

TRANSMITTAL LETTER TO THE UNITED STATES
 DESIGNATED/ELECTED OFFICE (DO/EO/US)
 CONCERNING A FILING UNDER 35 U.S.C. 371

Attorney's Docket Number

07385.0007

U.S. Application No. 09/529096

International Application. No.	International Filing Date	Priority Date Claimed
PCT/JP98/04671 ✓	October 15, 1998 ✓	October 17, 1997 ✓

Title of Invention:

AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF ✓

Applicant(s) For DO/EO/US:

Tatsuya MARUYAMA, Takayuki SUZUKI, Kenichi ONDA, Masahiko HAYAKAWA, Hiroyuki MORITOMO,
 Tetsuya KIMIZUKA and Tetsuo MATSUI ✓

Applicant herewith submits to the United States Designated/Elected Office (DO/EO/US) the following items and other information:

1. [X] This is a FIRST submission of items concerning a filing under 35 U.S.C. 371.
2. [] This is a SECOND or SUBSEQUENT submission of items concerning a filing under 35 U.S.C. 371.
3. [] This express request to begin national examination procedures (35 U.S.C. 371(f)) at any time rather than delay examination until the expiration of the applicable time limit set in 35 U.S.C. 371(b) and PCT Articles 22 and 39(1).
4. [X] A proper Demand for International Preliminary Examination was made by the 19th month from the earliest claimed priority date.
5. [X] A copy of the International Application as filed (35 U.S.C. 371(c)(2))
- a. [] is transmitted herewith (required only if not transmitted by the International Bureau).
- b. [X] has been transmitted by the International Bureau.
- c. [] is not required, as the application was filed in the United States Receiving Office (RO/US).
6. [X] A translation of the International Application into English (35 U.S.C. 371(c)(2)).
7. [X] Amendments to the claims of the International Application under PCT Article 19 (35 U.S.C. 371(c)(3)).
- a. [] are transmitted herewith (required only if not transmitted by the International Bureau).
- b. [] have been transmitted by the International Bureau.
- c. [] have not been made; however, the time limit for making such amendments has NOT expired.
- d. [X] have not been made and will not be made.
8. [] A translation of the amendments to the claims under PCT Article 19 (35 U.S.C. 371(c)(3)).
9. [X] An oath or declaration of the inventor(s) (35 U.S.C. 371(c)(4)).
10. [] A translation of the annexes to the International Preliminary Examination Report under PCT Article 36 (35 U.S.C. 371(c)(5)).

Items 11. to 16. below concern other document(s) or information included:

11. [] An Information Disclosure Statement under 37 CFR 1.97 and 1.98.
12. [X] An assignment document for recording. A separate cover sheet in compliance with 37 CFR 3.28 and 3.31 is included.
13. [] A FIRST preliminary amendment.
- [] A SECOND or SUBSEQUENT preliminary amendment.
14. [] A substitute specification.
15. [] A change of power of attorney and/or address letter.
16. [] Other items or information:
- a. [] Verified Small Entity Statement.
- b. [] Copy of Notification of Missing Requirements.

U.S. APPLICATION NO.

09/529096

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/JP98/04671

ATTORNEY DOCKET NUMBER

07385.0007

422 Rec'd PCT/PTO 07 APR 2000

CALCULATIONS

17. [X] The following fees are submitted:

Basic National Fee (37 CFR 1.492(a)(1)-(5)):

Search Report has been prepared by the EPO or JPO.....\$840.00
 International preliminary examination fee paid to
 USPTO (37 CFR 1.482).....\$670.00
 No international preliminary examination fee paid to
 USPTO (37 CFR 1.482) but international search fee
 paid to USPTO (37 CFR 1.445(a)(2)).....\$690.00
 Neither international preliminary examination fee
 (37 CFR 1.482) nor international search fee
 (37 CFR 1.445(a)(2)) paid to USPTO.....\$970.00
 International preliminary examination fee paid to USPTO
 (37 CFR 1.482) and all claims satisfied provisions
 of PCT Article 33(1)-(4).....\$ 96.00

ENTER APPROPRIATE BASIC FEE AMOUNT = \$ 840.00

Surcharge of \$130.00 for furnishing the oath or declaration later than
 20 30 months from the earliest claimed priority date
 (37 CFR 1.492(e)).

Claims	Number Filed	Number Extra	Rate	
Total Claims	8 -20=		X \$18.00	\$
Independent Claims	3 - 3=		X \$78.00	\$
Multiple dependent claim(s) (if applicable)			+ \$260.00	\$
TOTAL OF ABOVE CALCULATIONS				= \$ 840.00

Reduction by 1/2 for filing by small entity, if applicable. Verified
 Small Entity statement must also be filed. (Note 37 CFR 1.9, 1.27, 1.28) \$
SUBTOTAL = \$ 840.00

Processing fee of \$130.00 for furnishing the English translation later
 than 20 30 months from the earliest claimed priority date \$
 (37 CFR 1.492(f)). +

TOTAL NATIONAL FEE = \$ 840.00


Fee for recording the enclosed assignment (37 CFR 1.21(h)). The
 assignment must be accompanied by an appropriate cover sheet
 (37 CFR 3.28, 3.31). \$40.00 per property + \$ 40.00
TOTAL FEES ENCLOSED = \$ 880.00

Amount to be
 refunded \$
 charged \$

- a. [X] A check in the amount of \$880.00 to cover the above fees is enclosed.
- b. Please charge my Deposit Account No. _____ in the amount of
 \$ _____
- c. [X] The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees
 which may be required, or credit any overpayment to Deposit Account
 No. 06-0916. A duplicate copy of this sheet is enclosed.

The Commissioner is hereby authorized to charge any other fees due under 37 C.F.R. §1.16
 or §1.17 during the pendency of this application to our Deposit Account No. 06-0916.

SEND ALL CORRESPONDENCE TO:
 Finnegan, Henderson, Farabow
 Garrett & Dunner, L.L.P.
 1300 I Street, N.W.
 Washington, D.C. 20005-3315
 DWH/FPD/rgm


 David W. Hill
 Reg. No. 28,220

Submitted: April 7, 2000

ERNEST F. CHAPMAN
 Reg. No. 25,961

Description

AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

Technical Field:

The present invention relates to pharmaceuticals and, more particularly, it relates to novel amide derivatives or salts thereof and also to therapeutic agents for diabetes mellitus containing them as effective components.

Background of the Invention:

Diabetes mellitus is a disease accompanied by continuous hyperglycemic state and is said to be resulted by action of many environmental factors and genetic factors. The main controlling factor for blood sugar is insulin, and it has been known that hyperglycemia is resulted by deficiency of insulin or by excess of factors which inhibit its action (such as genetic cause, lack of exercise, obesity and stress).

Diabetes mellitus is classified into two main types. One is insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) caused by a lowering of insulin-secreting function of pancreas due to autoimmune diseases, and another is non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) caused by a lowering of insulin-secreting function of pancreas due to pancreatic fatigue accompanied by continuous high insulin secretion. 95% or more

of diabetic patients in Japan are said to suffer from NIDDM, and an increase in the patients due to a change in daily life style is becoming a problem.

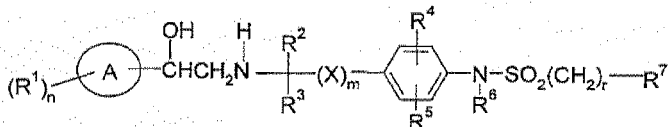
As to the therapy of diabetes mellitus, dietetic treatment, therapeutic exercise and remedy of obesity are mainly conducted in mild cases while, when the disease progresses, oral antidiabetic drugs (for example, insulin secretion promoters such as sulfonylurea compounds and insulin sensitivity potentiators which potentiate the sensitivity of insulin) are administered. In severe cases, an insulin preparation is administered. However, there has been a brisk demand for creation of the drugs whereby higher control for blood sugar is possible, and development of antidiabetic drugs having a new mechanism and having high usefulness has been demanded.

U.S. Patents 4,396,627 and 4,478,849 describe phenylethanolamine derivatives and disclose that those compounds are useful as drugs for obesity and for hyperglycemia. Action of those compounds is reported to be due to a stimulating action to β_3 -receptors. Incidentally, it has been known that β -adrenaline receptors are classified into β_1 , β_2 and β_3 subtypes, that stimulation of β_1 -receptor causes an increase in heart rate, that stimulation of β_2 -receptor stimulates decomposition of glycogen in muscles, whereby synthesis of glycogen is inhibited, causing an action such as muscular tremor, and that stimulation of β_3 -receptor shows an anti-obesity and an

anti-hyperglycemia action (such as decrease in triglyceride, decrease in cholesterol and increase in HDL-cholesterol).

However, those β_3 -agonists also have actions caused by stimulation of β_1 - and β_2 -receptors such as increase in heart rate and muscular tremor, and they have a problem in terms of side effects.

Recently, it was ascertained that β -receptors have differences to species, and it has been reported that even compounds having been confirmed to have a β_3 -receptor selectivity in rodent animals such as rats show an action due to stimulating action to β_1 - and β_2 -receptors in human being. In view of the above, investigations for compounds having a stimulating action which is selective to β_3 -receptor in human being have been conducted recently using human cells or cells where human receptors are expressed. For example, WO 95/29159 describes substituted sulfonamide derivatives represented by the formula set forth below and discloses that due to their selective stimulating action to β_3 -receptors in human being, they are useful against obesity, hyperglycemia, etc. However, this patent does not specifically disclose an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action of those compounds.



(In the formula, the symbols should be referred to in the specification of this patent.)

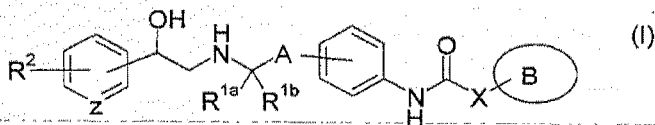
As such, there has been still a demand for creation of therapeutic agents for diabetes mellitus of a new type which have a highly clinical usefulness.

Disclosure of the Invention:

The present inventors have conducted an intensive investigation on compounds having both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and found that novel amide derivatives show both a good insulin secretion promoting action and a good insulin sensitivity potentiating action and furthermore show a selective stimulating action to β_3 -receptors, leading to accomplishment of the present invention.

That is, the present invention relates to an amide derivative represented by the general formula (I) set forth below or a salt thereof that is useful for the therapy of diabetes mellitus, having both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and further having anti-obesity and anti-hyperlipemia actions due

to a selective stimulating action to β_3 -receptors. The present invention also relates to a pharmaceutical agent, particularly to a therapeutic agent for diabetes mellitus containing the amide derivative or the salt thereof as an effective ingredient.



(In the formula, each of the symbols means as follows:

ring B: a heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring;

X: a bond, lower alkylene or alkenylene which may be substituted with hydroxy or a lower alkyl group, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is a lower alkylene group which may be substituted with a lower alkyl group, the hydrogen atoms bonded to the carbon atom constituting the ring B may form a lower alkylene group together with the lower alkyl group so that a ring is formed);

A: lower alkylene or a group represented by -lower alkylene-O-;

R^{1a} , R^{1b} : they may be the same or different and each is a hydrogen atom or a lower alkyl group;

R²: a hydrogen atom or a halogen atom; and

Z: a nitrogen atom or a group represented by =CH-.)

The compound of the general formula (I) is further illustrated as follows.

In the definitions used in the general formula in this specification, the term "lower" means a linear or branched hydrocarbon chain having from 1 to 6 carbon atoms unless otherwise specified.

Specific examples of the "lower alkyl group" are methyl, ethyl, and linear or branched propyl, butyl, pentyl and hexyl, preferably an alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, and particularly preferably methyl, ethyl, propyl and isopropyl.

Examples of the "lower alkylene group" is a divalent group obtained by removing an arbitrary hydrogen atom(s) from the above "lower alkyl group", preferably an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms, and particularly preferably methylene, ethylene, propylene and butylene. Examples of the "lower alkenylene group" are vinylene, propenylene, butenylene, pentenylene and hexenylene groups.

The "heteroaryl group which may be fused with a benzene ring" in the "heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring" means a ring group where a benzene ring is fused with a heteroaryl group as mentioned later or a non-fused heteroaryl group.

Specific examples of the "ring group where the benzene ring is fused with a heteroaryl group" are fused-ring heteroaryl groups such as quinolyl, isoquinolyl, quinazoliny, quinolidinyl, quinoxaliny, cinnoliny, benzimidazolyl, imidazopyridyl, benzofuranyl, benzoisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, oxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, benzothienyl, etc.; and oxo-added rings such as oxobenzofuranyl, etc.

Examples of the "heteroaryl group" are monocyclic heteroaryl groups such as furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, etc.; and bicyclic heteroaryl groups such as naphthylidinyl, pyridopyrimidinyl, etc.

The substituent in the "heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring" may be any group which can be usually substituted in this ring group. Preferred examples are a halogen atom and lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy, sulfanyl, halogeno lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-O-CO-, carboxy, sulfonyl, sulfinyl, lower alkyl-SO-, lower alkyl-SO₂-, lower alkyl-CO-, lower alkyl-CO-O-, carbamoyl, lower alkyl-NH-CO-, di-lower alkyl-N-CO-, nitro, cyano, amino, guanidino, lower alkyl-CO-NH-, lower alkyl-SO₂-NH-, lower alkyl-NH-, di-lower alkyl-N-, -O-lower alkylene-O-, etc. These substituents may further be substituted with a

substituent such as an aryl group, a heteroaryl group, a halogen atom, hydroxy, sulfanyl, halogeno lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-O-CO-, carboxy, sulfonyl, sulfinyl, lower alkyl-SO-, lower alkyl-SO₂-, lower alkyl-CO-, lower alkyl-CO-O-, carbamoyl, lower alkyl-NH-CO-, di-lower alkyl-N-CO-, nitro, cyano, amino, guanidino, lower alkyl-CO-NH-, lower alkyl-SO₂-NH-, lower alkyl-NH-, di-lower alkyl-N-, etc. These substituents such as an aryl group, a heteroaryl group, etc. may further be substituted with a halogen atom, etc.

The "lower alkenyl group" is a linear or branched alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms, and its specific examples are vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl and hexenyl groups.

The "lower alkynyl group" is a linear or branched alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms, and its specific examples are ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl and hexynyl.

The "halogen atom" means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, and the "halogeno lower alkyl group" means a group where an arbitrary hydrogen atom or atoms in the above-mentioned alkyl group is/are substituted with a halogen atom or atoms.

The case when X is a bond means that a carbon atom of the -CO- group is directly bonded to the ring B.

The compound (I) of the present invention has at least one asymmetric carbon atom and therefore, there are optical

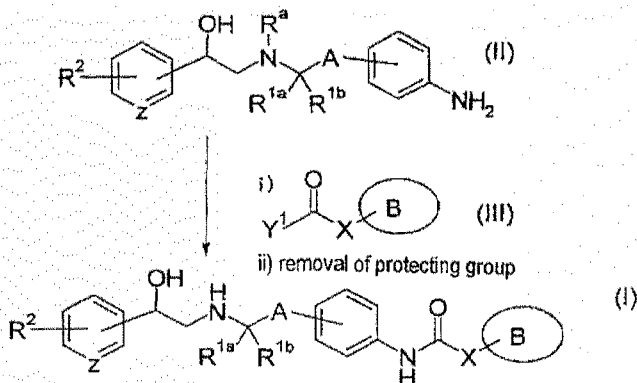
isomers such as (R)-compounds, (S)-compounds, etc., racemates, diastereomers, etc. The present invention includes all and each of isolated isomers and mixtures thereof. The present invention also includes hydrates, solvates (such as those with ethanol) and polymorphic substances of the compound (I).

The compound (I) of the present invention may form a salt with an acid. Examples of the salt are acid addition salts with mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, etc.; and those with organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid, picric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, etc.

(Manufacturing Method)

The compound of the present invention or the salt thereof may be manufactured by application of various synthetic methods utilizing the characteristics of its fundamental skeleton or type of the substituent. Representative manufacturing methods are illustrated as hereunder.

First Manufacturing Method:



(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , A , B , X and Z have the same meanings as defined already; R^a is a protective group for amino; and Y^1 is a leaving group, and more specifically hydroxy, lower alkoxy or halide.)

In this method, the compound (II) and the compound (III) are subjected to amidation, and the protective group is then removed therefrom to synthesize the compound (I) of the present invention.

The amidation in this manufacturing method can be conducted by customary manners.

The solvent may vary depending upon Y^1 of the compound (III) and mostly, an inert solvent or an alcoholic solvent (such as isopropanol, etc.) may be applied.

When Y^1 is a hydroxy group, a method where the reaction is conducted in the above-mentioned solvent in the presence of a condensing agent may be applied. Examples of the condensing agent are N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), diphenylphosphoryl azide (DPPA), diethylphosphoryl cyanide (DEPC), etc.

When Y^1 is lower alkoxy, a method where the reaction is conducted under heating or refluxing as it is or in the above-mentioned inert solvent may be applied.

When Y^1 is halide, a method where the reaction is conducted in the above-mentioned inert solvent in the presence of a base may be applied.

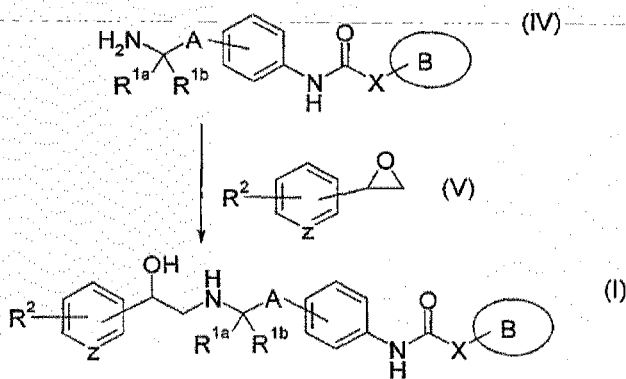
Examples of the inert solvent are dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide, tetrachloroethane, dichloromethane, dichloroethane, chloroform, carbon tetrachloride, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, ethyl acetate, benzene, toluene, xylene, acetonitrile, dimethyl sulfoxide, etc., and mixed solvents thereof, and they may be appropriately selected depending upon each reaction condition. Examples of the base are inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, etc.; and organic bases such as N-methylmorpholine, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, etc.

The protective group of the amino represented by R^a means a protective group which is commonly used for amino by those skilled in the art, and its representative examples are acyl such as formyl, acetyl, propionyl, methoxyacetyl, methoxypropionyl, benzoyl, thienylacetyl, thiazolylacetyl, tetrazolylacetyl, thiazolylglyoxyloyl, thienylglyoxyloyl, etc.; lower alkoxy-carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, etc.; aralkyloxy-carbonyl such as benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, etc.; lower alkanesulfonyl such as methanesulfonyl, ethanesulfonyl, etc.; aralkyl such as benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl, etc.; tri-(lower alkyl)silyl such as trimethylsilyl, etc.; and the like.

Removal of the protective group in this manufacturing method may be conducted by customary manners. For example, the protective group for amino represented by R^a may be easily removed, for example, by i) a method where in case that the protective group is benzhydryl, p-methoxybenzyl, trityl, tert-butoxycarbonyl, formyl, etc., treatment with an acid such as formic acid, trifluoroacetic acid, a trifluoroacetic acid-anisole mixed solution, a hydrobromic acid-acetic acid mixed solution, a hydrochloric acid-dioxane mixed solution, etc. is conducted; ii) a method where in case that the protective group is benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl, etc., a catalytic reduction method using palladium-carbon or

palladium hydroxide-carbon is conducted; and iii) a method where in case that the protective group is a tri-(lower alkyl)silyl or the like, treatment with water, fluoride anion (e.g., tetra-n-butylammonium fluoride, sodium fluoride, potassium fluoride, hydrofluoric acid), etc. is conducted.

Second Manufacturing Method:



(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , A , B , X and Z have the same meanings as defined already.)

In this manufacturing method, the compound (IV) is reacted with the compound (V) to give the compound (I) of the present invention.

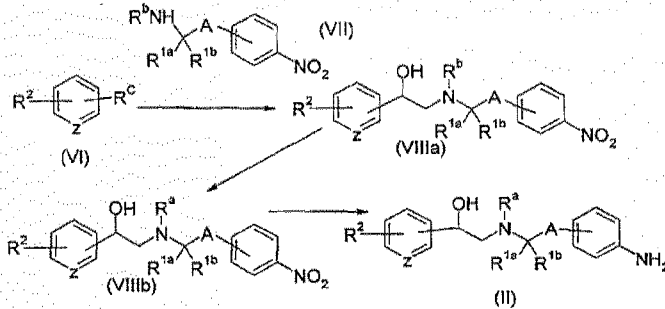
The amine compound (IV) and the compound (V) are reacted under heating or refluxing for 1 to 24 hours as they are or in an inert solvent, to give the compound (I) of the present invention.

Examples of the inert solvent are acetonitrile, tetrahydrofuran, 2-butanone, dimethyl sulfoxide and N-methylpyrrolidone. In the reaction, a base such as sodium bicarbonate, potassium carbonate or diisopropylethylamine may be added to the reaction mixture.

Incidentally, in the above manufacturing methods, it is possible to purify the resulting substance by removing undesired by-products by means of recrystallization, pulverization, preparative thin layer chromatography, silica gel flash chromatography (as described in W. C. Still, et al., *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978)), medium-pressure liquid chromatography and HPLC. The compound produced through HPLC can be isolated as a corresponding salt.

The starting material used in the above-mentioned manufacturing methods may be easily manufactured by the methods which are known to those skilled in the art. One of the representative methods is shown as hereunder.

(Manufacturing Method for the Starting Compound (II))



(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^a , A and Z have the same meanings as defined already; R^b is a hydrogen atom or an aralkyl-based protective group for amino; and R^c is epoxy, 2-haloacetyl or 1-carboxymethan-1-ol.)

This manufacturing method is composed of from step (a) to step (c) in which the step (a) is a step where the compound (VI) is reacted with the compound (VII), followed by reduction reaction to give the compound (VIIIa) depending upon the type of R^c ; the step (b) is a step where protection is conducted when R^b of the compound (VIIIa) is a hydrogen atom; and the step (c) is a step where nitro is reduced to amino to give the compound (II).

Examples of the aralkyl-based protective group for amino used in this manufacturing method are benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, etc.

Step (a):

Illustration is made for the following three cases.

1) When R^c is epoxy, the compound (VI) may be reacted with the compound (VII) by the same manner as in the above-mentioned second manufacturing method. Reaction conditions such as reaction temperature, solvent, etc. are the same as well.

2) When R^c is 2-haloacetyl, the compound (VI) is reacted with the compound (VII) in the presence of a base, followed by reduction reaction to prepare the compound (VIIIa). The base is the same as that mentioned in the first manufacturing method. The reduction reaction may be conducted in the above-mentioned inert solvent or in a solvent of an alcohol type with stirring in the presence of a reducing agent. Examples of the reducing agent are sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, lithium aluminum hydride, borane, etc.

3) When R^c is 1-carboxymethan-1-ol, the compound (VI) is reacted with the compound (VII) in the presence of a condensing agent, followed by reduction reaction in the same manner as in 2) to prepare the compound (VIIIa). The condensing agent is the same as that mentioned in the first manufacturing method.

Step (b):

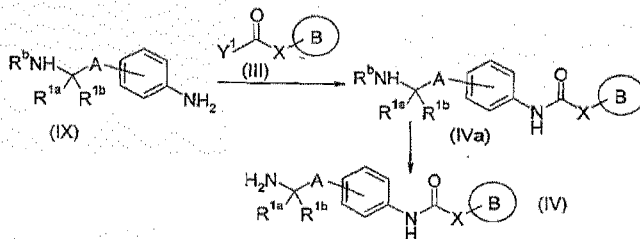
When R^b in the compound (VIIIa) is a hydrogen atom, the amino group is protected by customary manners using di-tert-butyl dicarbonate, etc., to prepare the compound (VIIIa).

Step (c):

A method for the reduction of nitro to amino may be conducted by customary manners such as metallic reduction using iron, zinc, etc. and catalytic reduction using a catalyst such as palladium-carbon, palladium hydroxide-carbon, Raney nickel, etc. R^a becomes a hydrogen atom depending upon the reduction conditions, but it may be protected again by customary manners.

(Manufacturing Method for Starting Compound (IV))

A)

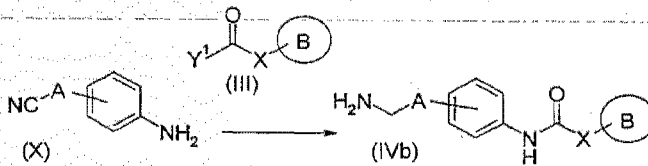


(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^b , A , B , X and Y^1 have the same meanings as defined already.)

This reaction is a reaction where the compound (IX) and the compound (III) are subjected to amidation reaction to give a compound (IVa) and, when R^b is a protective group for amino,

the protective group is removed to give a compound (IV). The amidation reaction can be conducted by the same manner as in the above-mentioned first manufacturing method, and the reaction conditions such as reaction temperature, solvent, etc. are the same as well.

B)



This reaction is a reaction where the compound (X) and the compound (III) are subjected to amidation reaction and then to reduction reaction to give a compound (IVb). The amidation reaction can be conducted by the same manner as in the above-mentioned first manufacturing method, and the reaction conditions such as reaction temperature, solvent, etc. are the same as well. In the reduction reaction, the above-mentioned catalytic reduction, or a method where reduction is conducted using sodium borohydride in the presence of cobalt chloride, may be applied.

With regard to other compounds such as the compound (III), the compound (V), the compound (VI), and the compound (VII), those which are available in the market or are appropriately synthesized by known methods (such as N-alkylation reaction, cyclization reaction, hydrolysis reaction, etc.) from the commercially available compounds may be used.

The compound (I) of the present invention which is manufactured as such is isolated and purified as a free compound, a salt thereof obtained by means of salt formation by customary manners, a hydrate, a solvate with various solvents such as ethanol, etc., or polymorphic crystals, etc. The isolation and purification may be conducted by applying common chemical operations such as extraction, concentration, evaporation, crystallization, filtration, recrystallization, various chromatographic methods, etc.

Various isomers may be isolated by customary manners utilizing the physico-chemical differences between the isomers. For example, the racemate can be converted to stereochemically pure isomers by common racemic resolution (such as a method where the racemate is changed to diastereomer salts with usual optically active acid (for example, tartaric acid), followed by optical resolution, and the like). Incidentally, a mixture of diastereomers may be separated by customary method such as fractional crystallization or chromatography, etc. In the case of an optically active

compound, it may be manufactured starting from an appropriate optically active material.

Industrial Applicability:

The phenethanol derivative of the present invention represented by the general formula (I) or the salt thereof has both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and also has a selective β_3 -receptor stimulating action, so that it is useful as a therapeutic agent for diabetes mellitus.

As confirmed by a glucose tolerance test and a hypoglycemic test in insulin-resisting model animals as described later, the compound of the present invention has both a good insulin secretion promoting action and a good insulin sensitivity potentiating action, so that its usefulness in diabetes mellitus is expected. Although the β_3 -receptor stimulating action may have a possibility of participating in expression of the insulin secretion promoting action and the insulin sensitivity potentiating action, other mechanism might also possibly participate therein, and the details thereof have been still unknown yet. The β_3 -receptor stimulating action of the compound of the present invention is selective to β_3 -receptors in human being. It has been known that the stimulation of β_3 -receptor stimulates decomposition of fat (decomposition of the fat tissue triglyceride into

glycerol and free fatty acid), whereby a disappearance of fat mass is promoted. Therefore, the compound of the present invention has an anti-obesity action and an anti-hyperlipemia action (such as triglyceride lowering action, cholesterol lowering action and HDL cholesterol increasing action) and is useful as a preventive and therapeutic agent for obesity and hyperlipemia (such as hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypo-HDL-lipoproteinemia). Those diseases have been known as animum factors in diabetes mellitus, and amelioration of those diseases is useful for prevention and therapy of diabetes mellitus as well.

The compound of the present invention is also useful as a preventive and therapeutic agent for other diseases where the improvement of symptom can be achieved by reducing the symptoms of obesity and hyperlipemia such as ischemic coronary diseases such as arteriosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, etc. cerebral arteriosclerosis such as cerebral infarction, etc., or aneurysm, etc.

Further, the selective β_3 -receptor stimulating action of the compound of the present invention is useful for prevention and therapy of several diseases which have been reported to be improved by the stimulation of β_3 -receptor. Examples of those diseases are shown as follows.

It has been mentioned that the β_3 -receptor mediates the motility of non-sphincteral smooth muscle contraction, and

because it is believed that the selective β_3 -receptor stimulating action assists the pharmacological control of intestinal motility without being accompanied by cardiovascular action, the compound of the present invention has a possibility of being useful in therapy of the diseases caused by abnormal intestinal motility such as various gastrointestinal diseases including irritable colon syndrome. It is also useful as the therapy for peptic ulcer, esophagitis, gastritis and duodenitis (including that induced by *H. pylori*), enterelcosis (such as inflammatory intestinal diseases, ulcerative colitis, clonal disease and proctitis).

It is further shown that the β_3 -receptor affects the inhibition of release of neuropeptide of some sensory fibers in lung. The sensory nerve plays an important role in neurogenic inflammation of respiratory tract including cough, and therefore, the specific β_3 -agonist of the present invention is useful in the therapy of neurogenic inflammation and in addition, has little action to cardiopulmonary system.

Moreover, the β_3 -adrenaline receptor is capable of resulting in a selective antidepressant action due to stimulation of the β_3 -receptor in brain, and accordingly, the compound of the present invention has a possibility of being useful as an antidepressant.

The action of the compound of the present invention has been ascertained to be selective to β_3 -receptors as a result

of experiments using cells expressing human type receptors, and the adverse action caused by other β_3 -receptor stimulation is low or none.

Effects of the compound of the present invention have been ascertained by the following tests.

1. Hypoglycemic test in kk mice (insulin-resisting model; obesity and hyperglycemia):

Male kk mice (blood sugar level: not lower than 200 mg/dl) were subjected to a measurement of blood sugar level under feeding and then randomly classified into groups. The drug to be tested was compulsorily administered orally or subcutaneously once daily for four days, and the blood sugar level after 15 to 18 hours from the final administration was compared with that before the administration (n = 6). The blood was collected from a tail vein of the mice using a glass capillary (previously treated with heparin), the protein was removed therefrom, and the amount of glucose in the supernatant liquid (mg/dl) was measured by colorimetric determination by means of a glucose oxidase method. Further, a dose at which the blood sugar level was lowered by 30% as compared with that before the administration with the drug to be tested was expressed as an ED₃₀ value.

As a result, the compound of the present invention significantly lowered the blood sugar level as compared with

that before the administration with the drug to be tested in both cases of oral and subcutaneous administrations. In particular, some of the compounds of the present invention exhibited a strong activity so that the ED₃₀ value in the oral administration was 3 mg/kg/day or less. On the other hand, in the above-referenced WO 95/29159, the compound of Example 90 had an ED₃₀ value of 30 mg/kg/day or more, and the compound of Example 92 had an ED₃₀ value of 30 mg/kg/day. From this fact, it has become clear that the compounds of the present invention have a superior potentiating action to insulin sensitivity as compared with those of the above-referenced WO 95/29159.

2. Glucose tolerance test in normal rats:

Male rats of SD strain of seven weeks age were fasted for a whole day and night, then randomly classified into groups and subjected to an oral glucose tolerance test (OGTT) (n = 4). The compound to be tested was administered orally or subcutaneously at 30 minutes before administration of glucose (2 g/kg by oral administration). The blood was collected from an abdominal aorta using a heparin-treated glass syringe from the rats which were anesthetized with pentobarbital (65 mg/kg), the protein was removed therefrom, and the amount of glucose in the supernatant liquid (mg/dl) was measured by colorimetric determination by means of a glucose oxidase method. The insulin value in blood was determined by measuring the amount

of insulin in plasma (ng/ml) by means of radioimmunoassay (RIA).

As a result, in a group where the compound of the present invention was administered orally or subcutaneously, a significant increase in the insulin value in blood was observed as compared with the group to which no drug was given. An increase in the sugar blood level after administration of glucose was significantly inhibited as well. From those results, it is apparent that the compound of the present invention has a good insulin secretion promoting action and a good hyperglycemia inhibiting action.

3. Stimulating test to human β_3 -, β_2 - and β_1 -receptors:

Human β_3 -stimulating action was investigated using an SK-N-MC cell system (cells in which human β_3 -receptor and human β_1 -receptor were permanently expressed were purchased) while human β_2 - and β_1 -stimulating actions were investigated using a CHO cell system (cells in which each of human β_2 - and β_1 -receptors was compulsorily expressed were purchased). Stimulating action of the compound (10^{-10} to 10^{-4} M) were investigated by incubating 10^5 cells/well of each of the cells on a 24-well plate and checking under a subconfluent state after two days using a producing activity of cyclic AMP (cAMP) as an index. Incidentally, the human β_3 -stimulating action was investigated in the presence of a β_1 -receptor blocker

(CGP20712A, 10^{-6} M). Amount of production of cAMP in each cell (pmol/ml) was measured by an RIA method using ^{125}I -cAMP. Intensity of action of each compound was compared by calculating the pD_2 value and the maximum activity (I.A. (%)) where the maximum reaction of 10^{-6} M isoproterenol was defined as 100%) from the resulting dose-reaction curve.

As a result, it has been ascertained that the compound of the present invention has a selective stimulating action to human β_3 -receptor.

A pharmaceutical composition containing one or more of the compound of the present invention or the salt thereof as an effective ingredient is prepared using common pharmaceutically acceptable vehicles. Administration of the pharmaceutical composition according to the present invention may be either by oral administration or by parenteral administration by, for example, injection, suppository, subcutaneous agent, inhaling agent or intracystic infusion.

The dose may be appropriately decided depending upon each particular case while taking into consideration symptom, age, sex, etc. of the patient but usually, is around 0.01 mg/kg to 100 mg/kg per day for adults in the case of oral administration, and that is administered at a time or by dividing into 2 to 4 times a day. When intravenous injection is conducted depending upon the symptom, the dose is usually around 0.001

mg/kg to 10 mg/kg per day for adults, and that is administered at a time or by dividing into two or more times a day.

With regard to a vehicle for the preparation, nontoxic solid or liquid substances for pharmaceuticals may be used.

Examples of the solid composition for use by means of oral administration according to the present invention are tablets, pills, capsules, diluted powder and granules. In such a solid composition, one or more active substances are mixed with at least one inert excipient such as lactose, mannitol, glucose, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone, agar, pectin, magnesium metasilicate aluminate and magnesium aluminate. The composition may also contain additives other than the inert excipient such as lubricants such as magnesium stearate; disintegrants such as calcium cellulose glycolate; stabilizers such as lactose; and auxiliary solubilizers such as glutamic acid or aspartic acid by customary manners. Tablets and pills may, if necessary, be coated with sugar coat such as sucrose, gelatin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, etc., or with film of gastric or enteric coating substances.

The liquid composition for oral administration includes pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs and contains commonly used inert excipients such as purified water or ethanol. In

addition to the inert excipient, the composition may further contain auxiliary agents such as moisturizing or suspending agents, sweeteners, tasting agents, aromatic agents and antiseptic agents. The injection for parenteral administration includes aseptic aqueous or non-aqueous solutions, suspensions and emulsions. The non-aqueous solutions and suspensions include, for example, distilled water for injection and a physiological saline solution. Examples of the solvent for non-aqueous solution and suspension are propylene glycol; polyethylene glycol; plant oils such as cacao butter, olive oil and sesame oil; alcohols such as ethanol; gum arabic; and Polysolvate 80 (trade name). Such a composition may further contain auxiliary agents such as isotonicizing agents; antiseptic agents; moisturizing agents; emulsifiers; dispersing agents; stabilizers such as lactose; and auxiliary solubilizers such as glutamic acid and aspartic acid). These may be sterilized, for example, by filtration passing through a bacteria-preserving filter or by compounding of or irradiation with a bactericide. These may also be used by manufacturing a sterile solid composition, followed by dissolving in sterile water or a sterile solvent for injection before use.

Best Mode for Carrying Out the Invention:

The present invention is further illustrated by way of Examples as hereunder. Compounds of the present invention are not limited to those mentioned in the following Examples but cover all of the compounds represented by the above general formula (I), salts thereof, hydrates thereof, geometric and optical isomers thereof and polymorphic forms thereof. Incidentally, the case where the material which is used in the present invention is novel is illustrated by way of the following Referential Example.

Referential Example 1:

To a mixed solution of ethyl acetate and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide was added 25.2 g of 4-nitrophenyl ethylamine hydrochloride, and the mixture was vigorously stirred. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated. To the resulting residue were added 100 ml of 2-propanol and 15.0 g of (R)-styrene oxide successively, and the reaction mixture was heated to reflux for 12 hours. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/1 → 10/1). The resulting residue was again subjected to silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate/triethylamine = 1/5/trace) to give 8.05 g of (R)-1-phenyl-2-[[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]ethanol.

Referential Example 2:

A solution of 8.02 g of (R)-1-phenyl-2-[[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]ethanol and 6.30 g of di-tert-butyl dicarbonate in 80 ml of tetrahydrofuran was stirred for 12 hours at room temperature. The residue obtained by evaporation of the solvent was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 3/1) to give 10.8 g of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]carbamate.

