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 6.74(1H, d, J=2.7Hz), 6.94(1H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 6.99-7.03(3H, m), 7.08-7.17(3H, m), 7.31-7.36(3H, m)。

実施例24 {2-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチル

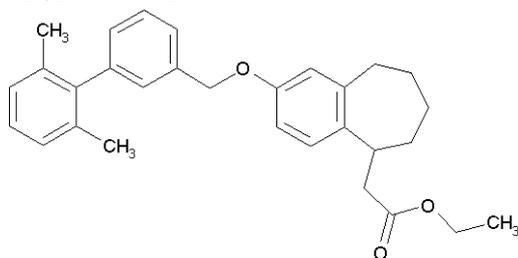
10

20

30

40

【化 1 0 3】

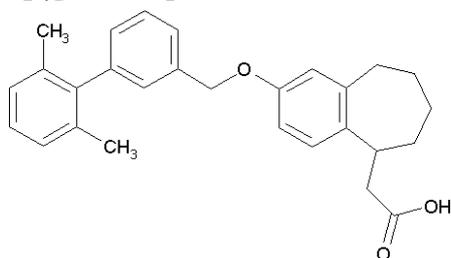


実施例 8 と同様にして、(2-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル)酢酸エチルおよび (2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 443 (MH⁺)。

実施例 2 5 {2-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸

【化 1 0 4】



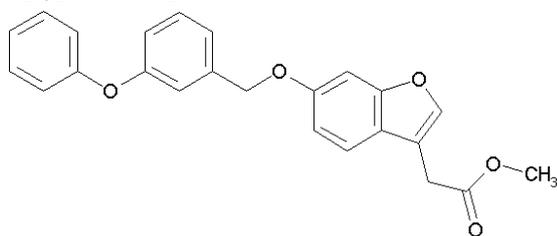
実施例 1 1 と同様にして、{2-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-イル}酢酸エチルから表題化合物を無色結晶性粉末として得た。収率 60% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.44-1.92(6H, m), 2.01(6H, s), 2.68-2.89(4H, m), 3.36-3.44(1H, m), 5.08(2H, s), 6.70-6.75(2H, m), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.19(5H, m), 7.37-7.46(2H, m)。

【 0 1 2 3】

実施例 2 6 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【化 1 0 5】



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 91%。

MS m/z 389 (MH⁺)。

実施例 2 7 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

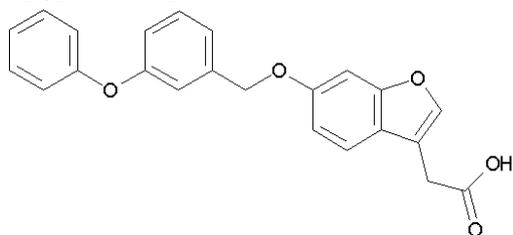
10

20

30

40

【化106】



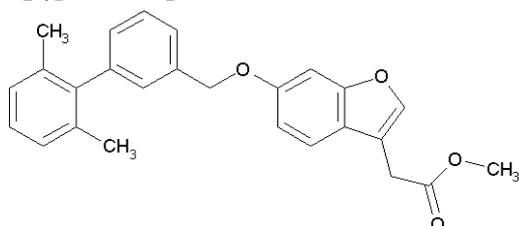
実施例11と同様にして、{6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 77% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

10

MS m/z 375 (MH⁺)。

実施例28 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【化107】



20

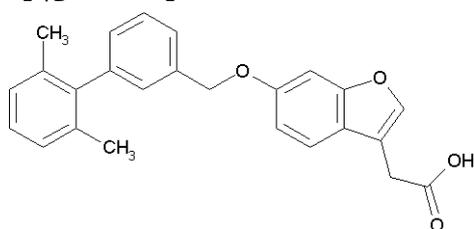
実施例8と同様にして、(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 96%。

MS m/z 401 (MH⁺)。

【0124】

実施例29 {6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化108】



30

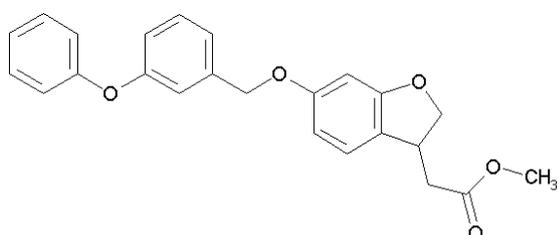
実施例11と同様にして、{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 80% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 387 (MH⁺)。

40

実施例30 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【化109】



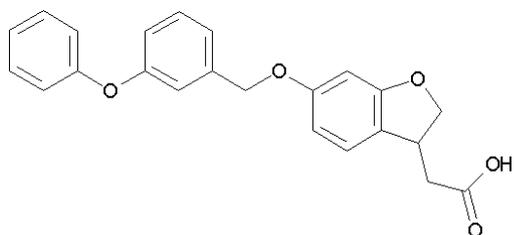
50

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 77%。

MS m/z 391 (MH⁺)。

実施例 3 1 {6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 1 0】



10

実施例 1 1 と同様にして、{6-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]-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針状晶として得た。収率 78% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

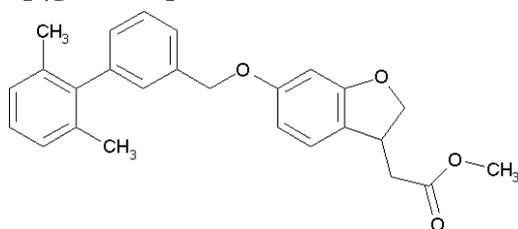
MS m/z 377 (MH⁺)。

【0 1 2 5】

実施例 3 2 {6-[(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

【化 1 1 1】



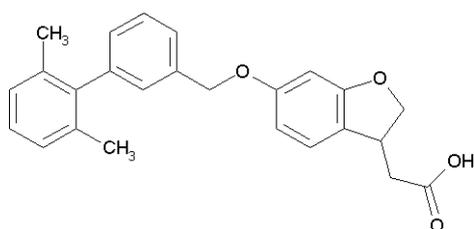
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

30

MS m/z 403 (MH⁺)。

実施例 3 3 {6-[(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

【化 1 1 2】



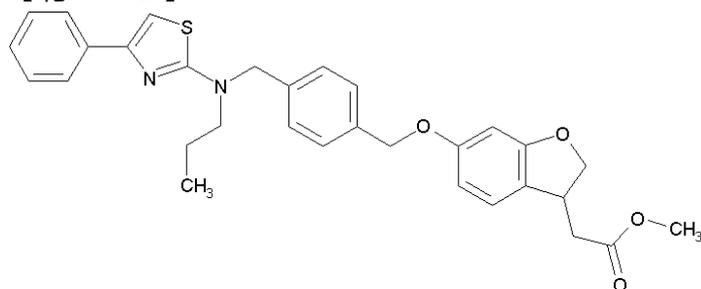
40

実施例 1 1 と同様にして、{6-[(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}酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 73% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 389 (MH⁺)。

実施例 3 4 {6-[(4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル)ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【化 1 1 3】



10

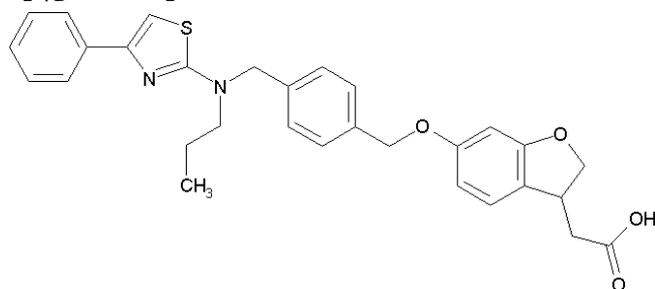
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]フェニル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 73%。

MS m/z 529 (MH⁺)。

【 0 1 2 6】

実施例 3 5 {6-[[(4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 1 4】



20

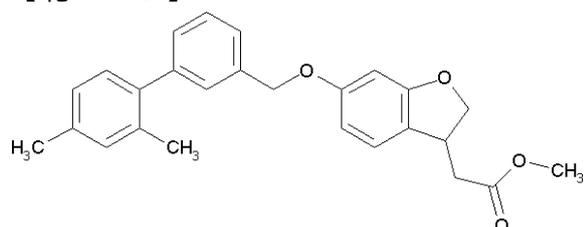
実施例 6 と同様にして、{6-[[(4-[[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル]ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を淡緑色結晶性粉末として得た。収率 65% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)

30

MS m/z 515 (MH⁺)。

実施例 3 6 {6-[[(2',4'-ジメチルビフェニル-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

【化 1 1 5】



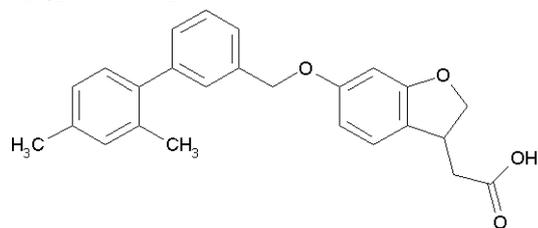
40

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2',4'-ジメチルビフェニル-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 67%。

MS m/z 403 (MH⁺)。

実施例 3 7 {6-[[(2',4'-ジメチルビフェニル-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

【化 1 1 6】



実施例 11 と同様にして、(6-((2',4'-ジメチル-1,1'-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プリズム晶として

10

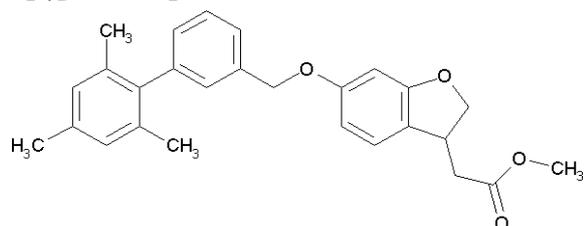
得た。収率 92% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 389 (MH⁺)。

【 0 1 2 7】

実施例 38 {6-[(2',4',6'-トリメチルピフェニル-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

【化 1 1 7】



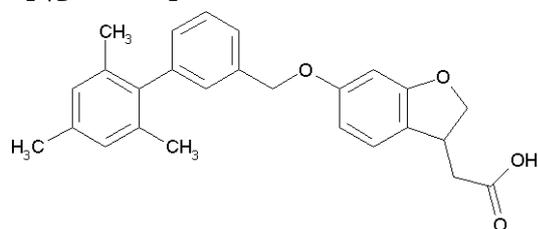
20

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2',4',6'-トリメチルピフェニル-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 78%。

MS m/z 417 (MH⁺)。

実施例 39 {6-[(2',4',6'-トリメチルピフェニル-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

【化 1 1 8】



30

実施例 11 と同様にして、{6-[(2',4',6'-トリメチルピフェニル-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板状晶として得た。

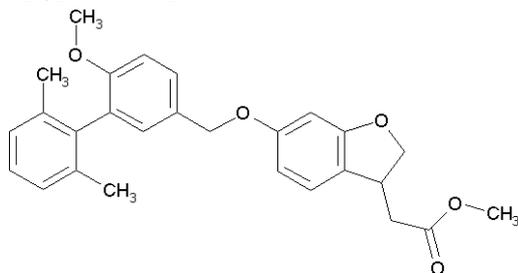
40

収率 75% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 403 (MH⁺)。

実施例 40 {6-[(6-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

【化 1 1 9】



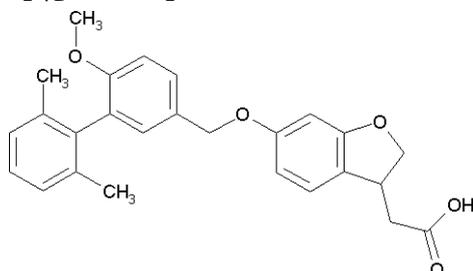
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 73%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00(6H, s), 2.55(1H, dd, $J=16.4, 9.2\text{Hz}$), 2.74(1H, dd, $J=16.4, 5.4\text{Hz}$), 3.71(3H, s), 3.74(3H, s), 3.77-3.85(1H, m), 4.25(1H, dd, $J=9.2, 6.0\text{Hz}$), 4.74(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 4.97(2H, s), 6.45-6.49(2H, m), 6.97-7.03(2H, m), 7.07-7.18(4H, m), 7.39(1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$)。