Referential Example 3:

To a solution of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]carbamate in 200 ml of ethanol was added 1.03 g of 10% palladium-carbon and the mixture was stirred for two hours at room temperature in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. Insoluble matters were removed using Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to give 9.54 g of tert-butyl (R)-N-[2-(4-aminophenyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ethyl]-carbamate.

Referential Example 4:

To a solution of 448 mg of tert-butyl (R)-N-[2-(4-aminophenyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ethyl]carbamate

and 330 mg of triethylamine in 4 ml of chloroform was added 146 mg of 2-pyridinecarbonyl chloride. The reaction solution was stirred at room temperature for two hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was diluted with chloroform, and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and dried over anhydrous magnesium sulfate. The residue obtained by evaporating the solvent in vacuo was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/3) to give 321 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(2-pyridinecarbonyl)amino]phenyl]ethyl]carbamate.

Referential Example 5:

To a solution of 377 mg of tert-butyl (R)-N-[2-(4-aminophenyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ethyl]carbamate in 10 ml of tetrahydrofuran were added 203 mg of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 143 mg of 1-hydroxybenzotriazole and 202 mg of 8-quinolinecarboxylic acid successively. The reaction solution was stirred at room temperature for 18.5 hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and dried over anhydrous magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation of the solvent was purified by silica gel column chromatography (eluent:

hexane/ethyl acetate = 2/1) to give 302 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(8-quinolinecarbonyl)amino]phenyl]ethyl]carbamate.

Referential Example 6:

To a solution of 403 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(2-1H-imidazol-2-yl)acetyl]amino]phenyl]ethyl]carbamate in 10 ml of acetonitrile were added 120 mg of potassium carbonate and 164 mg of 2-fluorobenzyl bromide successively at room temperature. The reaction solution was stirred at 50°C for 12 hours. Insoluble matters were filtered off using Celite, and the solvent was evaporated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to give 253 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[[2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-acetyl]amino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-carbamate.

Referential Example 7:

To a solution of 13.4 g of (R)-2-[N-benzyl-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]-1-phenylethanol in 150 ml of methanol were added 8.6 g of iron powder and 40 ml of a 2N aqueous hydrochloric acid solution. The reaction mixture was heated to reflux for two hours, a 1N aqueous solution of sodium hydroxide was added thereto, and the insoluble matters thus

produced were filtered off using Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to remove the methanol. The resulting aqueous phase was extracted with chloroform, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/1) to give 11.45 g of (R)-2-[N-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-N-benzylamino]-1-phenylethanol.

Referential Example 8:

To 502 mg of (R)-2-[N-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-N-benzylamino]-1-phenylethanol were added 336 mg of ethyl 2-(3-methylpyridin-2-yl)acetate and 10 ml of xylene. The reaction mixture was refluxed for nine hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/3) to give 222 mg of (R)-4'-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(3-methylpyridin-2-yl)acetanilide.

Referential Example 9:

To a solution of 0.96 g of 2-fluoroacetophenone in 20 ml of tetrahydrofuran was added 2.65 g of benzyltrimethylammonium tribromide. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, insoluble matters were filtered

0559096-040700

off, and the solvent was concentrated in vacuo. The resulting residue was dissolved in 40 ml of 2-butanone, then 1.81 g of N-benzyl-4-nitrophenethylamine and 0.92 g of diisopropyl ethylamine were added, and the reaction mixture was heated to reflux for one hour. The solvent was evaporated in vacuo, ethyl acetate was added thereto, and the mixture was washed with water and a saturated saline solution successively. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The resulting residue was dissolved in 40 ml of methanol, 0.34 g of sodium borohydride was added thereto, and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated in vacuo, ethyl acetate was added, and the mixture was washed with water and a saturated saline solution successively. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform) to give 1.95 g of 2-[N-benzyl-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]-1-(2-fluorophenyl)ethanol.

Referential Example 10:

A reaction mixture of 5.12 g of methyl 2-pyridylacetate, 5.14 g of 4-aminobenzyl cyanide and 50 ml of xylene was heated to reflux for 24 hours. An appropriate amount of the solvent was evaporated, diethyl ether was added to the residue, and

the resulting crystals were taken by filtration to give 5.65 g of 4'-cyanomethyl-2-(2-pyridyl)acetanilide.

Referential Example 11:

To a solution of 640 mg of 4'-cyanomethyl-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide in 15 ml of tetrahydrofuran was added 15 ml of an ethanolic suspension of a Raney nickel, and concentrated aqueous ammonia was added to adjust the pH of the mixture to about 10. The mixture was stirred at room temperature for one hour in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. The reaction mixture was filtered using Celite, and the solvent was evaporated in vacuo to give 640 mg of 4'-(2-aminomethyl)-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide.

Referential Example 12:

To a solution of 630 mg of 4'-(2-aminomethyl)-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide in 20 ml of toluene was added 0.27 ml of benzaldehyde, and the mixture was heated to reflux for three hours using a Dean-Stärke apparatus. The reaction mixture was filtered, and the solvent was evaporated in vacuo. A solution of the resulting residue in 30 ml of methanol was cooled at 0°C, 63 mg of sodium borohydride was added, and the mixture was stirred at 0°C for one hour. About one-half of the solvent of the reaction mixture was evaporated in vacuo, water

and ethyl acetate were added to the residue, the organic layer was washed with a saturated saline solution twice and dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was evaporated in vacuo. To a solution of the resulting residue in 50 ml of isopropanol was added 0.26 ml of (R)-styrene oxide, and the mixture was heated to reflux for 12 hours. The solvent was evaporated in vacuo, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/3) to give 920 mg of (R)-4'-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethyl]-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide.

Example 1:

A 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (10 ml) was added to 10 ml of an ethanolic solution of 458 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(2-pyridinecarbonyl)amino]phenyl]ethyl]carbamate. The reaction solution was stirred at room temperature for three hours, and the solvent was then evaporated in vacuo. The obtained crude crystals were recrystallized from methanol-ethanol-ethyl acetate to give 289 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-pyridinecarboxanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 2 to 33 were prepared by the same manner as in Example 1.

Example 2:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-3-pyridinecarboxanilide dihydrochloride

Example 3:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-8-quinolinecarboxanilide dihydrochloride

Example 4:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-(E)-3-(2-pyridyl)acrylic anilide dihydrochloride

Example 5:

(R)-2-(Benzothiazol-2-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 6:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 7:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-methylthiazol-4-yl)acetanilide hydrochloride

00229096.040700

Example 8:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 9:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)acetanilide hydrochloride

Example 10:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(5-sulfanyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetanilide hydrochloride

Example 11:

(R)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-oxoacetanilide dihydrochloride

Example 12:

(R)-2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 13:

(R)-2-(5-Ethoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

002700-960000

Example 14:

(R)-2-[(2-(3-Fluorophenylamino)thiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 15:

(R)-2-(2-Chloropyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 16:

(R)-2-(2-Benzoyloxy pyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 17:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2-methyl-3-propenyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 18:

(R)-2-(1-Benzyl-1H-imidazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 19:

(R)-2-[1-(2-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 20:

(R)-2-[1-(3-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 21:

(R)-2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 22:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 23:

(R)-2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 24:

00225005.010720

(R)-2-[1-(4-Bromobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 25:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-iodobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 26:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-trifluoromethylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 27:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2-naphthyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 28:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 29:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 30:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 31:

(R)-2-[2-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 32:

(R)-2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 33:

(R)-2-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 34:

To a solution of 175 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[(2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetylaminophenyl)ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)carbamate in 5 ml of methanol was added

000000.040700

4 ml of a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate. The mixture was stirred at room temperature for three hours, the solvent was filtered off, and the resulting powder was washed with ethanol. The resulting powder was dried to give 125 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 35 to 40 were prepared by the same manner as in Example 34.

Example 35:

(R)-2-(5-Benzylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 36:

(R)-2-(2-Acetamidothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 37:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-methanesulfonamidothiazol-4-yl)acetanilide hydrochloride

Example 38:

(R)-2-(2-Guanidinothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 39:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-phenylaminothiazol-4-yl)acetanilide hydrochloride

Example 40:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide hydrochloride

Example 41:

To 690 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamino]phenyl]ethyl]-N-[(2-hydroxy-2-phenyl)ethyl]carbamate were added 30 ml of methanol and 15 ml of a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by a reverses phase column chromatography (eluent: water/methanol = 2/1) to give 310 mg of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]-ethyl]acetanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 42 to 57 were prepared by the same manner as in Example 41.

Example 42:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-(2-aminothiazol-4-yl)carboxanilide hydrochloride

Example 43:

(R)-2-(2-Amino-5-methylthiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 44:

(R)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methyl-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]propionanilide hydrochloride

Example 45:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-(2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-4-yl)carboxanilide dihydrochloride

Example 46:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)acetanilide hydrochloride

Example 47:

(R)-2-(2-Benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 48:

(R)-2-(1-Benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 49:

(R)-2-(3-Benzyl-2-thioxothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 50:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]- (5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)carboxanilide dihydrochloride

Example 51:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 52:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-(4-isopropylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 53:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-(4-phenylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 54:

(R)-2-[1-(2-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 55:

(R)-2-[1-(3-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 56:

(R)-2-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 57:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-(2-pyridyl)methyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

The compound of Example 58 was prepared by the same manner as in Example 1.

Example 58:

(R)-2-(2-aminopyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

09829096.040700

Example 59:

To a solution of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxoacetyl]amino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)carbamate in 30 ml of methanol was added 130 mg of sodium borohydride at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for three hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was dissolved in 5 ml of methanol, and to this reaction solution was added 10 ml of a solution of 4N hydrogen chloride-ethyl acetate. The reaction solution was stirred at room temperature for eight hours and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 5/1). The resulting residue was purified by reversed phase column chromatography (eluent: water/methanol = 2/1) to give 77 mg of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]acetanilide hydrochloride.

Example 60:

To 349 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[[2-(2-benzyl-oxypyridin-6-yl)acetyl]amino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)carbamate were added 478 mg of pentamethylbenzene and 5 ml of trifluoroacetic acid successively. The reaction solution was stirred at room temperature for four hours, and the solvent was evaporated in vacuo. To the residue were added

water and potassium carbonate to make the solution basic, and the aqueous phase was extracted with a mixed solvent of chloroform and tetrahydrofuran. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1 → 5/1). To an ethanolic solution of the resulting residue was added 100 µl of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and then the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from ethanol-ethyl acetate to give 65 mg of (R)-2-(2-benzyloxy-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride.

The compounds of Examples 61 to 76, 83 and 85 were prepared by the same manner as in Example 1; and the compounds of Examples 77 to 82 were prepared by the same manner as in Example 41.

Example 61:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-methylpropyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 62:

(R)-2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 63:

(R)-2-[1-(3-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 64:

(R)-2-[1-(2,4-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 65:

(R)-2-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 66:

(R)-2-[1-(3,5-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 67:

(R)-2-[1-(2,5-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 68:

09/20/10 09:56:28

(R)-2-[1-(3,4-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 69:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,3,6-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 70:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,4,5-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 71:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(3,4,5-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 72:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 73:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(3-iodobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 74:

(R)-2-[1-(2,6-Dichlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 75:

(R)-2-[1-(4-Cyanobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 76:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(quinolin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide trihydrochloride

Example 77:

(R)-2-[1-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide

Example 78:

(R)-2-[1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide

Example 79:

(R)-2-[1-(2,5-Dichlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 80:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,3,4-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 81:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-methoxycarbonylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 82:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-[(piperidine-1-carbonyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 83:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(1-pyrazolyl)acetanilide hydrochloride

Example 84:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1,2,4-triazol-1-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 85:

(R)-2-(2-Aminobenzimidazol-1-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 86:

To a solution of 20.1 g of 4'-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide in 400 ml. of methanol was added 5.96 g of 10% palladium-carbon. The reaction solution was stirred for six hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. Insoluble matters were filtered off using Celite and the filtrate was concentrated in vacuo. To a methanolic solution of the resulting residue was added 10.8 ml of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from methanol-ethanol to give (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride.

The compounds of 87 to 90 were prepared by the same manner as in Example 86.

Example 87:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(3-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 88:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(4-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 89:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-3-(2-pyridyl)propionanilide hydrochloride

Example 90:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-phenylethyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 91:

(R)-2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-4'-[4-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]acetanilide (240 mg) was dissolved in 30 ml of ethanol, then 170 mg of 10% palladium-carbon was added thereto and the mixture was stirred for nine hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. The catalyst was filtered off, the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was washed with ethanol-ethyl acetate to give 200 mg of (R)-2-(1H-

benzimidazol-2-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide.

The compounds of Examples 92 and 93 were prepared by the same manner as in Example 86.

Example 92:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(3-methylpyridin-2-yl)acetanilide hydrochloride

Example 93:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrazinyl)acetanilide hydrochloride

Example 94:

(R)-4'-[4-[2-[N-Benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethyl]phenyl]-2-(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide (350 mg) was dissolved in 20 ml of ethanol, then 130 mg of 10% palladium-carbon was added thereto, and the mixture was stirred for 17.5 hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. The catalyst was filtered off, the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol/concentrated aqueous ammonia = 200/10/1). The resulting oily substance was dissolved in methanol, and 280 μ l of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution was added

thereto. The mixture was filtered after adding active carbon was added thereto, and the solvent was evaporated in vacuo to give 200 mg of (R)-2-(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 95 and 97 were prepared by the same manner as in Example 91; the compounds of Examples 98 and 100 were prepared by the same manner as in Example 94; and the compounds of Examples 99 and 101 to 103 were prepared by the same manner as in Example 86.

Example 95:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(4-methyl-2-pyridyl)acetanilide

Example 96:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(5-methyl-2-pyridyl)acetanilide

Example 97:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(6-methyl-2-pyridyl)acetanilide

Example 98:

4'-[(R)-2-[(R)-2-Hydroxy-2-phenylethyl]amino]propyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 99:

4'-[(S)-2-[(R)-2-Hydroxy-2-phenylethyl]amino]propyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 100:

2-(1-Benzyl-1H-imidazol-2-yl)-4'-[(S)-2-[(R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino]propyl]acetanilide hydrochloride

Example 101:

4'-[2-[2-Hydroxy-2-(2-fluorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 102:

4'-[2-[2-Hydroxy-2-(3-fluorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 103:

4'-[2-[2-Hydroxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 104:

To a solution of 805 mg of 4'-cyanomethyl-2-(2-pyrimidinyl)acetanilide in 30 ml of tetrahydrofuran were added 30 ml of an ethanolic solution of a Raney nickel and 3 ml of concentrated aqueous ammonia. The reaction solution was stirred for four hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure, then insoluble matters were filtered off using Celite, and the solvent was evaporated. To the resulting residue were added 10 ml of 2-propanol, 300 mg of (R)-styrene oxide and 2 ml of methanol successively. The reaction mixture was heated to reflux for ten hours, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To a methanolic solution of the resulting residue was added 150 μ l of 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was crystallized from methanol-ethanol-ethyl acetate and then recrystallized from ethanol-diethyl ether to give 160 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrimidinyl)acetanilide hydrochloride.

The compounds of Examples 105 to 108 were prepared by the same manner as in Example 104; and the compound of Example 109 was prepared by the same manner as in Example 91.

Example 105:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-quinolyl)acetanilide hydrochloride

Example 106:

(R)-4'-[2-[[2-Hydroxy-2-(3-chlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 107:

4'-[2-[[2-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 108:

(R)-2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 109:

(R)-2-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenyl)ethyl]amino]ethyl]acetanilide

Example 110:

To 4'-(3-aminopropyl)-2-(2-pyridyl)acetanilide were added 10 ml of 2-propanol and 600 mg of (R)-styrene oxide successively. The reaction mixture was heated to reflux for four hours, and the solvent was evaporated. The residue was

purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 30/1 → 10/1). To a methanolic solution of the resulting residue was added 100 μl of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from ethanol-diethyl ether to give 71 mg of (R)-4'-[3-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]propyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride.

Example 111:

To a solution of 3.62 g of tert-butyl N-[2-[4-[[2-(2-pyridyl)acetyl]amino]phenoxy]ethyl]carbamate in 30 ml of methanol was added 50 ml of a 4N hydrochloride-ethyl acetate solution. After the reaction solution was stirred at room temperature for eight hours, the solvent was evaporated in vacuo. To the residue were added an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and potassium carbonate to adjust to pH about 12. The resulting aqueous phase was extracted with a mixed solvent of chloroform and tetrahydrofuran. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated, the resulting residue was dissolved in 40 ml of methanol, and 1.02 g of (R)-styrene oxide was added thereto. After the reaction solution was heated to reflux for 26 hours, the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:

0929096 040700

chloroform/methanol = 30/1 → 10/1) and dissolved in methanol, 0.59 ml of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution was added, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from methanol-ethanol to give 320 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethoxy]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 112:

To a solution of 490 mg of tert-butyl N-[1,1-dimethyl-2-[4-[[2-(2-pyridyl)acetyl]amino]phenyl]ethyl]-carbamate in 10 ml of methanol was added 30 ml of a 4N hydrochloride-ethyl acetate solution. After the reaction solution was stirred at room temperature for eight hours, the solvent was evaporated in vacuo. To the residue were added an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and potassium carbonate to adjust to pH about 12. The resulting aqueous phase was extracted with a mixed solvent of chloroform and tetrahydrofuran. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated, the resulting residue was dissolved in 2 ml of 2-propanol and 2 ml of methanol, and 120 mg of (R)-styrene oxide was added thereto. After the reaction solution was heated to reflux for 24 hours, the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 30/1 → 5/1) and dissolved in methanol, 0.1 ml of a 4N hydrogen

chloride-ethyl acetate solution was added, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 5/1) and a reversed phase column chromatography (eluent: water/methanol = 2/1 → 1/1) to give 35 mg of (R)-4'-[2,2-dimethyl-2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride.

The compound of Example 113 was prepared by the same manner as in Example 1.

Example 113:

(R)-1-[4-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]-3-(2-pyridyl)urea dihydrochloride

As hereunder, physical and chemical properties of the compounds of the Referential Examples are given in Tables 1 and those of the compounds of the Examples are given in Tables 2.

The symbols in the tables have the following meanings.

Rex.: Referential Example No.

Ex.: Example No.

DATA: Physico-chemical properties

NMR: Nucleomagnetic resonance spectrum (TMS internal standard; DMSO-d was used as a solvent unless otherwise specified)

mp: melting point

dec: decomposition

MS (m/z): mass spectrographic data (m/z)

Structure: structural formula

Table 1

Ref.	DATA
1	NMR (CDCl ₃) δ: 2.75(1H,dd,J=12.4, 8.8Hz), 2.85-3.04(5H,m), 4.70(1H,dd,J=8.8, 3.7Hz), 7.24-7.40(7H,m), 8.10-8.20(2H,m)
2	NMR (CDCl ₃) δ: 1.44(9H,s), 2.75-3.10(2H,m), 3.20-3.70(4H,m), 4.93(1H,br), 7.25-7.40(7H,m), 8.14(2H,d,J=8.4 Hz)
3	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.20-3.40(2H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.87(1H,m), 6.57-6.65(2H,m), 6.83-7.04(2H,m), 7.25-7.40(5H,m)
4	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.62-2.93(2H,m), 3.14-3.58(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.40(7H,m), 7.45-7.50(1H,m), 7.67-7.72(2H,m), 7.90(1H,d,J=2.0, 8.0Hz), 8.25-8.31(1H,m), 8.58-8.63(1H,m), 8.98(1H,brs)
5	NMR (CDCl ₃) δ: 1.49(9H,s), 2.64-2.90(2H,m), 3.16-3.60(4H,m), 4.38(1H,brs), 4.91(1H,br), 7.10-7.42(7H,m), 7.55(1H,dd,J=8.0, 4.4Hz), 7.74(1H,t,J=8.0Hz), 7.77-7.84(2H,m), 8.01(1H,d,J=8.0, 1.2Hz), 8.34(1H,d,J=8.4, 1.6Hz), 8.96(1H,d,J=7.6, 1.6Hz), 9.02(1H,d,J=4.4, 2.0Hz), 13.61(1H,brs)
6	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.78(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.18(2H,s), 6.92-6.99(2H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.25-7.38(6H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.34(1H,brs)
7	NMR (CDCl ₃) δ: 2.56-2.94(6H,m), 3.40-3.65(2H,m), 3.80(1H,brs), 3.95(1H,d,13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.57-6.66(2H,m), 6.87-6.98(2H,m), 7.20-7.37(10H,m)
8	NMR (CDCl ₃) δ: 2.40(3H,s), 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.88(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 7.00-7.75(16H,m), 8.44(1H,d,J=4.4Hz), 9.66(1H,brs)
9	NMR (CDCl ₃) δ: 2.58-2.65(1H,m), 2.75-3.00(6H,m), 3.53(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.01(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.97-7.03(1H,m), 7.12-7.35(9H,m), 7.49-7.56(1H,m), 8.04-8.13(2H,m)
10	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.58(2H,s), 7.23-7.32(4H,m), 7.54-7.62(2H,m), 7.71(1H,d,J=7.6, 1.8Hz), 8.63(1H,d), 10.04(1H,brs)
11	NMR (CDCl ₃) δ: 2.26(3H,s), 2.39(3H,s), 2.57(2H,t,J=7.2Hz), 2.72(2H,t,J=7.2Hz), 3.72(2H,s), 6.95(1H,s), 7.01(1H,s), 7.11(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 10.17(1H,s)
12	NMR δ 2.32(3H,s), 2.41(3H,s), 2.90-3.19(6H,m), 3.75(2H,s), 4.01(2H,s), 4.89(1H,d,J=7.6, 3.2Hz), 6.99-7.71(16H,m), 10.26(1H,s)

09529096.040700

Table 2

Ex	D A T A
1	mp: 223-225°C. NMR δ: 2.95-3.28(6H,m), 4.98-5.07(1H,m), 7.23-7.44(6H,m), 7.65-7.75(1H,m), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 8.05-8.22(2H,m), 8.75(1H,d,J=4.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.65(1H,brs)
2	mp: 263-265°C. NMR δ: 2.92-3.10(3H,m), 3.13-3.27(3H,m), 5.00(1H,dd,J=10.6, 2.8Hz), 7.24-7.44(3H,m), 7.74-7.81(3H,m), 8.57(1H,d,J=8.0Hz), 8.81-8.96(2H,m), 9.20-9.30(2H,m), 10.71(1H,brs)
3	mp: 145-147°C. NMR δ: 2.94-3.10(3H,m), 3.14-3.30(3H,m), 4.97-5.05(1H,m), 7.27-7.46(7H,m), 7.77-7.90(4H,m), 8.30(1H,dd,J=8.4, 1.6Hz), 8.60-8.71(2H,m), 8.89(1H,brs), 9.10-9.30(2H,m), 13.12(1H,brs)
4	mp: 246-248°C (dec). NMR δ: 2.92-3.09(3H,m), 3.11-3.26(3H,m), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.47(6H,m), 7.56-7.75(4H,m), 7.85(1H,d,J=6.0Hz), 8.11(1H,t,J=7.6Hz), 8.73(1H,d,J=4.4Hz), 8.92(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.69(1H,brs)
5	mp: 228-233°C (dec). NMR δ: 2.68-3.09(3H,m), 3.10-3.24(3H,m), 4.30(2H,s), 4.93-5.01(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.6Hz), 7.18-7.27(2H,m), 7.28-7.53(7H,m), 7.57-7.62(2H,m), 7.97(1H,d,J=7.6Hz), 8.08(1H,d,J=8.0Hz), 8.83(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.57(1H,brs)
6	mp: 161-162°C. NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 4.24(2H,s), 4.97(1H,dd,J=9.6, 2.8Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.55(1H,s), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(1H,s), 8.27(1H,d,J=2.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.94(1H,brs)
7	NMR δ: 2.70(3H,s), 2.66-3.27(6H,m), 3.85(2H,s), 5.00-5.05(1H,m), 7.16-7.60(10H,m), 10.43(1H,s)
8	mp: 203-207°C. NMR δ: 2.82-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.28(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.8Hz), 6.21(1H,brs), 7.22(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.63(4H,m), 8.99(1H,brs), 9.38(1H,brs), 10.86(1H,s)
9	mp: 259-261°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.15(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.8Hz), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.8Hz), 8.85(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.58(1H,s)
10	mp: 210-213°C. NMR δ: 2.86-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.73(2H,s), 4.91-4.98(1H,m), 6.19(1H,d,J=9.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.78(1H,brs), 8.99(1H,brs), 10.35(1H,s), 13.21(1H,brs), 13.94(1H,brs)
11	mp: 205-210°C (dec). NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.15(1H,s), 8.88(1H,brs), 9.25(1H,brs), 10.83(1H,brs)
12	mp: 244-246°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.4, 10.02Hz), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(6H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,s), 9.31(1H,s), 10.31(1H,s)
13	mp: 205-208°C. NMR δ: 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 2.88-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.86(2H,s), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.96(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.81(1H,s), 9.10(1H,s), 10.33(1H,s), 12.53(1H,s)
14	mp: 169-173°C. NMR δ: 2.88-3.22(6H,m), 3.66(2H,s), 4.96(1H,dd,J=2.9, 13.1Hz), 6.72(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.23-7.42(6H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.72-7.78(1H,m), 8.85(1H,s), 9.18(1H,brs), 10.24(1H,brs), 10.55(1H,s)
15	mp: 248-251°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.88(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.0, 2.4Hz), 6.20(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.46(7H,m), 7.57-7.63(2H,m), 7.84(1H,t,J=7.2Hz), 8.95(1H,brs), 9.40(1H,brs), 10.48(1H,brs)
16	mp: 237-238°C. NMR δ: 2.87-3.24(6H,m), 3.77(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 5.32(2H,s), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.99(1H,d,J=7.2Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.25-7.48(10H,m), 7.57-7.63(2H,s), 7.67(1H,dd,J=8.4, 7.2Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.30(1H,brs)
17	mp: 190-193°C. NMR δ: 1.68(3H,m), 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.32(2H,s), 4.67(1H,s), 4.83(2H,s), 4.94(1H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.92(1H,s)
18	mp: 139-141°C. NMR δ: 3.01(3H,brs), 3.15(3H,brs), 3.92(2H,s), 5.05(1H,d,J=10.3Hz), 5.44(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.31-7.47(10H,m), 7.60(2H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,s), 9.05(1H,brs), 9.35(1H,s), 9.60(1H,brs), 10.76(1H,s)
19	mp: 140-143°C. NMR δ: 2.99-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.95(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.4Hz), 5.57(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.35(1H,m), 7.37-7.48(3H,m), 7.56-7.57(1H,m), 7.61(2H,d,J=8.8Hz), 9.09(1H,brs), 9.31(1H,d,J=1.5Hz), 9.65(1H,brs), 10.79(1H,s)

09529096-040700

Table 2 (Continuation)

20	mp: 140-143°C. NMR δ: 3.01-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.93(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.3Hz), 5.47(2H,s), 6.15(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.33(1H,m), 7.38-7.46(7H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(1H,s), 7.70(1H,s), 9.08(1H,brs), 9.38(1H,s), 9.63(1H,brs), 10.78(1H,s)
21	mp: 141-146°C. NMR δ: 2.96-3.14(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.91(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.3Hz), 5.45(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.50(3H,s), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(1H,s), 9.02(1H,brs), 9.32(1H,d,J=1.5Hz), 9.55(1H,brs), 10.73(1H,s)
22	mp: 230-235°C. NMR δ: 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.47(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.4Hz), 5.45(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.22(4H,m), 7.29-7.50(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 7.63(2H,dd,J=5.8, 1.9Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.98(1H,s)
23	mp: 203-209°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.41-4.48(2H,m), 4.95-5.05(1H,m), 5.46(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(6H,m), 7.50-7.54(2H,m), 7.70(2H,s), 8.92(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.88-10.95(1H,m)
24	mp: 221-223°C. NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.04(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.1Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.30-7.41(6H,m), 7.49(2H,d,J=8.6Hz), 7.55(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.76(1H,s)
25	mp: 222-225°C. NMR δ: 2.60-3.05(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.6Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.15-7.23(4H,m), 7.26-7.46(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.65-7.72(4H,m), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.83(1H,s), 14.72(1H,brs)
26	mp: 197-203°C. NMR δ: 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.44(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.0Hz), 5.61(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(6H,m), 7.48(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 7.72-7.77(2H,m), 8.90(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.90(1H,s)
27	mp: 208-214°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.7Hz), 5.62(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.55(10H,m), 7.70-7.94(6H,m), 8.82(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.76(1H,s)
28	mp: 219-223°C. NMR δ: 2.11(3H,s), 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.51(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.34(7H,m), 7.36-7.42(4H,m), 7.48-7.53(3H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.94(1H,s), 14.61(1H,brs)
29	mp: 204-207°C. NMR δ: 2.24(3H,s), 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.50(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.39(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17-7.24(2H,m), 7.30-7.42(7H,m), 7.47(2H,dd,J=8.8, 5.4Hz), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.40(1H,brs), 11.00(1H,s), 14.70(1H,brs)
30	mp: 225-228°C. NMR δ: 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.23(3H,m), 4.28(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.3Hz), 5.68(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.4Hz), 7.16-7.23(4H,m), 7.30-7.46(7H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.63(1H,s)
31	mp: 232-235°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.03(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.97(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 7.67-7.77(2H,m), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.48(1H,s), 14.61(1H,brs)
32	mp: 233-235°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.01(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.91(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.17-7.48(11H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.47(1H,s)
33	mp: 240-242°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.32(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3, 3.4Hz), 5.72(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.40(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,d,J=8.3Hz), 7.67(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.67(1H,s)
34	mp: 221-224°C. NMR δ: 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.05(2H,s), 5.00(2H,dd,J=2.7, 10.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,s), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.62(1H,s)
35	mp: 222-224°C. NMR δ: 2.89-3.07(3H,m), 3.12-3.21(3H,m), 3.84(2H,s), 4.33(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.4, 10.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.22-7.42(10H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.44(1H,s)
36	mp: 242-245°C. NMR δ: 2.11(3H,s), 2.99-3.06(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.68(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.1, 10.2Hz), 6.02(1H,brs), 6.98(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.1Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.1Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.25(1H,s), 12.10(1H,s)
37	mp: 252-256°C. NMR δ: 2.88(3H,s), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.65(2H,s), 4.95-5.02(1H,m), 6.20(1H,brs), 6.58(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.39(1H,s), 12.56(1H,s)

0052906-1040700

Table 2 (Continuation)

38	mp: >230°C (dec). NMR δ : 2.88-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 3.65(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.12(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.35(4H,brs), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.41(1H,s), 12.60(1H,s)
39	mp: 177-181°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=10.0, 2.0Hz), 6.65(1H,s), 6.97(1H,t,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.27-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 8.90(1H,brs), 9.29(1H,brs), 10.29(1H,s), 10.54(1H,brs)
40	mp: 237-243°C. NMR δ : 2.90-3.06(3H,m), 3.06-3.20(3H,m), 4.45(2H,s), 5.01(1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 5.70(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(2H,dd,J=14.4, 2.0Hz), 8.13(2H,d,J=8.4Hz), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.95(1H,s)
41	mp: 151-159°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.76(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.7Hz), 6.70(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.40(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.96(1H,brs), 9.21(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.58(1H,s)
42	mp: 205-209°C. NMR δ : 2.90-3.03(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.92-4.97(1H,m), 6.20(1H,brs), 7.19-7.42(10H,m), 7.71(2H,d,J=8.8Hz), 8.76(1H,brs), 8.92(1H,brs), 9.65(1H,s)
43	NMR δ : 2.20(3H,s), 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.74(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.13(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.58(1H,s)
44	NMR δ : 1.48(6H,s), 2.88-3.22(6H,m), 4.90-4.96(1H,m), 6.19(1H,brs), 6.40(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.27-7.41(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 8.74(1H,brs), 8.90(1H,brs), 9.53(1H,brs)
45	NMR δ : 1.69-2.12(4H,m), 2.43-2.59(2H,m), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.20(3H,m), 3.76-3.81(1H,m), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.42(5H,m), 7.60(1H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.43(1H,s)
46	NMR δ : 2.88-3.24(6H,m), 3.83(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 6.19(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.26-7.45(6H,m), 7.55-7.63(2H,m), 7.87(1H,s), 8.04(1H,d,J=3.6Hz), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.42(1H,brs)
47	MS (m/z): 456(M+H) ⁺ . NMR δ : 2.84-3.19(6H,m), 4.03(2H,s), 4.87-4.97(1H,m), 5.43(2H,s), 6.12(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.41(11H,m), 7.53(2H,d,J=8.3Hz), 7.90(1H,s), 10.38(1H,s)
48	NMR δ : 2.88-3.18(6H,m), 3.69(2H,s), 4.87-4.95(1H,m), 5.36(2H,s), 6.15-6.21(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.41(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.57(1H,s), 8.72(1H,brs), 8.82(1H,brs), 10.20(1H,s)
49	NMR δ : 2.88-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.67(2H,s), 4.93-4.99(1H,m), 5.53(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.00(1H,s), 7.13(2H,d,J=7.3Hz), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.24-7.42(6H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.35(1H,s)
50	NMR δ : 1.76-1.87(2H,m), 2.18-2.26(2H,m), 2.90-3.22(6H,m), 4.39-4.47(1H,m), 4.95-5.07(1H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.54-7.63(2H,m), 7.74-7.82(1H,m), 8.27(1H,d,J=7.2Hz), 8.67(1H,d,J=4.8Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.74(1H,brs)
51	NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.18(2H,s), 4.96(1H,d,J=8.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 7.20-7.60(12H,m), 7.84(1H,s), 7.97(1H,s), 8.83(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.55(1H,s)
52	NMR δ : 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.9Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
53	NMR δ : 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
54	NMR δ : 2.95-3.02(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.58(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.58-7.60(1H,m), 7.69(1H,d,J=2.4Hz), 7.72(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.91(1H,s)
55	NMR δ : 2.94-3.04(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.94(2H,s), 5.01(1H,d,J=10.3Hz), 5.31(2H,s), 6.21(1H,d,J=3.9Hz), 7.01(1H,s), 7.17-7.41(12H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.96(1H,brs), 9.35(1H,brs), 10.55(1H,s)
56	NMR δ : 2.95-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(3H,d,J=8.6Hz), 7.25-7.42(7H,m), 7.50-7.54(3H,m), 7.58(1H,d,J=2.0Hz), 7.73(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.98(1H,s)

Table 2 (Continuation)

57	NMR δ : 2.92-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.2, 2.6Hz), 5.65(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.49(5H,m), 7.50-7.53(3H,m), 7.70(1H,d,J=2.0Hz), 7.78(1H,d,J=2.0Hz), 7.85(1H,d,J=8.0, 2.0Hz), 8.49(1H,d,J=8.0Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.88(1H,s)
58	mp: 150-152°C. NMR δ : 2.88-3.07(3H,m), 3.08(3H,m), 3.95(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.0Hz), 6.21(1H,s), 6.82(1H,d,J=7.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.23-7.49(5H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.82-8.04(3H,m), 8.90(1H,brs), 9.31(1H,brs), 10.67(1H,brs), 14.07(1H,brs)
59	NMR δ : 2.90-3.25(3H,m), 4.95-5.04(1H,m), 5.20(1H,s), 6.22(1H,brs), 6.78(1H,s), 7.17-7.24(2H,m), 7.27-7.44(6H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.50-9.10(3H,br), 9.45(1H,br), 10.22(1H,brs)
60	mp: 214-216°C. NMR δ : 2.86-3.24(3H,m), 3.65(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.8, 10.4Hz), 6.18(1H,d,J=6.8Hz), 6.28(1H,d,J=8.8Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.45(6H,m), 7.53-7.59(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.36(1H,brs)
61	mp: 180-182°C. NMR δ : 0.87(6H,d,J=6.8Hz), 2.05-2.15(1H,m), 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.03(2H,d,J=7.8Hz), 4.41(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(3H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,d,J=1.9Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz)
62	mp: 226-228°C. NMR δ : 2.87-3.23(3H,m), 4.45(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.55(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.46(11H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.66(1H,d,J=2.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.93(1H,brs), 14.82(1H,brs)
63	mp: 224-225°C. NMR δ : 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.25(3H,m), 4.46(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.0Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14-7.50(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.70-7.73(2H,m), 8.93(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.95(1H,s)
64	mp: 205-206°C. NMR δ : 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.41(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 5.51(2H,s), 6.21(1H,s), 7.06-7.12(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(6H,m), 7.69(2H,dd,J=2.0, 8.3Hz), 8.87(1H,s), 9.26(1H,s), 10.81(1H,s)
65	mp: 211-215°C. NMR δ : 3.00(3H,brs), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.05(1H,dd,J=10.2, 1.9Hz), 5.58(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.22(4H,m), 7.29-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.47-7.54(3H,m), 7.65(1H,s), 7.69(1H,d,J=1.9Hz), 9.02(1H,brs), 9.55(1H,brs), 10.97(1H,s)
66	mp: 199-201°C. NMR δ : 2.87-3.23(3H,m), 4.45(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.10-7.43(10H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.90(1H,brs), 14.73(1H,brs)
67	mp: 131-135°C. NMR δ : 3.00(3H,brs), 3.16(3H,brs), 4.49(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.0Hz), 5.56(2H,s), 6.23(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.2Hz), 7.23-7.34(4H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.72(2H,s), 9.01(1H,brs), 9.54(1H,brs), 11.00(1H,s)
68	mp: 217-219°C. NMR δ : 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.46(2H,s), 5.00(1H,d,J=8.0Hz), 5.47(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.25-7.50(7H,m), 7.50-7.60(3H,m), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.93(1H,s)
69	mp: 213-217°C. NMR δ : 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.42(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.62(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.51-7.60(1H,m), 7.69-7.73(2H,m), 8.85(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.89(1H,s)
70	mp: 212-213°C. NMR δ : 2.87-3.23(3H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.23(2H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.43(4H,m), 7.48-7.55(2H,m), 7.57-7.67(2H,m), 7.69-7.74(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.95(1H,brs), 14.86(1H,brs)
71	mp: 209-213°C. NMR δ : 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.47(2H,s), 4.98-5.01(1H,m), 5.49(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(6H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 7.74(1H,d,J=1.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.97(1H,s)
72	mp: 190-193°C. NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.38(2H,s), 4.99(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 5.69(2H,s), 6.20(1H,s), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.77(1H,s), 8.88(1H,s), 9.27(1H,s), 10.84(1H,s)
73	mp: 233-234°C. NMR δ : 2.90-3.23(3H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.12-7.23(3H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(5H,m), 7.52-7.68(2H,m), 7.66-7.73(3H,m), 7.79-7.81(1H,m), 8.95(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.96(1H,brs), 14.79(1H,brs)