【 0 1 2 8】

実施例 4 1 {6-[(6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-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

【化 1 2 0】

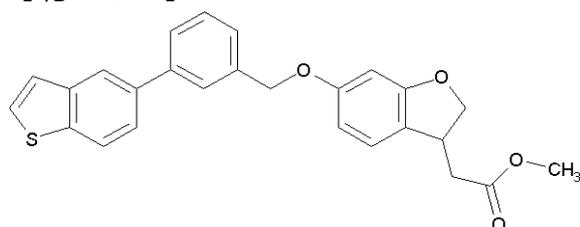


実施例 1 1 と同様にして、{6-[(6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 58% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00(6H, s), 2.61(1H, dd, $J=16.8, 9.2\text{Hz}$), 2.80(1H, dd, $J=16.8, 5.4\text{Hz}$), 3.74(3H, s), 3.77-3.85(1H, m), 4.28(1H, dd, $J=9.2, 6.0\text{Hz}$), 4.75(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 4.98(2H, s), 6.45-6.50(2H, m), 6.97-7.19(6H, m), 7.39(1H, dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$)。

実施例 4 2 (6-((3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【化 1 2 1】



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [3-(1-ベンゾチエン-5-イル)フェニル]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 431 (MH^+)。

実施例 4 3 (6-[[3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ

10

20

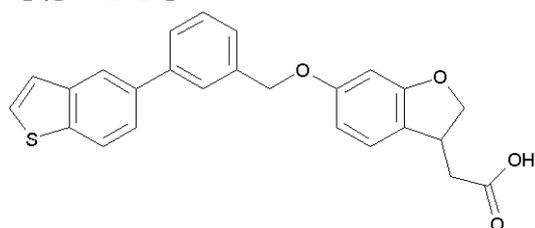
30

40

50

フラン-3-イル)酢酸

【化 1 2 2】



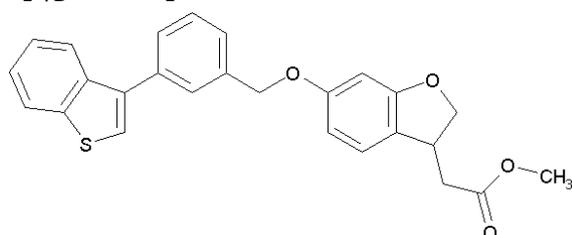
実施例 1 1 と同様にして、(6-([3-(1-ベンゾチエン-5-イル)ベンジル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色板状晶として得た。収率 84% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 417 (MH⁺)。

【 0 1 2 9】

実施例 4 4 (6-([3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【化 1 2 3】

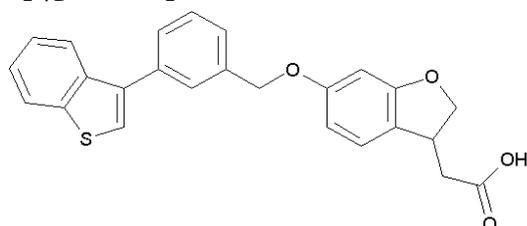


実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [3-(1-ベンゾチエン-3-イル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 431 (MH⁺)。

実施例 4 5 (6-([3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 2 4】



実施例 1 1 と同様にして、(6-([3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]オキシ)-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針状晶として得た。収率 69% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 417 (MH⁺)。

実施例 4 6 (6-([3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

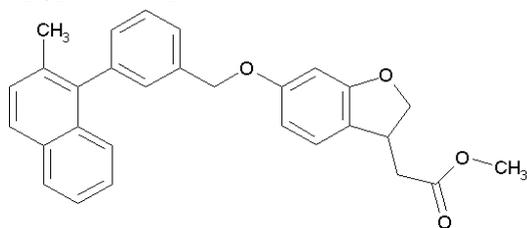
10

20

30

40

【化 1 2 5】



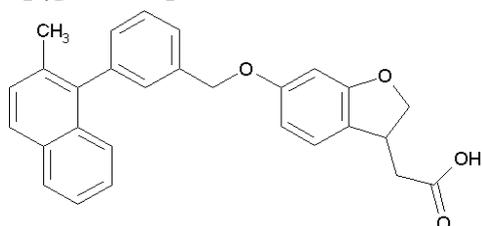
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率91%。

MS m/z 439 (MH⁺)。

【 0 1 3 0】

実施例 4 7 (6-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 2 6】

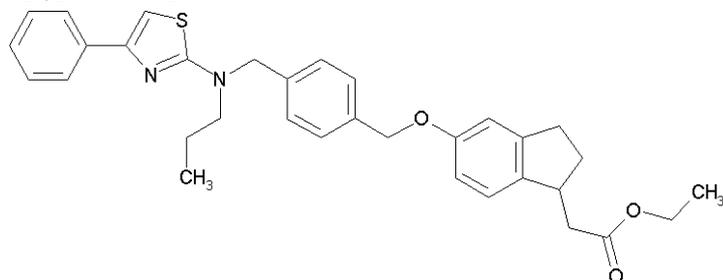


(6-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (0.801 g, 1.90 mmol) のメタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.444 g, 収率 55%) を無色針状晶として得た。

MS m/z 425 (MH⁺)。

実施例 4 8 {5-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル

【化 1 2 7】



実施例 8 と同様にして、(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸エチルおよび (4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}フェニル)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70%。

MS m/z 541 (MH⁺)。

実施例 4 9 {5-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸

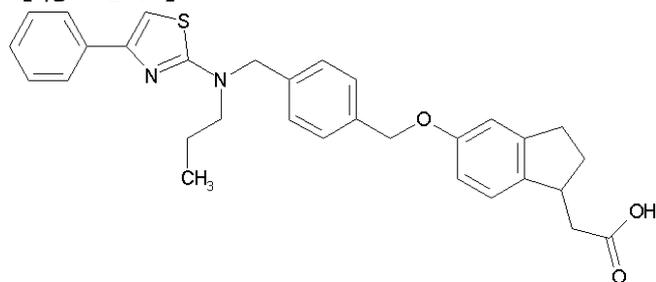
10

20

30

40

【化 1 2 8】



10

{5-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸エチル (0.684 g、1.17 mmol) のエタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和して、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) 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 (0.393 g、収率 66%) を無色プリズム晶として得た。

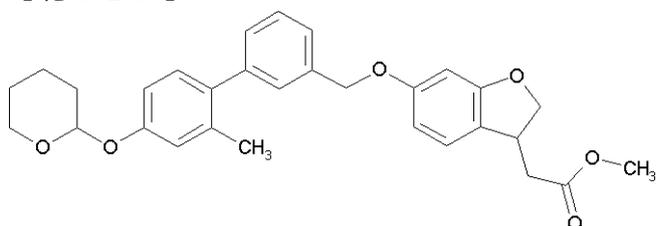
MS m/z 513 (MH⁺)。

【0 1 3 1】

20

実施例 5 0 (6-{[2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

【化 1 2 9】



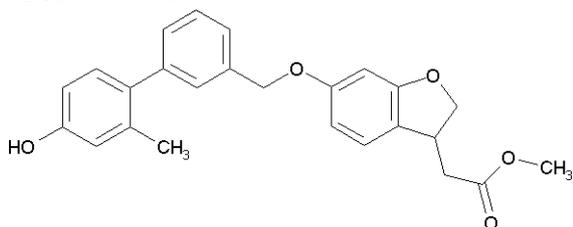
30

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ビフェニル-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84%。

MS m/z 489 (MH⁺)。

実施例 5 1 {6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-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

【化 1 3 0】



40

(6-{[2'-メチル-4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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 (4.49 g、9.19 mmol) および p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.175 g、0.919 mmol) のメタノール(50 mL) 溶液を室温で 30 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (3.21 g

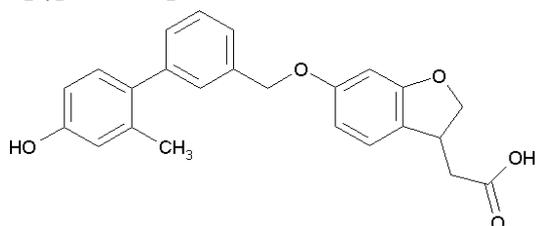
50

、収率86%) を無色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 405 (MH⁺)。

実施例 5 2 {6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-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

【化 1 3 1】



10

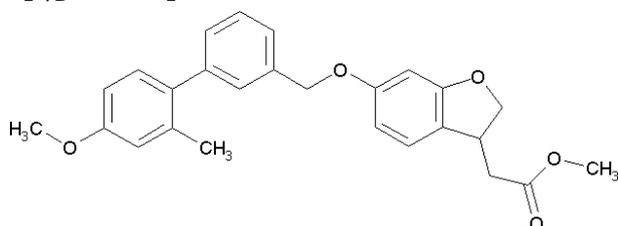
実施例 1 1 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 45% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 391 (MH⁺)。

【 0 1 3 2】

実施例 5 3 {6-[(4'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-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

【化 1 3 2】



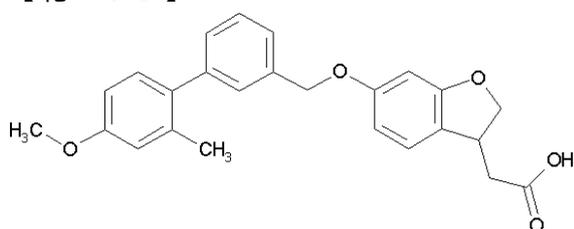
20

実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよび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 97%。

MS m/z 419 (MH⁺)。

実施例 5 4 {6-[(4'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-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

【化 1 3 3】



30

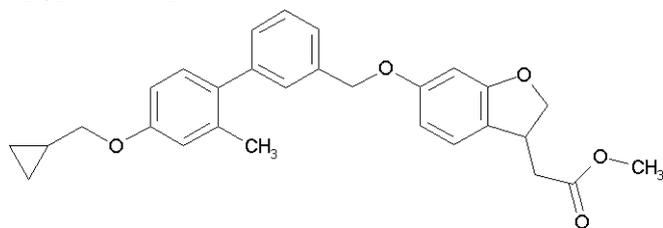
40

実施例 6 と同様にして、{6-[(4'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 82% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 405 (MH⁺)。

実施例 5 5 (6-[[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2'-メチルビフェニル-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

【化 1 3 4】



実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-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}酢酸メチルおよびシクロプロピ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 81%。

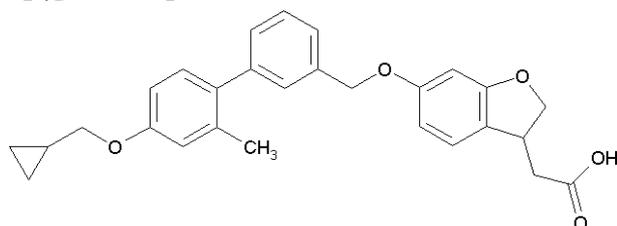
10

MS m/z 459 (MH⁺)。

【 0 1 3 3】

実施例 5 6 (6-{[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2'-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

【化 1 3 5】



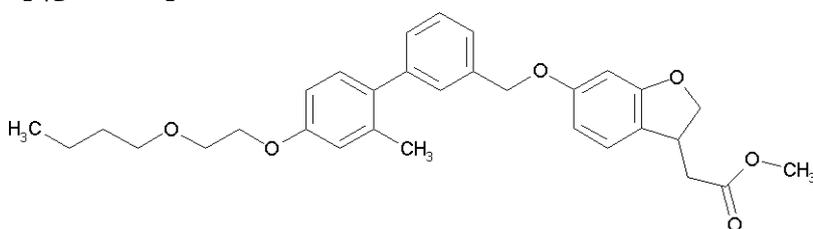
20

実施例 6 と同様にして、(6-{[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2'-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プリズム晶として得た。収率 63% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 445 (MH⁺)。

実施例 5 7 (6-{[4'-(2-ブトキシエトキシ)-2'-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

【化 1 3 6】



30

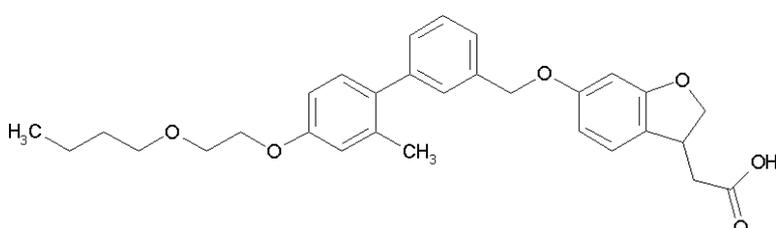
実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよび 2-ブトキシエタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 505 (MH⁺)。

40

実施例 5 8 (6-{[4'-(2-ブトキシエトキシ)-2'-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

【化 1 3 7】



50

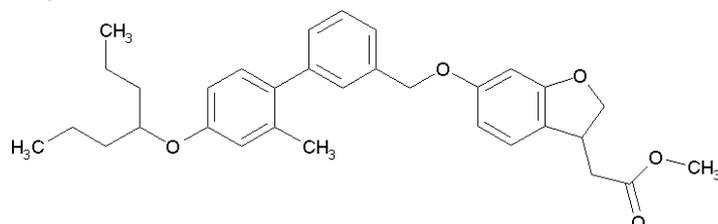
実施例 49 と同様にして、(6-{[4'-(2-ブトキシエトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 83% (ヘプタンから再結晶)。

MS m/z 491 (MH⁺)。

【0134】

実施例 59 (6-{[2'-メチル-4'-(1-プロピルブトキシ)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

【化138】



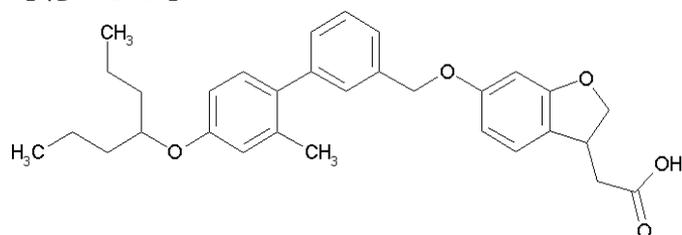
10

実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよび 4-ヘプタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 63%。

MS m/z 503 (MH⁺)。

実施例 60 (6-{[2'-メチル-4'-(1-プロピルブトキシ)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

【化139】



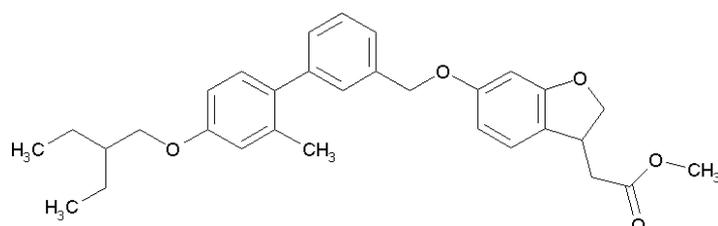
20

実施例 49 と同様にして、(6-{[2'-メチル-4'-(1-プロピルブトキシ)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)酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 82% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 489 (MH⁺)。

実施例 61 (6-{[4'-(2-エチルブトキシ)-2'-メチルビフェニル-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

【化140】



30

40

実施例 8 と同様にして、{6-[(4'-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルおよび 2-エチル-1-ブタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 37%。

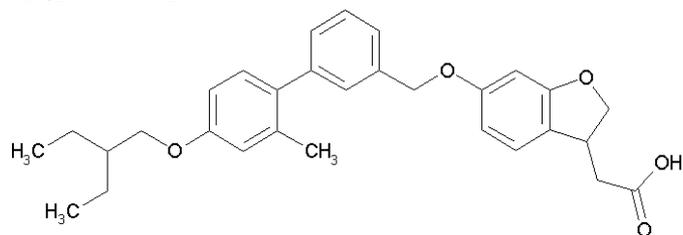
MS m/z 489 (MH⁺)。

【0135】

実施例 62 (6-{[4'-(2-エチルブトキシ)-2'-メチルビフェニル-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

50

【化 1 4 1】



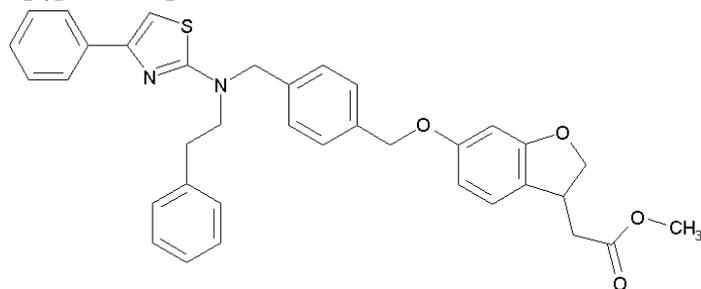
実施例 6 と同様にして、(6-{[4'-(2-エチルブトキシ)-2'-メチルピフェニル-3-イル]メ
トキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズ
ム晶として得た。収率 93% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

10

MS m/z 475 (MH⁺)。

実施例 6 3 {6-[(4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]
メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【化 1 4 2】



20

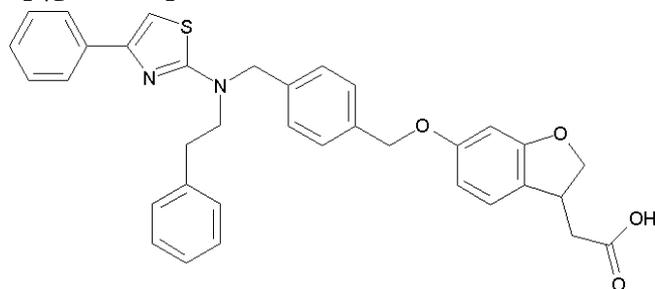
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メ
チルおよび (4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチ
ル}フェニル)メタノールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 89%。

MS m/z 591 (MH⁺)。

実施例 6 4 {6-[(4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]
メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

30

【化 1 4 3】



40

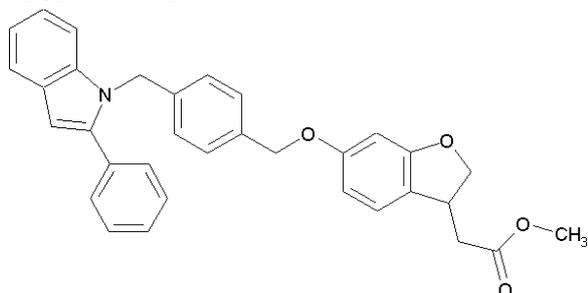
実施例 4 9 と同様にして、{6-[(4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-
2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メ
チルから表題化合物を黄色粘稠性油状物として得た。収率 97%。

MS m/z 577 (MH⁺)。

【0 1 3 6】

実施例 6 5 [6-((4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル)オキシ)-2,3
-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【化 1 4 4】



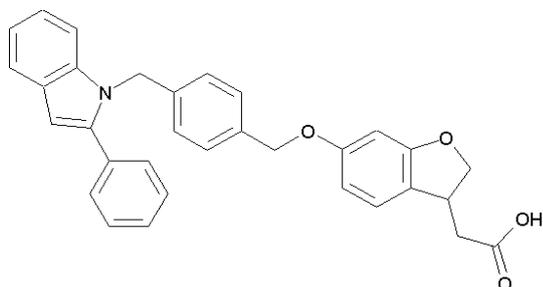
10

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 88%。

MS m/z 504 (MH⁺)。

実施例 6 6 [6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 1 4 5】



20

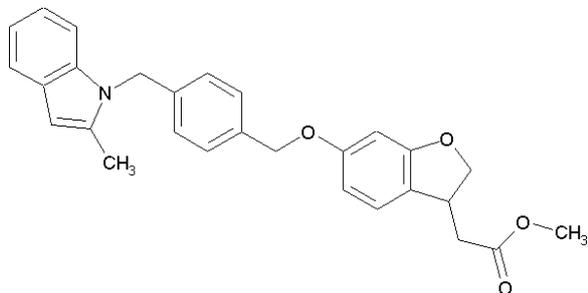
実施例 6 と同様にして、[6-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を淡黄色プリズム晶として得た。収率 81% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 490 (MH⁺)。

30

実施例 6 7 [6-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【化 1 4 6】



40

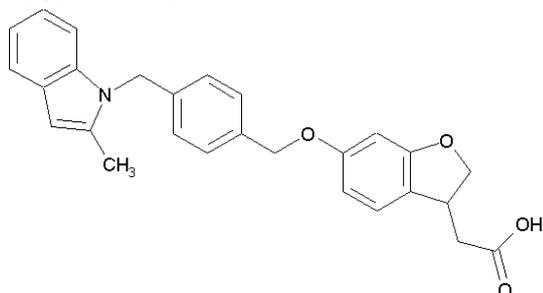
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 95%。

MS m/z 442 (MH⁺)。

【0 1 3 7】

実施例 6 8 [6-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 1 4 7】



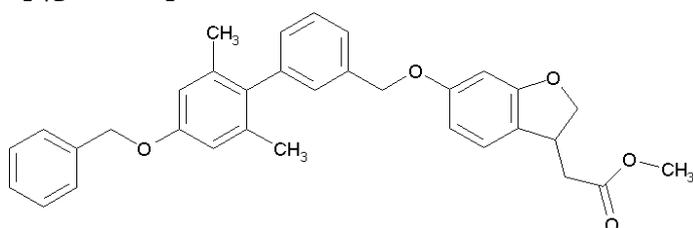
10

実施例 6 と同様にして、[6-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-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淡赤色結晶性粉末として得た。収率 84% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 428 (MH⁺)。

実施例 6 9 (6-{{4'-(ベンジルオキシ)-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

【化 1 4 8】



20

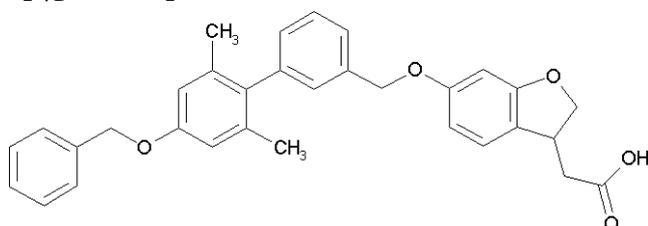
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 93%。

MS m/z 509 (MH⁺)。

実施例 7 0 (6-{{4'-(ベンジルオキシ)-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

30

【化 1 4 9】



実施例 6 と同様にして、(6-{{4'-(ベンジルオキシ)-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)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 91% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

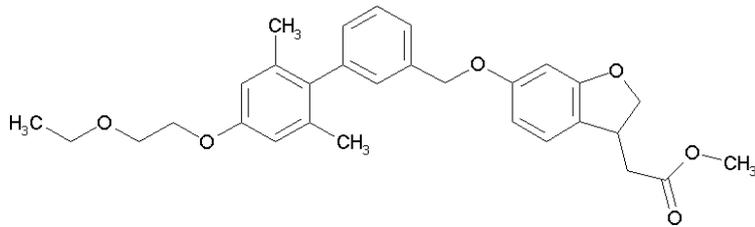
40

MS m/z 495 (MH⁺)。

【0 1 3 8】

実施例 7 1 (6-{{4'-(2-エトキシエトキシ)-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

【化150】



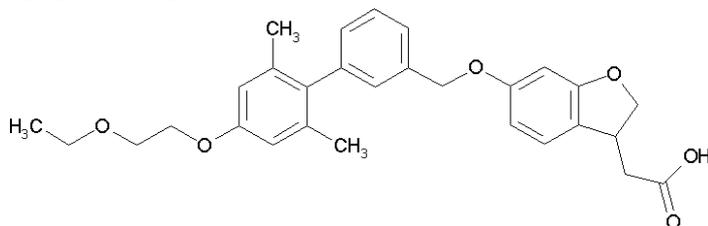
実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 89%。

10

MS m/z 491 (MH⁺)。

実施例 7 2 (6-{{4'-(2-エトキシエトキシ)-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

【化151】



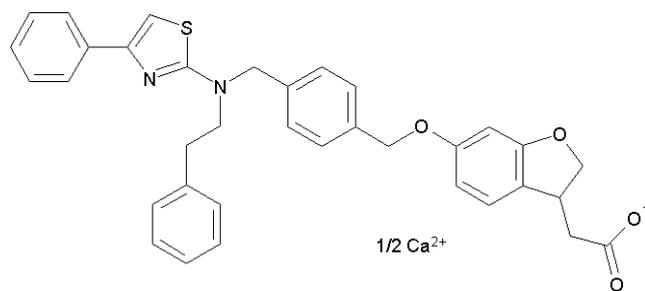
20

実施例 4 9 と同様にして、(6-{{4'-(2-エトキシエトキシ)-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)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 68% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 477 (MH⁺)。