09522906-010700

Table 2 (Continuation)

74	mp: 180-183°C. NMR δ: 2.67-2.76(4H,m), 2.78-2.86(2H,m), 4.00(2H,s), 4.68(1H,dd,J=8.3, 3.9Hz), 5.39(2H,s), 5.42(1H,brs), 6.57(1H,d,J=0.9Hz), 6.78(1H,s), 7.03(2H,d,J=8.3Hz), 7.21-7.23(1H,m), 7.27-7.34(4H,m), 7.46-7.50(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 7.56(1H,s), 7.58(1H,s), 8.32(1H,s), 10.32(1H,s)
75	mp: 210-215°C. NMR δ: 2.91-3.03(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.6Hz), 5.33(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 7.79(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.93(1H,s)
76	mp: 162-165°C. NMR δ: 2.93-3.05(3H,m), 3.14(3H,brs), 4.47(2H,s), 5.03(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.62(1H,brs), 5.89(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.37(1H,m), 7.39-7.43(6H,m), 7.61(2H,d,J=8.8Hz), 7.63(1H,d,J=7.5Hz), 7.75(1H,d,J=1.9Hz), 7.83-7.86(2H,m), 7.97(1H,d,J=8.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.3Hz), 8.99(1H,brs), 9.52(1H,brs), 10.84(1H,s)
77	NMR δ: 2.64-2.74(4H,m), 2.77-2.82(2H,m), 3.83(2H,s), 4.63(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.33(2H,s), 6.80(2H,d,J=6.3Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.24(1H,m), 7.28-7.35(5H,m), 7.43(1H,d,J=7.8Hz), 7.47-7.52(3H,m), 10.27(1H,s)
78	NMR δ: 2.63-2.72(4H,m), 2.75-2.81(2H,m), 3.79(2H,s), 4.62(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.30(1H,brs), 5.33(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.8, 5.9Hz), 7.05(1H,d,J=1.0Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.19-7.24(2H,m), 7.28-7.33(4H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(1H,dd,J=8.3, 2.5Hz), 8.32(1H,s), 10.21(1H,s)
79	NMR δ: 2.88-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.40(2H,s), 4.97(1H,d,J=8.3Hz), 5.56(2H,s), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.24(1H,d,J=2.5Hz), 7.30-7.60(9H,m), 7.64(1H,d,J=2.0Hz), 7.72(1H,s), 8.83(1H,s), 9.14(1H,s), 10.71(1H,s)
80	NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 5.02(1H,d,J=8.8Hz), 5.59(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.24-7.42(7H,m), 7.50(2H,d,J=8.8Hz), 7.72(2H,d,J=6.8Hz), 8.94(1H,s), 9.42(1H,s), 10.98(1H,s)
81	NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 3.85(3H,s), 4.30(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 5.55(2H,s), 6.17-6.22(1H,br), 7.14-7.23(2H,m), 7.28-7.50(9H,m), 7.57-7.64(2H,m), 7.87-7.93(2H,m), 8.83(1H,brs), 9.10(1H,brs), 10.63(1H,brs), 14.86(1H,brs)
82	NMR δ: 1.30-1.64(6H,m), 2.88-3.22(3H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.39(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.8Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(9H,m), 7.51(2H,d,J=8.7Hz), 7.71(2H,d,J=7.8Hz), 8.81(1H,s), 9.14(1H,s), 10.77(1H,s)
83	mp: 229-232°C. NMR δ: 2.90-3.00(3H,m), 3.10-3.18(3H,m), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.1Hz), 5.03(2H,s), 6.27(1H,d,J=2.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(1H,d,J=2.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,s), 9.32(1H,s), 10.53(1H,s)
84	mp: 237-240°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 5.15(2H,s), 7.21(2H,d,J=8.0Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(1H,s), 8.61(1H,s), 8.82(1H,s), 9.09(1H,s), 10.57(1H,s)
85	mp: 244-248°C. NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 5.00(1H,d,J=7.6Hz), 5.20(2H,s), 6.20(1H,s), 7.20-7.50(11H,m), 7.59(2H,d,J=7.2Hz), 8.94(3H,s), 9.38(1H,s), 10.95(1H,s), 12.92(1H,s)
86	mp: 223-224°C. NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.43(9H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.75(1H,d,J=1.6, 8.0Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.06-9.50(2H,br), 10.35(1H,brs)
87	mp: 236-238°C. NMR δ: 2.86-3.23(6H,m), 3.72(2H,s), 4.91-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.45(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.73-7.82(1H,m), 8.40-8.60(2H,m), 8.84(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.35-10.50(1H,br)
88	mp: 195-198°C. NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 4.93-5.04(1H,m), 6.15-6.25(1H,br), 7.14-7.22(2H,m), 7.26-7.43(7H,m), 7.54-7.63(2H,m), 8.47-8.53(2H,m), 9.07(2H,brs), 10.50(1H,brs)
89	mp: 202-204°C. NMR δ: 2.71-2.81(2H,m), 2.83-3.24(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.05(1H,m), 6.20(1H,brd,J=3.2Hz), 7.15-7.23(3H,m), 7.26-7.44(6H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.69(1H,d,J=1.6, 7.8Hz), 8.45-8.51(1H,m), 9.07(2H,brs), 10.07(1H,brs)
90	mp: 220-227°C. NMR δ: 2.80-3.20(8H,m), 4.31(2H,s), 4.42(2H,w=8.0Hz), 5.00(1H,d,J=1.0Hz), 6.21(1H,brs), 7.20-7.40(12H,m), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(2H,dd,J=12.9, 0.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.98(1H,s)
91	mp: 158-165°C. NMR δ: 2.51-2.78(6H,m), 3.96(2H,s), 4.59(1H,w=5.2Hz), 5.20(1H,brs), 7.13-7.32(9H,m), 7.50-7.53(4H,m), 10.33(1H,s), 12.37(1H,brs)
92	mp: 216-217°C. NMR δ: 2.31(3H,s), 2.86-3.24(6H,m), 3.89(2H,s), 4.92-5.07(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.12-7.22(3H,m), 7.28-7.45(5H,m), 7.50-7.64(2H,m), 8.30(1H,d,J=4.4Hz), 8.60-8.50(2H,br), 10.32(1H,brs)

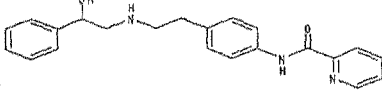
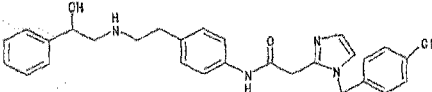
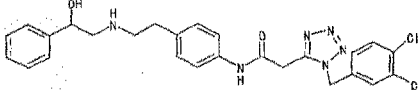
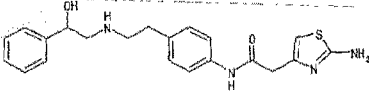
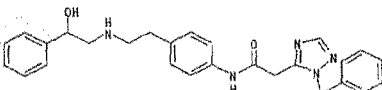
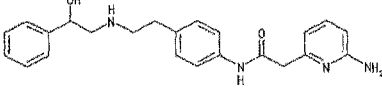
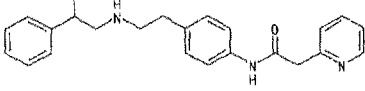
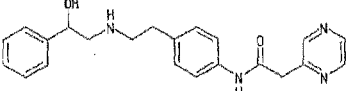
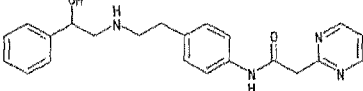
09529096-040700

Table 2 (Continuation)

93	mp: 236-238°C. NMR δ : 2.86-3.24(6H,m), 3.95(2H,s), 4.91-5.01(1H,m), 5.44(2H,s), 6.19(1H,d,J=4.4Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.52-7.62(2H,m), 8.50-8.69(3H,m), 8.83(1H,br), 9.12(1H,br), 10.41(1H,brs)
94	NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.38(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.4Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.45(5H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.64(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.21(1H,brs), 10.79(1H,s)
95	NMR δ : 2.31(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.98(1H,d,J=3.2, 10.4Hz), 7.10-7.41(12H,m), 10.32(1H,s)
96	NMR δ : 2.27(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.99(1H,d,J=3.6, 10.0Hz), 7.17-7.59(12H,m), 10.31(1H,s)
97	NMR δ : 2.44(3H,s), 2.78-3.20(6H,m), 3.80(2H,s), 4.97(1H,d,J=3.2, 10.4Hz), 7.12-7.66(12H,m), 10.33(1H,s)
98	NMR δ : 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(2H,m), 2.90-3.15(3H,m), 3.83(2H,s), 4.80-4.94(1H,m), 7.10-7.18(2H,m), 7.23-7.45(7H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.71-7.80(1H,m), 8.41-8.52(1H,m), 10.25(1H,brs)
99	mp: 203-204°C. NMR δ : 1.13(3H,d,J=6.4Hz), 2.55-2.64(1H,m), 3.00-3.50(4H,m), 3.84(2H,s), 4.92-5.02(1H,m), 5.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.13-7.20(2H,m), 7.24-7.46(7H,m), 7.54-7.60(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 8.51(1H,brs), 8.67(1H,brs), 9.13(1H,brs), 10.31(1H,brs)
100	NMR δ : 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(1H,m), 2.57-3.50(4H,m), 3.78(2H,s), 4.77-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.65(1H,s), 7.10-7.55(15H,m), 10.33(1H,brs)
101	mp: 194-196°C. NMR δ : 2.88-3.25(6H,m), 3.89(2H,s), 5.20-5.26(1H,m), 6.30(1H,s), 7.17-7.48(7H,m), 7.54-7.60(3H,m), 7.81-7.88(1H,m), 8.54(1H,d,J=4.0Hz), 8.82(1H,s), 9.16(1H,s), 10.35(1H,s)
102	mp: 214-215°C. NMR δ : 2.88-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.96-5.02(1H,m), 6.33(1H,d,J=3.8Hz), 7.12-7.31(6H,m), 7.39-7.48(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.80(1H,m), 8.50(1H,s), 8.82(1H,s), 9.01(1H,s), 10.30(1H,s)
103	mp: 223-225°C. NMR δ : 2.88-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.84(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 6.24(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.30(5H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.76(1H,d,J=1.6, 7.6Hz), 8.50(1H,d,J=8.8Hz), 8.83(1H,s), 9.08(1H,s), 10.31(1H,s)
104	mp: 208-210°C. NMR δ : 2.88-3.24(6H,m), 3.99(2H,s), 4.90-5.01(1H,m), 5.20(1H,d,J=3.6Hz), 7.15-7.24(2H,m), 7.28-7.44(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 8.50-9.30(4H,m), 10.33(1H,brs)
105	mp: 234-235°C. NMR δ : 2.94-3.25(6H,m), 4.07(2H,s), 4.90-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.53-7.65(4H,m), 7.71-7.78(1H,m), 7.94-8.00(2H,m), 8.33(1H,d,J=8.0Hz), 8.50-9.25(2H,m), 10.46(1H,brs)
106	mp: 221-222°C. NMR δ : 2.90-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.92-5.03(1H,m), 6.35(1H,d,J=3.6Hz), 7.14-7.23(2H,m), 7.23-7.31(1H,m), 7.33-7.50(5H,m), 7.54-7.64(2H,m), 7.76(1H,d,J=1.6, 7.6Hz), 8.43-8.55(1H,m), 8.80-9.40(2H,br), 10.36(1H,brs)
107	mp: 204-205°C. NMR δ : 2.85-3.28(6H,m), 3.85(2H,s), 5.02-5.14(1H,m), 6.37(1H,d,J=4.0Hz), 7.14-7.32(3H,m), 7.36-7.48(2H,m), 7.55-7.64(2H,m), 7.70-7.86(2H,m), 8.46-8.56(2H,m), 8.57-8.65(1H,m), 9.13(2H,brs), 10.37(1H,brs)
108	NMR δ : 2.63-2.67(4H,m), 2.73-2.78(2H,m), 4.07(2H,s), 4.60(1H,dd,J=7.4, 4.9Hz), 5.24(1H,brs), 5.57(2H,s), 7.12-7.23(7H,m), 7.27-7.31(4H,m), 7.37(3H,d,J=8.3Hz), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.61(1H,m), 8.31(1H,s), 10.31(1H,s)
109	NMR δ : 2.26(3H,s), 2.40(3H,s), 2.90-3.17(6H,m), 3.75(2H,s), 4.99(1H,d,J=3.2, 6.8Hz), 6.97-7.60(11H,m), 10.35(1H,s)
110	mp: 183-184°C. NMR δ : 1.85-2.05(2H,m), 2.53-2.65(2H,m), 2.83-3.03(3H,m), 3.05-3.16(1H,m), 3.88(2H,s), 4.95(1H,d,J=9.6Hz), 6.15(1H,brs), 7.10-7.18(2H,m), 7.22-7.43(7H,m), 7.50-7.60(2H,m), 7.75(1H,d,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.91(2H,brs), 10.29(1H,brs)
111	mp: 225-226°C. NMR δ : 3.02-3.14(1H,m), 3.18-3.46(3H,m), 3.84(2H,s), 4.22-4.35(2H,m), 4.98-5.08(1H,m), 6.21(1H,d,J=3.6Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.76(1H,d,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.54(1H,m), 8.80-9.50(2H,br), 10.29(1H,brs)
112	NMR δ : 1.21(6H,s), 2.85-3.23(4H,m), 3.89(2H,s), 4.90-5.00(1H,m), 6.21(1H,brs), 7.11-7.19(2H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.78-7.90(1H,m), 8.45-8.60(2H,m), 9.00-9.10(1H,br), 10.35(1H,brs)
113	mp: 132-133°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.98(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 7.06-7.11(1H,m), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.47-7.53(3H,m), 7.81-7.87(1H,m), 8.29(1H,d,J=4.8Hz), 8.78(1H,s), 9.00(1H,s), 9.88(1H,s), 10.51(1H,s)

001230396-040700

Table 3

Ex.	Structure
1	
2 3	
3 3	
4 1	
4 7	
5 8	
8 6	
9 3	
1 0 4	

00529095-010700

The compounds shown in Tables 4 and 5 together with chemical structural formulae can be easily manufactured by almost the same method as mentioned in the above Examples or Manufacturing Methods or by the method to which some modifications known to the persons skilled in the art are applied. Incidentally, in some cases, there are tautomeric, geometric or optical isomers for the compounds mentioned in Tables 4 and 5, and the compounds of the present invention cover each of the isolated isomers of the above-mentioned ones or a mixture thereof.

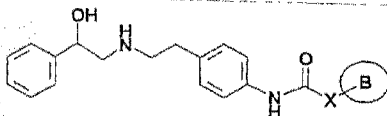
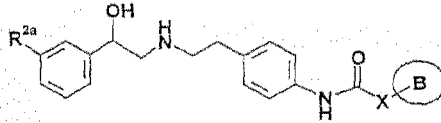


Table 4

No.		No.		No.	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

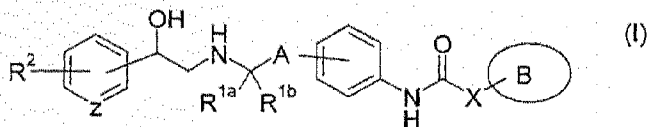
Table 5



No.	R ^{2a}	X-B	No.	R ^{2a}	X-B
13	H		14	H	
15	H		16	H	
17	H		18	H	
19	H		20	H	
21	Cl		22	Cl	

Claims

1. An amide derivative represented by the following general formula (I):



(in the formula, each of the symbols means as follows:

ring B: a heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring;

X: a bond, lower alkylene or alkenylene which may be substituted with hydroxy or a lower alkyl group, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is a lower alkylene group which may be substituted with a lower alkyl group, the hydrogen atoms bonded to the carbon atom constituting the ring B may form a lower alkylene group together with the lower alkyl group so that a ring is formed);

A: lower alkylene or a group represented by -lower alkylene-O-;

R^{1a}, R^{1b}: they may be the same or different and each is a hydrogen atom or a lower alkyl group;

R²: a hydrogen atom or a halogen atom; and

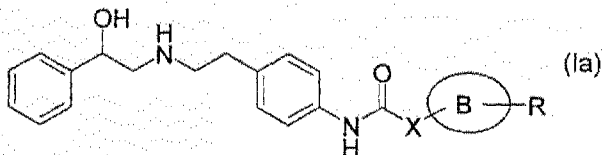
Z: a nitrogen atom or a group represented by =CH-) or a salt thereof.

2. The amide derivative or the salt thereof according to claim 1, wherein A is methylene, ethylene, or a group represented by -CH₂O-.

3. The amide derivative or the salt thereof according to claim 2, wherein the ring B is a heteroaryl group which may be substituted with a substituent selected from a halogen atom, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy, sulfanyl, halogeno lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-O-CO-, carboxy, sulfonyl, sulfinyl, lower alkyl-SO-, lower alkyl-SO₂-, lower alkyl-CO-, lower alkyl-CO-O-, carbamoyl, lower alkyl-NH-CO-, di-lower alkyl-N-CO-, nitro, cyano, amino, lower alkyl-NH-, di-lower alkyl-N-, aryl-lower alkyl, halogeno aryl-lower alkyl, guanidino, lower alkyl-CO-NH, and lower alkyl-SO₂-NH-.

4. The amide derivative or the salt thereof according to claim 3, wherein R², R^{1a} and R^{1b} are each a hydrogen atom, and Z is =CH-.

5. An amide derivative represented by the following general formula (Ia):



(in the formula, each of the symbols means as follows:

ring B: a heteroaryl group;

X: a bond or a lower alkylene group

R: a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, amino group, an aryl lower alkyl group, or a halogeno aryl-lower alkyl group)
or a salt thereof.

6. (R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-pyridinecarboxyanilide, (R)-2-[1-(4-chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-acetanilide, (R)-2-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-2-(2-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-2-(2-aminopyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide, (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrazinyl)acetanilide, (R)-4'-[2-[(2-

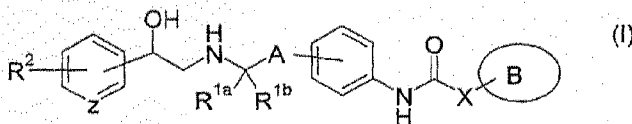
hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrimidinyl)-acetanilide, and salts thereof.

7. A pharmaceutical agent comprising the amide derivative or the salt thereof according to claims 1 through 6.

8. A therapeutic agent for diabetes mellitus comprising the amide derivative or the salt thereof according to claims 1 through 6 as an effective ingredient.

00000000000000000000

Abstract



Amide derivatives represented by general formula (I) or salts thereof wherein each symbol has the following meaning: ring B: an optionally substituted heteroaryl optionally fused with a benzene ring; X: a bond, lower alkylene or lower alkenylene optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is lower alkylene optionally substituted by lower alkyl which may be bonded to the hydrogen atom bonded to a constituent carbon atom of ring B to form lower alkylene to thereby form a ring); A: a lower alkylene or a group represented by -(lower alkylene)-O-; R^{1a} and R^{1b}: the same or different and each hydrogen or lower alkyl; R²: hydrogen or halogeno; and Z: nitrogen or a group represented by =CH-. The compounds are useful as a diabetes remedy which not only functions to both accelerate the secretion of insulin and enhance insulin sensitivity but has an antiobestic action and an antihyperlipemic action based on its selective stimulative action on a β_3 receptor.

002470-9692940

Declaration and Power of Attorney for Patent Application

特許出願宣言書

Japanese Language Declaration

私は、下欄に氏名を記載した発明者として、以下のとおり宣言する：

私の住所、郵便の宛先及び国籍は、下欄に氏名に続いて記載したとおりであり、

名称の発明に関し、請求の範囲に記載した特許を求める主題の本来の、最初にして唯一の発明者である（一人の氏名のみが下欄に記載されている場合）か、もしくは本来の、最初にして共同の発明者である（複数の氏名が下欄に記載されている場合）と信じ、

アミド誘導体 又はその塩

その明細書を
(該当する方に印を付す)

ここに添付する。

1998年10月15 日に出版番号
第 PCT/JP98/04671 号として提出し、
日に補正した。
(該当する場合)

私は、前記のいかなる補正書により補正した前記明細書の内容を検討し、理解したことを陳述する。

私は、連邦規則法典第37部第1章第56条(a)項に従い、本願の審査に所要の情報を開示すべき義務を有することを認める。

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name.

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled.

AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

the specification of which

(check one)

is attached hereto.

was filed on October 15, 1998 as
Application Serial No. PCT/JP98/04671
and was amended on
(if applicable)

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the examination of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a).

Japanese Language Declaration

私は、合衆国法典第35部第119条にもとづく下記のいかなる外国特許出願または発明者証出願の外国優先権利益を主張し、さらに優先権の主張に係わる出願の出願日前の出願日を有するいかなる外国特許出願または発明者証出願を以下に明記する：

Prior foreign applications
先の外国出願

Pat. Hei-9-285778	Japan	17, October, 1997 ✓
(Number) (番号)	(Country) (国名)	(Day / Month / Year Filed) (出願の日/月/年)
(Number) (番号)	(Country) (国名)	(Day / Month / Year Filed) (出願の日/月/年)
(Number) (番号)	(Country) (国名)	(Day / Month / Year Filed) (出願の日/月/年)

Priority claimed
優先権の主張

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes あり	No なし
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes あり	No なし
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes あり	No なし

私は、合衆国法典第35部第120条にもとづく下記の合衆国特許出願の利益を主張し、本願の請求の範囲各項に記載の主題が合衆国法典第35部第112条第1項に規定の様態で先の合衆国出願に開示されていない限度において、先の出願の出願日と本願の国内出願日またはPCT国際出願日の間に公表された連邦規則法典第37部第1章第56条(a)項に記載の所要の情報を開示すべき義務を有することを認める：

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

(Application Serial No.) (出願番号)	(Filing Date) (出願日)	(現況) (特許済み、係属中、放棄済み)	(Status) (Patented, pending, abandoned)
(Application Serial No.) (出願番号)	(Filing Date) (出願日)	(現況) (特許済み、係属中、放棄済み)	(Status) (Patented, pending, abandoned)

私は、ここに自己の知識にもとづいて行った陳述がすべて真実であり、自己の有する情報及び信ずるところに従って行った陳述が真実であると信じ、さらに故意に虚偽の陳述等を行った場合、合衆国法典第18部第1001条により、罰金もしくは禁錮に処せられるか、またはこれらの刑が併科され、またかかる故意による虚偽の陳述が本願ないし本願に対して付与される特許の有効性を危くすることがあることを認識して、以上の陳述を行ったことを宣誓する。

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application, or any patent issued thereon.

Japanese Language Declaration

委任状：私は、下記発明者として、以下の弁理士及び代理人、またはそのいずれかをここに選任し、本願の手続きを遂行すること並びにこれに関する一切の行為を米国特許商標庁に対して行うことを委任する。(代理人氏名及び登録番号を明記のこと)

POWER OF ATTORNEY: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith. (list agent's name(s) and registration number(s))

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, Reg. No. 22,540; Douglas B. Henderson, Reg. No. 20,291; Ford F. Farabow, Jr., Reg. No. 20,630; Arthur S. Garrett, Reg. No. 20,338; Donald R. Dunner, Reg. No. 19,073; Brian G. Brunsvold, Reg. No. 22,593; Tipton D. Jennings, IV, Reg. No. 20,645; Jerry D. Voight, Reg. No. 23,020; Laurence R. Hefter, Reg. No. 20,827; Kenneth E. Payne, Reg. No. 23,098; Herbert H. Mintz, Reg. No. 26,661; C. Larry O'Rourke, Reg. No. 26,014; Albert J. Santorelli, Reg. No. 22,610; Michael C. Eimer, Reg. No. 25,857; Richard H. Smith, Reg. No. 20,609; Stephen L. Peterson, Reg. No. 25,325; John M. Romary, Reg. No. 28,331; Bruce C. Zotter, Reg. No. 27,680; Dennis P. O'Reilly, Reg. No. 27,932; Allen M. Sokal, Reg. No. 26,605; Robert D. Bajajsky, Reg. No. 25,367; Richard L. Stroup, Reg. No. 28,478; David W. Hill, Reg. No. 28,220; Thomas L. Irving, Reg. No. 28,619; Charles E. Lipsey, Reg. No. 24,168; Thomas W. Winland, Reg. No. 27,603; Basil J. Lewis, Reg. No. 28,818; Martin I. Fuchs, Reg. No. 28,508; E. Robert Yoches, Reg. No. 30,120; Barry W. Graham, Reg. No. 29,924; Susan Haberman Griffen, Reg. No. 30,607; Richard B. Racine, Reg. No. 30,418; Thomas H. Jenkins, Reg. No. 30,857; Robert E. Converse, Jr., Reg. No. 27,492; Clair X. Mullen, Jr., Reg. No. 20,343; Christopher P. Foley, Reg. No. 31,354; John C. Paul, Reg. No. 30,413; Roger D. Taylor, Reg. No. 28,922; David M. Kelly, Reg. No. 30,853; Kenneth J. Meyers, Reg. No. 25,146; Carol P. Einaudi, Reg. No. 32,220; Walter Y. Boyd, Jr., Reg. No. 31,735; Steven M. Anzalone, Reg. No. 32,085; Jean B. Fordis, Reg. No. 32,584; Barbara C. McCurdy, Reg. No. 32,120; James K. Hammond, Reg. No. 31,864; Richard V. Burgujian, Reg. No. 31,744; J. Michael Jakes, Reg. No. 32,624; Thomas W. Banks, Reg. No. 32,712; M. Paul Barker, Reg. No. 32,013; Bryan C. Diner, Reg. No. 32,409; Christopher P. Isaac, Reg. No. 32,616; Andrew C. Sonu, Reg. No. 33,457; Dirk D. Thomas, Reg. No. 32,500

54

書類の送付先：

Send Correspondence to:

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, L.L.P.
 1300 I STREET, N.W.
 WASHINGTON, D.C. 20005-3315

直通電話連絡先：(名称及び電話番号)

Direct Telephone Calls to: (name and telephone number)

ARTHUR S. GARRETT
 202-408-4091

09529095 0907000

第一のまたは第一の発明者の氏名	丸山 龍也	Full name of sole or first inventor	Tatsuya MARUYAMA
同発明者の署名	丸山 龍也	Inventor's signature	Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	1999年11月10日	Residence	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍	日本国	Citizenship	IBARAKI 305-8585 JAPAN JPX JAPAN
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		Post Office Address	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

1-40

第二の共同発明者の氏名 (勝出する場合)	鈴木 貴之	Full name of second joint inventor, if any	Takayuki SUZUKI
同発明者の署名	鈴木 貴之	Second inventor's signature	Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	1999年11月10日	Residence	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍	日本国	Citizenship	IBARAKI 305-8585 JAPAN JPX JAPAN
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		Post Office Address	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

2-00

(第三またはそれ以降の共同発明者に対しても同様な情報及び署名を提供すること。)

(Supply similar information and signature for third and subsequent joint inventors.)

3-00

第三の共同発明者の氏名 (該当する場合) 恩田 健一	Full name of third joint inventor, if any <u>Kenichi ONDA</u>
同第三発明者の署名 恩田 健一 日付 1999年11月10日	Third inventor's signature Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JAX JAPAN
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

4-00

第四の共同発明者の氏名 (該当する場合) 早川 昌彦	Full name of fourth joint inventor, if any <u>Masahiko HAYAKAWA</u>
同第四発明者の署名 早川 昌彦 日付 1999年11月10日	Fourth inventor's signature Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JAX JAPAN
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

5-00

第五の共同発明者の氏名 (該当する場合) 森友 博幸	Full name of fifth joint inventor, if any <u>Hiroyuki MORTOMO</u>
同第五発明者の署名 森友 博幸 日付 1999年11月10日	Fifth inventor's signature Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JAX JAPAN
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

6-00

第六の共同発明者の氏名 (該当する場合) 君塚 哲也	Full name of sixth joint inventor, if any <u>Tetsuya KIMITZUKA</u>
同第六発明者の署名 君塚 哲也 日付 1999年11月10日	Sixth inventor's signature Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Residence 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN JAX
国籍 日本国	Citizenship JAPAN
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社内	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

(第七またはそれ以降の共同発明者に対しても同様な情報及び署名を提供すること。)

(Supply similar information and signature for seventh and subsequent joint inventors.)

7-0

第七の共同発明者の氏名 (該当する場合) <u>松井哲夫</u>	<u>Tetsuo MATSUI</u> Full name of seventh joint inventor, if any
同第七発明者の署名 <u>松井哲夫</u> 日付 <u>1999年11月10日</u>	Seventh inventor's signature _____ Date _____
〒305-8585 住所 <u>日本国茨城県つくば市御幸が丘21</u> <u>山之内製薬株式会社</u>	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, <u>Tsukuba-shi</u> , IBARAKI Residence 305-8585 JAPAN <u>JPX</u>
国籍 <u>日本国</u>	JAPAN Citizenship _____
〒305-8585 郵便の宛先 <u>日本国茨城県つくば市御幸が丘21</u> <u>山之内製薬株式会社</u>	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI Post office Address _____
	305-8585 JAPAN

00000000000000000000

TRANSMITTAL LETTER TO THE UNITED STATES DESIGNATED/ELECTED OFFICE (DO/EO/US) CONCERNING A FILING UNDER 35 U.S.C. 371		
International Application. No.	International Filing Date	Priority Date Claimed
PCT/JP98/04671 ✓	October 15, 1998 ✓	October 17, 1997 ✓
Title of Invention: AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF ✓		

Applicant(s) For DO/EO/US:

Tatsuya MARUYAMA, Takayuki SUZUKI, Kenichi ONDA, Masahiko HAYAKAWA, Hiroyuki MORITOMO,
Tetsuya KIMIZUKA and Tetsuo MATSUI ✓

Applicant herewith submits to the United States Designated/Elected Office (DO/EO/US) the following items and other information:

1. This is a FIRST submission of items concerning a filing under 35 U.S.C. 371.
2. This is a SECOND or SUBSEQUENT submission of items concerning a filing under 35 U.S.C. 371.
3. This express request to begin national examination procedures (35 U.S.C. 371(f)) at any time rather than delay examination until the expiration of the applicable time limit set in 35 U.S.C. 371(b) and PCT Articles 22 and 39(1).
4. A proper Demand for International Preliminary Examination was made by the 19th month from the earliest claimed priority date.
5. A copy of the International Application as filed (35 U.S.C. 371(c)(2))
- a. is transmitted herewith (required only if not transmitted by the International Bureau).
- b. has been transmitted by the International Bureau.
- c. is not required, as the application was filed in the United States Receiving Office (RO/US).
6. A translation of the International Application into English (35 U.S.C. 371(c)(2)).
7. Amendments to the claims of the International Application under PCT Article 19 (35 U.S.C. 371(c)(3)).
- a. are transmitted herewith (required only if not transmitted by the International Bureau).
- b. have been transmitted by the International Bureau.
- c. have not been made; however, the time limit for making such amendments has NOT expired.
- d. have not been made and will not be made.
8. A translation of the amendments to the claims under PCT Article 19 (35 U.S.C. 371(c)(3)).
9. An oath or declaration of the inventor(s) (35 U.S.C. 371(c)(4)).
10. A translation of the annexes to the International Preliminary Examination Report under PCT Article 36 (35 U.S.C. 371(c)(5)).

Items 11. to 16. below concern other document(s) or information included:

11. An Information Disclosure Statement under 37 CFR 1.97 and 1.98.
12. An assignment document for recording. A separate cover sheet in compliance with 37 CFR 3.28 and 3.31 is included.
13. A FIRST preliminary amendment.
- A SECOND or SUBSEQUENT preliminary amendment.
14. A substitute specification.
15. A change of power of attorney and/or address letter.
16. Other items or information:
- a. Verified Small Entity Statement.
- b. Copy of Notification of Missing Requirements.

09/529096

PCT/JP98/04671

07395.0007

422 Rec'd PCT/IPTO 07 APR 2000

CALCULATIONS

17. [X] The following fees are submitted:

- Basic National Fee (37 CFR 1.492(a)(1)-(5)):
- Search Report has been prepared by the EPO or JPO.....\$840.00
- International preliminary examination fee paid to USPTO (37 CFR 1.482).....\$670.00
- No international preliminary examination fee paid to USPTO (37 CFR 1.482) but international search fee paid to USPTO (37 CFR 1.445(a)(2)).....\$690.00
- Neither international preliminary examination fee (37 CFR 1.482) nor international search fee (37 CFR 1.445(a)(2)) paid to USPTO.....\$970.00
- International preliminary examination fee paid to USPTO (37 CFR 1.482) and all claims satisfied provisions of PCT Article 33(1)-(4).....\$ 96.00

ENTER APPROPRIATE BASIC FEE AMOUNT = \$ 840.00

Surcharge of \$130.00 for furnishing the oath or declaration later than [] 20 [] 30 months from the earliest claimed priority date (37 CFR 1.492(e)).

Claims	Number Filed	Number Extra	Rate
Total Claims	8 -20=		X \$18.00 \$
Independent Claims	3 - 3=		X \$78.00 \$
Multiple dependent claim(s) (if applicable)			+\$260.00 \$
TOTAL OF ABOVE CALCULATIONS			= \$ 840.00

Reduction by 1/2 for filing by small entity, if applicable. Verified

Small Entity statement must also be filed. (Note 37 CFR 1.9, 1.27, 1.28) \$

SUBTOTAL = \$ 840.00

Processing fee of \$130.00 for furnishing the English translation later than [] 20 [] 30 months from the earliest claimed priority date (37 CFR 1.492(f)).

TOTAL NATIONAL FEE = \$ 840.00

Fee for recording the enclosed assignment (37 CFR 1.21(h)). The assignment must be accompanied by an appropriate cover sheet (37 CFR 3.28, 3.31).

\$40.00 per property + \$ 40.00

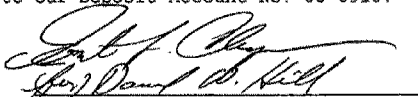
TOTAL FEES ENCLOSED = \$ 880.00

Amount to be refunded \$
charged \$

- a. [X] A check in the amount of \$880.00 to cover the above fees is enclosed.
- b. [] Please charge my Deposit Account No. _____ in the amount of \$ _____
- c. [X] The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required, or credit any overpayment to Deposit Account No. 06-0916. A duplicate copy of this sheet is enclosed.

The Commissioner is hereby authorized to charge any other fees due under 37 C.F.R. §1.16 or §1.17 during the pendency of this application to our Deposit Account No. 06-0916.

SEND ALL CORRESPONDENCE TO:
Finnegan, Henderson, Farabow
Garrett & Dunner, L.L.P.
1300 I Street, N.W.
Washington, D.C. 20005-3315
DWH/FPD/rgm


David W. Hill
Reg. No. 28,220

Submitted: April 7, 2000

ERNEST F. CHAPMAN
Reg. No. 25,961

Description

AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

Technical Field:

The present invention relates to pharmaceuticals and, more particularly, it relates to novel amide derivatives or salts thereof and also to therapeutic agents for diabetes mellitus containing them as effective components.

Background of the Invention:

Diabetes mellitus is a disease accompanied by continuous hyperglycemic state and is said to be resulted by action of many environmental factors and genetic factors. The main controlling factor for blood sugar is insulin, and it has been known that hyperglycemia is resulted by deficiency of insulin or by excess of factors which inhibit its action (such as genetic cause, lack of exercise, obesity and stress).