実施例 7 3 (6-{{4'-(2-エトキシエトキシ)-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)酢酸カルシウム

【化152】



30

{6-[(4-{{(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ}メチル}ベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸 (0.541 g, 0.938mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 2 M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて、減圧濃縮した。得られた残渣に水 (50 mL) およびメタノール(20 mL) を加え、そこに塩化カルシウム (0.111 g, 1.00 mmol) の水 (5 mL) 溶液を加えた。本混合液を減圧濃縮して析出した固体を濾取し、水で洗浄して、表題化合物 (0.454 g、収率 81%) を淡黄色アモルファスとして得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.16(1H, dd, J=15.5, 9.3Hz), 2.43(1H, dd, J=15.5, 5.6Hz), 2.90-3.00(2H, m), 3.58-3.73(3H, m), 4.10-4.19(1H, m), 4.62-4.73(3H, m), 4.97(2H, s), 6.36-6.42(2H, m), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 7.17-7.42(13H, m), 7.87(1H, d, J=7.3Hz)。

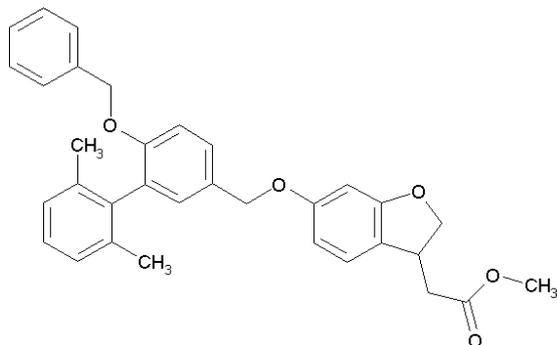
【0139】

実施例 7 4 (6-{{6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル}メトキシ}-2,

50

3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル

【化 1 5 3】



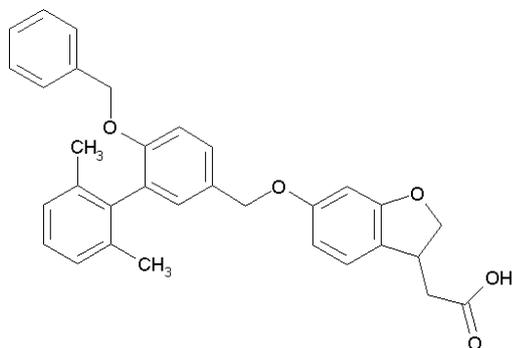
10

実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチル-3-ピフェニル]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50%。

MS m/z 509 (MH⁺)。

実施例 7 5 (6-{[6-(ベンジルオキシ)-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

【化 1 5 4】



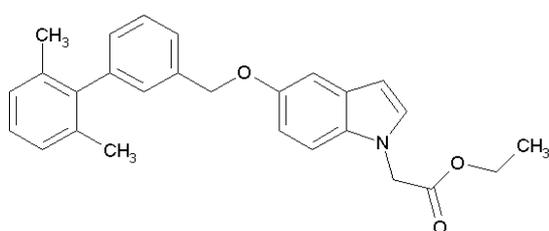
20

実施例 4 9 と同様にして、(6-{[6-(ベンジルオキシ)-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)酢酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 76% (ヘプタン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 495 (MH⁺)。

実施例 7 6 {5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル

【化 1 5 5】



40

5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール(0.95g、2.90 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) の混合溶液に溶解させた。その溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60% 油性、0.12 g、3.0 mmol) を加え、同温度で 20 分間攪拌した。次いで、その溶液にプロモ酢酸エチル (0.36 mL、3.25 mmol) を加え、室温まで昇温し、2 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5) で精製して、表

50

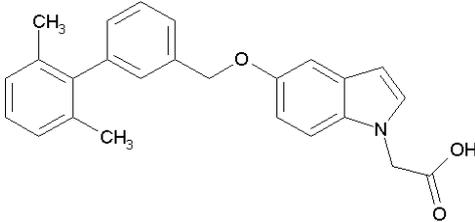
題化合物 (1.0 g、収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 414 (MH⁺)。

【 0 1 4 0 】

実施例 77 {5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-1-イル}酢酸

【化 1 5 6】



10

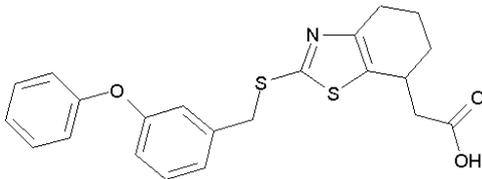
{5-[(2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-1-イル}酢酸エチル (0.27g、0.65 mmol) のメタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液に85% 水酸化カリウム (0.13 g、1.97mmol) の水溶液 (5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2~2:1) で精製して、表題化合物 (0.19 g、収率 76%) を淡黄色アモルファスとして得た。

20

MS m/z 386 (MH⁺)。

実施例 78 {2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸

【化 1 5 7】



30

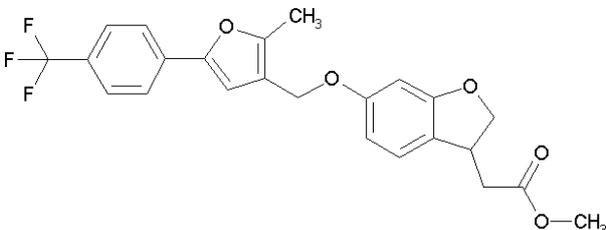
{2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル}マロン酸ジエチル(1.21 g、2.36 mmol)、37% 塩酸 (10 mL)、酢酸 (10 mL) の混合物を 120 に加熱して 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (890 mg、92%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.53-2.13(6H, m), 2.47-2.77(2H, m), 3.33-3.42(1H, m), 4.31(2H, s), 6.90(1H, dd, J=7.7, 2.1Hz), 6.96-7.02(3H, m), 7.06-7.14(2H, m), 7.21-7.37(3H, m)。

実施例 79 [6-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}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

40

【化 1 5 8】



実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノールから

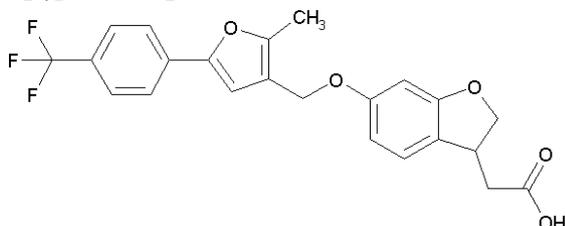
50

表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率84% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。
融点 131-132 。

【0141】

実施例 80 [6-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化159】



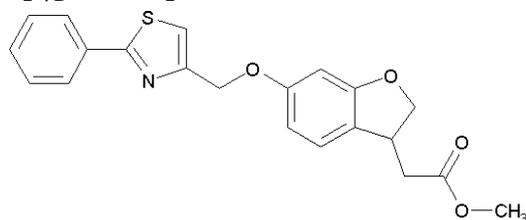
10

実施例 6 と同様にして、[6-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}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プリズム晶として得た。収率 95% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

融点 180-181 。

実施例 81 {6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-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

【化160】



20

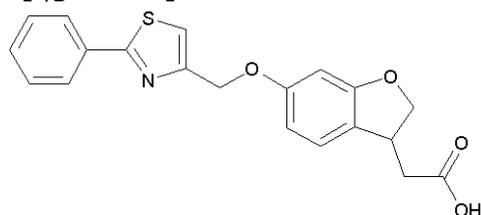
(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (200 mg、0.961 mmol) および 4-(クロロメチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール (240 mg、1.14 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (160 mg、1.16 mmol) を加えて、60~70 で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて 2 M 塩酸で中和し、析出した結晶を酢酸エチル - ジイソプロピルエーテルから再結晶して、表題化合物 (270 mg、収率 74%) を無色プリズム晶として得た。

30

融点 116-117 。

実施例 82 {6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-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

【化161】



40

実施例 6 と同様にして、{6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-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針状晶として得た。収率 98% (酢酸エチル - メタノールから再結晶)。

融点 169-170 。

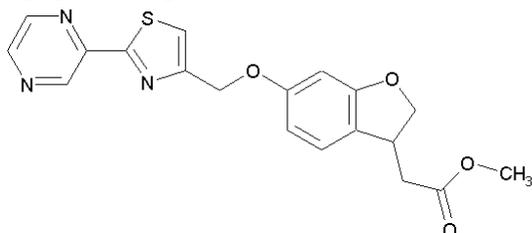
【0142】

実施例 83 {6-[(2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-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

【化 1 6 2】

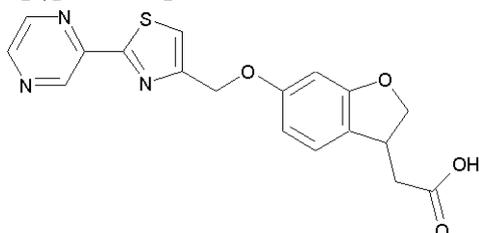


実施例 8 と同様にして、(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび (2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メタノールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 35%。

MS m/z 384 (MH⁺)。 10

実施例 8 4 {6-[(2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 6 3】

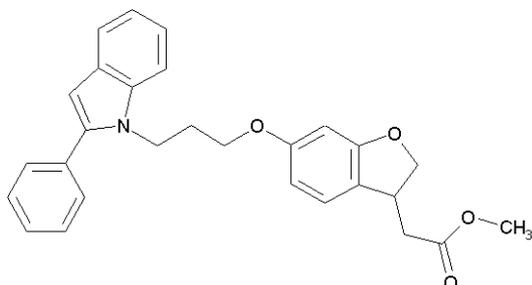


実施例 6 と同様にして、{6-[(2-ピラジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 87% (酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 370 (MH⁺)。 20

実施例 8 5 {6-[3-(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【化 1 6 4】 30



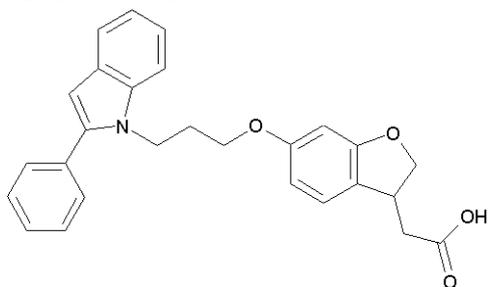
2-フェニル-1H-インドール (0.425 g、2.20mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、88 mg、2.20 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化ナトリウム (0.330 g、2.20 mmol) および [6-(3-クロロプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.589 g、2.07mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.160 g、収率 18%) を無色油状物として得た。

MS m/z 442 (MH⁺)。 40

【0 1 4 3】 50

実施例 86 {6-[3-(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 6 5】



10

実施例 6 と同様にして、{6-[3-(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)プロポキシ]-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プリズム晶として得た。収率 83% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 428 (MH^+)。

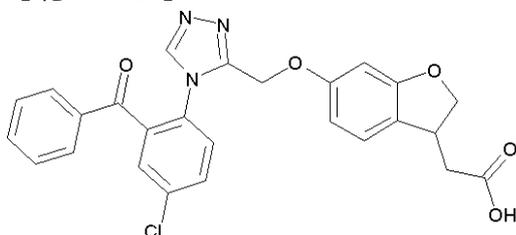
【0 1 4 4】

実施例 87 - 95 および実施例 97 - 118 に記載の化合物は、実施例 96 と同様にして合成した。

実施例 87 (6-{{4-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-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

【化 1 6 6】

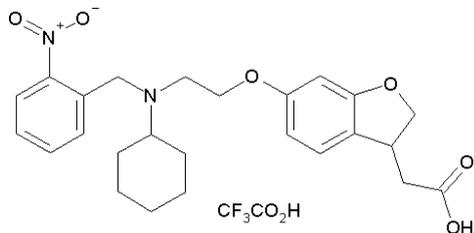


収率 43%。MS (ESI+, m/e) 490 ($M+1$)。

30

実施例 88 (6-{2-[シクロヘキシル(2-ニトロベンジル)アミノ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 1 6 7】

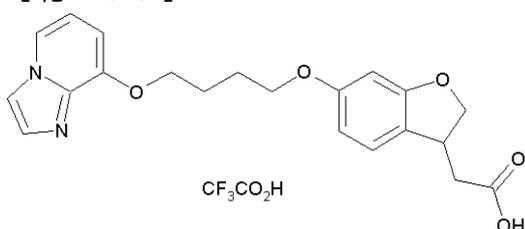


40

収率 24%。MS (ESI+, m/e) 455 ($M+1$)。

実施例 89 {6-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルオキシ)ブトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 1 6 8】

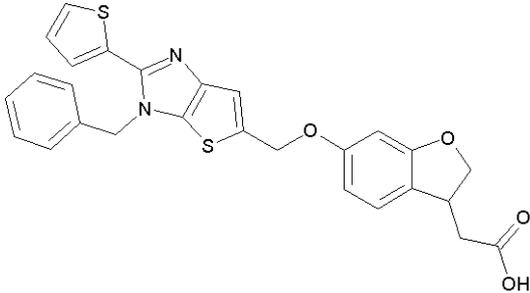


50

収率 2%。MS (ESI+, m/e) 383 (M+1)。

実施例 90 (6-{{3-ベンジル-2-(2-チエニル)-3H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-イル}メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 6 9】

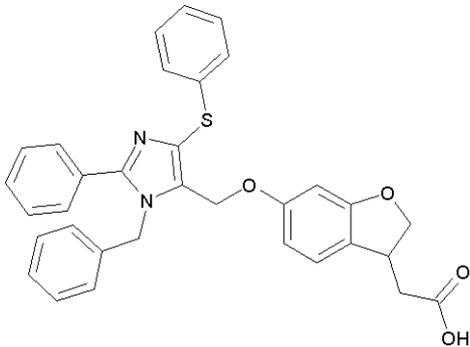


10

収率 16%。MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)。

実施例 91 (6-{{1-ベンジル-2-フェニル-4-(フェニルチオ)-1H-イミダゾール-5-イル}メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 7 0】



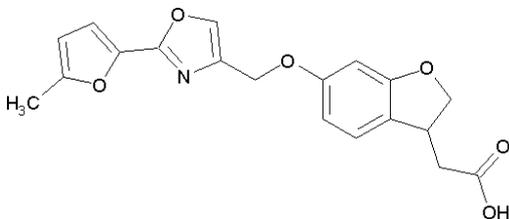
20

収率 29%。MS (ESI+,m/e) 549 (M+1)。

【 0 1 4 5】

実施例 92 (6-{{2-(5-メチル-2-フリル)-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 7 1】



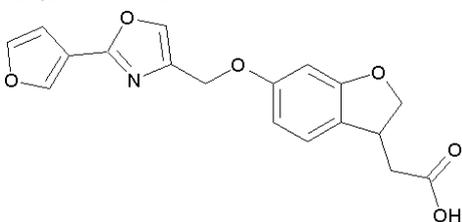
30

40

収率 67%。MS (ESI+,m/e) 356 (M+1)。

実施例 93 (6-{{2-(3-フリル)-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 7 2】

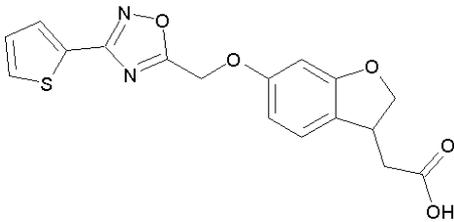


50

収率 55%。MS (ESI+,m/e) 342 (M+1)。

実施例 9 4 (6-([3-(2-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 7 3】

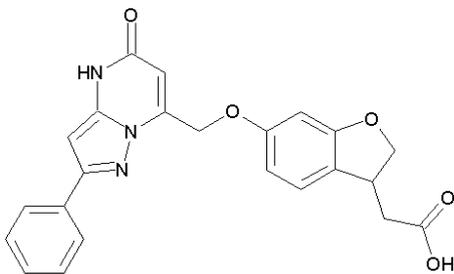


10

収率 48%。MS (ESI+,m/e) 359 (M+1)。

実施例 9 5 {6-[(5-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 7 4】



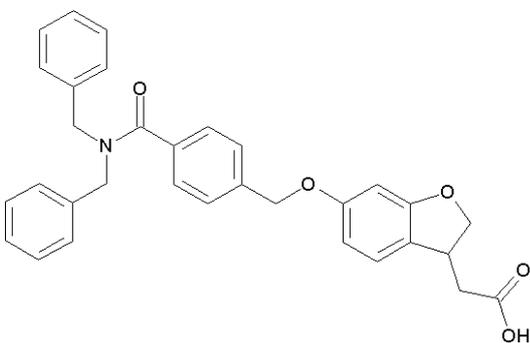
20

収率 3%。MS (ESI+,m/e) 418 (M+1)。

【0 1 4 6】

実施例 9 6 [6-({4-[(ジベンジルアミノ)カルボニル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 1 7 5】



30

【工程 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(30mg、0.14 mmol) の DMF(1 mL) 溶液に N,N-ジベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (63 mg、0.18 mmol) の DMF(0.5 mL) 溶液および炭酸カリウム (29 mg、0.21 mmol) を加えて 70 で 20 時間攪拌した。反応液に水 (2 mL) を加え、ジクロロメタン(2 mL) で抽出した。有機層をGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

40

【工程 2】得られた生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL、0.25 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタン(2 mL) で抽出した。有機層をGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取HPLCで精製することにより表題化合物 (48.8 mg、収率 68%)を得た。

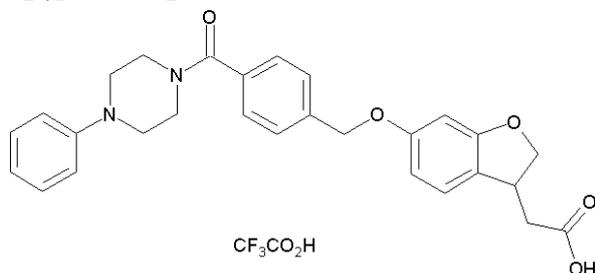
¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.46(1H, dd, J=9.0, 16.5Hz), 2.68(1H, dd, J=5.4, 16.5Hz), 3

50

.62-3.72(1H, m), 4.18(1H, dd, J=6.9, 9.0Hz), 4.41(2H, br), 4.58(2H, br), 4.68(1H, t, J=9.0Hz), 5.06(2H, s), 6.44-6.48(2H, m), 7.10(1H, d, J=7.5Hz), 7.16-7.36(10H, m), 7.48(4H, s)。

実施例 97 [6-({4-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化176】



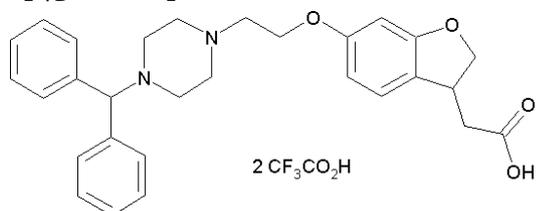
10

収率 30%。MS (ESI+, m/e) 473 (M+1)。

【0147】

実施例 98 (6-{2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸2トリフルオロ酢酸塩

【化177】

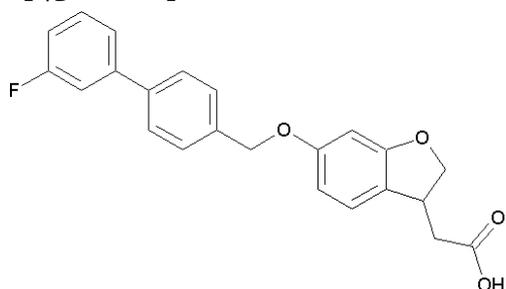


20

収率 79%。MS (ESI+, m/e) 473 (M+1)。

実施例 99 {6-[(3'-フルオロ-4-ビフェニリル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化178】

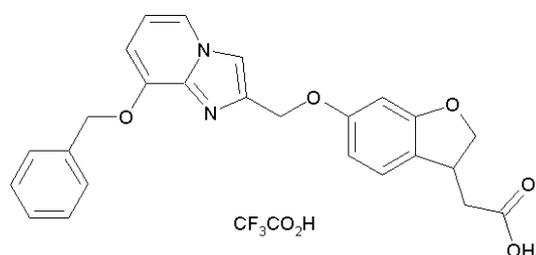


30

収率 48%。MS (ESI+, m/e) 379 (M+1)。

実施例 100 (6-{[8-(ベンジルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化179】



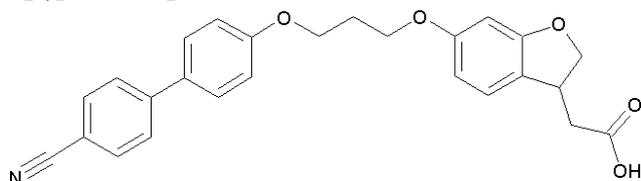
40

50

収率 23%。MS (ESI+,m/e) 431 (MH⁺)。

実施例 101 (6-{3-[(4'-シアノ-4-ピフェニリル)オキシ]プロポキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化180】

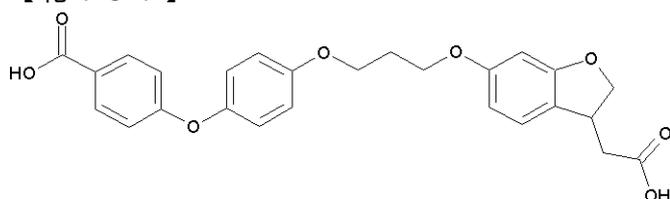


10

収率 37%。MS (ESI+,m/e) 430 (M+1)。

実施例 102 4-[4-(3-{[3-(カルボキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル]オキシ}プロポキシ)フェノキシ]安息香酸

【化181】



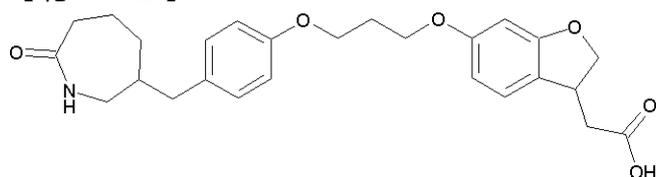
20

収率 9%。MS (ESI+,m/e) 465 (M+1)。

【0148】

実施例 103 [6-(3-{4-[(7-オキソ-3-アゼパニル)メチル]フェノキシ}プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化182】

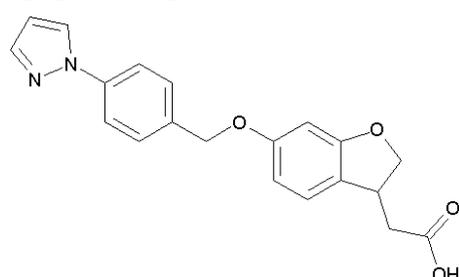


30

収率 48%。MS (ESI+,m/e) 454 (M+1)。

実施例 104 (6-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化183】

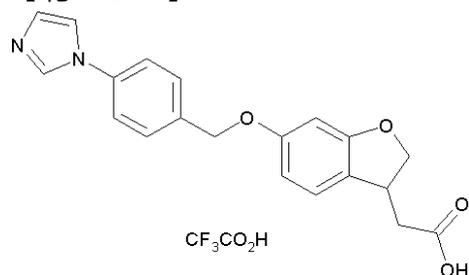


40

収率 60%。MS (ESI+,m/e) 351 (M+1)。

実施例 105 (6-{[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 1 8 4】

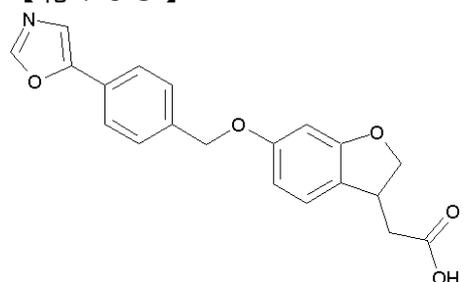


収率 12%。MS (ESI+,m/e) 351 (M+1)。

10

実施例 1 0 6 (6-{[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 8 5】

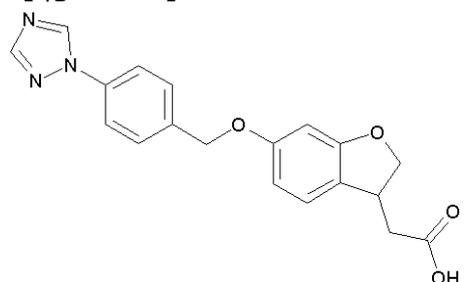


20

収率 10%。MS (ESI+,m/e) 352 (M+1)。

実施例 1 0 7 (6-{[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 1 8 6】



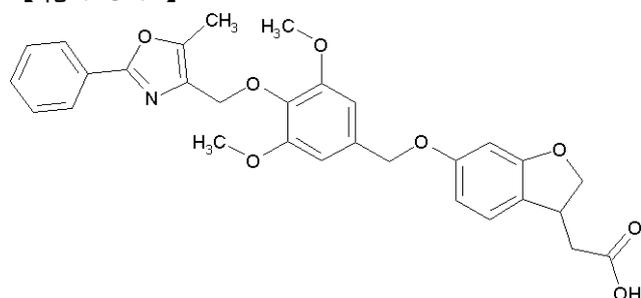
30

収率 13%。MS (ESI+,m/e) 352 (M+1)。

【0 1 4 9】

実施例 1 0 8 [6-({3,5-ジメトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 1 8 7】