Diabetes mellitus is classified into two main types. One is insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) caused by a lowering of insulin-secreting function of pancreas due to autoimmune diseases, and another is non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) caused by a lowering of insulin-secreting function of pancreas due to pancreatic fatigue accompanied by continuous high insulin secretion. 95% or more

2

09/529096-110700

of diabetic patients in Japan are said to suffer from NIDDM, and an increase in the patients due to a change in daily life style is becoming a problem.

As to the therapy of diabetes mellitus, dietetic treatment, therapeutic exercise and remedy of obesity are mainly conducted in mild cases while, when the disease progresses, oral antidiabetic drugs (for example, insulin secretion promoters such as sulfonylurea compounds and insulin sensitivity potentiators which potentiate the sensitivity of insulin) are administered. In severe cases, an insulin preparation is administered. However, there has been a brisk demand for creation of the drugs whereby higher control for blood sugar is possible, and development of antidiabetic drugs having a new mechanism and having high usefulness has been demanded.

U.S. Patents 4,396,627 and 4,478,849 describe phenylethanolamine derivatives and disclose that those compounds are useful as drugs for obesity and for hyperglycemia. Action of those compounds is reported to be due to a stimulating action to β_3 -receptors. Incidentally, it has been known that β -adrenaline receptors are classified into β_1 , β_2 and β_3 subtypes, that stimulation of β_1 -receptor causes an increase in heart rate, that stimulation of β_2 -receptor stimulates decomposition of glycogen in muscles, whereby synthesis of glycogen is inhibited, causing an action such as muscular tremor, and that stimulation of β_3 -receptor shows an anti-obesity and an

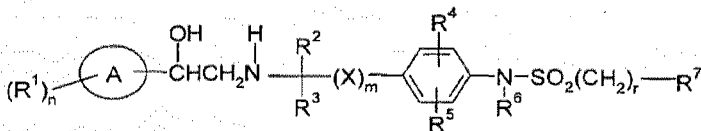
3

anti-hyperglycemia action (such as decrease in triglyceride, decrease in cholesterol and increase in HDL-cholesterol).

However, those β_3 -agonists also have actions caused by stimulation of β_1 - and β_2 -receptors such as increase in heart rate and muscular tremor, and they have a problem in terms of side effects.

Recently, it was ascertained that β -receptors have differences to species, and it has been reported that even compounds having been confirmed to have a β_3 -receptor selectivity in rodent animals such as rats show an action due to stimulating action to β_1 - and β_2 -receptors in human being. In view of the above, investigations for compounds having a stimulating action which is selective to β_3 -receptor in human being have been conducted recently using human cells or cells where human receptors are expressed. For example, WO 95/29159 describes substituted sulfonamide derivatives represented by the formula set forth below and discloses that due to their selective stimulating action to β_3 -receptors in human being, they are useful against obesity, hyperglycemia, etc. However, this patent does not specifically disclose an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action of those compounds.

4



(In the formula, the symbols should be referred to in the specification of this patent.)

As such, there has been still a demand for creation of therapeutic agents for diabetes mellitus of a new type which have a highly clinical usefulness.

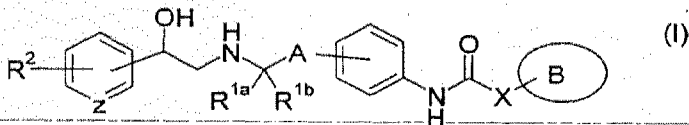
Disclosure of the Invention:

The present inventors have conducted an intensive investigation on compounds having both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and found that novel amide derivatives show both a good insulin secretion promoting action and a good insulin sensitivity potentiating action and furthermore show a selective stimulating action to β_3 -receptors, leading to accomplishment of the present invention.

That is, the present invention relates to an amide derivative represented by the general formula (I) set forth below or a salt thereof that is useful for the therapy of diabetes mellitus, having both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and further having anti-obesity and anti-hyperlipemia actions due

5

to a selective stimulating action to β_3 -receptors. The present invention also relates to a pharmaceutical agent, particularly to a therapeutic agent for diabetes mellitus containing the amide derivative or the salt thereof as an effective ingredient.



(In the formula, each of the symbols means as follows:

ring B: a heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring;

X: a bond, lower alkylene or alkenylene which may be substituted with hydroxy or a lower alkyl group, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is a lower alkylene group which may be substituted with a lower alkyl group, the hydrogen atoms bonded to the carbon atom constituting the ring B may form a lower alkylene group together with the lower alkyl group so that a ring is formed);

A: lower alkylene or a group represented by -lower alkylene-O-;

R^{1a} , R^{1b} : they may be the same or different and each is a hydrogen atom or a lower alkyl group;

6

R²: a hydrogen atom or a halogen atom; and

Z: a nitrogen atom or a group represented by =CH-.)

The compound of the general formula (I) is further illustrated as follows.

In the definitions used in the general formula in this specification, the term "lower" means a linear or branched hydrocarbon chain having from 1 to 6 carbon atoms unless otherwise specified.

Specific examples of the "lower alkyl group" are methyl, ethyl, and linear or branched propyl, butyl, pentyl and hexyl, preferably an alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, and particularly preferably methyl, ethyl, propyl and isopropyl.

Examples of the "lower alkylene group" is a divalent group obtained by removing an arbitrary hydrogen atom(s) from the above "lower alkyl group", preferably an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms, and particularly preferably methylene, ethylene, propylene and butylene. Examples of the "lower alkenylene group" are vinylene, propenylene, butenylene, pentenylene and hexenylene groups.

The "heteroaryl group which may be fused with a benzene ring" in the "heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring" means a ring group where a benzene ring is fused with a heteroaryl group as mentioned later or a non-fused heteroaryl group.

052906 040700

Specific examples of the "ring group where the benzene ring is fused with a heteroaryl group" are fused-ring heteroaryl groups such as quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinolidinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, benzimidazolyl, imidazopyridyl, benzofuranyl, benzoisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, oxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, benzothienyl, etc.; and oxo-added rings such as oxobenzofuranyl, etc.

Examples of the "heteroaryl group" are monocyclic heteroaryl groups such as furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, etc.; and bicyclic heteroaryl groups such as naphthylidiny, pyridopyrimidinyl, etc.

The substituent in the "heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring" may be any group which can be usually substituted in this ring group. Preferred examples are a halogen atom and lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy, sulfanyl, halogeno lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-O-CO-, carboxy, sulfonyl, sulfinyl, lower alkyl-SO-, lower alkyl-SO₂-, lower alkyl-CO-, lower alkyl-CO-O-, carbamoyl, lower alkyl-NH-CO-, di-lower alkyl-N-CO-, nitro, cyano, amino, guanidino, lower alkyl-CO-NH-, lower alkyl-SO₂-NH-, lower alkyl-NH-, di-lower alkyl-N-, -O-lower alkylene-O-, etc. These substituents may further be substituted with a

substituent such as an aryl group, a heteroaryl group, a halogen atom, hydroxy, sulfanyl, halogeno lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-O-CO-, carboxy, sulfonyl, sulfinyl, lower alkyl-SO-, lower alkyl-SO₂-, lower alkyl-CO-, lower alkyl-CO-O-, carbamoyl, lower alkyl-NH-CO-, di-lower alkyl-N-CO-, nitro, cyano, amino, guanidino, lower alkyl-CO-NH-, lower alkyl-SO₂-NH-, lower alkyl-NH-, di-lower alkyl-N-, etc. These substituents such as an aryl group, a heteroaryl group, etc. may further be substituted with a halogen atom, etc.

The "lower alkenyl group" is a linear or branched alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms, and its specific examples are vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl and hexenyl groups.

The "lower alkynyl group" is a linear or branched alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms, and its specific examples are ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl and hexynyl.

The "halogen atom" means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, and the "halogeno lower alkyl group" means a group where an arbitrary hydrogen atom or atoms in the above-mentioned alkyl group is/are substituted with a halogen atom or atoms.

The case when X is a bond means that a carbon atom of the -CO- group is directly bonded to the ring B.

The compound (I) of the present invention has at least one asymmetric carbon atom and therefore, there are optical

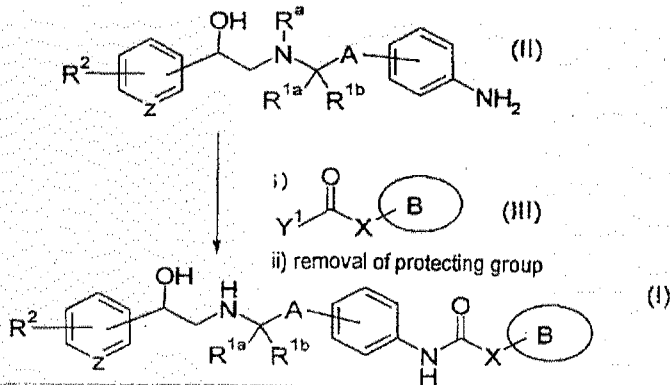
isomers such as (R)-compounds, (S)-compounds, etc., racemates, diastereomers, etc. The present invention includes all and each of isolated isomers and mixtures thereof. The present invention also includes hydrates, solvates (such as those with ethanol) and polymorphic substances of the compound (I).

The compound (I) of the present invention may form a salt with an acid. Examples of the salt are acid addition salts with mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, etc.; and those with organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid, picric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, etc.

(Manufacturing Method)

The compound of the present invention or the salt thereof may be manufactured by application of various synthetic methods utilizing the characteristics of its fundamental skeleton or type of the substituent. Representative manufacturing methods are illustrated as hereunder.

First Manufacturing Method:

T₁₀₁₁₀

(In the formulae, R^{1a}, R^{1b}, R², A, B, X and Z have the same meanings as defined already; R^a is a protective group for amino; and Y¹ is a leaving group, and more specifically hydroxy, lower alkoxy or halide.)

In this method, the compound (II) and the compound (III) are subjected to amidation, and the protective group is then removed therefrom to synthesize the compound (I) of the present invention.

The amidation in this manufacturing method can be conducted by customary manners.

The solvent may vary depending upon Y¹ of the compound (III) and mostly, an inert solvent or an alcoholic solvent (such as isopropanol, etc.) may be applied.

When Y^1 is a hydroxy group, a method where the reaction is conducted in the above-mentioned solvent in the presence of a condensing agent may be applied. Examples of the condensing agent are N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), diphenylphosphoryl azide (DPPA), diethylphosphoryl cyanide (DEPC), etc.

When Y^1 is lower alkoxy, a method where the reaction is conducted under heating or refluxing as it is or in the above-mentioned inert solvent may be applied.

When Y^1 is halide, a method where the reaction is conducted in the above-mentioned inert solvent in the presence of a base may be applied.

Examples of the inert solvent are dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide, tetrachloroethane, dichloromethane, dichloroethane, chloroform, carbon tetrachloride, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, ethyl acetate, benzene, toluene, xylene, acetonitrile, dimethyl sulfoxide, etc., and mixed solvents thereof, and they may be appropriately selected depending upon each reaction condition. Examples of the base are inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, etc.; and organic bases such as N -methylnmorpholine, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, etc.

12

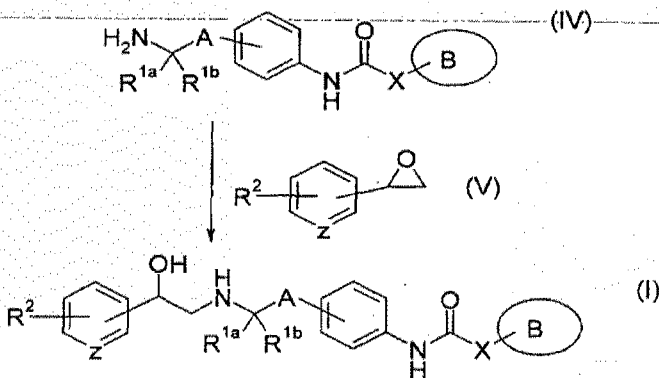
The protective group of the amino represented by R^a means a protective group which is commonly used for amino by those skilled in the art, and its representative examples are acyl such as formyl, acetyl, propionyl, methoxyacetyl, methoxypropionyl, benzoyl, thienylacetyl, thiazolylacetyl, tetrazolylacetyl, thiazolylglyoxyloyl, thienylglyoxyloyl, etc.; lower alkoxy-carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, etc.; aralkyloxy-carbonyl such as benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, etc.; lower alkanesulfonyl such as methanesulfonyl, ethanesulfonyl, etc.; aralkyl such as benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl, etc.; tri-(lower alkyl)silyl such as trimethylsilyl, etc.; and the like.

Removal of the protective group in this manufacturing method may be conducted by customary manners. For example, the protective group for amino represented by R^a may be easily removed, for example, by i) a method where in case that the protective group is benzhydryl, p-methoxybenzyl, trityl, tert-butoxycarbonyl, formyl, etc., treatment with an acid such as formic acid, trifluoroacetic acid, a trifluoroacetic acid-anisole mixed solution, a hydrobromic acid-acetic acid mixed solution, a hydrochloric acid-dioxane mixed solution, etc. is conducted; ii) a method where in case that the protective group is benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl, etc., a catalytic reduction method using palladium-carbon or

13

palladium hydroxide-carbon is conducted; and iii) a method where in case that the protective group is a tri-(lower alkyl)silyl or the like, treatment with water, fluoride anion (e.g., tetra-n-butylammonium fluoride, sodium fluoride, potassium fluoride, hydrofluoric acid), etc. is conducted.

Second Manufacturing Method:



(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , A, B, X and Z have the same meanings as defined already.)

In this manufacturing method, the compound (IV) is reacted with the compound (V) to give the compound (I) of the present invention.

14

The amine compound (IV) and the compound (V) are reacted under heating or refluxing for 1 to 24 hours as they are or in an inert solvent, to give the compound (I) of the present invention.

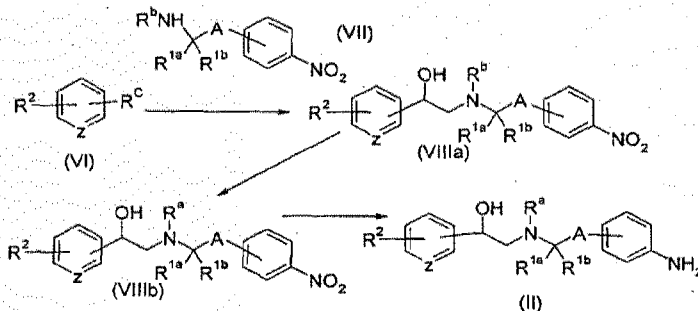
Examples of the inert solvent are acetonitrile, tetrahydrofuran, 2-butanone, dimethyl sulfoxide and N-methylpyrrolidone. In the reaction, a base such as sodium bicarbonate, potassium carbonate or diisopropylethylamine may be added to the reaction mixture.

Incidentally, in the above manufacturing methods, it is possible to purify the resulting substance by removing undesired by-products by means of recrystallization, pulverization, preparative thin layer chromatography, silica gel flash chromatography (as described in W. C. Still, et al., *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978)), medium-pressure liquid chromatography and HPLC. The compound produced through HPLC can be isolated as a corresponding salt.

The starting material used in the above-mentioned manufacturing methods may be easily manufactured by the methods which are known to those skilled in the art. One of the representative methods is shown as hereunder.

(Manufacturing Method for the Starting Compound (II))

000010.9902320



(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^a , A and Z have the same meanings as defined already; R^b is a hydrogen atom or an aralkyl-based protective group for amino; and R^c is epoxy, 2-haloacetyl or 1-carboxymethan-1-ol.)

This manufacturing method is composed of from step (a) to step (c) in which the step (a) is a step where the compound (VI) is reacted with the compound (VII), followed by reduction reaction to give the compound (VIIIa) depending upon the type of R^c ; the step (b) is a step where protection is conducted when R^b of the compound (VIIIa) is a hydrogen atom; and the step (c) is a step where nitro is reduced to amino to give the compound (II).

Examples of the aralkyl-based protective group for amino used in this manufacturing method are benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, etc.

16

Step (a):

Illustration is made for the following three cases.

1) When R^c is epoxy, the compound (VI) may be reacted with the compound (VII) by the same manner as in the above-mentioned second manufacturing method. Reaction conditions such as reaction temperature, solvent, etc. are the same as well.

2) When R^c is 2-haloacetyl, the compound (VI) is reacted with the compound (VII) in the presence of a base, followed by reduction reaction to prepare the compound (VIIIa). The base is the same as that mentioned in the first manufacturing method. The reduction reaction may be conducted in the above-mentioned inert solvent or in a solvent of an alcohol type with stirring in the presence of a reducing agent. Examples of the reducing agent are sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, lithium aluminum hydride, borane, etc.

3) When R^c is 1-carboxymethan-1-ol, the compound (VI) is reacted with the compound (VII) in the presence of a condensing agent, followed by reduction reaction in the same manner as in 2) to prepare the compound (VIIIa). The condensing agent is the same as that mentioned in the first manufacturing method.

Step (b):

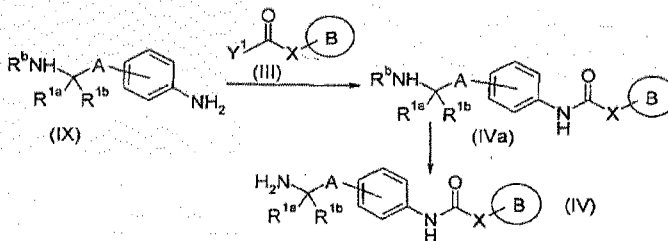
When R^b in the compound (VIIIa) is a hydrogen atom, the amino group is protected by customary manners using di-tert-butyl dicarbonate, etc., to prepare the compound (VIIIa).

Step (c):

A method for the reduction of nitro to amino may be conducted by customary manners such as metallic reduction using iron, zinc, etc. and catalytic reduction using a catalyst such as palladium-carbon, palladium hydroxide-carbon, Raney nickel, etc. R^a becomes a hydrogen atom depending upon the reduction conditions, but it may be protected again by customary manners.

(Manufacturing Method for Starting Compound (IV))

A)



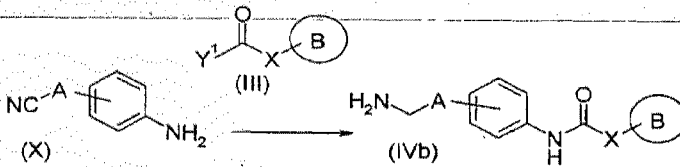
(In the formulae, R^{1a} , R^{1b} , R^b , A, B, X and Y^1 have the same meanings as defined already.)

This reaction is a reaction where the compound (IX) and the compound (III) are subjected to amidation reaction to give a compound (IVa) and, when R^b is a protective group for amino,

18

the protective group is removed to give a compound (IV). The amidation reaction can be conducted by the same manner as in the above-mentioned first manufacturing method, and the reaction conditions such as reaction temperature, solvent, etc. are the same as well.

B)



This reaction is a reaction where the compound (X) and the compound (III) are subjected to amidation reaction and then to reduction reaction to give a compound (IVb). The amidation reaction can be conducted by the same manner as in the above-mentioned first manufacturing method, and the reaction conditions such as reaction temperature, solvent, etc. are the same as well. In the reduction reaction, the above-mentioned catalytic reduction, or a method where reduction is conducted using sodium borohydride in the presence of cobalt chloride, may be applied.

19

With regard to other compounds such as the compound (III), the compound (V), the compound (VI), and the compound (VII), those which are available in the market or are appropriately synthesized by known methods (such as N-alkylation reaction, cyclization reaction, hydrolysis reaction, etc.) from the commercially available compounds may be used.

The compound (I) of the present invention which is manufactured as such is isolated and purified as a free compound, a salt thereof obtained by means of salt formation by customary manners, a hydrate, a solvate with various solvents such as ethanol, etc., or polymorphic crystals, etc. The isolation and purification may be conducted by applying common chemical operations such as extraction, concentration, evaporation, crystallization, filtration, recrystallization, various chromatographic methods, etc.

Various isomers may be isolated by customary manners utilizing the physico-chemical differences between the isomers. For example, the racemate can be converted to stereochemically pure isomers by common racemic resolution (such as a method where the racemate is changed to diastereomer salts with usual optically active acid (for example, tartaric acid), followed by optical resolution, and the like). Incidentally, a mixture of diastereomers may be separated by customary method such as fractional crystallization or chromatography, etc. In the case of an optically active

compound, it may be manufactured starting from an appropriate optically active material.

Industrial Applicability:

The phenethanol derivative of the present invention represented by the general formula (I) or the salt thereof has both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and also has a selective β_3 -receptor stimulating action, so that it is useful as a therapeutic agent for diabetes mellitus.

As confirmed by a glucose tolerance test and a hypoglycemic test in insulin-resisting model animals as described later, the compound of the present invention has both a good insulin secretion promoting action and a good insulin sensitivity potentiating action, so that its usefulness in diabetes mellitus is expected. Although the β_3 -receptor stimulating action may have a possibility of participating in expression of the insulin secretion promoting action and the insulin sensitivity potentiating action, other mechanism might also possibly participate therein, and the details thereof have been still unknown yet. The β_3 -receptor stimulating action of the compound of the present invention is selective to β_3 -receptors in human being. It has been known that the stimulation of β_3 -receptor stimulates decomposition of fat (decomposition of the fat tissue triglyceride into

glycerol and free fatty acid), whereby a disappearance of fat mass is promoted. Therefore, the compound of the present invention has an anti-obesity action and an anti-hyperlipemia action (such as triglyceride lowering action, cholesterol lowering action and HDL cholesterol increasing action) and is useful as a preventive and therapeutic agent for obesity and hyperlipemia (such as hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypo-HDL-lipoproteinemia). Those diseases have been known as animus factors in diabetes mellitus, and amelioration of those diseases is useful for prevention and therapy of diabetes mellitus as well.

The compound of the present invention is also useful as a preventive and therapeutic agent for other diseases where the improvement of symptom can be achieved by reducing the symptoms of obesity and hyperlipemia such as ischemic coronary diseases such as arteriosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, etc. cerebral arteriosclerosis such as cerebral infarction, etc., or aneurysm, etc.

Further, the selective β_3 -receptor stimulating action of the compound of the present invention is useful for prevention and therapy of several diseases which have been reported to be improved by the stimulation of β_3 -receptor. Examples of those diseases are shown as follows.

It has been mentioned that the β_3 -receptor mediates the motility of non-sphincteral smooth muscle contraction, and

SAWAI EX. 1015

Page 108 of 1092

PTO_0000109

ORIGINAL TEXT

because it is believed that the selective β_3 -receptor stimulating action assists the pharmacological control of intestinal motility without being accompanied by cardiovascular action, the compound of the present invention has a possibility of being useful in therapy of the diseases caused by abnormal intestinal motility such as various gastrointestinal diseases including irritable colon syndrome. It is also useful as the therapy for peptic ulcer, esophagitis, gastritis and duodenitis (including that induced by *H. pylori*), enterelcosis (such as inflammatory intestinal diseases, ulcerative colitis, clonal disease and proctitis).

It is further shown that the β_3 -receptor affects the inhibition of release of neuropeptide of some sensory fibers in lung. The sensory nerve plays an important role in neurogenic inflammation of respiratory tract including cough, and therefore, the specific β_3 -agonist of the present invention is useful in the therapy of neurogenic inflammation and in addition, has little action to cardiopulmonary system.

Moreover, the β_3 -adrenaline receptor is capable of resulting in a selective antidepressant action due to stimulation of the β_3 -receptor in brain, and accordingly, the compound of the present invention has a possibility of being useful as an antidepressant.

The action of the compound of the present invention has been ascertained to be selective to β_3 -receptors as a result

of experiments using cells expressing human type receptors, and the adverse action caused by other β_3 -receptor stimulation is low or none.

Effects of the compound of the present invention have been ascertained by the following tests.

1. Hypoglycemic test in kk mice (insulin-resisting model; obesity and hyperglycemia):

Male kk mice (blood sugar level: not lower than 200 mg/dl) were subjected to a measurement of blood sugar level under feeding and then randomly classified into groups. The drug to be tested was compulsorily administered orally or subcutaneously once daily for four days, and the blood sugar level after 15 to 18 hours from the final administration was compared with that before the administration (n = 6). The blood was collected from a tail vein of the mice using a glass capillary (previously treated with heparin), the protein was removed therefrom, and the amount of glucose in the supernatant liquid (mg/dl) was measured by colorimetric determination by means of a glucose oxidase method. Further, a dose at which the blood sugar level was lowered by 30% as compared with that before the administration with the drug to be tested was expressed as an ED₃₀ value.

As a result, the compound of the present invention significantly lowered the blood sugar level as compared with

24
SAWAI EX. 1015
Page 110 of 1092

002449.9000000

that before the administration with the drug to be tested in both cases of oral and subcutaneous administrations. In particular, some of the compounds of the present invention exhibited a strong activity so that the ED₃₀ value in the oral administration was 3 mg/kg/day or less. On the other hand, in the above-referenced WO 95/29159, the compound of Example 90 had an ED₃₀ value of 30 mg/kg/day or more, and the compound of Example 92 had an ED₃₀ value of 30 mg/kg/day. From this fact, it has become clear that the compounds of the present invention have a superior potentiating action to insulin sensitivity as compared with those of the above-referenced WO 95/29159.

2. Glucose tolerance test in normal rats:

Male rats of SD strain of seven weeks age were fasted for a whole day and night, then randomly classified into groups and subjected to an oral glucose tolerance test (OGTT) (n = 4). The compound to be tested was administered orally or subcutaneously at 30 minutes before administration of glucose (2 g/kg by oral administration). The blood was collected from an abdominal aorta using a heparin-treated glass syringe from the rats which were anesthetized with pentobarbital (65 mg/kg), the protein was removed therefrom, and the amount of glucose in the supernatant liquid (mg/dl) was measured by colorimetric determination by means of a glucose oxidase method. The insulin value in blood was determined by measuring the amount

of insulin in plasma (ng/ml) by means of radioimmunoassay (RIA).

As a result, in a group where the compound of the present invention was administered orally or subcutaneously, a significant increase in the insulin value in blood was observed as compared with the group to which no drug was given. An increase in the sugar blood level after administration of glucose was significantly inhibited as well. From those results, it is apparent that the compound of the present invention has a good insulin secretion promoting action and a good hyperglycemia inhibiting action.

3. Stimulating test to human β_3 -, β_2 - and β_1 -receptors:

Human β_3 -stimulating action was investigated using an SK-N-MC cell system (cells in which human β_3 -receptor and human β_1 -receptor were permanently expressed were purchased) while human β_2 - and β_1 -stimulating actions were investigated using a CHO cell system (cells in which each of human β_2 - and β_1 -receptors was compulsorily expressed were purchased). Stimulating action of the compound (10^{-10} to 10^{-4} M) were investigated by incubating 10^5 cells/well of each of the cells on a 24-well plate and checking under a subconfluent state after two days using a producing activity of cyclic AMP (cAMP) as an index. Incidentally, the human β_3 -stimulating action was investigated in the presence of a β_1 -receptor blocker

(CGP20712A, 10^{-6} M). Amount of production of cAMP in each cell (pmol/ml) was measured by an RIA method using ^{125}I -cAMP. Intensity of action of each compound was compared by calculating the pD_2 value and the maximum activity (I.A. (%)) where the maximum reaction of 10^{-6} M isoproterenol was defined as 100%) from the resulting dose-reaction curve.

As a result, it has been ascertained that the compound of the present invention has a selective stimulating action to human β_3 -receptor.

A pharmaceutical composition containing one or more of the compound of the present invention or the salt thereof as an effective ingredient is prepared using common pharmaceutically acceptable vehicles. Administration of the pharmaceutical composition according to the present invention may be either by oral administration or by parenteral administration by, for example, injection, suppository, subcutaneous agent, inhaling agent or intracystic infusion.

The dose may be appropriately decided depending upon each particular case while taking into consideration symptom, age, sex, etc. of the patient but usually, is around 0.01 mg/kg to 100 mg/kg per day for adults in the case of oral administration, and that is administered at a time or by dividing into 2 to 4 times a day. When intravenous injection is conducted depending upon the symptom, the dose is usually around 0.001

mg/kg to 10 mg/kg per day for adults, and that is administered at a time or by dividing into two or more times a day.

With regard to a vehicle for the preparation, nontoxic solid or liquid substances for pharmaceuticals may be used.

Examples of the solid composition for use by means of oral administration according to the present invention are tablets, pills, capsules, diluted powder and granules. In such a solid composition, one or more active substances are mixed with at least one inert excipient such as lactose, mannitol, glucose, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone, agar, pectin, magnesium metasilicate aluminate and magnesium aluminate. The composition may also contain additives other than the inert excipient such as lubricants such as magnesium stearate; disintegrants such as calcium cellulose glycolate; stabilizers such as lactose; and auxiliary solubilizers such as glutamic acid or aspartic acid by customary manners. Tablets and pills may, if necessary, be coated with sugar coat such as sucrose, gelatin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, etc., or with film of gastric or enteric coating substances.

The liquid composition for oral administration includes pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs and contains commonly used inert excipients such as purified water or ethanol. In

addition to the inert excipient, the composition may further contain auxiliary agents such as moisturizing or suspending agents, sweeteners, tasting agents, aromatic agents and antiseptic agents. The injection for parenteral administration includes aseptic aqueous or non-aqueous solutions, suspensions and emulsions. The non-aqueous solutions and suspensions include, for example, distilled water for injection and a physiological saline solution. Examples of the solvent for non-aqueous solution and suspension are propylene glycol; polyethylene glycol; plant oils such as cacao butter, olive oil and sesame oil; alcohols such as ethanol; gum arabic; and Polysolvate 80 (trade name). Such a composition may further contain auxiliary agents such as isotonicizing agents; antiseptic agents; moisturizing agents; emulsifiers; dispersing agents; stabilizers such as lactose; and auxiliary solubilizers such as glutamic acid and aspartic acid). These may be sterilized, for example, by filtration passing through a bacteria-preserving filter or by compounding of or irradiation with a bactericide. These may also be used by manufacturing a sterile solid composition, followed by dissolving in sterile water or a sterile solvent for injection before use.

Best Mode for Carrying Out the Invention:

29

SAWAI EX. 1015

Page 115 of 1092

PTO_00000116

The present invention is further illustrated by way of Examples as hereunder. Compounds of the present invention are not limited to those mentioned in the following Examples but cover all of the compounds represented by the above general formula (I), salts thereof, hydrates thereof, geometric and optical isomers thereof and polymorphic forms thereof. Incidentally, the case where the material which is used in the present invention is novel is illustrated by way of the following Referential Example.

Referential Example 1:

To a mixed solution of ethyl acetate and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide was added 25.2 g of 4-nitrophenyl ethylamine hydrochloride, and the mixture was vigorously stirred. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated. To the resulting residue were added 100 ml of 2-propanol and 15.0 g of (R)-styrene oxide successively, and the reaction mixture was heated to reflux for 12 hours. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/1 → 10/1). The resulting residue was again subjected to silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate/triethylamine = 1/5/trace) to give 8.05 g of (R)-1-phenyl-2-[[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]ethanol.

30

Referential Example 2:

A solution of 8.02 g of (R)-1-phenyl-2-[[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]ethanol and 6.30 g of di-tert-butyl dicarbonate in 80 ml of tetrahydrofuran was stirred for 12 hours at room temperature. The residue obtained by evaporation of the solvent was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 3/1) to give 10.8 g of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]carbamate.

Referential Example 3:

To a solution of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]carbamate in 200 ml of ethanol was added 1.03 g of 10% palladium-carbon and the mixture was stirred for two hours at room temperature in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. Insoluble matters were removed using Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to give 9.54 g of tert-butyl (R)-N-[2-(4-aminophenyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ethyl]-carbamate.

Referential Example 4:

To a solution of 448 mg of tert-butyl (R)-N-[2-(4-aminophenyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ethyl]carbamate

and 330 mg of triethylamine in 4 ml of chloroform was added 146 mg of 2-pyridinecarbonyl chloride. The reaction solution was stirred at room temperature for two hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was diluted with chloroform, and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and dried over anhydrous magnesium sulfate. The residue obtained by evaporating the solvent in vacuo was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/3) to give 321 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(2-pyridinecarbonyl)amino]phenyl]ethyl]carbamate.

Referential Example 5:

To a solution of 377 mg of tert-butyl (R)-N-[2-(4-aminophenyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ethyl]carbamate in 10 ml of tetrahydrofuran were added 203 mg of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 143 mg of 1-hydroxybenzotriazole and 202 mg of 8-quinolinecarboxylic acid successively. The reaction solution was stirred at room temperature for 18.5 hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and dried over anhydrous magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation of the solvent was purified by silica gel column chromatography (eluent:

32

hexane/ethyl acetate = 2/1) to give 302 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(8-quinolinecarbonyl)amino]phenyl]ethyl]carbamate.

Referential Example 6:

To a solution of 403 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(2-1H-imidazol-2-yl)acetyl]amino]phenyl]ethyl]carbamate in 10 ml of acetonitrile were added 120 mg of potassium carbonate and 164 mg of 2-fluorobenzyl bromide successively at room temperature. The reaction solution was stirred at 50°C for 12 hours. Insoluble matters were filtered off using Celite, and the solvent was evaporated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to give 253 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[[2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-acetyl]amino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-carbamate.

Referential Example 7:

To a solution of 13.4 g of (R)-2-[N-benzyl-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]-1-phenylethanol in 150 ml of methanol were added 8.6 g of iron powder and 40 ml of a 2N aqueous hydrochloric acid solution. The reaction mixture was heated to reflux for two hours, a 1N aqueous solution of sodium hydroxide was added thereto, and the insoluble matters thus

33

produced were filtered off using Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to remove the methanol. The resulting aqueous phase was extracted with chloroform, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/1) to give 11.45 g of (R)-2-[N-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-N-benzylamino]-1-phenylethanol.

Referential Example 8:

To 502 mg of (R)-2-[N-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-N-benzylamino]-1-phenylethanol were added 336 mg of ethyl 2-(3-methylpyridin-2-yl)acetate and 10 ml of xylene. The reaction mixture was refluxed for nine hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/3) to give 222 mg of (R)-4'-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(3-methylpyridin-2-yl)acetanilide.

Referential Example 9:

To a solution of 0.96 g of 2-fluoroacetophenone in 20 ml of tetrahydrofuran was added 2.65 g of benzyltrimethylammonium tribromide. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, insoluble matters were filtered

off, and the solvent was concentrated in vacuo. The resulting residue was dissolved in 40 ml of 2-butanone, then 1.81 g of N-benzyl-4-nitrophenethylamine and 0.92 g of diisopropyl ethylamine were added, and the reaction mixture was heated to reflux for one hour. The solvent was evaporated in vacuo, ethyl acetate was added thereto, and the mixture was washed with water and a saturated saline solution successively. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The resulting residue was dissolved in 40 ml of methanol, 0.34 g of sodium borohydride was added thereto, and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated in vacuo, ethyl acetate was added, and the mixture was washed with water and a saturated saline solution successively. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform) to give 1.95 g of 2-[N-benzyl-N-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]-1-(2-fluorophenyl)ethanol.

Referential Example 10:

A reaction mixture of 5.12 g of methyl 2-pyridylacetate, 5.14 g of 4-aminobenzyl cyanide and 50 ml of xylene was heated to reflux for 24 hours. An appropriate amount of the solvent was evaporated, diethyl ether was added to the residue, and

35

the resulting crystals were taken by filtration to give 5.65 g of 4'-cyanomethyl-2-(2-pyridyl)acetanilide.

Referential Example 11:

To a solution of 640 mg of 4'-cyanomethyl-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide in 15 ml of tetrahydrofuran was added 15 ml of an ethanolic suspension of a Raney nickel, and concentrated aqueous ammonia was added to adjust the pH of the mixture to about 10. The mixture was stirred at room temperature for one hour in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. The reaction mixture was filtered using Celite, and the solvent was evaporated in vacuo to give 640 mg of 4'-(2-aminomethyl)-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide.

Referential Example 12:

To a solution of 630 mg of 4'-(2-aminomethyl)-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide in 20 ml of toluene was added 0.27 ml of benzaldehyde, and the mixture was heated to reflux for three hours using a Dean-Stärke apparatus. The reaction mixture was filtered, and the solvent was evaporated in vacuo. A solution of the resulting residue in 30 ml of methanol was cooled at 0°C, 63 mg of sodium borohydride was added, and the mixture was stirred at 0°C for one hour. About one-half of the solvent of the reaction mixture was evaporated in vacuo, water

36

SAWAI EX. 1015

Page 122 of 1092

PTO_0000123

002010-2000000

and ethyl acetate were added to the residue, the organic layer was washed with a saturated saline solution twice and dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was evaporated in vacuo. To a solution of the resulting residue in 50 ml of isopropanol was added 0.26 ml of (R)-styrene oxide, and the mixture was heated to reflux for 12 hours. The solvent was evaporated in vacuo, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/3) to give 920 mg of (R)-4'-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethyl]-2-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)acetanilide.

Example 1:

A 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (10 ml) was added to 10 ml of an ethanolic solution of 458 mg of tert-butyl (R)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-[2-[4-[(2-pyridinecarbonyl)amino]phenyl]ethyl]carbamate. The reaction solution was stirred at room temperature for three hours, and the solvent was then evaporated in vacuo. The obtained crude crystals were recrystallized from methanol-ethanol-ethyl acetate to give 289 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-pyridinecarboxanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 2 to 33 were prepared by the same manner as in Example 1.