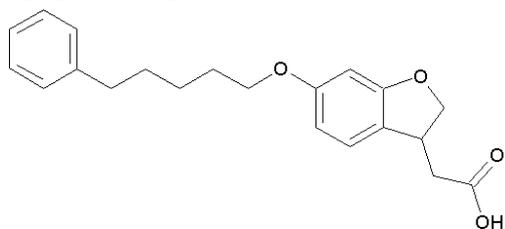
40

収率 59%。MS (ESI+,m/e) 532 (M+1)。

50

実施例 1 0 9 {6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 8 8】

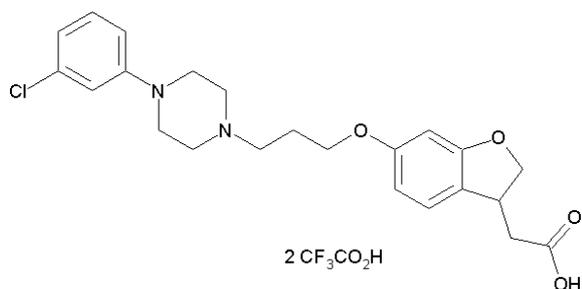


10

収率 65%。MS (ESI+,m/e) 341 (M+1)。

実施例 1 1 0 (6-{3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロポキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸2トリフルオロ酢酸塩

【化 1 8 9】

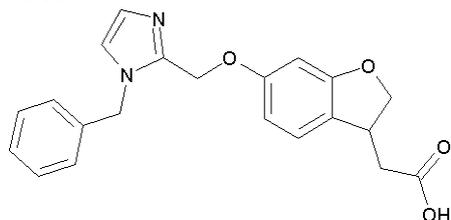


20

収率 30%。MS (ESI+,m/e) 431 (M+1)。

実施例 1 1 1 {6-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 9 0】

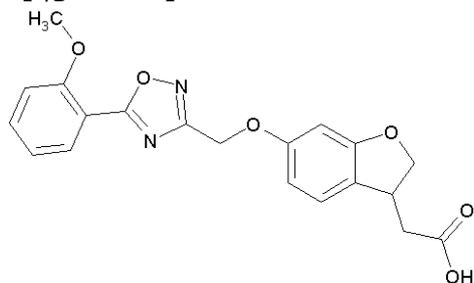


30

収率 25%。MS (ESI+,m/e) 365 (M+1)。

実施例 1 1 2 (6-{[5-(2-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-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

【化 1 9 1】



40

収率 69%。MS (ESI+,m/e) 383 (M+1)。

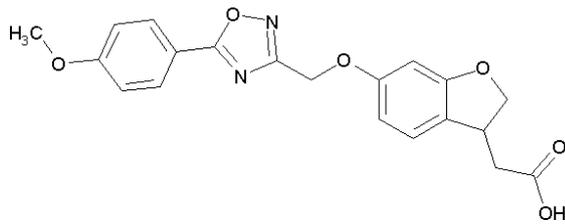
【0 1 5 0】

実施例 1 1 3 (6-{[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メトキシ}

50

}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化192】

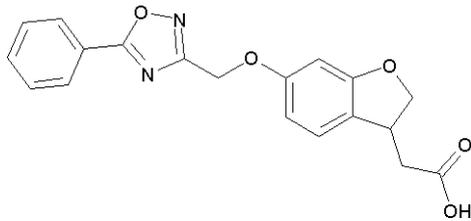


収率 50%。MS (ESI+,m/e) 383 (M+1)。

10

実施例 114 {6-[(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-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

【化193】

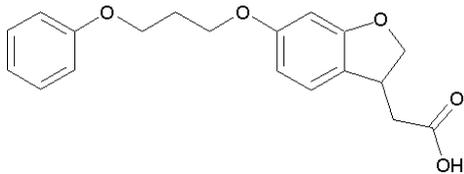


20

収率 67%。MS (ESI+,m/e) 353 (M+1)。

実施例 115 [6-(3-フェノキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化194】

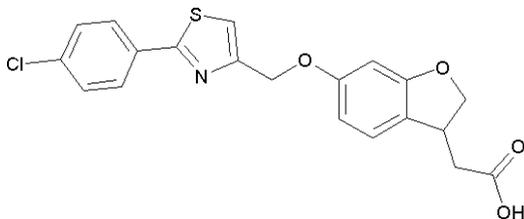


30

収率 23%。MS (ESI+,m/e) 329 (M+1)。

実施例 116 (6-{[2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化195】

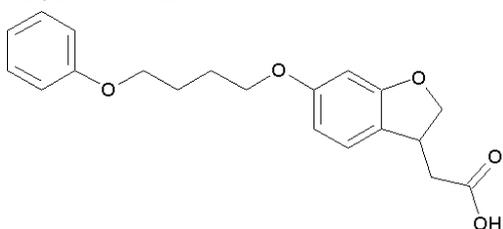


40

収率 50%。MS (ESI+,m/e) 402 (M+1)。

実施例 117 [6-(4-フェノキシブトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化196】

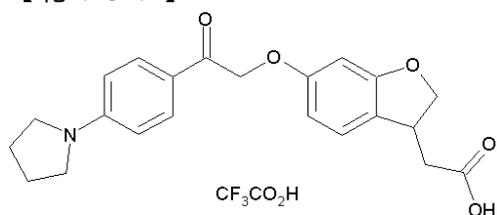


50

収率 37%。MS (ESI+,m/e) 343 (M+1)。

実施例 1 1 8 (6-{2-オキシ-2-[4-(1-ピロリジニル)フェニル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 1 9 7】



10

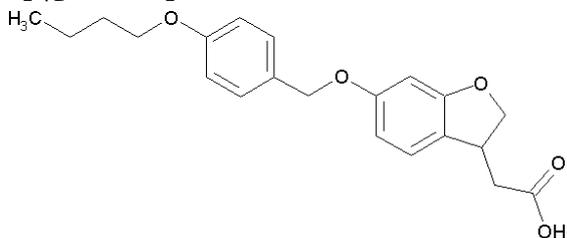
収率 36%。MS (ESI+,m/e) 382 (M+1)。

【0 1 5 1】

実施例 1 1 9 - 1 4 0 および実施例 1 4 2 - 1 5 2 に記載の化合物は実施例 1 4 1 と同様の方法で合成した。

実施例 1 1 9 {6-[(4-ブトキシベンジル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 1 9 8】

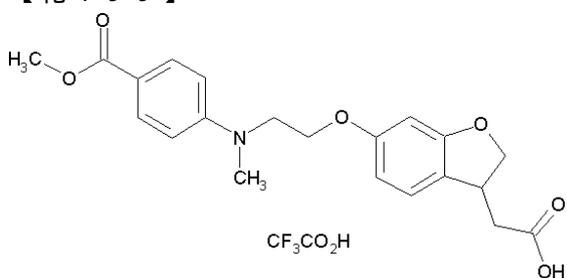


20

収率 17%。MS (ESI+,m/e) 357 (M+1)。

実施例 1 2 0 (6-{2-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル](メチル)アミノ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 1 9 9】

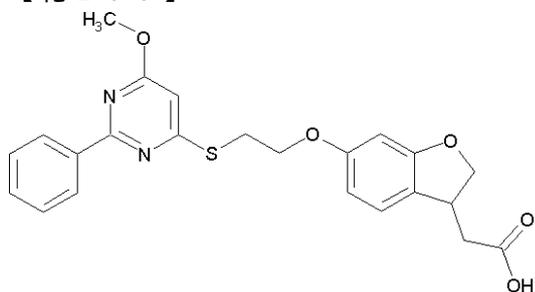


30

収率 23%。MS (ESI+,m/e) 386 (M+1)。

実施例 1 2 1 (6-{2-[(6-メトキシ-2-フェニル-4-ピリミジニル)チオ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 0 0】



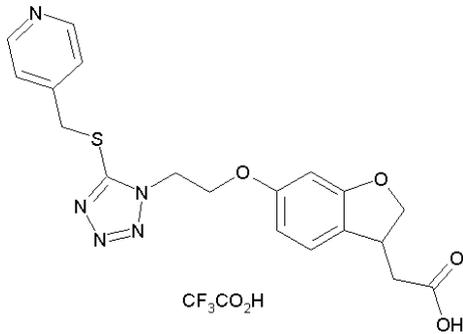
40

50

収率 3%。MS (ESI+,m/e) 439 (M+1)。

実施例 1 2 2 [6-(2-{5-[(4-ピリジニルメチル)チオ]-1H-テトラゾール-1-イル}エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 2 0 1】

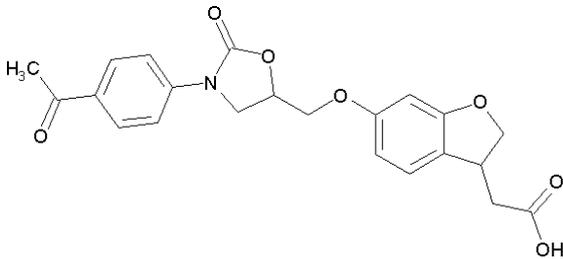


10

収率 3%。MS (ESI+,m/e) 414 (M+1)。

実施例 1 2 3 (6-{[3-(4-アセチルフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 0 2】

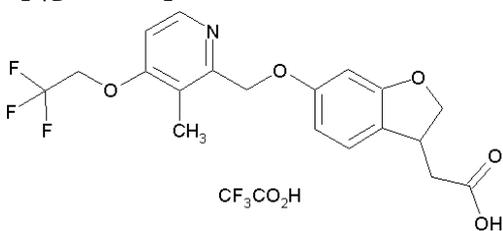


20

収率 42%。MS (ESI+,m/e) 412 (M+1)。

実施例 1 2 4 (6-{[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 2 0 3】



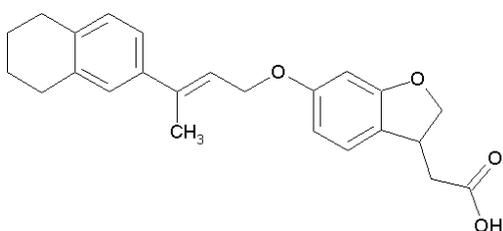
30

収率 29%。MS (ESI+,m/e) 398 (M+1)。

【0 1 5 2】

実施例 1 2 5 (6-{[(2E)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-2-ブテン-1-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 0 4】



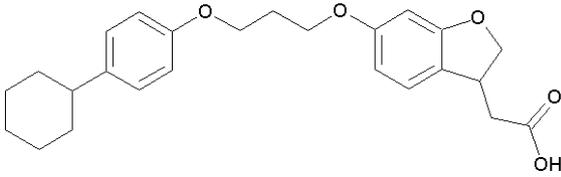
40

50

収率 43%。MS (ESI+,m/e) 379 (M+1)。

実施例 1 2 6 {6-[3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 2 0 5】

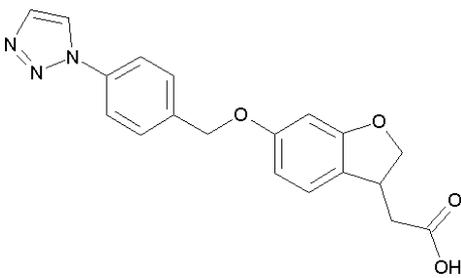


10

収率 5%。MS (ESI+,m/e) 411 (M+1)。

実施例 1 2 7 (6-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 0 6】

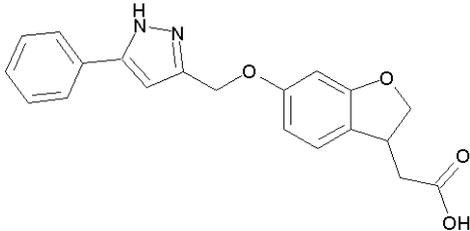


20

収率 64%。MS (ESI+,m/e) 352 (M+1)。

実施例 1 2 8 {6-[5-フェニル-1H-ピラゾール-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

【化 2 0 7】

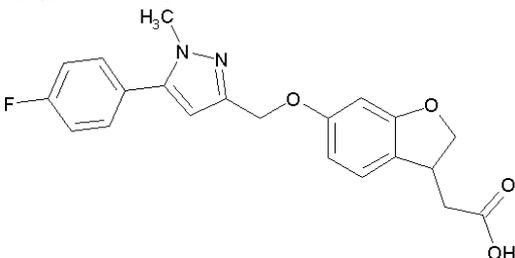


30

収率 7%。MS (ESI+,m/e) 351 (M+1)。

実施例 1 2 9 (6-{[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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

【化 2 0 8】

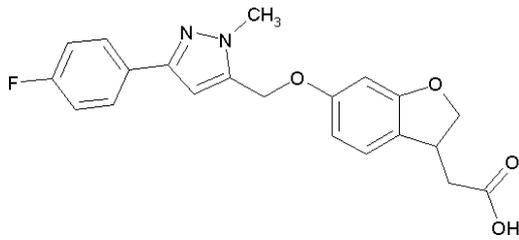


40

収率 43%。MS (ESI+,m/e) 383 (M+1)。

実施例 1 3 0 (6-{[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化209】

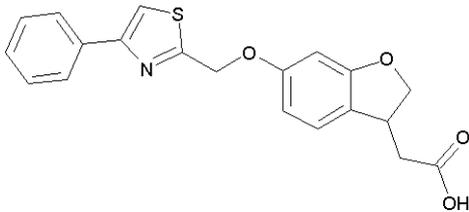


収率 13%。MS (ESI+,m/e) 383 (M+1)。

【0153】

実施例 131 {6-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

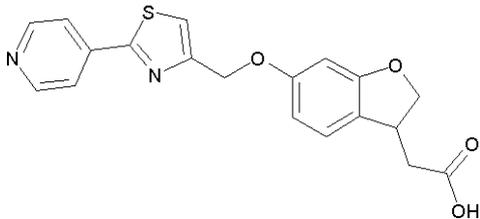
【化210】



収率 37%。MS (ESI+,m/e) 368 (M+1)。

実施例 132 (6-{[2-(4-ピリジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

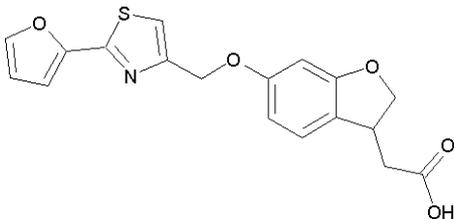
【化211】



収率 19%。MS (ESI+,m/e) 369 (M+1)。

実施例 133 (6-{[2-(2-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化212】



収率 16%。MS (ESI+,m/e) 358 (M+1)。

実施例 134 (6-{[2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

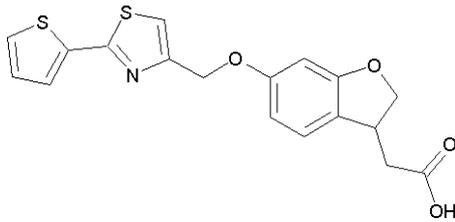
10

20

30

40

【化 2 1 3】

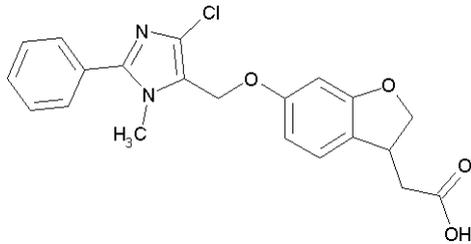


収率 45%。MS (ESI+,m/e) 374 (M+1)。

実施例 1 3 5 {6-[(4-クロロ-1-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-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

【化 2 1 4】



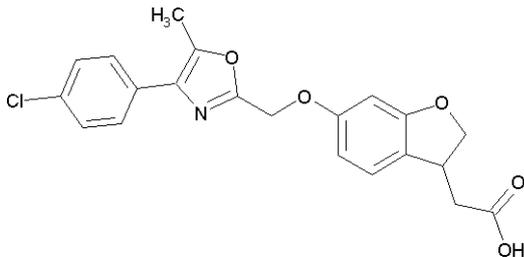
20

収率 41%。MS (ESI+,m/e) 399 (M+1)。

【0 1 5 4】

実施例 1 3 6 (6-{[4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 1 5】

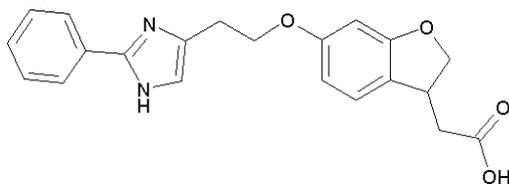


30

収率 40%。MS (ESI+,m/e) 400 (M+1)。

実施例 1 3 7 {6-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 2 1 6】

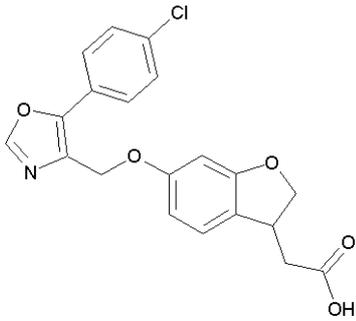


40

収率 39%。MS (ESI+,m/e) 365 (M+1)。

実施例 1 3 8 (6-{[5-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 1 7】

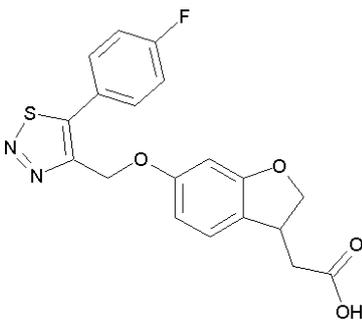


10

収率 52%。MS (ESI+,m/e) 386 (M+1)。

実施例 1 3 9 {6-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 2 1 8】

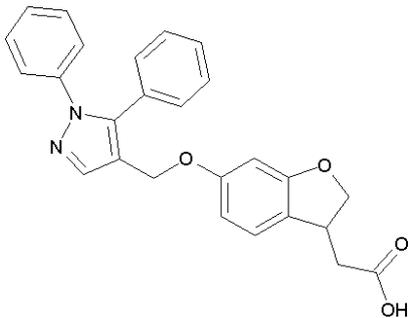


20

収率 15%。MS (ESI+,m/e) 387 (M+1)。

実施例 1 4 0 {6-[(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【化 2 1 9】



30

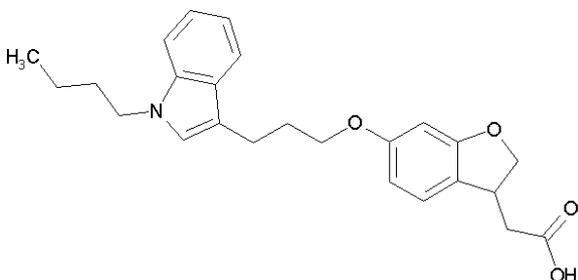
収率 52%。MS (ESI+,m/e) 427 (M+1)。

【0 1 5 5】

実施例 1 4 1 {6-[3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

40

【化 2 2 0】



50

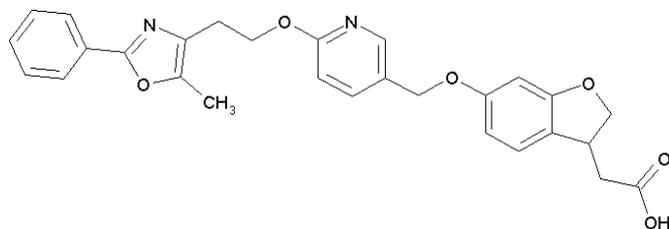
[工程 1] PS-トリフェニルホスフィン樹脂 (アルゴノート社製、2.12mmol/g) (200 mg、0.42 mmol) のTHF (1.5 mL) 懸濁液に (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル(30 mg、0.14 mmol) のTHF (0.5 mL) 溶液を加えて室温で 15 分間振とうした。ジアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (60 mg、0.34mmol) を加えて室温でさらに 20 分間振とうした。3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロパン-1-オール (42 mg、0.18 mmol)のTHF (0.5 mL) 溶液を加えて室温で 18 時間振とうした。反応液にジクロロメタン (1.5 mL) を加えて不溶物をろ去した。ろ液をGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

[工程 2] 得られた生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL、0.25 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタン(2 mL) で抽出した。有機層をGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取HPLCで精製することにより表題化合物 (26.9 mg、収率 47%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.91(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.25-1.37(2H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.11-2.20(2H, m), 2.62(1H, dd, $J=9.5, 16.7\text{Hz}$), 2.82(1H, dd, $J=5.1, 16.8\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.76-3.85(1H, m), 3.95(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.05(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.28(1H, dd, $J=6.0, 9.0\text{Hz}$), 4.76(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.39-6.45(2H, m), 6.88(1H, s), 7.02-7.32(4H, m), 7.59(1H, dd, $J=0.9, 7.8\text{Hz}$).

実施例 1 4 2 [6-({6-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-3-ピリジニル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

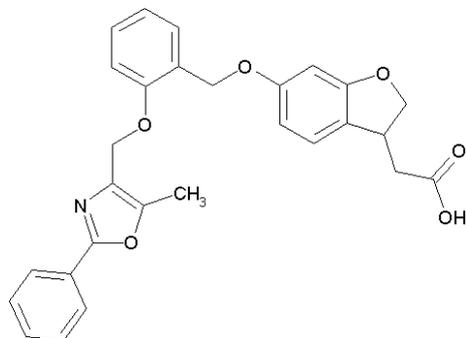
【化 2 2 1】



収率 37%。MS (ESI+,m/e) 487 (M+1)。

実施例 1 4 3 [6-({2-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 2 2 2】

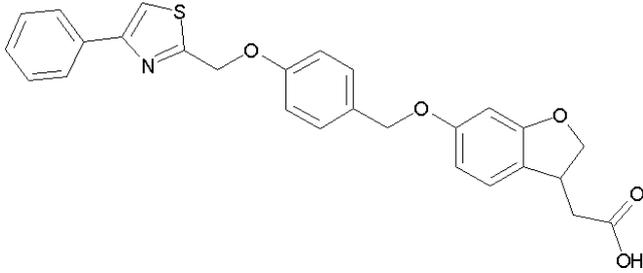


収率 53%。MS (ESI+,m/e) 472 (M+1)。

【 0 1 5 6 】

実施例 1 4 4 [6-({4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 2 2 3】

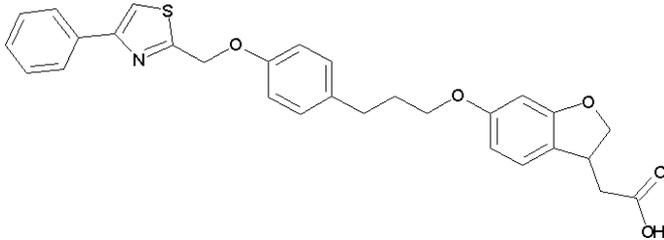


収率 10%。MS (ESI+,m/e) 474 (M+1)。

10

実施例 1 4 5 [6-(3-{4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]フェニル}プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 2 2 4】