37

Example 2:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-3-pyridinecarboxanilide dihydrochloride

Example 3:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-8-quinolinecarboxanilide dihydrochloride

Example 4:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-(E)-3-(2-pyridyl)acrylic anilide dihydrochloride

Example 5:

(R)-2-(Benzothiazol-2-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 6:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 7:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-methylthiazol-4-yl)acetanilide hydrochloride

38

Example 8:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 9:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)acetanilide hydrochloride

Example 10:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(5-sulfanyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetanilide hydrochloride

Example 11:

(R)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-oxoacetanilide dihydrochloride

Example 12:

(R)-2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 13:

(R)-2-(5-Ethoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

0029095-040700

39

Example 14:

(R)-2-[(2-(3-Fluorophenylamino)thiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 15:

(R)-2-(2-Chloropyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 16:

(R)-2-(2-Benzyloxypyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 17:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2-methyl-3-propenyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 18:

(R)-2-(1-Benzyl-1H-imidazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 19:

40

09520096.040700

(R)-2-[1-(2-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 20:

(R)-2-[1-(3-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 21:

(R)-2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 22:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 23:

(R)-2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 24:

09520095 040700

41

(R)-2-[1-(4-Bromobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 25:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-iodobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 26:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-trifluoromethylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 27:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2-naphthyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 28:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 29:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

4/2

Example 30:

(R)-2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 31:

(R)-2-[2-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 32:

(R)-2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 33:

(R)-2-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 34:

To a solution of 175 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetylamino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)carbamate in 5 ml of methanol was added

4 ml of a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate. The mixture was stirred at room temperature for three hours, the solvent was filtered off, and the resulting powder was washed with ethanol. The resulting powder was dried to give 125 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 35 to 40 were prepared by the same manner as in Example 34.

Example 35:

(R)-2-(5-Benzylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 36:

(R)-2-(2-Acetamidothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 37:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-methanesulfonamidothiazol-4-yl)acetanilide hydrochloride

Example 38:

(R)-2-(2-Guanidinothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

44

0522095.040700

Example 39:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-phenylaminothiazol-4-yl)acetanilide hydrochloride

Example 40:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide hydrochloride

Example 41:

To 690 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamino]phenyl]ethyl]-N-[(2-hydroxy-2-phenyl)ethyl]carbamate were added 30 ml of methanol and 15 ml of a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by a reverse phase column chromatography (eluent: water/methanol = 2/1) to give 310 mg of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]-ethylacetanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 42 to 57 were prepared by the same manner as in Example 41.

Example 42:

45

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]- (2-aminothiazol-4-yl)carboxanilide hydrochloride

Example 43:

(R)-2-(2-Amino-5-methylthiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 44:

(R)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methyl-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]propionanilide hydrochloride

Example 45:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]- (2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-4-yl)carboxanilide dihydrochloride

Example 46:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)acetanilide hydrochloride

Example 47:

(R)-2-(2-Benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 48:

46

00700-200200

(R)-2-(1-Benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 49:

(R)-2-(3-Benzyl-2-thioxothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 50:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]- (5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)carboxanilide dihydrochloride

Example 51:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 52:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-(4-isopropylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 53:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-(4-phenylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 54:

47

0929095-040700

(R)-2-[1-(2-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 55:

(R)-2-[1-(3-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 56:

(R)-2-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 57:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-(2-pyridyl)methyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

The compound of Example 58 was prepared by the same manner as in Example 1.

Example 58:

(R)-2-(2-aminopyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

4/8

SAWAI EX. 1015

Page 134 of 1092

PTO_00000135

0052005.040700

Example 59:

To a solution of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxoacetyl]amino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl) carbamate in 30 ml of methanol was added 130 mg of sodium borohydride at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for three hours, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was dissolved in 5 ml of methanol, and to this reaction solution was added 10 ml of a solution of 4N hydrogen chloride-ethyl acetate. The reaction solution was stirred at room temperature for eight hours and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 5/1). The resulting residue was purified by reversed phase column chromatography (eluent: water/methanol = 2/1) to give 77 mg of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]acetanilide hydrochloride.

Example 60:

To 349 mg of tert-butyl (R)-N-[2-[4-[[2-(2-benzyl-oxy)pyridin-6-yl]acetyl]amino]phenyl]ethyl]-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl) carbamate were added 478 mg of pentamethylbenzene and 5 ml of trifluoroacetic acid successively. The reaction solution was stirred at room temperature for four hours, and the solvent was evaporated in vacuo. To the residue were added

49

SAWAI EX. 1015

Page 135 of 1092

PTO_0000136

water and potassium carbonate to make the solution basic, and the aqueous phase was extracted with a mixed solvent of chloroform and tetrahydrofuran. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1 → 5/1). To an ethanolic solution of the resulting residue was added 100 μl of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and then the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from ethanol-ethyl acetate to give 65 mg of (R)-2-(2-benzyloxypyridin-6-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride.

The compounds of Examples 61 to 76, 83 and 85 were prepared by the same manner as in Example 1; and the compounds of Examples 77 to 82 were prepared by the same manner as in Example 41.

Example 61:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-methylpropyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 62:

(R)-2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

50

SAWAI EX. 1015

Page 136 of 1092

PTO_00000137

Example 63:

(R)-2-[1-(3-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 64:

(R)-2-[1-(2,4-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 65:

(R)-2-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 66:

(R)-2-[1-(3,5-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 67:

(R)-2-[1-(2,5-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 68:

002040-9602560

51

(R)-2-[1-(3,4-Difluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 69:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,3,6-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 70:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,4,5-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 71:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(3,4,5-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 72:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 73:

52

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(3-iodobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 74:

(R)-2-[1-(2,6-Dichlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide hydrochloride

Example 75:

(R)-2-[1-(4-Cyanobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 76:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(quinolin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide trihydrochloride

Example 77:

(R)-2-[1-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide

Example 78:

(R)-2-[1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide

53

SAWAI EX. 1015

Page 139 of 1092

PTO_00000140

Example 79:

(R)-2-[1-(2,5-Dichlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 80:

(R)-4'-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(2,3,4-trifluorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 81:

(R)-4'-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-(4-methoxycarbonylbenzyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 82:

(R)-4'-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[1-[(piperidine-1-carbonyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 83:

(R)-4'-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1-pyrazolyl)acetanilide hydrochloride

Example 84:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(1,2,4-triazol-1-yl)acetanilide dihydrochloride

Example 85:

(R)-2-(2-Aminobenzimidazol-1-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 86:

To a solution of 20.1 g of 4'-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide in 400 ml of methanol was added 5.96 g of 10% palladium-carbon. The reaction solution was stirred for six hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. Insoluble matters were filtered off using Celite and the filtrate was concentrated in vacuo. To a methanolic solution of the resulting residue was added 10.8 ml of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from methanol-ethanol to give (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride.

The compounds of 87 to 90 were prepared by the same manner as in Example 86.

Example 87:

55

SAWAI EX. 1015

Page 141 of 1092

PTO_00000142

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(3-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 88:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(4-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 89:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-3-(2-pyridyl)propionanilide hydrochloride

Example 90:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-[(1-phenylethyl)-1H-imidazol-2-yl]acetanilide dihydrochloride

Example 91:

(R)-2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-4'-[4-[2-[N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]acetanilide (240 mg) was dissolved in 30 ml of ethanol, then 170 mg of 10% palladium-carbon was added thereto and the mixture was stirred for nine hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. The catalyst was filtered off, the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was washed with ethanol-ethyl acetate to give 200 mg of (R)-2-(1H-

56

SAWAI EX. 1015

Page 142 of 1092

PTO_00000143

002040.960960

benzimidazol-2-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]-ethyl]acetanilide.

The compounds of Examples 92 and 93 were prepared by the same manner as in Example 86.

Example 92:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(3-methylpyridin-2-yl)acetanilide hydrochloride

Example 93:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrazinyl)acetanilide hydrochloride

Example 94:

(R)-4'-[4-[2-[N-Benzyl-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethyl]phenyl]-2-(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)acetanilide (350 mg) was dissolved in 20 ml of ethanol, then 130 mg of 10% palladium-carbon was added thereto, and the mixture was stirred for 17.5 hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure. The catalyst was filtered off, the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol/concentrated aqueous ammonia = 200/10/1). The resulting oily substance was dissolved in methanol, and 280 μ l of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution was added

57

SAWAI EX. 1015

Page 143 of 1092

PTO_0000144

03523096.040708

thereto. The mixture was filtered after adding active carbon was added thereto, and the solvent was evaporated in vacuo to give 200 mg of (R)-2-(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride.

The compounds of Examples 95 and 97 were prepared by the same manner as in Example 91; the compounds of Examples 98 and 100 were prepared by the same manner as in Example 94; and the compounds of Examples 99 and 101 to 103 were prepared by the same manner as in Example 86.

Example 95:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(4-methyl-2-pyridyl)acetanilide

Example 96:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(5-methyl-2-pyridyl)acetanilide

Example 97:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(6-methyl-2-pyridyl)acetanilide

Example 98:

58

0029095.040700

4'-[(R)-2-[(R)-2-Hydroxy-2-phenylethyl]amino]propyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 99:

4'-[(S)-2-[(R)-2-Hydroxy-2-phenylethyl]amino]propyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 100:

2-(1-Benzyl-1H-imidazol-2-yl)-4'-[(S)-2-[(R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino]propyl]acetanilide hydrochloride

Example 101:

4'-[2-[[2-Hydroxy-2-(2-fluorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 102:

4'-[2-[[2-Hydroxy-2-(3-fluorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 103:

4'-[2-[[2-Hydroxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 104:

59

SAWAI EX. 1015

Page 145 of 1092 PTO_00000146

To a solution of 805 mg of 4'-cyanomethyl-2-(2-pyrimidinyl)acetanilide in 30 ml of tetrahydrofuran were added 30 ml of an ethanolic solution of a Raney nickel and 3 ml of concentrated aqueous ammonia. The reaction solution was stirred for four hours in a hydrogen atmosphere under atmospheric pressure, then insoluble matters were filtered off using Celite, and the solvent was evaporated. To the resulting residue were added 10 ml of 2-propanol, 300 mg of (R)-styrene oxide and 2 ml of methanol successively. The reaction mixture was heated to reflux for ten hours, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To a methanolic solution of the resulting residue was added 150 μ l of 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was crystallized from methanol-ethanol-ethyl acetate and then recrystallized from ethanol-diethyl ether to give 160 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrimidinyl)acetanilide hydrochloride.

The compounds of Examples 105 to 108 were prepared by the same manner as in Example 104; and the compound of Example 109 was prepared by the same manner as in Example 91.

Example 105:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-quinolyl)acetanilide hydrochloride

Example 106:

(R)-4'-[2-[(2-Hydroxy-2-(3-chlorophenyl)ethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 107:

4'-[2-[(2-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 108:

(R)-2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide dihydrochloride

Example 109:

(R)-2-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide

Example 110:

To 4'-(3-aminopropyl)-2-(2-pyridyl)acetanilide were added 10 ml of 2-propanol and 600 mg of (R)-styrene oxide successively. The reaction mixture was heated to reflux for four hours, and the solvent was evaporated. The residue was

61

SAWAI EX. 1015

Page 147 of 1092

PTO_00000148

purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 30/1 → 10/1). To a methanolic solution of the resulting residue was added 100 µl of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from ethanol-diethyl ether to give 71 mg of (R)-4'-[3-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]propyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride.

Example 111:

To a solution of 3.62 g of tert-butyl N-[2-[4-[2-(2-pyridyl)acetyl]amino]phenoxy]ethyl]carbamate in 30 ml of methanol was added 50 ml of a 4N hydrochloride-ethyl acetate solution. After the reaction solution was stirred at room temperature for eight hours, the solvent was evaporated in vacuo. To the residue were added an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and potassium carbonate to adjust to pH about 12. The resulting aqueous phase was extracted with a mixed solvent of chloroform and tetrahydrofuran. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated, the resulting residue was dissolved in 40 ml of methanol, and 1.02 g of (R)-styrene oxide was added thereto. After the reaction solution was heated to reflux for 26 hours, the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:

002040 500200

chloroform/methanol = 30/1 → 10/1) and dissolved in methanol, 0.59 ml of a 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution was added, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude crystals were recrystallized from methanol-ethanol to give 320 mg of (R)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethoxy]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride

Example 112:

To a solution of 490 mg of tert-butyl N-[1,1-dimethyl-2-[4-[[2-(2-pyridyl)acetyl]amino]phenyl]ethyl]-carbamate in 10 ml of methanol was added 30 ml of a 4N hydrochloride-ethyl acetate solution. After the reaction solution was stirred at room temperature for eight hours, the solvent was evaporated in vacuo. To the residue were added an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and potassium carbonate to adjust to pH about 12. The resulting aqueous phase was extracted with a mixed solvent of chloroform and tetrahydrofuran. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated, the resulting residue was dissolved in 2 ml of 2-propanol and 2 ml of methanol, and 120 mg of (R)-styrene oxide was added thereto. After the reaction solution was heated to reflux for 24 hours, the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 30/1 → 5/1) and dissolved in methanol, 0.1 ml of a 4N hydrogen

63

chloride-ethyl acetate solution was added, and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 5/1) and a reversed phase column chromatography (eluent: water/methanol = 2/1 → 1/1) to give 35 mg of (R)-4'-[2,2-dimethyl-2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide hydrochloride.

The compound of Example 113 was prepared by the same manner as in Example 1.

Example 113:

(R)-1-[4-[2-[(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]-3-(2-pyridyl)urea dihydrochloride

As hereunder, physical and chemical properties of the compounds of the Referential Examples are given in Tables 1 and those of the compounds of the Examples are given in Tables 2.

The symbols in the tables have the following meanings.

Rex.: Referential Example No.

Ex.: Example No.

DATA: Physico-chemical properties

NMR: Nucleomagnetic resonance spectrum (TMS internal standard; DMSO-d was used as a solvent unless otherwise specified)

64

SAWAI EX. 1015

Page 150 of 1092

PTO_00000151

mp: melting point

dec: decomposition

MS (m/z): mass spectrographic data (m/z)

Structure: structural formula

Table 1

Flex.	DATA
1	NMR (CDCl ₃) δ: 2.75(1H,dd,J=12.4, 8.8Hz), 2.85-3.04(5H,m), 4.70(1H,dd,J=8.8, 3.7Hz), 7.24-7.40(7H,m), 8.10-8.20(2H,m)
2	NMR (CDCl ₃) δ: 1.44(9H,s), 2.75-3.10(2H,m), 3.20-3.70(4H,m), 4.93(1H,br), 7.25-7.40(7H,m), 8.14(2H,d,J=8.4 Hz)
3	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.20-3.40(2H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.87(1H,m), 6.57-6.65(2H,m), 6.83-7.04(2H,m), 7.25-7.40(5H,m)
4	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.62-2.93(2H,m), 3.14-3.59(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.40(7H,m), 7.45-7.50(1H,m), 7.67-7.72(2H,m), 7.90(1H,dt,J=2.0, 8.0Hz), 8.25-8.31(1H,m), 8.58-8.63(1H,m), 9.98(1H,brs)
5	NMR (CDCl ₃) δ: 1.49(9H,s), 2.64-2.90(2H,m), 3.16-3.60(4H,m), 4.38(1H,brs), 4.91(1H,br), 7.10-7.42(7H,m), 7.55(1H,dd,J=8.0, 4.4Hz), 7.74(1H,t,J=8.0Hz), 7.77-7.84(2H,m), 8.01(1H,d,J=8.0, 1.2Hz), 8.34(1H,d,J=8.4, 1.6Hz), 8.96(1H,d,J=7.6, 1.6Hz), 9.02(1H,d,J=4.4, 2.0Hz), 13.61(1H,brs)
6	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.78(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.18(2H,s), 6.92-6.99(2H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.25-7.33(6H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.34(1H,brs)
7	NMR (CDCl ₃) δ: 2.55-2.94(6H,m), 3.40-3.65(2H,m), 3.80(1H,brs), 3.95(1H,d,13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.57-6.66(2H,m), 6.87-6.98(2H,m), 7.20-7.37(10H,m)
8	NMR (CDCl ₃) δ: 2.40(3H,s), 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.88(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 7.00-7.75(16H,m), 8.44(1H,d,J=4.4Hz), 9.66(1H,brs)
9	NMR (CDCl ₃) δ: 2.58-2.65(1H,m), 2.75-3.00(5H,m), 3.59(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.01(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.97-7.03(1H,m), 7.12-7.35(9H,m), 7.48-7.56(1H,m), 8.04-8.13(2H,m)
10	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.88(2H,s), 7.23-7.32(4H,m), 7.54-7.62(2H,m), 7.71(1H,dt,J=7.6, 1.6Hz), 8.63(1H,d), 10.04(1H,brs)
11	NMR (CDCl ₃) δ: 2.26(3H,s), 2.39(3H,s), 2.57(2H,t,J=7.2Hz), 2.72(2H,t,J=7.2Hz), 3.72(2H,s), 6.95(1H,s), 7.01(1H,s), 7.11(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 10.17(1H,s)
12	NMR δ: 2.32(3H,s), 2.41(3H,s), 2.90-3.19(6H,m), 3.75(2H,s), 4.01(2H,s), 4.89(1H,dt,J=7.6, 3.2Hz), 6.99-7.71(16H,m), 10.26(1H,s)

Table 2

Ex	D A T A
1	mp: 223-225°C. NMR δ: 2.95-3.28(6H,m), 4.98-5.07(1H,m), 7.23-7.44(6H,m), 7.65-7.75(1H,m), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 8.05-8.22(2H,m), 8.75(1H,d,J=4.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.65(1H,brs)
2	mp: 263-265°C. NMR δ: 2.92-3.10(3H,m), 3.13-3.27(3H,m), 5.00(1H,dd,J=10.8, 2.8Hz), 7.24-7.44(8H,m), 7.7-4.78(3H,m), 8.57(1H,d,J=8.0Hz), 8.81-8.96(2H,m), 9.20-9.30(2H,m), 10.71(1H,brs)
3	mp: 145-147°C. NMR δ: 2.94-3.10(3H,m), 3.14-3.30(3H,m), 4.97-5.05(1H,m), 7.27-7.46(7H,m), 7.77-7.90(4H,m), 8.30(1H,dd,J=8.4, 1.6Hz), 8.60-8.71(2H,m), 8.89(1H,brs), 9.10-9.30(2H,m), 13.12(1H,brs)
4	mp: 246-248°C (dec). NMR δ: 2.92-3.09(3H,m), 3.11-3.26(3H,m), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.47(6H,m), 7.56-7.75(4H,m), 7.85(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,d,J=7.6Hz), 8.73(1H,d,J=4.4Hz), 8.92(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.69(1H,brs)
5	mp: 228-233°C (dec). NMR δ: 2.88-3.09(3H,m), 3.10-3.24(3H,m), 4.30(2H,s), 4.93-5.01(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.6Hz), 7.18-7.27(2H,m), 7.28-7.53(7H,m), 7.57-7.62(2H,m), 7.97(1H,d,J=7.6Hz), 8.08(1H,d,J=8.0Hz), 8.83(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.57(1H,brs)
6	mp: 161-162°C. NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 4.24(2H,s), 4.97(1H,dd,J=9.6, 2.8Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.55(1H,s), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(1H,s), 8.27(1H,d,J=2.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.94(1H,brs)
7	NMR δ: 2.70(3H,s), 2.86-3.27(6H,m), 3.85(2H,s), 5.00-5.05(1H,m), 7.18-7.60(10H,m), 10.43(1H,s)
8	mp: 203-207°C. NMR δ: 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.28(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.8Hz), 6.21(1H,brs), 7.22(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.63(4H,m), 8.93(1H,brs), 9.38(1H,brs), 10.86(1H,s)
9	mp: 259-261°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.15(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.8Hz), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.8Hz), 8.85(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.58(1H,s)
10	mp: 210-213°C. NMR δ: 2.86-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.73(2H,s), 4.91-4.98(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.78(1H,brs), 8.99(1H,brs), 10.35(1H,s), 13.21(1H,brs), 13.34(1H,brs)
11	mp: 205-210°C (dec). NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.15(1H,s), 8.88(1H,brs), 9.25(1H,brs), 10.83(1H,brs)
12	mp: 244-246°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.4, 10.02Hz), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,s), 9.31(1H,s), 10.31(1H,s)
13	mp: 205-205°C. NMR δ: 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 2.88-3.03(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.86(2H,s), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.96(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.81(1H,s), 9.10(1H,s), 10.33(1H,s), 12.53(1H,s)
14	mp: 169-173°C. NMR δ: 2.88-3.22(6H,m), 3.65(2H,s), 4.95(1H,dd,J=2.9, 13.1Hz), 6.72(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.23-7.42(3H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.72-7.79(1H,m), 8.85(1H,s), 9.18(1H,brs), 10.24(1H,brs), 10.55(1H,s)
15	mp: 248-251°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.88(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.0, 2.4Hz), 6.20(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.46(7H,m), 7.57-7.63(2H,m), 7.84(1H,t,J=7.2Hz), 8.95(1H,brs), 9.40(1H,brs), 10.48(1H,brs)
16	mp: 237-238°C. NMR δ: 2.87-3.24(6H,m), 3.77(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 5.32(2H,s), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.99(1H,d,J=7.2Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.25-7.46(10H,m), 7.57-7.63(2H,s), 7.67(1H,dd,J=8.4, 7.2Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.30(1H,brs)
17	mp: 190-193°C. NMR δ: 1.68(3H,m), 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.32(2H,s), 4.67(1H,s), 4.83(2H,s), 4.94(1H,s), 4.98(1H,d,J=8.3Hz), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.92(1H,s)
18	mp: 139-141°C. NMR δ: 3.01(3H,brs), 3.15(3H,brs), 3.92(2H,s), 5.05(1H,d,J=10.3Hz), 5.44(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.31-7.47(10H,m), 7.60(2H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,s), 9.05(1H,brs), 9.35(1H,s), 9.60(1H,brs), 10.76(1H,s)
19	mp: 140-143°C. NMR δ: 2.99-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.95(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.4Hz), 5.57(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.35(1H,m), 7.37-7.48(8H,m), 7.55-7.57(1H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 9.09(1H,brs), 9.31(1H,d,J=1.5Hz), 9.65(1H,brs), 10.79(1H,s)

T10660

002040 96062560

66

Table 2 (Continuation)

20	mp: 140-143°C. NMR δ : 3.01-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.93(2H,s), 5.05(1H,d,J=10.3Hz), 5.47(2H,s), 6.15(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.33(1H,m), 7.38-7.46(7H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(1H,s), 7.70(1H,s), 9.08(1H,brs), 9.38(1H,s), 9.63(1H,brs), 10.78(1H,s)
21	mp: 141-146°C. NMR δ : 2.96-3.14(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.91(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.3Hz), 5.45(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.50(3H,s), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(1H,s), 9.02(1H,brs), 9.32(1H,d,J=1.5Hz), 9.55(1H,brs), 10.73(1H,s)
22	mp: 230-235°C. NMR δ : 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.47(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.4Hz), 5.45(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.22(4H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 7.68(2H,dd,J=5.8, 1.9Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.98(1H,s)
23	mp: 203-209°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.41-4.48(2H,m), 4.95-5.05(1H,m), 5.46(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(6H,m), 7.50-7.54(2H,m), 7.70(2H,s), 8.92(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.88-10.95(1H,m)
24	mp: 221-223°C. NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.04(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.1Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.30-7.41(9H,m), 7.49(2H,d,J=8.6Hz), 7.55(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.76(1H,s)
25	mp: 222-225°C. NMR δ : 2.60-3.05(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.6Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.15-7.23(4H,m), 7.26-7.46(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.65-7.72(4H,m), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.93(1H,s), 14.72(1H,brs)
26	mp: 197-203°C. NMR δ : 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.44(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.0Hz), 5.61(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 7.72-7.77(2H,m), 8.90(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.90(1H,s)
27	mp: 208-214°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.7Hz), 5.62(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.55(10H,m), 7.70-7.94(6H,m), 8.82(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.76(1H,s)
28	mp: 219-223°C. NMR δ : 2.11(3H,s), 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.51(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.34(7H,m), 7.36-7.42(4H,m), 7.48-7.53(3H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.94(1H,s), 14.61(1H,brs)
29	mp: 204-207°C. NMR δ : 2.24(3H,s), 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.50(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.39(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17-7.24(2H,m), 7.30-7.42(7H,m), 7.47(2H,dd,J=8.8, 5.4Hz), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.40(1H,brs), 11.00(1H,s), 14.70(1H,brs)
30	mp: 225-228°C. NMR δ : 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.23(3H,m), 4.28(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.3Hz), 5.68(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.4Hz), 7.16-7.23(4H,m), 7.30-7.46(7H,m), 7.53(2H,d,J=8.3Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.63(1H,s)
31	mp: 232-235°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.03(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.97(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 7.67-7.77(2H,m), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.49(1H,s), 14.61(1H,brs)
32	mp: 233-235°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.01(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.91(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.17-7.48(11H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.47(1H,s)
33	mp: 240-242°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.32(2H,s), 4.93(1H,d,J=10.3, 3.4Hz), 5.72(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.40(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,d,J=8.3Hz), 7.67(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.67(1H,s)
34	mp: 221-224°C. NMR δ : 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.05(2H,s), 5.00(2H,dd,J=2.7, 10.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,s), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.62(1H,s)
35	mp: 222-224°C. NMR δ : 2.89-3.07(3H,m), 3.12-3.21(3H,m), 3.84(2H,s), 4.33(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.4, 10.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.22-7.42(10H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.44(1H,s)
36	mp: 242-245°C. NMR δ : 2.11(3H,s), 2.99-3.06(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.68(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.1, 10.2Hz), 6.02(1H,brs), 6.98(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.1Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.1Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.25(1H,s), 12.10(1H,s)
37	mp: 252-256°C. NMR δ : 2.89(3H,s), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.65(2H,s), 4.95-5.02(1H,m), 6.20(1H,brs), 6.58(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.39(1H,s), 12.56(1H,s)

Table 2 (Continuation)

38	mp: >230°C (dec). NMR δ : 2.89-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 3.65(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.12(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.39(4H,brs), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.41(1H,s), 12.60(1H,s)
39	mp: 177-181°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=10.0, 2.0Hz), 6.68(1H,s), 6.97(1H,t,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.27-7.42(9H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 8.90(1H,brs), 9.29(1H,brs), 10.29(1H,s), 10.54(1H,brs)
40	mp: 237-243°C. NMR δ : 2.90-3.06(3H,m), 3.06-3.20(3H,m), 4.45(2H,s), 5.01(1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 5.70(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(2H,dd,J=14.4, 2.0Hz), 8.13(2H,d,J=8.4Hz), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.95(1H,s)
41	mp: 151-159°C. NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.76(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.7Hz), 6.70(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.40(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.96(1H,brs), 9.21(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.58(1H,s)
42	mp: 205-209°C. NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.92-4.97(1H,m), 6.20(1H,brs), 7.19-7.42(10H,m), 7.71(2H,d,J=8.8Hz), 8.76(1H,brs), 8.92(1H,brs), 9.65(1H,s)
43	NMR δ : 2.20(3H,s), 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.74(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.13(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.58(1H,s)
44	NMR δ : 1.48(6H,s), 2.86-3.22(6H,m), 4.90-4.96(1H,m), 6.19(1H,brs), 6.40(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.27-7.41(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 8.74(1H,brs), 8.90(1H,brs), 9.53(1H,brs)
45	NMR δ : 1.68-2.12(4H,m), 2.43-2.59(2H,m), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.20(3H,m), 3.76-3.81(1H,m), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.42(5H,m), 7.60(1H,d,J=6.3Hz), 8.90(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.43(1H,s)
46	NMR δ : 2.88-3.24(6H,m), 3.83(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 6.19(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.26-7.45(6H,m), 7.55-7.63(2H,m), 7.67(1H,s), 8.04(1H,d,J=3.6Hz), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.42(1H,brs)
47	MS (m/z): 456([M+H] ⁺). NMR δ : 2.84-3.19(6H,m), 4.03(2H,s), 4.87-4.97(1H,m), 5.43(2H,s), 6.12(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.41(11H,m), 7.53(2H,d,J=8.3Hz), 7.90(1H,s), 10.38(1H,s)
48	NMR δ : 2.88-3.18(6H,m), 3.69(2H,s), 4.87-4.95(1H,m), 5.36(2H,s), 6.15-6.21(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.41(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.57(1H,s), 8.72(1H,brs), 8.82(1H,brs), 10.20(1H,s)
49	NMR δ : 2.88-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.67(2H,s), 4.93-4.99(1H,m), 5.53(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.00(1H,s), 7.13(2H,d,J=7.3Hz), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.24-7.42(8H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 8.62(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.35(1H,s)
50	NMR δ : 1.76-1.87(2H,m), 2.18-2.26(2H,m), 2.80-3.22(6H,m), 4.39-4.47(1H,m), 4.95-5.07(1H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.54-7.63(2H,m), 7.74-7.82(1H,m), 8.27(1H,d,J=7.2Hz), 8.67(1H,d,J=4.8Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.74(1H,brs)
51	NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.18(2H,s), 4.96(1H,d,J=8.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 7.20-7.60(12H,m), 7.84(1H,s), 7.97(1H,s), 8.83(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.55(1H,s)
52	NMR δ : 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
53	NMR δ : 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
54	NMR δ : 2.95-3.02(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.58(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.6Hz), 7.58-7.60(1H,m), 7.69(1H,d,J=2.4Hz), 7.72(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.91(1H,s)
55	NMR δ : 2.94-3.04(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.94(2H,s), 5.01(1H,d,J=10.3Hz), 5.31(2H,s), 6.21(1H,d,J=3.9Hz), 7.01(1H,s), 7.17-7.41(12H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.96(1H,brs), 9.35(1H,brs), 10.55(1H,s)
56	NMR δ : 2.95-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(3H,d,J=8.6Hz), 7.26-7.42(7H,m), 7.50-7.54(3H,m), 7.58(1H,d,J=2.0Hz), 7.73(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.98(1H,s)

007040 : 96062560

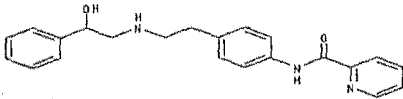
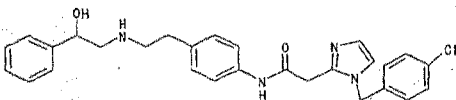
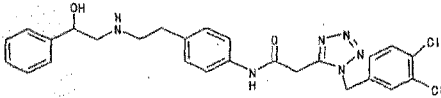
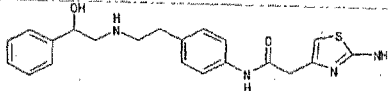
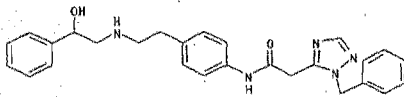
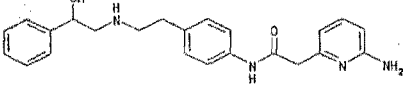
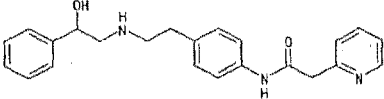
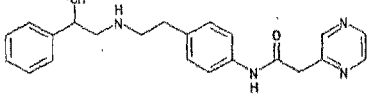
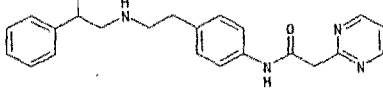
Table 2 (Continuation)

74	mp: 180-183°C. NMR δ: 2.67-2.76(4H,m), 2.78-2.86(2H,m), 4.00(2H,s), 4.66(1H,dd,J=8.3, 3.9Hz), 5.39(2H,s), 5.42(1H,brs), 6.57(1H,d,J=8.9Hz), 6.78(1H,s), 7.03(2H,d,J=8.3Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.27-7.34(4H,m), 7.46-7.50(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 7.56(1H,s), 7.58(1H,s), 8.32(1H,s), 10.32(1H,s)
75	mp: 210-215°C. NMR δ: 2.91-3.03(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.6Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 7.79(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.93(1H,s)
76	mp: 162-165°C. NMR δ: 2.93-3.05(3H,m), 3.14(3H,brs), 4.47(2H,s), 5.03(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.62(1H,brs), 5.89(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.37(1H,m), 7.39-7.43(6H,m), 7.61(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,t,J=7.5Hz), 7.75(1H,d,J=1.9Hz), 7.83-7.86(2H,m), 7.97(1H,d,J=8.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.3Hz), 8.99(1H,brs), 9.52(1H,brs), 10.84(1H,s)
77	NMR δ: 2.64-2.74(4H,m), 2.77-2.82(2H,m), 3.93(2H,s), 4.63(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.33(2H,s), 6.80(2H,d,J=6.3 Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.24(1H,m), 7.28-7.35(5H,m), 7.43(1H,d,J=7.8Hz), 7.47-7.52(3H,m), 10.27(1H,s)
78	NMR δ: 2.63-2.72(4H,m), 2.75-2.81(2H,m), 3.79(2H,s), 4.62(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.30(1H,brs), 5.33(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.8, 5.9Hz), 7.06(1H,d,J=1.0Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.19-7.24(2H,m), 7.28-7.33(4H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(1H,dd,J=8.3, 2.5Hz), 8.32(1H,s), 10.21(1H,s)
79	NMR δ: 2.88-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.40(2H,s), 4.97(1H,d,J=8.3Hz), 5.56(2H,s), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.24(1H,d,J=2.5Hz), 7.30-7.60(9H,m), 7.64(1H,d,J=2.0Hz), 7.72(1H,s), 8.83(1H,s), 9.14(1H,s), 10.71(1H,s)
80	NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 5.02(1H,d,J=8.8Hz), 5.59(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.24-7.42(7H,m), 7.50(2H,d,J=8.8Hz), 7.72(2H,d,J=6.8Hz), 8.94(1H,s), 9.42(1H,s), 10.93(1H,s)
81	NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 3.85(3H,s), 4.30(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 5.55(2H,s), 6.17-6.22(1H,br), 7.14-7.23(2H,m), 7.28-7.50(9H,m), 7.57-7.64(2H,m), 7.87-7.93(2H,m), 8.83(1H,brs), 9.10(1H,brs), 10.68(1H,brs), 14.86(1H,brs)
82	NMR δ: 1.30-1.64(6H,m), 2.88-3.22(8H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.39(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.8Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(9H,m), 7.51(2H,d,J=8.7Hz), 7.71(2H,d,J=7.8Hz), 8.81(1H,s), 9.14(1H,s), 10.77(1H,s)
83	mp: 229-232°C. NMR δ: 2.90-3.00(3H,m), 3.10-3.18(3H,m), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.1Hz), 5.03(2H,s), 6.27(1H,t,J=2.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(1H,d,J=2.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,s), 9.32(1H,s), 10.53(1H,s)
84	mp: 237-240°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 5.15(2H,s), 7.21(2H,d,J=8.0Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(1H,s), 8.61(1H,s), 8.82(1H,s), 9.09(1H,s), 10.57(1H,s)
85	mp: 244-248°C. NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 5.00(1H,d,J=7.6Hz), 5.20(2H,s), 6.20(1H,s), 7.20-7.50(11H,m), 7.59(2H,d,J=7.2Hz), 8.94(3H,s), 9.36(1H,s), 10.95(1H,s), 12.92(1H,s)
86	mp: 223-224°C. NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.43(9H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 8.0Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.06-9.50(2H,br), 10.35(1H,brs)
87	mp: 236-238°C. NMR δ: 2.86-3.23(6H,m), 3.72(2H,s), 4.91-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.45(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.73-7.82(1H,m), 8.40-8.60(2H,m), 8.84(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.35-10.50(1H,br)
88	mp: 195-198°C. NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 4.93-5.04(1H,m), 6.15-6.25(1H,br), 7.14-7.22(2H,m), 7.28-7.43(7H,m), 7.54-7.63(2H,m), 8.47-8.53(2H,m), 9.07(2H,brs), 10.50(1H,brs)
89	mp: 202-204°C. NMR δ: 2.71-2.81(2H,m), 2.88-3.24(8H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.05(1H,m), 6.20(1H,brd,J=3.2 Hz), 7.15-7.23(3H,m), 7.26-7.44(6H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.69(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.45-8.51(1H,m), 9.07(2H,brs), 10.07(1H,brs)
90	mp: 220-227°C. NMR δ: 2.80-3.20(8H,m), 4.31(2H,s), 4.42(2H,t,J=8.0Hz), 5.00(1H,d,J=1.0Hz), 6.21(1H,brs), 7.20-7.40(12H,m), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(2H,dd,J=12.9, 0.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.98(1H,s)
91	mp: 158-165°C. NMR δ: 2.51-2.78(6H,m), 3.96(2H,s), 4.59(1H,t,J=5.2Hz), 5.20(1H,brs), 7.13-7.32(9H,m), 7.50-7.53(4H,m), 10.33(1H,s), 12.37(1H,brs)
92	mp: 216-217°C. NMR δ: 2.31(3H,s), 2.85-3.24(6H,m), 3.89(2H,s), 4.92-5.07(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.12-7.22(3H,m), 7.28-7.45(5H,m), 7.50-7.64(2H,m), 8.30(1H,d,J=4.4Hz), 8.60-9.50(2H,br), 10.32(1H,brs)

Table 2 (Continuation)

93	mp: 236-238°C. NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 3.95(2H,s), 4.91-5.01(1H,m), 5.44(2H,s), 6.19(1H,d,J=4.4Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.52-7.62(2H,m), 8.50-8.69(3H,m), 8.83(1H,br), 9.12(1H,brs), 10.41(1H,brs)
94	NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.38(2H,s), 4.98(1H,t,J=10.4Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.45(6H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.64(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.21(1H,brs), 10.79(1H,s)
95	NMR δ: 2.31(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.98(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.10-7.41(12H,m), 10.32(1H,s)
96	NMR δ: 2.27(3H,s), 2.69-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.99(1H,dt,J=3.6, 10.0Hz), 7.17-7.59(12H,m), 10.31(1H,s)
97	NMR δ: 2.44(3H,s), 2.78-3.20(6H,m), 3.80(2H,s), 4.97(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.12-7.66(12H,m), 10.33(1H,s)
98	NMR δ: 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(2H,m), 2.90-3.15(3H,m), 3.83(2H,s), 4.80-4.94(1H,m), 7.10-7.18(2H,m), 7.23-7.45(7H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.71-7.80(1H,m), 8.41-8.52(1H,m), 10.25(1H,brs)
99	mp: 203-204°C. NMR δ: 1.13(3H,d,J=6.4Hz), 2.55-2.64(1H,m), 3.00-3.50(4H,m), 3.84(2H,s), 4.92-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.13-7.20(2H,m), 7.24-7.46(7H,m), 7.54-7.60(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 8.51(1H,brs), 8.67(1H,brs), 9.13(1H,brs), 10.31(1H,brs)
100	NMR δ: 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(1H,m), 2.57-3.50(4H,m), 3.78(2H,s), 4.77-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.85(1H,s), 7.10-7.55(15H,m), 10.33(1H,brs)
101	mp: 194-196°C. NMR δ: 2.88-3.25(6H,m), 3.89(2H,s), 5.20-5.26(1H,m), 6.30(1H,s), 7.17-7.48(7H,m), 7.54-7.60(3H,m), 7.81-7.88(1H,m), 8.54(1H,d,J=4.0Hz), 8.82(1H,s), 9.16(1H,s), 10.35(1H,s)
102	mp: 214-215°C. NMR δ: 2.88-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.96-5.02(1H,m), 6.33(1H,d,J=3.8Hz), 7.12-7.31(6H,m), 7.39-7.48(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.80(1H,m), 8.50(1H,s), 8.82(1H,s), 9.01(1H,s), 10.30(1H,s)
103	mp: 223-225°C. NMR δ: 2.88-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.84(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 6.24(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.30(5H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.50(1H,d,J=8.8Hz), 8.83(1H,s), 9.08(1H,s), 10.31(1H,s)
104	mp: 209-210°C. NMR δ: 2.88-3.24(6H,m), 3.99(2H,s), 4.90-5.01(1H,m), 6.20(1H,d,J=3.6Hz), 7.15-7.24(2H,m), 7.28-7.44(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 8.50-9.30(4H,m), 10.33(1H,brs)
105	mp: 234-235°C. NMR δ: 2.94-3.25(6H,m), 4.07(2H,s), 4.90-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.53-7.65(4H,m), 7.71-7.78(1H,m), 7.94-8.00(2H,m), 8.33(1H,d,J=8.0Hz), 8.50-9.25(2H,m), 10.46(1H,brs)
106	mp: 221-222°C. NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.92-5.08(1H,m), 6.35(1H,d,J=3.6Hz), 7.14-7.23(2H,m), 7.23-7.31(1H,m), 7.33-7.50(5H,m), 7.54-7.64(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.43-8.55(1H,m), 8.80-9.40(2H,br), 10.36(1H,brs)
107	mp: 204-205°C. NMR δ: 2.85-3.28(6H,m), 3.85(2H,s), 5.02-5.14(1H,m), 6.37(1H,d,J=4.0Hz), 7.14-7.32(3H,m), 7.36-7.46(2H,m), 7.55-7.64(2H,m), 7.70-7.86(2H,m), 8.46-8.56(2H,m), 8.57-8.65(1H,m), 9.13(2H,brs), 10.37(1H,brs)
108	NMR δ: 2.63-2.67(4H,m), 2.73-2.78(2H,m), 4.07(2H,s), 4.60(1H,dd,J=7.4, 4.9Hz), 5.24(1H,brs), 5.57(2H,s), 7.12-7.23(7H,m), 7.27-7.31(4H,m), 7.37(3H,d,J=8.3Hz), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.61(1H,m), 8.31(1H,s), 10.31(1H,s)
109	NMR δ: 2.26(3H,s), 2.40(3H,s), 2.90-3.17(6H,m), 3.75(2H,s), 4.99(1H,dt,J=3.2, 6.8Hz), 6.97-7.60(11H,m), 10.35(1H,s)
110	mp: 183-184°C. NMR δ: 1.85-2.05(2H,m), 2.53-2.65(2H,m), 2.83-3.03(3H,m), 3.05-3.16(1H,m), 3.89(2H,s), 4.95(1H,d,J=9.6Hz), 6.15(1H,brs), 7.10-7.18(2H,m), 7.22-7.43(7H,m), 7.50-7.60(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.91(2H,brs), 10.29(1H,brs)
111	mp: 225-226°C. NMR δ: 3.02-3.14(1H,m), 3.18-3.46(3H,m), 3.84(2H,s), 4.22-4.35(2H,m), 4.98-5.08(1H,m), 6.21(1H,d,J=3.6Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.54(1H,m), 8.80-9.50(2H,br), 10.29(1H,brs)
112	NMR δ: 1.21(6H,s), 2.85-3.23(4H,m), 3.89(2H,s), 4.90-5.00(1H,m), 6.21(1H,brs), 7.11-7.19(2H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.78-7.90(1H,m), 8.45-8.60(2H,m), 9.00-9.10(1H,br), 10.35(1H,brs)
113	mp: 132-133°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 7.06-7.11(1H,m), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.47-7.53(3H,m), 7.81-7.87(1H,m), 8.29(1H,d,J=4.9Hz), 8.78(1H,s), 9.00(1H,s), 9.88(1H,s), 10.51(1H,s)

Table 3

Ex.	Structure
1	
23	
33	
41	
47	
58	
86	
93	
104	

T10920

007040 9802260

72

The compounds shown in Tables 4 and 5 together with chemical structural formulae can be easily manufactured by almost the same method as mentioned in the above Examples or Manufacturing Methods or by the method to which some modifications known to the persons skilled in the art are applied. Incidentally, in some cases, there are tautomeric, geometric or optical isomers for the compounds mentioned in Tables 4 and 5, and the compounds of the present invention cover each of the isolated isomers of the above-mentioned ones or a mixture thereof.

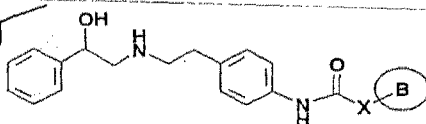


Table 4

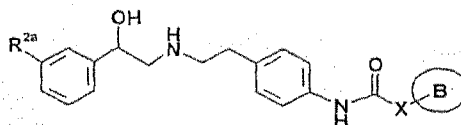
No.		No.		No.	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

09529095-040700

T10730

73

Table 5



No.	R ^{2a}		No.	R ^{2a}	
13	H		14	H	
15	H		16	H	
17	H		18	H	
19	H		20	H	
21	Cl		22	Cl	

0050095-010700

T10740

74

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

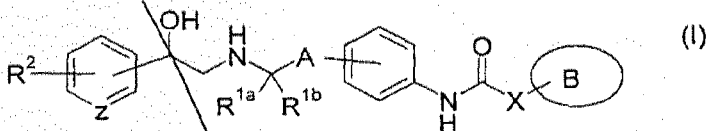
- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

Claims

1. An amide derivative represented by the following general formula (I):



(in the formula, each of the symbols means as follows:

ring B: a heteroaryl group which may be substituted and may be fused with a benzene ring;

X: a bond, lower alkylene or alkenylene which may be substituted with hydroxy or a lower alkyl group, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is a lower alkylene group which may be substituted with a lower alkyl group, the hydrogen atoms bonded to the carbon atom constituting the ring B may form a lower alkylene group together with the lower alkyl group so that a ring is formed);

A: lower alkylene or a group represented by -lower alkylene-O-;

R¹ᵃ, R¹ᵇ: they may be the same or different and each is a hydrogen atom or a lower alkyl group;

R²: a hydrogen atom or a halogen atom; and

swb
A
B

Z: a nitrogen atom or a group represented by =CH-) or a salt thereof.

Sub B1

2. The amide derivative or the salt thereof according to claim 1, wherein A is methylene, ethylene, or a group represented by -CH₂O-.

Sub B2

3. The amide derivative or the salt thereof according to claim 2, wherein the ring B is a heteroaryl group which may be substituted with a substituent selected from a halogen atom, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy, sulfanyl, halogeno lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-O-CO-, carboxy, sulfonyl, sulfinyl, lower alkyl-SO-, lower alkyl-SO₂-, lower alkyl-CO-, lower alkyl-CO-O-, carbamoyl, lower alkyl-NH-CO-, di-lower alkyl-N-CO-, nitro, cyano, amino, lower alkyl-NH-, di-lower alkyl-N-, aryl-lower alkyl, halogeno aryl-lower alkyl, guanidino, lower alkyl-CO-NH, and lower alkyl-SO₂-NH-.

007040 982520 09529096 040700

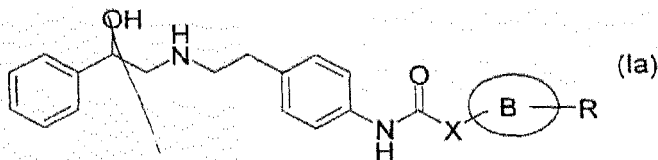
Sub A2

4. The amide derivative or the salt thereof according to claim 3, wherein R², R^{1a} and R^{1b} are each a hydrogen atom, and Z is =CH-.

Sub B4

5. An amide derivative represented by the following general formula (Ia):

Sub A3

Sub
A3

(in the formula, each of the symbols means as follows:

ring B: a heteroaryl group;

X: a bond or a lower alkylene group

R: a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, amino group, an aryl lower alkyl group, or a halogeno aryl-lower alkyl group)
or a salt thereof.

6. (R)-4'-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-pyridinecarboxyanilide, (R)-2-[1-(4-chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-4'-[2-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-acetanilide, (R)-2-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4'-[2-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-2-(2-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4'-[2-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethyl]acetanilide, (R)-2-(2-aminopyridin-6-yl)-4'-[2-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, (R)-4'-[2-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyridyl)acetanilide, (R)-4'-[2-[2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-amino]ethyl]-2-(2-pyrazinyl)acetanilide, (R)-4'-[2-[2-

hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]-2-(2-pyrimidinyl)-
acetanilide, and salts thereof.

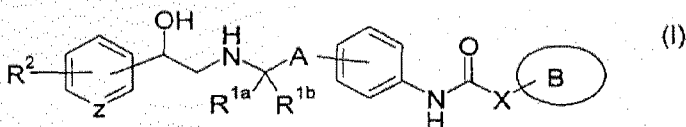
Sub
B

7. A pharmaceutical agent comprising the amide derivative
or the salt thereof according to claims 1 through 6.

8. A therapeutic agent for diabetes mellitus comprising the
amide derivative or the salt thereof according to claims 1
through 6 as an effective ingredient.

Add
A4

Abstract



Amide derivatives represented by general formula (I) or salts thereof wherein each symbol has the following meaning: ring B: an optionally substituted heteroaryl optionally fused with a benzene ring; X: a bond, lower alkylene or lower alkenylene optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is lower alkylene optionally substituted by lower alkyl which may be bonded to the hydrogen atom bonded to a constituent carbon atom of ring B to form lower alkylene to thereby form a ring); A: a lower alkylene or a group represented by -(lower alkylene)-O-; R^{1a} and R^{1b}: the same or different and each hydrogen or lower alkyl; R²: hydrogen or halogeno; and Z: nitrogen or a group represented by =CH-. The compounds are useful as a diabetes remedy which not only functions to both accelerate the secretion of insulin and enhance insulin sensitivity but has an antiobestic action and an antihyperlipemic action based on its selective stimulative action on a β_2 receptor.

Declaration and Power of Attorney for Patent Application

特許出願宣言書

Japanese Language Declaration

私は、下欄に氏名を記載した発明者として、以下のとおり宣言する：

私の住所、郵便の宛先及び国籍は、下欄に氏名に続いて記載したとおりであり、

名称の発明に関し、請求の範囲に記載した特許を求める主題の本来の、最初にして唯一の発明者である（一人の氏名のみが下欄に記載されている場合）か、もしくは本来の、最初にして共同の発明者である（複数の氏名が下欄に記載されている場合）と信じ、

アミド誘導体又はその塩

その明細書を
(該当する方に印を付す)

ここに添付する。

1998年10月15 日に出願番号
第 PCT/JP98/04671 号として提出し、
日に補正した。
(該当する場合)

私は、前記のいかなる補正書により補正した前記明細書の内容を検討し、理解したことを陳述する。

私は、連邦規則法典第37部第1章第56条(a)項に従い、本願の審査に所要の情報を開示すべき義務を有することを認める。

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name.

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled.

AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

the specification of which

(check one)

is attached hereto.

was filed on October 15, 1998 as
Application Serial No. PCT/JP98/04671
and was amended on _____
(if applicable)

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the examination of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a).

Japanese Language Declaration

私は、合衆国法典第35部第119条にもとづく下記のいかなる外国特許出願または発明者証出願の外国優先権利益を主張し、さらに優先権の主張に係わる出願の出願日前の出願日を有するいかなる外国特許出願または発明者証出願を以下に明記する：

Prior foreign applications
先の外国出願

Pat. Hei-9-285778	Japan	17, October, 1997 ✓
(Number) (番号)	(Country) (国名)	(Day / Month / Year Filed) (出願の日/月/年)
(Number) (番号)	(Country) (国名)	(Day / Month / Year Filed) (出願の日/月/年)
(Number) (番号)	(Country) (国名)	(Day / Month / Year Filed) (出願の日/月/年)

Priority claimed
優先権の主張

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes あり	No なし
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes あり	No なし
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes あり	No なし

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, §119 of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

私は、合衆国法典第35部第120条にもとづく下記の合衆国特許出願の利益を主張し、本願の請求の範囲各項に記載の主題が合衆国法典第35部第112条第1項に規定の態様で先の合衆国出願に開示されていない限度において、先の出願の出願日と本願の国内出願日またはPCT国際出願日の間に公表された連邦規則法典第37部第1章第56条(a)項に記載の所要の情報を開示すべき義務を有することを認める：

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

(Application Serial No.) (出願番号)	(Filing Date) (出願日)	(現況) (特許済み、係属中、放棄済み)	(Status) (Patented, pending, abandoned)
------------------------------------	------------------------	-------------------------	--

(Application Serial No.) (出願番号)	(Filing Date) (出願日)	(現況) (特許済み、係属中、放棄済み)	(Status) (Patented, pending, abandoned)
------------------------------------	------------------------	-------------------------	--

私は、ここに自己の知識にもとづいて行った陳述がすべて真実であり、自己の有する情報及び信ずるところに従って行った陳述が真実であると信じ、さらに故意に虚偽の陳述等を行った場合、合衆国法典第18部第1001条により、罰金もしくは禁錮に処せられるか、またはこれらの刑が併科され、またかかる故意による虚偽の陳述が本願ないし本願に対して付与される特許の有効性を危くすることがあることを認識して、以上の陳述を行ったことを宣言する。

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application, or any patent issued thereon.

Japanese Language Declaration

委任状：私は、下記発明者として、以下の弁理士及び代理人、またはそのいずれかをここに選任し、本願の手続きを遂行すること並びにこれに関する一切の行為を米国特許商標庁に対して行うことを委任する。(代理人氏名及び登録番号を明記のこと)

POWER OF ATTORNEY: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith. (list agent's name(s) and registration number(s))

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, Reg. No. 22,540; Douglas B. Henderson, Reg. No. 20,291; Ford F. Farabow, Jr., Reg. No. 20,630; Arthur S. Garrett, Reg. No. 20,338; Donald R. Dunner, Reg. No. 19,073; Brian G. Brunsvold, Reg. No. 22,593; Tipton D. Jennings, IV, Reg. No. 20,645; Jerry D. Voight, Reg. No. 23,020; Laurence R. Helfer, Reg. No. 20,827; Kenneth E. Payne, Reg. No. 23,098; Herbert H. Mintz, Reg. No. 26,621; C. Larry O'Rourke, Reg. No. 26,014; Albert J. Santorelli, Reg. No. 22,610; Michael C. Eimer, Reg. No. 25,857; Richard H. Smith, Reg. No. 20,603; Stephen L. Peterson, Reg. No. 26,325; John M. Rontary, Reg. No. 26,331; Bruce C. Zotter, Reg. No. 27,680; Dennis P. O'Reilly, Reg. No. 27,932; Allen M. Sokol, Reg. No. 26,695; Robert D. Bajelsky, Reg. No. 25,387; Richard L. Stroup, Reg. No. 28,478; David W. Hill, Reg. No. 28,220; Thomas L. Irving, Reg. No. 28,619; Charles E. Lipsey, Reg. No. 28,125; Thomas W. Winland, Reg. No. 27,605; Basil J. Lewis, Reg. No. 28,818; Martin I. Fuchs, Reg. No. 28,508; E. Robert Yoches, Reg. No. 30,120; Barry W. Graham, Reg. No. 29,924; Susan Haberman Griffen, Reg. No. 30,907; Richard B. Racine, Reg. No. 30,415; Thomas H. Jenkins, Reg. No. 30,857; Robert E. Conversa, Jr., Reg. No. 27,432; Clair X. Mullen, Jr., Reg. No. 20,348; Christopher P. Foley, Reg. No. 31,354; John C. Paul, Reg. No. 30,413; Roger D. Taylor, Reg. No. 28,992; David M. Kelly, Reg. No. 30,953; Kenneth J. Meyers, Reg. No. 25,146; Carol P. Elnaudi, Reg. No. 32,220; Walter Y. Boyd, Jr., Reg. No. 31,738; Steven M. Anzalone, Reg. No. 32,085; Jean B. Fordis, Reg. No. 32,984; Barbara C. McCurdy, Reg. No. 32,120; James K. Hammond, Reg. No. 31,964; Richard V. Burgulian, Reg. No. 31,744; J. Michael Jakes, Reg. No. 32,824; Thomas W. Banks, Reg. No. 32,713; M. Paul Barker, Reg. No. 32,013; Bryan C. Diner, Reg. No. 32,409; Christopher P. Isaac, Reg. No. 32,616; Andrew C. Sonu, Reg. No. 33,457; Dirk D. Thomas, Reg. No. 32,600

書類の送付先:

Send Correspondence to:

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, L.L.P.
 1300 I STREET, N.W.
 WASHINGTON, D.C. 20005-3315

直通電話連絡先: (名称及び電話番号)

Direct Telephone Calls to: (name and telephone number)

ARTHUR S. GARRETT
 202-408-4091

第一のまたは第一の発明者の氏名 丸山 龍也	Full name of sole or first inventor Tatsuya MARUYAMA
四発明者の署名 丸山 龍也 日付 1999年11月10日	Inventor's signature Date
住所 〒705-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JTX JAPAN
郵便の宛先 〒705-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

第二の共同発明者の氏名 (該当する場合) 鈴木 貴之	Full name of second joint inventor, if any Takayuki SUZUKI
第二発明者の署名 鈴木 貴之 日付 1999年11月10日	Second inventor's signature Date
住所 〒705-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JTX JAPAN
郵便の宛先 〒705-8585 日本国茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN

(第三またはそれ以降の共同発明者に対しても同様な情報及び署名を提供すること。)

(Supply similar information and signature for third and subsequent joint inventors.)

3-00

第三の共同発明者の氏名 (該当する場合) 恩田 健一		Full name of third joint inventor, if any Kenichi ONDA	
同第三発明者の署名 恩田 健一	日付 1999年11月10日	Third inventor's signature	Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,		
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JPK		
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN		

4-00

第四の共同発明者の氏名 (該当する場合) 早川 昌彦		Full name of fourth joint inventor, if any Masahiko HAYAKAWA	
同第四発明者の署名 早川 昌彦	日付 1999年11月10日	Fourth inventor's signature	Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,		
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JPK		
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN		

5-00

第五の共同発明者の氏名 (該当する場合) 森友 博幸		Full name of fifth joint inventor, if any Hiroyuki MORITOMO	
同第五発明者の署名 森友 博幸	日付 1999年11月10日	Fifth inventor's signature	Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,		
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JPK		
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN		

6-00

第六の共同発明者の氏名 (該当する場合) 君塚 哲也		Full name of sixth joint inventor, if any Tetsuya KIMIZUKA	
同第六発明者の署名 君塚 哲也	日付 1999年11月10日	Sixth inventor's signature	Date
住所 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Residence c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi,		
国籍 日本国	Citizenship IBARAKI 305-8585 JAPAN JPK		
郵便の宛先 〒305-8585 日本国茨城県つくば市御幸ヶ丘21 山之内製薬株式会社	Post Office Address c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-8585 JAPAN		

(第七またはそれ以降の共同発明者に対しても同様な情報及び署名を提供すること。)

(Supply similar information and signature for seventh and subsequent joint inventors.)

04520096 010700

7-5

第七の共同発明者の氏名 (該当する場合) <u>松井哲夫</u>	<u>Tetsuo MATSUI</u> Full name of seventh joint inventor, if any
同第七発明者の署名 <u>松井哲夫</u> 日付 <u>1999年11月10日</u>	Seventh inventor's signature Date
〒305-8585 住所 <u>日本国茨城県つくば市御幸が丘21</u> <u>山之内製薬株式会社内</u>	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, <u>Tsukuba-shi</u> , IBARAKI Residence 305-8585 JAPAN <u>JPX</u>
国籍 <u>日本国</u>	JAPAN Citizenship
〒305-8585 郵便の宛先 <u>日本国茨城県つくば市御幸が丘21</u> <u>山之内製薬株式会社内</u>	c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., 21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, IBARAKI Post office Address
	305-8585 JAPAN

059996.040700



187



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

Address: COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
 Washington, D.C. 20231

SERIAL NUMBER 09/529,096	FILING DATE 04/07/2000 RULE	CLASS 424	GROUP ART UNIT 1643	ATTORNEY DOCKET NO. 07385.0007
------------------------------------	---	---------------------	-------------------------------	--

APPLICANTS
 TATSUYA MARUYAMA, TSUKUBA-SHI, JAPAN;
 TAKAYUKI SUZUKI, TSUKUBA-SHI, JAPAN;
 KENICHI ONDA, TSUKUBA-SHI, JAPAN;
 MASAHIKO HAYAKAWA, TSUKUBA-SHI, JAPAN;
 HIROYUKI MORITOMO, TSUKUBA-SHI, JAPAN;
 TETSUYA KIMIZUKA, TSUKUBA-SHI, JAPAN;
 TETSUO MATSUI, TSUKUBA-SHI, JAPAN;

**** CONTINUING DATA *******
 THIS APPLICATION IS A 371 OF PCT/JP98/04971.10/15/1998

**** FOREIGN APPLICATIONS *******
 JAPAN HEI-9-285778 10/17/1997

IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED
**** 06/27/2000**

Foreign Priority claimed <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	35 USC 119 (a-d) conditions met <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Met after Allowance	STATE OR COUNTRY JAPAN	SHEETS DRAWING -	TOTAL CLAIMS 8	INDEPENDENT CLAIMS 3
Verified and Acknowledged	Examiner's Signature	Initials			

ADDRESS
 FINNEGAN HENDERSON FARABOW
 GARRETT & DUNNER
 1300 I STREET NW
 WASHINGTON, DC 20005-3315

TITLE
 AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

FILING FEE RECEIVED 1100	FEEs: Authority has been given in Paper No. _____ to charge/credit DEPOSIT ACCOUNT No. _____ for following:	<input type="checkbox"/> All Fees <input type="checkbox"/> 1.16 Fees (Filing) <input type="checkbox"/> 1.17 Fees (Processing Ext. of time) <input type="checkbox"/> 1.18 Fees (Issue) <input type="checkbox"/> Other _____ <input type="checkbox"/> Credit
------------------------------------	---	---

DO/EO BIBLIOGRAPHIC DATA ENTRY

SERIAL NUMBER: 09 / 529096 ✓
 IA NUMBER: PCT/ JP98 / 04671
 FAMILY NAME: MARUYAMA ✓
 GIVEN NAME: TATSUYA ✓
 PRIORITY CLAIMED (Y/N): Y ✓
 NO BASIC FEE (Y/N): N
 ATTORNEY DOCKET NUMBER: 07385.0007 ✓
 CORRESPONDENCE NAME/ADDRESS: CUSTOMER NUMBER: 000000 TELEPHONE 0000000000
 FAX

RECEIPT DATE: 04 / 07 / 00 ✓
 IA FILING DATE: 10 / 15 / 98 ✓
 DELAY WAIVED (Y/N): N ✓
 DEMAND RECEIVED (Y/N): Y ✓
 PRIORITY DATE: 10 / 17 / 97 ✓
 US DESIGNATED ONLY (Y/N): N
 COUNTRY:

NAME: FINNEGAN HENDERSON FARABOW ✓
 GARRETT & DUNNER ✓
 STREET: 1300 I STREET NW ✓
 CITY: WASHINGTON ✓
 STATE/COUNTRY: DC ZIP: 200053315 ✓
 EMAIL:
 APPLICATION TITLES:
 AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF ✓

TAB TO LAST POSITION, PUSH SEND

187

PATENT APPLICATION SERIAL NO. 09/529096

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE
OFFICE RECORD SHEET

04/14/2000 MCLAYBRD 00000040 09529096
01 FD:970 640.00 OP

06/06/2000 MCLAYBRD 00000093 060916 09529096
01 FD:968 260.00 CH

PATENT APPLICATION FEE DETERMINATION RECORD
Effective November 10, 1998

Application or Docket Number

09/529096

CLAIMS AS FILED - PART I

(Column 1) (Column 2)

FOR	NUMBER FILED	NUMBER EXTRA
BASIC FEE		
TOTAL CLAIMS	18 minus 20 = *	
INDEPENDENT CLAIMS	3 minus 3 = *	
MULTIPLE DEPENDENT CLAIM PRESENT <i>Yes</i>		

* If the difference in column 1 is less than zero, enter "0" in column 2

SMALL ENTITY TYPE OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

RATE	FEE	OR	RATE	FEE
	380.00			800 780.00
X\$ 9=			X\$18=	
X39=			X78=	
+130=			+260=	260
TOTAL			TOTAL	1180

CLAIMS AS AMENDED - PART II

(Column 1) (Column 2) (Column 3)

AMENDMENT A	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
	Total	*	Minus **
Independent	*	Minus ***	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM			

SMALL ENTITY OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

RATE	ADDITIONAL FEE	OR	RATE	ADDITIONAL FEE
X\$ 9=			X\$18=	
X39=			X78=	
+130=			+260=	
TOTAL ADDIT. FEE			TOTAL ADDIT. FEE	

(Column 1) (Column 2) (Column 3)

AMENDMENT B	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
	Total	*	Minus **
Independent	*	Minus ***	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM			

RATE ADDITIONAL FEE

RATE ADDITIONAL FEE

RATE	ADDITIONAL FEE	OR	RATE	ADDITIONAL FEE
X\$ 9=			X\$18=	
X39=			X78=	
+130=			+260=	
TOTAL ADDIT. FEE			TOTAL ADDIT. FEE	

(Column 1) (Column 2) (Column 3)

AMENDMENT C	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
	Total	*	Minus **
Independent	*	Minus ***	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM			

RATE ADDITIONAL FEE

RATE ADDITIONAL FEE

RATE	ADDITIONAL FEE	OR	RATE	ADDITIONAL FEE
X\$ 9=			X\$18=	
X39=			X78=	
+130=			+260=	
TOTAL ADDIT. FEE			TOTAL ADDIT. FEE	

* If the entry in column 1 is less than the entry in column 2, write "0" in column 3.
 ** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than 20, enter "20."
 *** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than 3, enter "3."
 The "Highest Number Previously Paid For" (Total or Independent) is the highest number found in the appropriate box in column 1.



MULTIPLE DEPENDENT CLAIM FEE CALCULATION SHEET (FOR USE WITH FORM PTO-475)						SERIAL NO. 09/529096	FILING DATE					
						APPLICANT(S)						
CLAIMS												
AS FILED		AFTER 1st AMENDMENT		AFTER 2nd AMENDMENT								
IND.	DEP.	IND.	DEP.	IND.	DEP.	IND.	DEP.	IND.	DEP.	IND.	DEP.	
1	/					51						
2	/					52						
3	/					53						
4	/					54						
5	/					55						
6	/					56						
7	/					57						
8	/					58						
9	/					59						
10	/					60						
11	/					61						
12	/					62						
13	/					63						
14	/					64						
15	/					65						
16	/					66						
17	/					67						
18	/					68						
19	/					69						
20	/					70						
21	/					71						
22	/					72						
23	/					73						
24	/					74						
25	/					75						
26	/					76						
27	/					77						
28	/					78						
29	/					79						
30	/					80						
31	/					81						
32	/					82						
33	/					83						
34	/					84						
35	/					85						
36	/					86						
37	/					87						
38	/					88						
39	/					89						
40	/					90						
41	/					91						
42	/					92						
43	/					93						
44	/					94						
45	/					95						
46	/					96						
47	/					97						
48	/					98						
49	/					99						
50	/					100						
TOTAL IND.	3					TOTAL IND.						
TOTAL DEP.	15					TOTAL DEP.						
TOTAL CLAIMS	18					TOTAL CLAIMS						

PTO-1380 (3-78)

*MAY BE USED FOR ADDITIONAL CLAIMS OR AMENDMENTS

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
 Patent and Trademark Office

15.10.98

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

S

09/529096

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年10月17日



出 願 番 号
Application Number:

平成 9年特許願第285778号

出 願 人
Applicant (s):

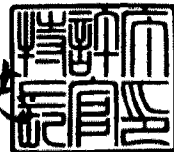
山之内製薬株式会社



1998年11月20日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山 内 建 志



出証番号 出証特平10-3092273

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002773

【提出日】 平成 9年10月17日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【国際特許分類】 C07C233/54
A61K 31/165 ACN
A61K 31/165 ADN
A61K 31/165 ADP

【発明の名称】 アミド誘導体又はその塩

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 丸山 龍也

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 鈴木 貴之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 恩田 健一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 早川 昌彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 森友 博幸

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 君塚 哲也

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 松井 哲夫

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 小野田 正愛

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-3960-5111

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 0298-52-5111

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【電話番号】 0298-52-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704254

【ブルーフの要否】 要

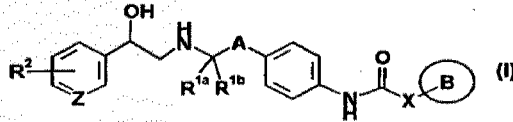
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミド誘導体又はその塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）で示されるアミド誘導体又はその塩。

【化1】



（上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

B 環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリール基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン、低級アルケニレン、カルボニル又は式-NH-で示される基、

（Xが低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい）

A：メチレン、エチレン又は式-CH₂O-で示される基、

R^{1a}, R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は式=CH-で示される基）

【請求項2】 請求項1記載のアミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬。

【請求項3】 請求項1に記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とすることを特徴とする糖尿病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、特に新規なアミド誘導体又はその塩及びそれらを有効成分と

する糖尿病治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病は、持続的高血糖状態を伴う疾患であり、多くの環境因子と遺伝的因子とが作用した結果生じるといわれている。血糖の主要な調整因子はインスリンであり、高血糖はインスリン欠乏あるいはその作用を阻害する諸因子（例えば、遺伝的素因、運動不足、肥満、ストレス等）が過剰となって生じることが知られている。

糖尿病には主として2つの種類があり、自己免疫疾患による膵インスリン分泌機能の低下によって生じるインスリン依存性糖尿病（IDDM）と持続的な高インスリン分泌に伴う膵疲弊による膵インスリン分泌機能の低下が原因であるインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）とに分けられる。日本人の糖尿病患者の95%以上はNIDDMといわれており、生活様式の変化に伴い患者数の増加が問題となっている。

糖尿病の治療は、軽症においては食事療法、運動療法及び肥満の改善等が主として行われ、更に進行すると、経口糖尿病薬（例えば、スルホニルウレア剤等のインスリン分泌促進剤、インスリンの感受性を増強するインスリン感受性増強剤等）の投与が行われ、更に重症の場合はインスリン製剤の投与が行われている。しかしながら、より高度な血糖管理が可能な薬剤の創製が切望されており、新たなメカニズムを有する有用性の高い糖尿病治療薬の開発が望まれている。

【0003】

一方、米国特許4,396,627号及び同4,478,849号には、フェニルエタノールアミン誘導体が記載されており、これらの化合物は抗肥満薬、抗高血糖症薬として有用であることが開示されている。これらの化合物の作用は、 β_3 受容体刺激作用によると報告されている。

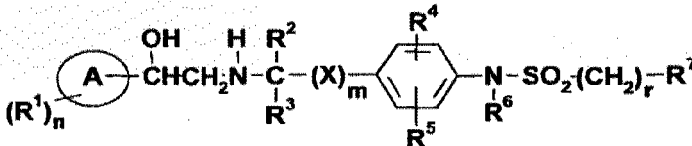
ここで β -アドレナリン受容体は β_1 、 β_2 、 β_3 のサブタイプに分類され、 β_1 受容体の刺激は心拍数の増加を引き起こし、 β_2 受容体の刺激は筋肉中でのグリコーゲンの分解を刺激しこれによってグリコーゲンの合成を阻害し、筋肉振戦等の作用を生じることが知られ、 β_3 受容体の刺激は抗肥満、抗高脂血（例えば、

トリグリセライド低下、コレステロール低下、HDLコレステロール上昇等)の作用を有することが知られている。

しかしながら、これらの初期の β_3 受容体作動薬は、心拍数の増加や筋肉振戦等の β_1 受容体及び β_2 受容体刺激に基づく作用をも有しており、副作用の点で問題があった。また、最近 β 受容体には種差が存在することが確認され、従来ラット等の齧歯類にて β_3 受容体選択性が確認された化合物であっても、ヒトにおいては β_1 及び β_2 受容体刺激作用に基づく作用が確認されたことが報告されている。このような点から、最近ヒトの細胞あるいはヒトの受容体を発現させた細胞を用いて、ヒトにおいて β_3 受容体選択的な刺激作用を有する化合物の研究が進められている。例えば、W095/29159公報には、下記一般式で示される置換スルホンアミド誘導体が記載され、ヒトにおいて β_3 受容体に選択的に刺激作用を有することより、肥満症、高血糖症等に有用であることが記載されている。しかしながら、これらの化合物のインスリン分泌促進作用並びにインスリン感受性増強作用については具体的に開示がない。

【0004】

【化2】



(式中の記号は、上記公報参照。)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

前述のように、いまなお、臨床的に有用性の高い新しいタイプの糖尿病治療剤の創製が切望されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

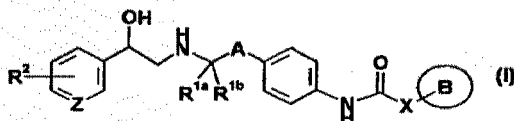
本発明者等は、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持

つ化合物を鋭意探索したところ、新規なアミド誘導体が良好なインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用の両作用、さらには選択的な β_3 受容体刺激作用を有することを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明はインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的 β_3 受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用をも併せ持つことから、糖尿病の治療に有用な、下記一般式(I)で示されるアミド誘導体又はその塩に関する。また、当該アミド誘導体を含有する医薬、殊に、当該アミド誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

【0007】

【化3】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリール基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン、低級アルケニレン、カルボニル又は式-NH-で示される基、

(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：メチレン、エチレン又は式-CH₂O-で示される基、

R^{1a}, R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は式=CH-で示される基、

【0008】

【発明の実施の形態】

一般式(I)の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル、エチル、並びに直鎖又は分枝状のプロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシル基である。好ましくは、炭素数1乃至4のアルキルであり、特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基である。

「低級アルキレン基」としては、前記「低級アルキル基」から任意の水素原子を除いた2価基であり、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキレン基であり、特に好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレン及びブチレン基である。

【0009】

「置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基」の「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基」とは、後記ヘテロアリアル基にベンゼン環が縮合した環基若しくは未縮合のヘテロアリアル基である。

「ヘテロアリアル基にベンゼン環が縮合した環基」として具体的には、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジル、イソチアゾロピリジル、ベンゾチエニル基等の縮合環ヘテロアリアル基を意味し、更にオキソベンゾフラニル基等のオキソ付加の環が挙げられる。

「ヘテロアリアル基」としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル基等の単環ヘテロアリアル基、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル基等の二環式ヘテロアリアル基が挙げられる。

【0010】

「置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基」の置換基としては、通常この環基に置換しうる基であればいずれでもよい。好ましくはハロゲン原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル