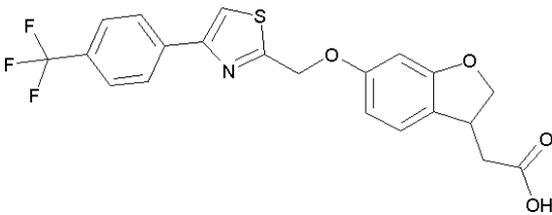


20

収率 11%。MS (ESI+,m/e) 502 (M+1)。

実施例 1 4 6 [6-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【化 2 2 5】

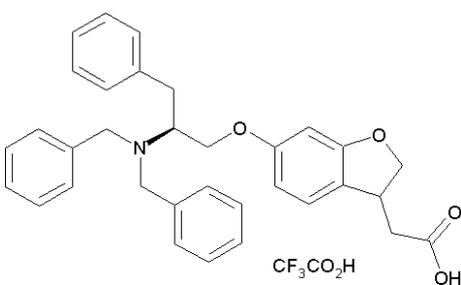


30

収率 18%。MS (ESI+,m/e) 436 (M+1)。

実施例 1 4 7 (6-[(2S)-2-(ジベンジルアミノ)-3-フェニルプロピル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 6】

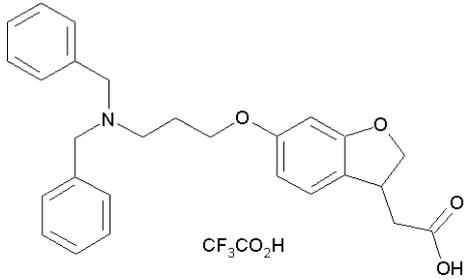


40

収率 14%。MS (ESI+,m/e) 508 (M+1)。

実施例 1 4 8 {6-[3-(ジベンジルアミノ)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 7】

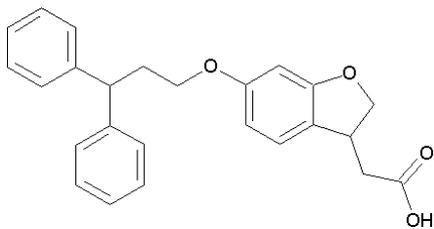


10

収率 66%。MS (ESI+,m/e) 432 (M+1)。

実施例 1 4 9 [6-(3,3-ジフェニルプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル] 酢酸

【化 2 2 8】



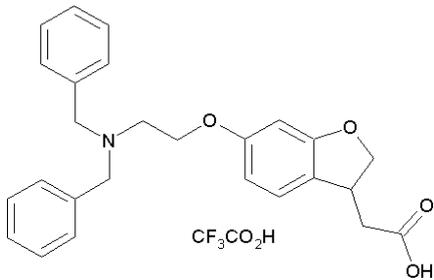
20

収率 46%。MS (ESI+,m/e) 389 (M+1)。

【0 1 5 7】

実施例 1 5 0 {6-[2-(ジベンジルアミノ)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 9】

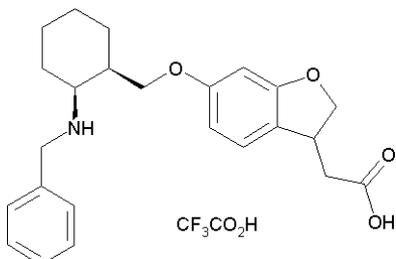


30

収率 58%。MS (ESI+,m/e) 432 (M+1)。

実施例 1 5 1 (6-[(1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸トリフルオロ酢酸塩

【化 2 3 0】



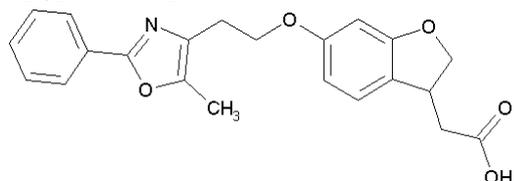
40

収率 12%。MS (ESI+,m/e) 396 (M+1)。

実施例 1 5 2 {6-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸

50

【化 2 3 1】

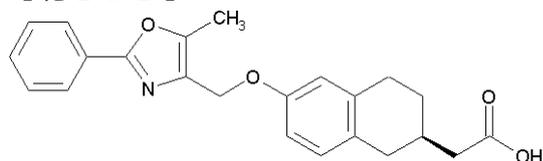


収率 70%。MS (ESI+,m/e) 380 (M+1)。

【 0 1 5 8 】

実施例 1 5 3 {(2R)-6-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル}酢酸 10

【化 2 3 2】

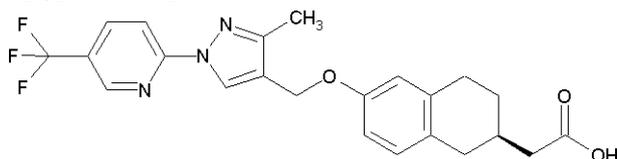


実施例 8 1 および実施例 6 と同様にして、[(2R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸メチルおよび4-(クロロメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾールから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 62% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。 20

MS m/z 378 (MH⁺)。

実施例 1 5 4 [(2R)-6-({3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸

【化 2 3 3】

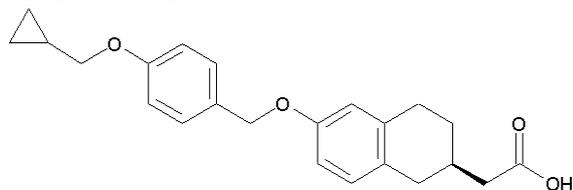


実施例 8 および実施例 6 と同様にして、[(2R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸メチルおよび{3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 53% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

MS m/z 446 (MH⁺)

実施例 1 5 5 ((2R)-6-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸

【化 2 3 4】



実施例 8 および実施例 6 と同様にして、[(2R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]酢酸メチルおよび[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 48% (ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.32-0.37(2H, m), 0.61-0.68(2H, m), 1.21-1.34(1H, m), 1.42-1.55(1H, m), 1.94-2.03(1H, m), 2.21-2.33(1H, m), 2.41-2.50(3H, m), 2.79-2.91(3H, m), 3.80(2H, d, J=7.0Hz), 4.94(2H, s), 6.69(1H, d, J=2.5Hz), 6.74(1H, dd, J=8.3, 2. 50

5Hz), 6.90(2H, d, J=8.7Hz), 6.96(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(2H, d, J=8.7Hz)。

【 0 1 5 9 】

製剤例 1 (カプセルの製造)

| | |
|-----------------|----------|
| 1) 実施例 1 の化合物 | 3 0 mg |
| 2) 微粉末セルロース | 1 0 mg |
| 3) 乳糖 | 1 9 mg |
| 4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
| | 計 6 0 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。

製剤例 2 (錠剤の製造)

| | |
|-----------------------|---------------------|
| 1) 実施例 1 の化合物 | 3 0 g |
| 2) 乳糖 | 5 0 g |
| 3) トウモロコシデンプン | 1 5 g |
| 4) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 4 4 g |
| 5) ステアリン酸マグネシウム | 1 g |
| | 1 0 0 0 錠 計 1 4 0 g |

上記 1)、2) および 3) の全量と 3 0 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 1 4 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 3 0 mg を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

【 0 1 6 0 】

実験例 1 ヒト由来 G P R 4 0 に対する実施例化合物の EC_{50} 値の決定

EC_{50} 値の決定にはヒト由来 G P R 4 0 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 1 0 % 牛胎児血清 (Invitrogen) を含む - MEM 培地 (Invitrogen) 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、0.05% Trypsin・EDTA 溶液 (Invitrogen) 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、Black well 96-well 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 細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動を FLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。FLIPR 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。

まず、細胞に蛍光色素 Fluo3-AM (DOJIN) を添加するため、あるいは FLIPR アッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。HBSS (Invitrogen、1000 mL) に 1 M HEPES (pH 7.4、(DOJIN、20 mL) を加えた溶液 (以下、HBSS / HEPES 溶液) に、プロベネシド (Sigma、710 mg) を 1 N NaOH (5 mL) に溶解後、さらに HBSS / HEPES 溶液 (5 mL) を加えて混合した溶液 (10 mL) を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次に Fluo3-AM (50 μ g) をジメチルスルホキシド (Wako、21 μ L) に溶解し、さらに等量の 20% プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、牛胎児血清 (105 μ L) を添加したアッセイバッファー (10.6 mL) に加え、蛍光色素溶液を調製した。アッセイ前日に Black well 96-well plate にまきなおした CHO 細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を 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。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、FLIPR にセットした。試験サンプルは、事前に DMSO を用いて希釈し、ポリプロピレン製 96-well plate (サンプルプレート) に 2 μ L ずつ分注、-20°C で凍結保存した。解凍したサンプルプレートに 0.015% CHAPS (DOJIN) 入りアッセイバッファーを 198 μ L ずつ添加し、細胞プレートと同時に FLIPR にセッ

10

20

30

40

50

トした。以上の前処置を施した後、F L I P Rにて各種試験サンプル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、各実施例化合物での容量反応曲線を作成し、 EC_{50} 値を算出した。その結果を表 1 に示した。

【 0 1 6 1 】

【表 1】

| GPR40 に対する受容体機能調節作用 | | |
|---------------------|----------------|----|
| 化合物番号 | EC_{50} (nM) | |
| 実施例 6 | <100 | 10 |
| 実施例 1 1 | <100 | |
| 実施例 1 3 | <100 | |
| 実施例 1 5 | <100 | |
| 実施例 1 7 | <100 | |
| 実施例 1 9 | <1000 | 20 |
| 実施例 2 1 | <1000 | |
| 実施例 2 5 | <1000 | |
| 実施例 3 3 | <100 | |
| 実施例 3 5 | <100 | |
| 実施例 4 7 | <100 | |
| 実施例 5 8 | <100 | 30 |
| 実施例 6 6 | <100 | |
| 実施例 7 0 | <100 | |
| 実施例 7 2 | <100 | |
| 実施例 7 3 | <1000 | |
| 実施例 7 5 | <100 | |
| 実施例 7 8 | <100 | 40 |
| 実施例 1 2 5 | <1000 | |

【産業上の利用可能性】

【 0 1 6 2 】

本発明化合物は、優れた G P R 4 0 受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬

50

や糖尿病などの予防・治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4188 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/08 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/12 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 C 59/72 (2006.01)
 C 0 7 C 69/734 (2006.01)
 C 0 7 D 209/08 (2006.01)
 C 0 7 D 277/20 (2006.01)
 C 0 7 D 277/42 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/08
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/12
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 C 0 7 C 59/72
 C 0 7 C 69/734 Z
 C 0 7 D 209/08
 C 0 7 D 277/42
 C 0 7 D 277/74

| | | | |
|----------------|-----------|----------------|---------|
| C 0 7 D 277/74 | (2006.01) | C 0 7 D 307/80 | |
| C 0 7 D 307/80 | (2006.01) | C 0 7 D 313/08 | |
| C 0 7 D 313/08 | (2006.01) | C 0 7 D 401/04 | |
| C 0 7 D 401/04 | (2006.01) | C 0 7 D 405/12 | |
| C 0 7 D 405/12 | (2006.01) | C 0 7 D 405/14 | |
| C 0 7 D 405/14 | (2006.01) | C 0 7 D 407/12 | |
| C 0 7 D 407/12 | (2006.01) | C 0 7 D 409/12 | |
| C 0 7 D 409/12 | (2006.01) | C 0 7 D 413/12 | |
| C 0 7 D 413/12 | (2006.01) | C 0 7 D 413/14 | |
| C 0 7 D 413/14 | (2006.01) | C 0 7 D 417/12 | |
| C 0 7 D 417/12 | (2006.01) | C 0 7 D 417/14 | |
| C 0 7 D 417/14 | (2006.01) | C 0 7 D 471/04 | 1 0 8 E |
| C 0 7 D 471/04 | (2006.01) | C 0 7 D 487/04 | 1 4 2 |
| C 0 7 D 487/04 | (2006.01) | C 0 7 D 495/04 | 1 0 3 |
| C 0 7 D 495/04 | (2006.01) | | |

(56)参考文献 米国特許出願公開第2002/0103242 (US, A1)

特表2000-515501 (JP, A)

国際公開第02/096904 (WO, A1)

特表2006-500382 (JP, A)

特表2006-524220 (JP, A)

特表2006-524709 (JP, A)

特表2006-516251 (JP, A)

特表2004-513090 (JP, A)

特表2004-501905 (JP, A)

特表2004-500389 (JP, A)

特表2005-526834 (JP, A)

特表2005-508308 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA/REGISTRY (STN)