、ヒドロキシ、スルファニル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル- O -、低級アルキル- S -、低級アルキル- $O-CO$ -、カルボキシ、スルホニル、スルフィニル、低級アルキル- SO_2 -、低級アルキル- SO -、低級アルキル- CO -、低級アルキル- $CO-O$ -、カルバモイル、低級アルキル- $NH-CO$ -、ジ-低級アルキル- $N-CO$ -、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル- NH -、ジ-低級アルキル- N -及び O -低級アルキレン- O -基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」としては、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルケニル基であり、具体的にはビニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニル基が挙げられる。

「低級アルキニル基」としては、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニル基が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、「ハロゲン低級アルキル基」は上記低級アルキル基の任意の水素原子がハロゲン原子に置換された基を意味する。

又、 X が結合の場合は、式- CO -基の炭素原子と B 環が直接結合していることを意味する。

【0011】

本発明化合物(I)は、少なくとも1個の不斉炭素原子を有し、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。さらに、本発明には化合物(I)の水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

本発明化合物(I)は酸と塩を形成する場合がある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

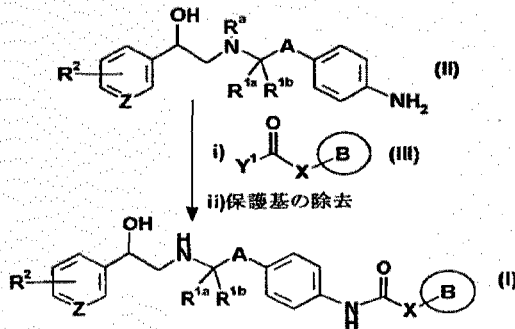
【0012】

(製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第一製法

【化4】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 A 、 B 、 X 及び Z は前記の意味を有する。

R^a はアミノ基の保護基を、 Y^1 は脱離基を示し、具体的にはヒドロキシ、低級アルコキシ基又はハロゲン化物を意味する。)

【0013】

本製法は化合物(II)と化合物(III)とをアミド化反応させ、次に保護基を除去して本発明化合物(I)を合成する製法である。

本製法のアミド化は常法により行うことができる。

溶媒は化合物(III)の Y^1 によって異なるが、おもに不活性溶媒又はアルコール系(イソプロパノール等)の溶媒が適用できる。

ここで、 Y^1 が水酸基である場合は上記溶媒中、縮合剤の存在下で反応させる方法が適用できる。縮合剤としては、 N 、 N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニル

ホスホリルアジド (DPPA) やジエチルホスホリルシアニド (DEPC) 等が挙げられる。

Y^1 が低級アルコキシ基である場合はそのまま、又は前記不活性溶媒中、加熱下乃至加熱還流下で反応させる方法が適用できる。

Y^1 がハロゲン化物である場合は前記不活性溶媒中、塩基存在下で反応させる方法が適用できる。

【0014】

前記不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が挙げられる。

R^a のアミノ基の保護基は当業者が通常使用するアミノ基の保護基を意味し、代表的なものとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、メトキシアセチル、メトキシプロピオニル、ベンゾイル、チエニルアセチル、チアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイル基等のアシル基、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基等の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基、メタンスルホニル、エタンスルホニル基等の低級アルカンスルホニル基、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル基等のアラルキル基、トリメチルシリル基等のトリ低級アルキルシリル基等が挙げられる。

【0015】

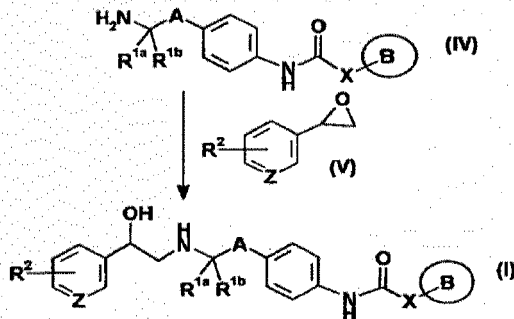
本製法における保護基の除去は常法に従えばよく、例えば、 R^a のアミノ基の保護基の除去は、i) ベンズヒドリル、p-メトキシベンジル、トリチル、tert-ブトキシカルボニル、ホルミル基等の保護基であるときは、ギ酸、トリフ

ルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸-アニソール混液、臭化水素酸-酢酸混液、塩酸-ジオキサン混液等の酸で処理する方法、i i) ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル基等であるときは、パラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素を用いる接触還元方法、i i i) 保護基がトリ低級アルキルシリル基等であるときは、水で処理する方法、フッ素化物アニオン（テトラエーチルアンモニウムフルオリド、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化水素酸）等により容易に除去される。

【0016】

第二製法

【化5】



(式中、R^{1a}、R^{1b}、R²、A、B、X及びZは前記の意味を示す。)

【0017】

本製法は化合物 (IV) と化合物 (V) を反応させ、本発明化合物 (I) を得る製法である。

アミン化合物 (IV) 及び化合物 (V) をそのまま、あるいは不活性溶媒中で、加熱下乃至加熱還流下、1~24時間反応させることにより本発明化合物 (I) を得ることができる。

不活性溶媒としては例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリドンが挙げられる。また反応の際、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はジイソプロピルエチルアミンのような塩基を反応混合物に添加してもよい。

【0018】

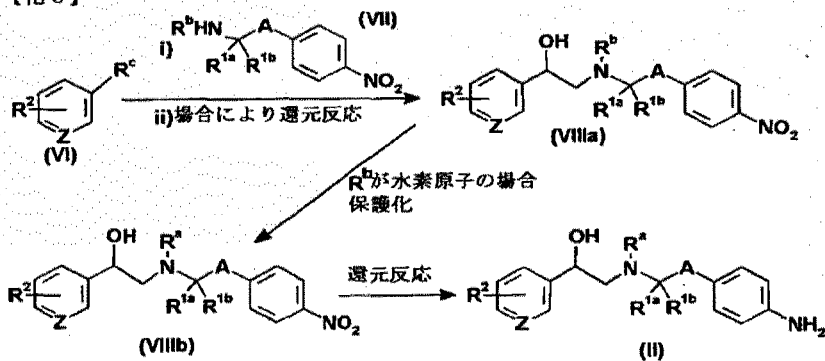
尚、上記製法において、再結晶化、粉碎、分取薄層クロマトグラフィー、W. C. Stillら、J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)に記載されているようなシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー及びHPLCにより、望ましくない副生成物質を除き生成物質を精製することもできる。HPLCで生成される化合物は、対応する塩として単離することができる。

前記製法で用いる原料化合物は当業者に公知の方法で容易に製造することができる。以下にその代表的な製造法を示す。

【0019】

(原料化合物 (I I) の製法)

【化6】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、A、及びZは前記の意味を示す。 R^b は水素原子又はアラルキル系のアミノ基の保護基を示し、 R^c はエポキシ、2-ハロゲンアセチル、1-カルボキシメタン-1-オール基の意味を有する。)

【0020】

本製法は工程a~工程cに分けられ、工程aは化合物(VI)と化合物(VII)とを反応させ、 R^c の種類により還元反応を行うことにより、化合物(VIIIa)を得る工程、工程bは化合物(VIIIa)の R^b が水素原子の場合に保護化を行う工程、工程cはニトロ基をアミノ基へ還元し、化合物(II)を得

る工程である。

ここで、本製法のアラルキル系のアミノ基の保護基としては、ベンジル、*p*-ニトロベンジル、ベンズヒドリル基等が挙げられる。

【0021】

工程 a 以下の3つの場合につき説明する。

1) R^c がエポキシ基の場合は、化合物(VI)と化合物(VII)とを前記第二製法と同様にして反応させることにより行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。

2) R^c が2-ハロゲノアセチル基の場合は、化合物(VI)と化合物(VIII)とを塩基の存在下反応させ、更に還元反応を行うことにより、化合物(VIIIa)を得ることができる。塩基は第一製法に記載の塩基と同様である。還元反応は還元剤の存在下、前記不活性溶媒又はアルコール系の溶媒中、攪拌しながら行うことができる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン等が用いられる。

3) R^c が1-カルボキシメタン-1-オール基の場合は、化合物(VI)と化合物(VII)とを縮合剤の存在下反応させ、更に2)と同様の還元反応を行うことにより、化合物(VIIIa)を得ることができる。縮合剤は第一製法に記載の縮合剤と同様である。

【0022】

工程 b

化合物(VIIIa)の R^b が水素原子の場合は、*tert*-ブチルジ炭酸エステル等を用いて、常法によりアミノ基の保護化を行い、化合物(VIIIb)を得ることができる。

工程 c

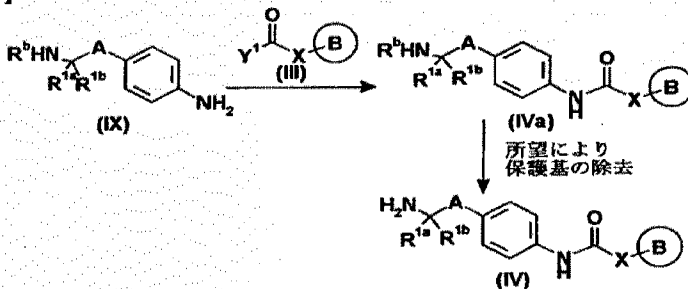
ニトロ基よりアミノ基へ還元する方法は、鉄、亜鉛等を用いる金属還元、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いる接触還元などの常法で行うことができる。還元条件によっては R^a が水素原子となる場合があるが、常法により再度保護化を行うことができる。

【0023】

(原料化合物 (IV) の製法)

A)

【化7】



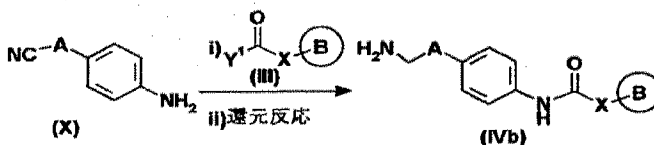
(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^b 、A、B、X及び Y^1 は前記の意味を示す。)

本反応は化合物 (IX) と化合物 (III) とをアミド化反応することにより化合物 (IVa) を得、更に R^b がアミノ基の保護基である場合は保護基を除去することにより、化合物 (IV) を得る反応である。アミド化反応は前記第一製法と同様にして行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。

【0024】

B)

【化8】



本反応は化合物 (X) と化合物 (III) とをアミド化反応させ、更に還元反応を行うことにより化合物 (IVb) を得る反応である。アミド化反応は前記第一製法と同様にして行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。還元反応は前記の接触還元又は塩化コバルト及び水素化ホウ素ナトリ

ウム等で還元する方法を適用できる。

【0025】

その他、化合物（III）、化合物（V）、化合物（VI）、化合物（VII）は市販の化合物、あるいは市販の化合物を常法（例えば、N-アルキル化反応、環化反応、加水分解反応等）に従って適宜合成された化合物が用いられる。

【0026】

このようにして製造された本発明化合物（I）は、遊離化合物、常法による造塩処理を施したその塩、水和物、エタノール等の各種溶媒和物、あるいは結晶多形等として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により（例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0027】

【発明の効果】

本発明の一般式（I）で示されるフェネタノール誘導体又はその塩は、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的な β_3 受容体刺激作用を有することより、糖尿病の治療剤として有用である。

本発明化合物は、後記耐糖能試験及びインスリン抵抗性モデル動物における血糖低下試験において確認されたように、良好なインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、糖尿病においてその有用性が期待されるものである。本発明化合物のインスリン分泌促進作用及びインスリン感受性増強作用発現のメカニズムは、 β_3 受容体刺激作用が関与している可能性も考えられるが、その他のメカニズムによるものである可能性も有り、その詳細は未解明である。

本発明化合物の β_3 受容体刺激作用は、ヒトにおいて β_3 受容体に選択的である。 β_3 受容体の刺激は脂肪分解（脂肪組織トリグリセライドのグリセロールと遊

離脂肪酸とへの分解)を刺激し、これによって脂肪塊の消失を促進することが知られている。従って本発明化合物は、 β_3 受容体刺激による抗肥満作用、抗高脂血症作用(例えば、トリグリセリド低下作用、コレステロール低下作用、HDLコレステロール上昇作用等)を有し、肥満症、高脂血症(例えば高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等)の予防・治療剤として有用である。これらの疾患は、糖尿病における増悪因子であることが知られており、これらの疾患の改善は糖尿病の予防・治療にも有用である。

【0028】

また、本発明化合物は、肥満症、高脂血症の症状を低減することにより症状の改善の図れるその他の疾患、例えば、動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症あるいは動脈瘤等の予防・治療剤としても有用である。

さらに、本発明化合物の選択的 β_3 受容体刺激作用は、 β_3 受容体の刺激により改善することが提唱されているいくつかの疾患の予防・治療にも有用である。これらの疾患の例を以下に示す。

β_3 受容体は非括約筋性平滑筋収縮の運動性を媒介することが提唱されており、選択的 β_3 受容体刺激作用は心臓血管作用を伴うことなく腸運動性の薬理的制御を助けると考えられることより、腸運動の異常により生じる疾患、例えば、過敏性腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療に有用である可能性を有する。また、消化性潰瘍、食道炎、胃炎及び十二指腸炎(H. pyloriにより誘発されるものを含む)、腸潰瘍(炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病及び直腸炎)及び胃腸潰瘍の治療に有用である。

さらに β_3 受容体は、肺におけるある種の感覚繊維の神経ペプチドの放出の阻害に作用を及ぼすことが示されている。感覚神経は咳を含めた気道の神経原性炎症に重要な役割を演じるので、本発明の特異的 β_3 作動薬は喘息のような神経原性炎症の治療に有用であってしかも心肺系への作用が少ない。

β_3 アドレナリン受容体はさらに脳における β_3 受容体の刺激により選択的抗鬱作用を生じ得るので、従って本発明の化合物は抗鬱薬として有用である可能性を有する。

本発明化合物の β 受容体に対する作用はヒトの細胞を用いた実験によって、 β_3 受容体選択的であることを確認しており、他の β_3 受容体刺激に起因する副作用は低いか若しくは有しないものである。

【0029】

本発明化合物の効果は以下の試験により確認された。

1. k kマウス（インスリン抵抗性モデル：肥満、高血糖）における血糖低下試験

雄性k kマウス（血糖値 200 mg/dl 以上）を用いて、摂食下で血糖値を測定後、無作為に群分けした。被験薬物は1日1回、4日間、強制経口投与若しくは皮下投与し、最終投与後15～18時間後の血糖値を投与前値と比較した（ $n=6$ ）。血糖値はマウスの尾静脈より、ガラス毛細管（ヘパリン処理済み）を用いて採血し、除タンパク処理後、上清中のグルコース量（ mg/dl ）をグルコースオキシターゼ法により比色定量した。

本発明化合物は経口投与、皮下投与のいずれにおいても、比較薬物投与前に比して有意に血糖値を低下させた。この結果より、本発明化合物が良好なインスリン感受性増強作用を有することが示された。

【0030】

2. 正常ラットにおける耐糖能試験

7週齢の雄性SD系ラットを用いて、一昼夜絶食後、無作為に群分けし、oral glucose tolerance test (OGTT)を行った（ $n=4$ ）。被験化合物は、グルコース（ 2 g/kg を経口投与）の投与30分前に経口投与あるいは皮下投与した。血糖値はラットをベントバルビタール（ 65 mg/kg ）麻酔下で、ヘパリン処理したガラスシリンジを用いて腹大静脈より採血し、除タンパク処理後、上清中のグルコース量（ mg/dl ）をグルコースオキシターゼ法により比色定量した。血中インスリン値は、血漿中のインスリン量（ ng/ml ）を Radioimmunoassay (RIA) 法により定量した。

本発明化合物を経口投与あるいは皮下投与した群においては、薬剤未処理群に比して血中インスリン値の有意な増加が観察された。また、グルコース投与後の血糖値の上昇も有意に抑制された。これらの結果より、本発明化合物は良好なイ

ンスリン分泌促進作用を有し、また、良好な高血糖抑制作用を有することが示された。

【0031】

3. ヒト β_3 、 β_2 及び β_1 -受容体刺激試験

ヒト β_3 -刺激作用はSK-N-MC細胞系(permanent にヒト β_3 及びヒト β_1 受容体を発現した細胞を購入)を用い、ヒト β_2 、 β_1 -刺激作用はCHO細胞系(ヒト β_2 、 β_1 受容体をそれぞれ強制発現させた細胞を購入)を用いて検討した。化合物($10^{-10} \sim 10^{-4}M$)の刺激作用は、各細胞を24wellプレート上に 10^5 個/wellで培養し、2日後 subconfluent な状態で、cyclic AMP (cAMP)の産生活性を指標に検討した。尚ヒト β_3 -刺激作用は、 β_1 -受容体遮断薬(CGP20712A、 $10^{-6}M$)存在下で検討した。各細胞中のcAMP産生量(pmol/ml)は、 ^{125}I -cAMPを用いてRIA法により測定した。各化合物の作用強度は、得られた用量反応曲線からpD2値及び最大活性(I. A. (%))、イソプロテレノール $10^{-6}M$ の最大反応を100%とする)を算出し比較した。

本発明化合物は、ヒト β_3 受容体に対して選択的に刺激作用を有することが確認された。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。本発明における医薬組成物の投与は経口投与又は注射剤、座剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg/kg乃至10mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

製剤用の担体としては固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。

【0032】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤

、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりシヨ糖、ゼラチン、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フタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カカオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0033】

【実施例】

以下、実施例に基づき本発明をさらに詳細に説明する。本発明化合物は、下記

実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式 (I) に示される化合物、その塩、その水和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。さらに、本発明で使用される原料が新規な場合を参考例として説明する。

【0034】

参考例 1

2-ピラジニルアセトニトリル781mgのエタノール30ml溶液に55℃にて1時間塩酸ガスを通気した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶解した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより2-(2-ピラジニル)酢酸エチル941mgを得た。

【0035】

参考例 2

2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)酢酸エチル1.00gのアセトニトリル30ml溶液に炭酸カリウム812mgと4-クロロベンジルプロミド1.21gを加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製することにより、[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]酢酸エチル464mgを得た。

【0036】

参考例 3

2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 塩酸塩21.4gをエタノール300mlとテトラヒドロフラン100mlに溶解し、混合物に10%パラジウム-炭素4.50gを加え、常圧水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより、2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 塩酸塩14.9gを得た。

【0037】

参考例 4

2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 塩酸塩8.80gに10%塩酸160mlを加え、50分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をアセトン100mlで洗浄後、乾燥して2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸 塩酸塩6.89gを得た。

【0038】

参考例5

2-(2-クロロピリジン-6-イル)酢酸エチル1.46gのエタノール溶液に室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液7.5mlを加えた。室温にて攪拌した後、反応混合物に1N塩酸7.5mlを加えた。エタノールを留去して得られた水溶液を酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより2-(2-クロロピリジン-6-イル)酢酸1.07gを得た。

【0039】

参考例5と同様にして参考例6及び7の化合物を、参考例4と同様にして参考例8の化合物を得た。

参考例6 2-(2-アセチルアミノチアゾール-2-イル)酢酸

参考例7 2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)酢酸

参考例8 2-メチル-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)プロピオン酸 塩酸塩

【0040】

参考例9

グアニルチオウレア1.18gのメタノール20mlの溶液に、4-クロロアセト酢酸メチル1.65gを加えた。混合物を4時間加熱還流した後、溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え破砕した。溶媒を濾去して得られた粉末を酢酸エチルで洗浄、乾燥し、2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)酢酸メチル2.25gを得た。

【0041】

参考例4と同様にして参考例10及び12の化合物を、参考例9と同様にして参考例11の化合物を得た。

参考例10 2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)酢酸 塩酸塩

参考例11 2-[2-(3-フルオロアニリノ)チアゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例12 2-[2-(3-フルオロアニリノ)チアゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

【0042】

参考例13

3-オキソ吉草酸エチル0.96gの酢酸4ml溶液に、ピリジニウム トリプロミド2.1gを加えた。室温で3時間攪拌した後、ジエチルエーテル、水を加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して粗プロム体1.24gを得た。粗プロム体1.24gのエタノール溶液にチオウレア0.5gを加えた。12時間加熱還流した後溶媒を濃縮し、エタノール-酢酸エチルで再結晶することにより2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)酢酸エチル1.05gを得た。

【0043】

参考例4と同様にして参考例14の化合物を得た。

参考例14 2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)酢酸 塩酸塩

参考例15

2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸メチル0.8gのアセトニトリル16ml溶液に臭化ベンジル0.79g、炭酸セシウム1.5gを加えた。混合物を室温で30分攪拌後、不溶物を濾去し、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(溶出液:クロロホルム/メタノール=50/1)で精製し2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル0.79gを得た。

【0044】

参考例2と同様にして参考例17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49の化合物を、参考例4と同様にして参考例16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50の化合物を得た。

参考例16 2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸 塩酸塩

参考例17 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例18 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

塩

参考例 19 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 20 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0045】

参考例 21 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 22 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 23 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 24 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 25 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 26 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 27 2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 28 2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 29 2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 30 2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0046】

参考例 31 2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 32 2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 33 2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 34 2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 35 2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 36 2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 37 2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 38 2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 39 2-[1-(2-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 40 2-[1-(2-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0047】

参考例 41 2-[1-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 42 2-[1-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 43 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)酢酸エチル

参考例 44 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 45 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 46 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 47 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 48 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 49 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 50 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

【0048】

参考例 51

2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル0.66gのアセトニトリル10ml溶液に炭酸カリウム0.59g、ベンジルブロミド0.73gを加えた。混合物を2時間加熱還流後、不溶物を濾去し、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(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製し2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル(参考例51a)289mgと2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル(参考例51b)311mgを得た。

【0049】

参考例 4と同様にして参考例 5 2及び5 3の化合物を得た。

参考例 5 2 2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 5 3 2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸 塩酸塩

【0050】

参考例 5 1と同様にして参考例 5 4 (a)及び5 4 (b)の化合物を得た。

参考例 5 4 (a) 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

参考例 5 4 (b) 2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

【0051】

参考例 5 と同様にして参考例 5 5 及び 5 6 の化合物を得た。

参考例 5 5 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

参考例 5 6 2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

【0052】

参考例 5 1 と同様にして参考例 5 7 (a) 及び 5 7 (b) の化合物を得た。

参考例 5 7 (a) 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

参考例 5 7 (b) 2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

【0053】

参考例 5 と同様にして参考例 5 8 及び 5 9 の化合物を得た。

参考例 5 8 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

参考例 5 9 2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

【0054】

参考例 6 0

1-フェニル-2-メチル-1H-イミダゾール3.67gにアセトニトリル50ml、トリエチルアミン6.50mlを加えた混合物に対し、アルゴン雰囲気下氷冷にて攪拌しながらクロロギ酸エチル4.40mlを滴下した。2.5時間後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=50/1)で精製し2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル2.26gを得た。

【0055】

参考例 4 と同様にして参考例 6 1、6 3、6 5 の化合物を、参考例 6 0 と同様

にして参考例62、64の化合物を得た。

参考例61 2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸 塩酸塩

参考例62 2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例63 2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例64 2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例65 2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0056】

参考例66

2,4-ジメチル-1H-イミダゾール3.69g、トリエチルアミン4.27g、及びアセトニトリル25mlの混合物に氷冷下、攪拌しながらアセチルクロリド3.00gを滴下した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、不溶物を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣に4-フルオロベンジルプロミド7.11gとアセトニトリル30mlを加え、3.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール-酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取、次いで酢酸エチルによる洗浄を行った。得られた結晶にクロロホルム100ml、0.5N水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール3.40gを得た。

【0057】

参考例60と同様にして参考例67の化合物を、参考例4と同様にして参考例68の化合物を得た。

参考例67 2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例68 2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0058】

参考例69

2,4-ジメチル-1H-イミダゾール1.00gのジメチルホルムアミド10mlの溶液に、室温で攪拌しながらカリウム t-ブトキシド1.30gを加えた。混合物に4-フルオロベンジルプロミド2.20gを滴下し1時間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧

留去して残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=50/1)で精製し、1-(4-フルオロベンジル)-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール1.17gを得た。

【0059】

参考例60と同様にして参考例70の化合物を、参考例4と同様にして参考例71の化合物を得た。

参考例70 2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例71 2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸塩酸塩

【0060】

参考例72

2-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン3.11gのテトラヒドロフラン溶液50mlに-78℃にて、1.03M s-ブチルリチウム/シクロヘキサン16mlを滴下した。ついで-78℃にて炭酸ジエチル0.95mlを加えた後、ドライアイス-メタノール浴を除去し、室温に上昇するまで反応溶液を攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)酢酸エチルを得た。

【0061】

参考例5と同様にして参考例73、75の化合物を、参考例72と同様にして参考例74の化合物を得た。

参考例73 2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)酢酸

参考例74 2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-6-イル)酢酸エチル

参考例75 2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-6-イル)酢酸

【0062】

参考例76

5,6,7,8-テトラヒドロキノリン3.11gのテトラヒドロフラン溶液15mlに-65℃以下にて、1.59M n-ブチルリチウム/ヘキサン15mlを滴下した。ついで-70℃にて炭酸ジエチル1.4mlを加えた後、ドライアイス-メタノール浴を除去し、室温に上昇するまで反応溶液を攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを順次加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより8-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン)カルボン酸エチルと5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの混合物3.0gを得た。この混合物1.02gのエタノール溶液に室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えた。反応溶液を室温にて12時間攪拌した後、反応液をジエチルエーテルで2回洗浄することにより、5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを除去した。反応混合物に1N塩酸を加え、中和した後、溶媒を留去することにより8-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン)カルボン酸750mgを得た。

【0063】

参考例77

酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液の混合液に4-ニトロフェニルエチルアミン塩酸塩25.2gを加え、混合物を激しく攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に2-プロパノール100mlおよび(R)-スチレンオキシド15.0gを順次加え、反応混合物を12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=100/1→10/1)にて精製した。得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=1/5/trace)に供することにより、(R)-1-フェニル-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]エタノール8.05gを得た。

【0064】

参考例78

(R)-1-フェニル-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]エタノール8.02g、ジ-t-ブチルジ炭酸エステル6.30gのテトラヒドロフラン80ml溶液を12時間室温にて攪拌した。溶媒を留去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(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製することにより、(R)-N-(2-ヒドロ

キシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル10.8gを得た。

【0065】

参考例 79

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステルのエタノール200ml溶液に10%パラジウム-炭素1.03gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて除去した後、濾液を減圧下濃縮することにより、(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル9.54gを得た。

【0066】

参考例 80

(R)-マンデル酸7.62gのジメチルホルムアミド100ml溶液に4-ニトロフェニルアミン 塩酸塩10.15gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.11g、トリエチルアミン7.3ml、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩1.01gを加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(R)-2-ヒドロキシ-N-[(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-2-フェニルアセタミド]14.94gを得た。

【0067】

参考例 81

(R)-2-ヒドロキシ-N-[(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-2-フェニルアセタミド]14.94gのテトラヒドロフラン80mlの溶液に10Mボラン-メチルスルフィド錯体15.4mlを加え、1.5時間加熱還流した。室温まで冷却し、メタノール20mlを加え1時間攪拌した後、さらに1N塩酸150mlを加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣に1N水酸化ナトリウム200mlと酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール100mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液12.3mlを加えた。析出した結晶を濾過し、(R)-2-[(2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン)-1-

フェニルエタノール 塩酸塩12.13gを得た。

【0068】

参考例 8 2

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル448mg、トリエチルアミン330mgのクロロホルム4ml溶液に2-ピリジンカルボニルクロリド146mgを加えた。反応溶液を室温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムで希釈した後、有機層を飽和炭酸水素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した。溶媒を減圧下留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製し、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル321mgを得た。

【0069】

参考例 8 2と同様にして参考例 8 3の化合物を得た。

参考例 8 3 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(3-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 8 4

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル377mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩203mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール143mg、8-キノリンカルボン酸202mgを順次加えた。反応溶液を、室温にて18.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに希釈した後、有機層を飽和炭酸水素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した。溶媒を減圧下留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(8-キノリンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル302mgを得た。

【0070】

参考例 8 4と同様にして参考例 8 5乃至139の化合物を得た。

参考例 85 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-(E)-N-[2-[4-[3-(2-ピリジル)アクリロイルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 86 (R)-N-[2-[4-[(2-ベンゾチアゾール-2-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 87 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 88 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 89 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 90 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 91 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 92 (R)-N-[2-[4-[[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-オキソアセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 93 (R)-N-[2-[4-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 94 (R)-N-[2-[4-[2-(5-エトキシカルボニルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 95 (R)-N-[2-[4-[2-[(3-フルオロフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 96 (R)-N-[2-[4-[[2-(2-クロロピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 97 (R)-N-[2-[4-[[2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 98 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-メチル-3-プロベニル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 99 (R)-N-[2-[4-[2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 100 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0071】

参考例 101 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 102 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 103 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 104 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ

ル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバ
 ミン酸 t-ブチルエステル

参考例105 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
 ル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバ
 ミン酸 t-ブチルエステル

参考例106 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ヨ
 ードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバ
 ミン酸 t-ブチルエステル

参考例107 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ト
 リフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]
 エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例108 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-ナ
 フチル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸
 t-ブチルエステル

参考例109 (R)-N-[2-[4-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダ
 ザール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエ
 チル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例110 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダ
 ザール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエ
 チル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0072】

参考例111 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-
 イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル
 バミン酸 t-ブチルエステル

参考例112 (R)-N-[2-[4-[2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5
 -イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カ
 ルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例113 (R)-N-[2-[4-[2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-
 イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル

バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 4 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 5 (R)-N-[2-[4-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 6 (R)-N-[2-[4-[2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 7 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アセタミドチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 8 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(2-メタン sulfonアミドチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 9 (R)-N-[2-[4-[2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 0 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0073】

参考例 1 2 1 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 2 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 3 (R)-N-[2-[4-[(2-アミノチアゾール-4-イル)カルボキシアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 4 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 5 (R)-N-[2-[4-[2,2-ジメチル-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 6 (R)-N-[2-[4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-4-イル)カルボキシアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 7 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 8 (R)-N-[2-[4-[2-(2-ベンジル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 9 (R)-N-[2-[4-[2-(1-ベンジル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 3 0 (R)-N-[2-[4-[2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

[0074]

参考例 1 3 1 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)カルボニル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 3 2 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[(1-フェ

ニル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸
t-ブチルエステル

参考例 133 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-イ
ソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]
カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 134 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フ
ェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 135 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 136 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 137 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2
-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)
カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 138 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-ピ
リジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 139 (R)-N-[2-[4-[2-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-6-
イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)
カルバミン酸 t-ブチルエステル

[0075]

参考例 140

(R)-N-[2-[4-[2-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-6-イル]アセチ
ル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸
t-ブチルエステル 1.1g のメタノール 10ml 溶液に、4N塩化水素-酢酸エチル溶液 2
0ml を加えた。反応溶液を室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣

にトリエチルアミン5.2g、ジ-*t*-ブチルジ炭酸エステル2.2g、テトラヒドロフラン15ml、メタノール1mlを加え、13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製することにより、(R)-N-[2-[4-[[2-(2-アミノピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 *t*-ブチルエステル260mgを得た。

【0076】

参考例141

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-メチル-2-プロパニル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル314mgをエタノール15mlに溶解し、10%パラジウム-炭素90mgを加え、常圧水素雰囲気下、5.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、(R)-N-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル]-N-[2-[4-[1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル230mgを得た。

【0077】

参考例142

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-1H-イミダゾール-2-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル403mgのアセトニトリル10ml溶液に室温にて、炭酸カリウム120mg、2-フルオロベンジルブロミド164mgを順次加えた。反応溶液を50℃にて12時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製することにより、(R)-N-[2-[4-[[2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 *t*-ブチルエステル253mgを得た。

【0078】

参考例142と同様にして参考例143乃至162の化合物を得た。

参考例143 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例144 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例145 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例146 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例147 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例148 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例149 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例150 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例151 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0079】

参考例 152 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 153 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 154 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 155 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 156 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(キノリン-2-イル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 157 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 158 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 159 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,5-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 160 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 161 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-[1-(4-メ

トキシカルボニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 162 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル]-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0080】

参考例 163

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル1.87gとジイソプロピルエチルアミン1.05gのクロロホルム40mlの溶液に、氷冷下、プロモアセチルブロミド1.07gのクロロホルム3mlの溶液を滴下した。反応混合物を、氷冷下、1時間攪拌後、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30:1)で精製し、(R)-N-[2-[4-(2-プロモアセチルアミノ)フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル2.15gを得た。

【0081】

参考例 142と同様にして参考例 164乃至166の化合物を、参考例 77と同様にして参考例 167の化合物を得た。

参考例 164 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(1-ピラゾリル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 165 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 166 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 167 (R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール

【0082】

参考例168

(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール13.4gのメタノール150ml溶液に鉄粉8.6g、2N塩酸40mlを加えた。反応混合物を2時間加熱還流した後、1N水酸化ナトリウムを加え、生じた不溶物をセライトを用いて濾去した。濾液を減圧下濃縮してメタノールを除去した。得られた水相ををクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製することにより、(R)-2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジリアミノ]-1-フェニルエタノール11.45gを得た。

【0083】

参考例84と同様にして参考例169乃至174の化合物を得た。

参考例169 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例170 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-ピリジル)酢酸アニリド

参考例171 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-ピリジル)酢酸アニリド

参考例172 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(E)-3-(2-ピリジル)アクリル酸アニリド

参考例173 (R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド

参考例174 (R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)酢酸アニリド

【0084】

参考例175

(R)-2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジリアミノ]-1-フェニルエタノール502mgに2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸エチル336mg、キシレン10mlを

加えた。反応混合物を9時間還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製することにより、(R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸アニリド222mgを得た。

【0085】

参考例175と同様にして参考例176乃至180の化合物を得た。

参考例176 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピラジニル)酢酸アニリド

参考例177 (R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド

参考例178 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例179 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例180 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(6-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

【0086】

参考例181

4-ニトロフェニルアセトン5.22gにベンジルアミン3.43g、トルエン50mlを加えた。反応溶液をディーンスターク装置をつけて脱水しながら、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をメタノール100ml、テトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム1.52gを加えた。反応溶液を同温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し残渣に酢酸エチルおよび水を加えた。分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製することにより、N-ベンジル-N-[1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミン5.35gを得た。

【0087】

参考例182

N-ベンジル-N-[1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミン6.34gに(R)-スチレンオキシドを加えた。反応混合物を油浴温度150℃にて2時間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて精製することにより、2-[ベンジル-N-[(R)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-(R)-1-フェニルエタノール(参考例182a)2.98gを黄色オイル状物質として2-[ベンジル-N-[(S)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-(R)-1-フェニルエタノール(参考例182b)2.69gを淡黄色結晶として得た。

【0088】

参考例168と同様にして参考例183及び184の化合物を、参考例175と同様にして参考例185乃至187の化合物を得た。

参考例183 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)-(R)-1-メチルエチル]-N-ベンジラミノ]-(R)-1-フェニルエタノール

参考例184 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)-(S)-1-メチルエチル]-N-ベンジラミノ]-(R)-1-フェニルエタノール

参考例185 4'-[(R)-2-[N-ベンジル-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例186 4'-[(S)-2-[N-ベンジル-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例187 4'-[(S)-2-[N-ベンジル-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド

【0089】

参考例188

2-フルオロアセトフェノン0.96gのテトラヒドロフラン20mlの溶液に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリプロミド2.65gを加えた。反応混合物を、室温下、30分攪拌後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を2-ブタノン40mlに溶解し、N-ベンジル-4-ニトロフェネチルアミン1.81gとジイソプロピ

ルエチルアミン0.92gを加え、反応混合物を1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残差をメタノール40mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム0.34gを加え、反応混合物を、室温下、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)で精製して、2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(2-フルオロフェニル)エタノール1.95gを得た。

【0090】

参考例188と同様にして参考例189及び190の化合物を、参考例168と同様にして参考例191乃至193の化合物を、参考例84と同様にして参考例194の化合物を、参考例175と同様にして参考例195及び196の化合物を得た。

参考例189 2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(3-フルオロフェニル)エタノール

参考例190 2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)エタノール

参考例191 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-(2-フルオロフェニル)エタノール

参考例192 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-(3-フルオロフェニル)エタノール

参考例193 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-(4-フルオロフェニル)エタノール

参考例194 4'-[2-[N-ベンジル-N-[2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例195 4'-[2-[N-ベンジル-N-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例196 4'-[2-[N-ベンジル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエ

チル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

【0091】

参考例197

2-ピリジル酢酸メチル5.12g、4-アミノベンジルシアニド5.14g、キシレン50mlの反応混合物を24時間加熱還流した。溶媒を適量留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、生じた結晶を濾取することにより4'-シアノメチル-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド5.65gを得た。

【0092】

参考例197と同様にして参考例198乃至201の化合物を得た。

参考例198 4'-シアノメチル-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド

参考例199 4'-シアノメチル-2-(2-キノリル)酢酸アニリド

参考例200 4'-シアノメチル-2-(2,4-ジメチルピリジン-6-イル)酢酸アニリド

参考例201 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-4'-シアノメチル酢酸アニリド

【0093】

参考例202

4'-シアノメチル-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド640mgのテトラヒドロフラン15mlの溶液にラネーニッケルのエタノール懸濁液15mlを加え、さらに濃アンモニア水を加え、pHを約10に調整した。混合物を常圧水素雰囲気下12時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧留去し、4'-(2-アミノエチル)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド640mgを得た。

【0094】

参考例203

4'-(2-アミノエチル)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド630mgのトルエン20mlの溶液にベンズアルデヒド0.27mlを加え、ディーンスターク装置を用いて3時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のメタノール30mlの溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム63mgを加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物の溶媒のほぼ半量を減圧留去し、残渣に水

、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で2度洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のイソプロパノール50mlの溶液に、(R)-スチレンオキシド0.26mlを加え、12時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=100/3)で精製して、(R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド920mgを得た。

【0095】

参考例84と同様にして参考例204乃至206の化合物を得た。

参考例204 N-[3-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]プロピル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例205 N-[2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例206 N-[1,1-ジメチル-2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニルエチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0096】

参考例207

N-[3-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]プロピル]カルバミン酸 t-ブチルエステル1.54gのメタノール10ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液20mlを加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムおよび1N水酸化ナトリウムの混合物に溶解した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を乾燥することにより4'-[3-(3-アミノプロピル)-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド610mgを得た。

【0097】

参考例208

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル1.1gの1,2-ジクロロエタン20mlの溶液に、トリエチルアミン0.35gとクロロギ酸 4-ニトロフェニルエステル0.64gを加えた。反応混合物を、室温下、1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジメチ

ルホルムアミド15mlに溶解し、2-アミノピリジン0.31gを加えた。反応混合物を、室温下、4時間攪拌後、酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1)で精製して、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[3-(2-ピリジル)ウレイド]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル0.19gを得た。

【0098】

実施例 1

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル458mgのエタノール10 ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加えた。反応溶液を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノール-酢酸エチルで再結晶することにより(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-ピリジンカルボン酸アニリド 2塩酸塩289mgを得た。

【0099】

実施例 1 と同様にして実施例 2 乃至 3 3 の化合物を得た。

実施例 2 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-3-ピリジンカルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 3 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-8-キノリンカルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 4 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(E)-3-(2-ピリジル)アクリル酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 (R)-2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 6 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 7 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 8 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 9 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 10 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

【0100】

実施例 11 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-オキソ酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 12 (R)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 13 (R)-2-(5-エトキシカルボニルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 14 (R)-2-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 15 (R)-2-(2-クロロピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 16 (R)-2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 17 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-メチル-3-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 18 (R)-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 19 (R)-2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 20 (R)-2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0101】

実施例 2 1 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 2 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 3 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 4 (R)-2-[1-(4-プロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 5 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 6 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 7 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 8 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 2 9 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 3 0 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

【0102】

実施例 3 1 (R)-2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 3 2 (R)-2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 33 (R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

【0103】

実施例 34

(R)-N-[2-[4-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル 75mgのメタノール5mlの溶液に、4N塩化水素-酢酸エチル溶液4mlを加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を濾過し、得られた粉末をエタノールで洗浄した。得られた粉末を乾燥して(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩125mgを得た。

【0104】

実施例 34と同様にして実施例 35乃至40の化合物を得た。

実施例 35 (R)-2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 36 (R)-2-(2-アセタミドチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 37 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メタン sulfonアミドチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 38 (R)-2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 39 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 40 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 塩酸塩

【0105】

実施例 41

(R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル

]-N-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル690mg
にメタノール30mlと4N塩化水素-酢酸エチル溶液15mlを加え、室温で2時間攪拌し
た。溶媒を減圧留去した後、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液:水/
メタノール=2/1)で精製し、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-(2-ヒド
ロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩310mgを得た。

【0106】

実施例41と同様にして実施例42乃至57の化合物を得た。

実施例42 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-
アミノチアゾール-4-イル)カルボン酸アニリド 塩酸塩

実施例43 (R)-2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒド
ロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例44 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチル-4'-[2-[(2-ヒド
ロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]プロピオン酸アニリド 塩酸塩

実施例45 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-
アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-4-イル)カルボン酸アニリド 2
塩酸塩

実施例46 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-
イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例47 (R)-2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒ
ドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例48 (R)-2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒ
ドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例49 (R)-2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒ
ドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例50 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-5,
6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)カルボン酸アニリド 2塩酸塩

【0107】

実施例51 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-
1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 2 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 3 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 4 (R)-2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 5 (R)-2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 6 (R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 7 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 1 と同様にして実施例 5 8 の化合物を得た。

実施例 5 8 (R)-2-(2-アミノピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル] 酢酸アニリド 2塩酸塩

【0108】

実施例 5 9

(R)-N-[2-[4-[[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-オキソアセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステルのメタノール30ml溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム130mgを加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール5mlに溶解した反応溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液;水/メタノール=2/1)にて精製することにより(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル] 酢酸アニリド 塩酸塩77mgを得た。

【0109】

実施例60

(R)-N-[2-[4-[2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル349mgにペンタメチルベンゼン478mg、トリフルオロ酢酸5mlを順次加えた。反応溶液を室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水および炭酸カリウムを加え溶液を塩基性にした後、水相をクロロホルム-テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=10/1→5/1)にて精製した。得られた残渣のエタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液100 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより(R)-2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩65mgを得た。

【0110】

実施例1と同様にして実施例61乃至76、83乃至85の化合物を、実施例41と同様にして実施例77乃至82の化合物をそれぞれ得た。

実施例61 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メチルプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例62 (R)-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例63 (R)-2-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例64 (R)-2-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例65 (R)-2-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例66 (R)-2-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 67 (R)-2-[1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-
-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 68 (R)-2-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-
-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 69 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[
1-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩
酸塩

実施例 70 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[
1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩
酸塩

【0111】

実施例 71 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[
1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩
酸塩

実施例 72 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[
1-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリ
ド 2塩酸塩

実施例 73 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[
1-(3-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 74 (R)-2-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[
2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 75 (R)-2-[1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(
2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 76 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[
1-(キノリン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 3塩酸塩

実施例 77 (R)-2-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例 78 (R)-2-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例 79 (R)-2-[1-(2,5-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 80 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0112】

実施例 81 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 82 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-[[ピペリジン-1-カルボニル]ベンジル]-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 83 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1-ピラゾリル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 84 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 85 (R)-2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0113】

実施例 86

4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 20.1g のメタノール 400ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 5.96g を加えた。反応溶液を常圧水素雰囲気下 6 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 10.8ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノールで再結晶することにより、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩を得た。

【0114】

実施例86と同様にして実施例87乃至90の化合物を得た。

実施例87 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例88 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例89 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-3-(2-ピリジル)プロピオン酸アニリド 塩酸塩

実施例90 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0115】

実施例91

(R)-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]酢酸アニリド240mgをエタノール30mlに溶解し、10%パラジウム-炭素170mgを加え、常圧水素雰囲気下、9時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をエタノール-酢酸エチルで洗浄することにより、(R)-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 200mgを得た。

【0116】

実施例86と同様にして実施例92及び93の化合物を得た。

実施例92 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例93 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピラジニル)酢酸アニリド 塩酸塩

【0117】

実施例94

(R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド350mgをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素130mgを加え、常圧水素雰囲気下、1

7.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=200/10/1)で精製した。得られた油状物質をメタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液280 μ lを加えた。混合物に活性炭を加えて濾過し、溶媒を減圧留去して(R)-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩200mgを得た。

【0118】

実施例91と同様にして実施例95及び97の化合物を、実施例94と同様にして実施例98及び100の化合物を、実施例86と同様にして実施例99、101乃至103の化合物をそれぞれ得た。

実施例95 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例96 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例97 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(6-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例98 4'-[(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例99 4'-[(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例100 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4'-[(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例101 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例102 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例103 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

【0119】

実施例104

4'-シアノメチル-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド805mgのテトラヒドロフラン30ml溶液にラネーニッケルの30mlエタノール溶液および濃アンモニア水3mlを加えた。反応溶液を常圧水素雰囲気下4時間攪拌した後、不溶物をセライトを用いて除去し、溶媒を留去した。得られた残渣に2-プロパノール10ml、(R)-スチレンオキシド300mg、メタノール2mlを順次加えた。反応混合物を10時間加熱還流した後、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(溶出液:クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液150 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール-エタノール-酢酸エチルで結晶化した後、エタノール-ジエチルエーテルにて再結晶することにより(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド 塩酸塩160mgを得た。

【0120】

実施例104と同様にして実施例105乃至108の化合物を、実施例91と同様にして実施例109の化合物を得た。

実施例105 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-キノリル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例106 (R)-4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例107 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例108 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例109 (R)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

【0121】

実施例110

4'-(3-アミノプロピル)-2-(2-ピリジル)酢酸アニリドに2-プロパノール10ml、(R)-スチレンオキシド600mgを順次加えた。反応混合物を4時間加熱還流した後、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(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1→10/1)にて精製した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液100 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルにて再結晶することにより(R)-4'-[3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド塩酸塩71mgを得た。

【0122】

実施例111

N-[2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル3.62gのメタノール30ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液50mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加え、pHを約12とした。得られた水相をクロロホルム、テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより得られた残渣をメタノール40mlに溶解し、(R)-スチレンオキシド1.02gを加えた。反応溶液を26時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1→10/1)で精製後、メタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液0.59mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノールから再結晶することにより、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド塩酸塩320mgを得た。

【0123】

実施例112

N-[1,1-ジメチル-2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル490mgのメタノール10ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液30mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加え、pHを

約12とした。得られた水相をクロロホルム、テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより得られた残渣を2-プロパノール2ml、メタノール2mlに溶解し、(R)-スチレンオキシド120mgを加えた。反応溶液を24時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1→5/1)で精製後、メタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液0.1mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=5/1)および逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液:水/メタノール=2/1→1/1)にて精製することにより、(R)-4'-[2,2-ジメチル-2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩35mgを得た。

【0124】

実施例1と同様にして実施例113の化合物を得た。

実施例113 (R)-1-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-3-(2-ピリジル)尿素 2塩酸塩

【0125】

以下、表1~13に参考例化合物の物理化学的性状を、表14~25に実施例化合物の物理化学的性状をそれぞれ示す。

表中の記号は以下の意味を表す。

Re x. : 参考例番号

Ex. : 実施例番号

DATA : 物理化学的性状

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS内部標準;特記しない限り、溶媒はDMS- d_6 を用いた。)

mp : 融点

dec : 分解

MS (m/z) : 質量分析値 (m/z)

【0126】

【表1】

Res.	D A T A
1	NMR (CDCl ₃) δ: 1.28(3H,t,J=7.2Hz), 3.88(2H,s), 4.21(2H,q,J=7.2Hz), 7.56-7.71(1H,m), 8.53-8.56(1H,m), 8.60-8.62(1H,m)
2	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 3.95(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 5.39(2H,s), 7.00(2H,d,J=8.7Hz), 7.17-7.30(5H,m), 7.78(1H,dd,J=7.1, 2.0Hz)
3	NMR δ: 1.22(3H,t,J=6.9Hz), 4.16(2H,q,J=6.9Hz), 4.26(2H,s), 7.62(2H,s)
4	NMR δ: 4.16(2H,s), 7.61(2H,s)
5	NMR (CDCl ₃) δ: 3.89(2H,s), 7.20-7.32(2H,m), 7.63-7.71(1H,m), 11.03(1H,br s)
6	NMR δ: 2.11(3H,s), 3.58(2H,s), 6.91(1H,s), 11.90-12.50(2H,m)
7	NMR δ: 3.56(2H,s), 5.48(2H,s), 7.13(2H,d,J=6.9Hz), 7.24-7.39(3H,m), 12.90(1H,s)
8	NMR δ: 1.46(6H,s), 6.64(1H,s), 9.00(1H,brs)
9	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.73(3H,s), 6.81(1H,s)
10	NMR δ: 3.66(2H,s), 7.11(1H,s), 8.28(4H,brs), 12.46(1H,brs)
11	NMR (CDCl ₃) δ: 1.34(3H,t,J=7.2Hz), 3.77(2H,s), 4.28(2H,q,J=7.2Hz), 6.59(1H,s), 6.98-7.22(3H,m), 7.39-7.49(1H,m)
12	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.72(1H,s), 6.73-6.79(1H,m), 7.22-7.37(2H,m), 7.64-7.71(1H,m), 10.59(1H,brs)
13	NMR (CDCl ₃) δ: 1.21(3H,t,J=7.2Hz), 2.16(3H,s), 3.67(2H,s), 4.11(2H,q,J=7.2Hz)
14	NMR δ: 2.16(3H,s), 3.60(2H,s), 9.16(2H,brs)
15	NMR (CDCl ₃) δ: 3.78(3H,s), 3.91(2H,s), 4.34(2H,s), 7.20-7.39(5H,m)
16	NMR δ: 3.74(2H,s), 4.33(2H,s), 7.20-7.39(5H,m)
17	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 3.75(2H,s), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 5.10(2H,s), 6.84(1H,d,J=1.2Hz), 7.00-7.12(5H,m)
18	NMR δ: 4.33(2H,s), 5.43(2H,s), 7.21-7.27(2H,m), 7.42-7.47(2H,m), 7.68-7.69(2H,m)
19	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.3Hz), 3.73(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 5.11(2H,s), 6.84(1H,d,J=1.4Hz), 7.02-7.06(3H,m), 7.30-7.34(2H,m)
20	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.45(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.8Hz), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.70(2H,s), 14.00(1H,brs)
21	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.1Hz), 3.74(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 5.12(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.4Hz), 6.96-6.99(1H,m), 7.04(1H,d,J=1.4Hz), 7.08(1H,brs), 7.25-7.31(2H,m)
22	NMR δ: 4.35(2H,s), 5.46(2H,s), 7.32-7.35(1H,m), 7.43-7.44(2H,m), 7.48(1H,brs), 7.70(1H,d,J=1.8Hz), 7.72(1H,d,J=1.8Hz)
23	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 3.77(2H,s), 4.06(2H,q,J=7.1Hz), 5.23(2H,s), 6.78(1H,dd,J=7.5, 1.5Hz), 6.86(1H,d,J=1.5Hz), 7.05(1H,d,J=1.5Hz), 7.19-7.30(2H,m), 7.41(1H,dd,J=7.5, 1.5Hz)
24	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.55(2H,s), 7.15-7.73(6H,m)

[0127]

【表2】

Res.	D A T A
25	NMR (CDCl ₃) δ: 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 3.74(2H,s), 4.15(2H,q,J=7.1Hz), 5.10(2H,s), 6.85(1H,d,J=1.5Hz), 6.94(1H,dd,J=8.4, 2.1Hz), 7.04(1H,d,J=1.5Hz), 7.20(1H,d,J=2.1Hz), 7.42(1H,d,J=8.4Hz)
26	NMR δ: 4.38(2H,s), 5.48(2H,s), 7.39(1H,dd,J=8.4, 1.8Hz), 7.67-7.72(3H,m), 7.76(1H,d,J=2.4Hz)
27	NMR (CDCl ₃) δ: 1.13(3H,t,J=6.7Hz), 4.01(2H,q,J=6.7Hz), 4.42(2H,s), 5.46(2H,s), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.73(1H,d,J=1.5Hz), 7.77(1H,d,J=1.5Hz)
28	NMR δ: 4.31(2H,s), 5.43(2H,s), 7.32(2H,d,J=8.4Hz), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.70(2H,s)
29	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=6.9Hz), 3.73(2H,s), 4.12(2H,q,J=6.9Hz), 5.08(2H,s), 6.83-6.86(3H,m), 7.02(1H,d,J=1.5Hz), 7.67(2H,d,J=8.4Hz)
30	NMR δ: 4.31(2H,s), 5.41(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.3Hz), 7.55-7.61(2H,m), 7.76(2H,d,J=8.3Hz)
31	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.0Hz), 3.74(2H,s), 4.10(2H,q,J=7.0Hz), 5.21(2H,s), 6.86(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.20(2H,d,J=9.5Hz), 7.60(2H,d,J=9.5Hz)
32	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.57(2H,s), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70-7.75(2H,m), 7.77(2H,d,J=8.0Hz)
33	NMR (CDCl ₃) δ: 1.20-1.26(9H,m), 2.89(1H,sep,J=7.2Hz), 3.75(2H,s), 4.11(2H,q,J=6.9Hz), 5.09(2H,s), 6.86(1H,d,J=1.2Hz), 7.02(2H,d,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=7.2Hz), 7.26(1H,d,J=1.2Hz)
34	NMR δ: 1.18(6H,d,J=6.6Hz), 2.88(1H,sep,6.6Hz), 4.32(2H,s), 5.38(2H,s), 7.27(2H,s), 7.66-7.68(4H,m)
35	NMR (CDCl ₃) δ: 1.17(3H,t,J=7.2Hz), 3.43(2H,s), 4.03(2H,q,J=7.2Hz), 4.99(2H,s), 6.70(1H,d,J=1.2Hz), 6.94(1H,d,J=1.2Hz), 7.03-7.44(9H,m)
36	NMR δ: 3.91(2H,s), 5.38(2H,s), 7.21(1H,d,J=7.2Hz), 7.29-7.50(9H,m), 7.59(1H,d,J=1.5Hz)
37	NMR (CDCl ₃) δ: 1.20(3H,t,7.3Hz), 3.76(2H,s), 4.09(2H,q,J=7.3Hz), 5.29(2H,s), 6.92(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.46-7.52(3H,m), 7.75-7.85(3H,m)
38	NMR δ: 4.37(2H,s), 5.61(2H,s), 7.45-7.50(1H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.70-7.76(2H,m), 7.80-7.90(4H,m)
39	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 3.82(2H,s), 4.11(2H,q,J=7.1Hz), 5.26(2H,s), 6.93(1H,d,J=7.8Hz), 6.96(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.23(1H,dd,J=6.8, 5.0Hz), 7.66(1H,td,J=7.8, 1.9Hz), 8.58(1H,d,J=5.0Hz)
40	NMR δ: 4.35(2H,s), 5.70(2H,s), 7.53(1H,dd,J=7.5, 4.8Hz), 7.58(1H,d,J=7.5Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 7.82(1H,d,J=1.9Hz), 8.03(1H,td,J=4.8, 1.9Hz), 8.61(1H,d,J=4.2Hz)
41	NMR (CDCl ₃) δ: 1.26(3H,dt,J=7.3, 1.4Hz), 1.70(3H,s), 3.77(2H,d,J=1.3Hz), 4.13(2H,dq,J=7.3, 1.4Hz), 4.45(2H,s), 4.64(1H,s), 4.90-4.95(1H,m), 6.85-7.28(2H,m)

【0128】

【表3】

Flex.	D A T A
42	NMR δ : 1.66(3H,s), 4.21(2H,s), 4.73(1H,s), 4.81(2H,s), 4.99(1H,s), 7.66(1H,d,J=1.8Hz), 7.71(1H,d,J=1.8Hz)
43	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 3.63(2H,d,J=0.6Hz), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 5.07(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.1Hz), 7.15-7.18(2H,m), 7.31-7.37(3H,m), 7.46(1H,d,J=1.1Hz)
44	NMR δ : 3.78(2H,s), 5.42(2H,s), 7.38-7.44(6H,m), 7.58(1H,brs), 9.26(1H,brs)
45	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 3.64(2H,d,J=0.6Hz), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 5.18(2H,s), 6.91(1H,s), 6.99(1H,dd,J=8.4, 2.0Hz), 7.21-7.31(2H,m), 7.41(1H,dd,J=8.4, 2.0Hz), 7.49(1H,d,J=1.5Hz)
46	NMR δ : 3.79(2H,s), 5.43(2H,s), 7.42-7.58(6H,m), 9.26(1H,brs)
47	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 3.64(2H,d,J=0.6Hz), 4.17(2H,q,J=7.1Hz), 5.05(2H,s), 6.87(1H,s), 7.02-7.05(1H,m), 7.15(1H,d,J=0.9Hz), 7.28-7.30(2H,m), 7.47(1H,d,J=0.9Hz)
48	NMR δ : 3.78(2H,s), 5.54(2H,s), 7.39-7.47(4H,m), 7.58(1H,brs), 7.61(1H,brs), 9.27(1H,brs)
49	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 3.63(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.1Hz), 5.04(2H,s), 6.69(1H,s), 7.08(1H,s), 7.11(1H,s), 7.31(1H,t,J=2.3Hz), 7.34(1H,t,J=2.3Hz), 7.45(1H,d,J=1.2Hz)
50	NMR δ : 3.78(2H,s), 5.41(2H,s), 7.45-7.52(5H,m), 7.58(1H,brs), 9.20(1H,brs)
51a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.22(3H,t,J=7.2Hz), 3.78(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.2Hz), 5.37(2H,s), 7.15-7.21(2H,m), 7.28-7.39(3H,m), 7.90(1H,s)
51b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 3.81(2H,s), 4.20(2H,q,J=7.2Hz), 5.30(2H,s), 7.23-7.29(2H,m), 7.34-7.39(3H,m), 7.96(1H,s)
52	NMR δ : 4.04(3H,s), 5.41(2H,s), 7.24-7.38(5H,m), 8.49(1H,s)
53	NMR δ : 3.62(3H,s), 5.37(2H,s), 7.25-7.41(5H,m), 8.65(1H,s)
54a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 3.85(2H,s), 4.16(2H,q,J=7.2Hz), 5.59(2H,s), 7.07(2H,t,J=8.4Hz), 7.20-7.27(2H,m)
54b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 3.95(2H,s), 4.19(2H,q,J=7.2Hz), 5.72(2H,s), 7.06(2H,t,J=8.4Hz), 7.35-7.39(2H,m)
55	NMR δ : 4.19(2H,s), 5.63(2H,s), 7.10-7.50(4H,m), 13.10(1H,brs)
56	NMR δ : 3.93(2H,s), 5.91(2H,s), 7.23(2H,t,J=8.7Hz), 7.43-7.47(2H,m), 12.79(2H,brs)
57a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 3.89(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.0Hz), 5.57(2H,s), 7.00-7.10(1H,m), 7.35-7.47(2H,m)
57b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 3.96(2H,s), 4.20(2H,q,J=7.0Hz), 5.71(2H,s), 7.20-7.22(1H,m), 7.44-7.48(2H,m)
58	NMR δ : 4.23(2H,s), 5.66(2H,s), 7.32-7.35(1H,m), 7.64-7.67(2H,m), 7.70(2H,s), 13.14(1H,brs)

[0129]

【表4】

Ref.	D A T A
59	NMR δ : 3.95(2H,s), 5.97(2H,s), 7.33-7.39(1H,m), 7.66-7.71(2H,m), 12.81(1H,brs)
60	NMR (CDCl ₃) δ : 1.19(3H,t,J=7.3Hz), 3.75(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 7.06(1H,d,J=1.5Hz), 7.12(1H,d,J=1.5Hz), 7.32-7.52(5H,m)
61	NMR δ : 4.16(2H,s), 7.55-7.70(5H,m), 7.88-7.91(1H,m), 7.98-8.00(1H,m)
62	NMR (CDCl ₃) δ : 1.23(3H,t,J=6.8Hz), 3.75(2H,s), 4.12(2H,q,J=6.8Hz), 5.28(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.2Hz), 7.08(1H,d,J=1.2Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 8.22(2H,d,J=8.4Hz)
63	NMR δ : 4.32(2H,s), 5.64(2H,s), 7.58(2H,d,J=8.9Hz), 7.73-7.78(2H,m), 8.25(2H,d,J=8.9Hz), 14.00(1H,brs)
64	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=6.9Hz), 3.02(2H,t,J=6.9Hz), 3.51(2H,s), 4.09-4.19(4H,m), 6.81(1H,d,J=1.5Hz), 6.96(1H,d,J=1.5Hz), 7.03-7.32(5H,m)
65	NMR δ : 3.08(2H,t,J=7.5Hz), 4.14(2H,s), 4.44(2H,t,J=7.5Hz), 7.20-7.35(5H,m), 7.64(1H,d,J=1.5Hz), 7.68(1H,d,J=1.5Hz)
66	NMR (CDCl ₃) δ : 2.09(3H,s), 2.30(3H,s), 4.99(2H,s), 6.72(1H,s), 6.88-7.04(4H,m)
67	NMR (CDCl ₃) δ : 1.21(3H,t,J=6.9Hz), 2.09(3H,d,J=0.6Hz), 3.69(2H,s), 4.08(2H,q,J=6.9Hz), 5.09(2H,s), 6.80(1H,d,J=0.6Hz), 6.86-7.04(4H,m)
68	NMR δ : 2.12(3H,s), 4.31(2H,s), 5.45(2H,s), 7.18-7.28(4H,m), 7.50(1H,s)
69	NMR (CDCl ₃) δ : 2.18(3H,d,J=2.0Hz), 2.30(3H,s), 4.94(2H,s), 6.51(1H,d,J=1.5Hz), 6.88-7.04(4H,m)
70	NMR (CDCl ₃) δ : 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 2.19(3H,d,J=0.6Hz), 3.71(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.2Hz), 5.03(2H,s), 6.54(1H,d,J=0.6Hz), 7.00-7.12(4H,m)
71	NMR δ : 2.24(3H,s), 4.27(2H,s), 5.35(2H,s), 7.21-7.45(5H,m)
72	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=6.8Hz), 3.87(2H,s), 4.18(2H,q,J=6.8Hz), 5.36(2H,s), 6.73(1H,d,J=6.8Hz), 6.85(1H,d,J=6.8Hz), 7.20-7.65(6H,m)
73	NMR (CDCl ₃) δ : 3.41(2H,s), 5.40(2H,s), 6.70-7.00(2H,s), 7.20-7.70(6H,m)
74	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 1.48(9H,s), 3.69(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 6.93(1H,d,J=7.9Hz), 7.58-7.65(1H,m), 7.82(1H,d,J=8.3Hz)
75	NMR (CDCl ₃) δ : 1.51(9H,s), 3.68(2H,s), 6.80-7.00(1H,s), 7.50-7.90(2H,m)
76	NMR (CDCl ₃) δ : 1.30-2.20(4H,s), 2.60-3.10(2H,s), 3.70-4.00(1H,m), 7.00-8.00(2H,s), 8.20-8.60(1H,m)
77	NMR (CDCl ₃) δ : 2.75(1H,dd,J=12.4, 8.8Hz), 2.85-3.04(5H,m), 4.70(1H,dd,J=8.8, 3.7Hz), 7.24-7.40(7H,m), 8.10-8.20(2H,m)
78	NMR (CDCl ₃) δ : 1.44(9H,s), 2.75-3.10(2H,m), 3.20-3.70(4H,m), 4.93(1H,br), 7.25-7.40(7H,m), 8.14(2H,d,J=8.4Hz)
79	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.20-3.40(2H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.87(1H,m), 6.57-6.65(2H,m), 6.83-7.04(2H,m), 7.25-7.40(5H,m)
80	NMR (CDCl ₃) δ : 2.87(2H,dt,J=6.6, 2.4Hz), 3.44-3.65(3H,m), 4.97(1H,s), 6.27(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.9Hz), 7.29-7.37(5H,m), 8.05(2H,d,J=8.9Hz)

【0130】

【表5】

Ref.	D A T A
81	NMR δ : 3.04(1H,dd,J=12.3, 10.2Hz), 3.16-3.29(5H,m), 5.10(1H,brd,J=9.9Hz), 6.21(1H,brd,J=3.6Hz), 7.29-7.37(1H,m), 7.39-7.41(4H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.21(2H,d,J=8.6Hz), 9.15(1H,brs)
82	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.62-2.93(2H,m), 3.14-3.58(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.40(7H,m), 7.45-7.50(1H,m), 7.67-7.72(2H,m), 7.90(1H,dt,J=2.0, 8.0Hz), 8.25-8.31(1H,m), 8.58-8.63(1H,m), 9.98(1H,brs)
83	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.15-3.70(4H,m), 4.32(1H,brs), 4.85-4.94(1H,m), 7.05-7.46(8H,m), 7.55-7.61(2H,m), 8.16-8.23(1H,m), 8.75(1H,br), 9.05(1H,br)
84	NMR (CDCl ₃) δ : 1.49(9H,s), 2.64-2.90(2H,m), 3.16-3.60(4H,m), 4.38(1H,brs), 4.91(1H,br), 7.10-7.42(7H,m), 7.55(1H,dd,J=8.0, 4.4Hz), 7.74(1H,t,J=8.0Hz), 7.77-7.84(2H,m), 8.01(1H,d,J=8.0, 1.2Hz), 8.34(1H,d,J=8.4, 1.6Hz), 8.96(1H,d,J=7.6, 1.6Hz), 9.02(1H,d,J=4.4, 2.0Hz), 13.61(1H,brs)
85	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.20-3.55(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.18(3H,m), 7.23-7.56(9H,m), 7.66-7.77(2H,m), 8.62(1H,d,J=4.0Hz)
86	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 4.31(1H,brs), 4.88(1H,br), 7.01-7.20(2H,m), 7.22-7.56(9H,m), 7.90(1H,d,J=8.0Hz), 8.05(1H,d,J=8.0Hz), 9.54(1H,brs)
87	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.80(2H,s), 4.40(1H,brs), 4.80-4.90(1H,m), 6.71(1H,s), 6.97-7.14(2H,m), 7.22-7.49(8H,m), 8.01(1H,s), 8.48(1H,brs)
88	NMR (CDCl ₃) δ : 1.34(9H,s), 2.89(3H,s), 3.06-3.36(6H,m), 3.73(2H,s), 4.72(1H,s), 7.06-7.57(10H,m), 10.10(1H,s)
89	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.52-2.80(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 6.95-7.40(9H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 10.16(1H,brs)
90	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.50-3.50(6H,m), 4.23(2H,s), 4.65-4.75(1H,m), 7.07(2H,d,J=8.0Hz), 7.20-7.80(7H,m), 9.26(1H,brs)
91	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.56-3.40(6H,m), 3.73(2H,s), 4.75-4.91(1H,m), 7.00-7.47(9H,m), 9.15(1H,brs), 12.61(1H,brs)
92	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.15-3.60(4H,m), 4.27(1H,brs), 4.91(1H,br), 5.31(2H,brs), 7.00-7.50(7H,m), 7.60(2H,d,J=8.0Hz), 8.80(1H,s), 9.12(1H,brs)
93	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.81(2H,s), 4.81-4.87(1H,m), 6.40-6.55(2H,m), 7.03(2H,d,J=7.3Hz), 7.22-7.45(7H,m), 9.26(1H,s)
94	NMR (CDCl ₃) δ : 1.44(3H,t,J=7.1Hz), 1.47(9H,s), 2.65-2.80(2H,m), 3.15-3.50(4H,m), 4.04(2H,s), 4.43(2H,q,J=7.1Hz), 4.83-4.90(1H,m), 7.02-7.15(2H,m), 7.30-7.35(5H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 9.21(1H,s)
95	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.64(2H,s), 4.82-4.91(1H,m), 6.43(1H,s), 6.70-7.44(13H,m), 9.14(1H,brs)

[0131]

【表6】

Req.	D A T A
96	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.82(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.88(1H,br), 6.97-7.16(2H,m), 7.22-7.38(7H,m), 7.42-7.48(2H,m), 7.66(1H,J=8.0Hz), 9.18(1H,brs)
97	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.77(2H,s), 4.33(1H,brs), 4.87(1H,br), 5.64(2H,s), 6.77(1H,d,J=8.4Hz), 6.89(1H,d,J=7.2Hz), 6.94-7.12(2H,m), 7.21-7.41(10H,m), 7.43-7.48(2H,m), 7.59(1H,dd,J=8.4, 7.2Hz), 9.05(1H,brs)
98	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.71(3H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.60(4H,m), 3.73(2H,s), 4.47(2H,s), 4.56(1H,s), 4.85-4.92(1H,m), 4.94(1H,s), 6.88(1H,s), 7.00-7.20(3H,m), 7.35-7.40(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 10.33(1H,brs)
99	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.61(2H,s), 4.42(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.08(2H,s), 6.80(1H,s), 7.03(2H,brs), 7.17(2H,dd,J=7.5, 2.1Hz), 7.33-7.41(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(1H,d,J=1.2Hz), 9.44(1H,brs)
100	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.68(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.62(2H,s), 4.39(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.19(2H,s), 6.83(1H,s), 7.03-7.06(3H,m), 7.24-7.35(7H,m), 7.42-7.47(3H,m), 7.58(1H,d,J=1.2Hz), 9.41(1H,brs)
101	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.63(2H,s), 4.37(1H,brs), 4.87(1H,brs), 5.06(2H,s), 6.80(1H,s), 7.03(2H,brs), 7.17(1H,s), 7.30-7.35(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.55(1H,d,J=1.2Hz), 9.37(1H,brs)
102	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.62(2H,s), 4.337(1H,brs), 4.87(1H,brs), 5.06(2H,s), 6.78(1H,s), 7.05(2H,brs), 7.11(2H,d,J=8.4Hz), 7.33-7.36(7H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(1H,brs), 9.38(1H,brs)
103	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.90(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 5.30(2H,s), 6.88(1H,s), 7.00-7.45(12H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 7.70-7.76(1H,m), 7.87-7.96(1H,m), 9.98(1H,brs)
104	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-2.70(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 4.84-4.92(1H,m), 5.12(2H,s), 6.92-7.08(6H,m), 7.26-7.45(9H,m), 10.14(1H,s)
105	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 4.85-4.92(1H,m), 5.10(2H,s), 6.91-6.97(4H,m), 7.25-7.47(11H,m), 10.13(1H,brs)
106	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-3.00(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.82(2H,s), 4.85-4.92(1H,m), 6.83-6.91(3H,m), 7.00-7.20(3H,m), 7.30-7.40(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=8.3Hz), 9.95(1H,m)
107	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-2.70(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.70(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.88(1H,brs), 5.22(2H,s), 6.88-7.35(9H,m), 7.42(2H,d,J=8.3Hz), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 10.05(1H,brs)
108	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 4.19(2H,s), 4.80-4.90(1H,m), 5.60(2H,s), 6.93(1H,s), 6.94-7.90(17H,m), 10.05(1H,brs)
109	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.03(3H,s), 2.60-2.70(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.66(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.87-4.89(1H,m), 5.08(2H,s), 6.84-7.20(7H,m), 7.70-7.90(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.3Hz), 10.21(1H,brs)

【0132】

【表7】

Ref.	D A T A
110	NMR (CDCl ₃) δ: 1.48(9H,s), 2.23(3H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.68(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.85-4.89(1H,m), 5.05(2H,s), 6.60(1H,s), 7.00-7.35(11H,m), 7.44(2H,d,J=8.3Hz), 10.17(1H,brs)
111	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 5.66(2H,s), 7.00-7.10(4H,m), 7.50-7.90(9H,m), 8.66(1H,brs)
112	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 4.02(2H,s), 4.83-4.91(1H,m), 5.71(2H,s), 7.00-7.51(12H,m), 8.41(1H,brs)
113	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.10-2.30(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 4.02(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 5.73(2H,s), 7.00-7.20(4H,m), 7.30-7.45(9H,m), 8.85(1H,brs)
114	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.92(2H,s), 4.27(1H,brs), 4.80-4.90(1H,m), 5.65(2H,s), 7.00-7.45(12H,m), 8.47(1H,brs)
115	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.36(6H,m), 3.98(2H,m), 4.81-4.89(1H,m), 7.02-7.12(2H,m), 7.29-7.50(7H,m), 8.09(1H,brs), 9.24(1H,brs)
116	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.40(6H,m), 3.88(2H,s), 4.37(2H,s), 4.80-4.95(1H,m), 7.00-7.45(14H,m), 8.02(1H,s)
117	NMR (CDCl ₃) δ: 1.43(9H,s), 2.20(3H,s), 2.50-3.55(6H,m), 3.67(2H,s), 4.78-4.87(1H,m), 6.71(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.5Hz), 7.24-7.45(7H,m), 8.89(1H,brs), 10.38(1H,brs)
118	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.84(2H,m), 3.00(3H,s), 3.20-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 4.81-4.89(1H,m), 6.51(1H,s), 7.00-7.09(2H,m), 7.22-7.35(5H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 8.84(1H,brs)
119	NMR (CDCl ₃) δ: 1.40(9H,s), 2.28-2.75(2H,m), 3.10-3.64(6H,m), 4.81(1H,brs), 6.34(1H,brs), 6.98(2H,d,J=8.1Hz), 7.18-7.42(7H,m), 8.76(1H,brs)
120	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.69(2H,s), 4.30(1H,brs), 4.87-4.88(1H,m), 6.44(1H,m), 7.00-7.50(13H,m), 9.11(1H,s)
121	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 4.85-4.90(1H,m), 5.30(2H,s), 6.96-7.36(11H,m), 7.41(2H,d,J=8.3Hz), 8.18(2H,d,J=8.3Hz)
122	NMR (CDCl ₃) δ: 2.20-3.50(6H,m), 3.63(2H,s), 4.87-4.88(1H,m), 5.54(1H,brs), 6.38(1H,s), 7.26-7.45(9H,m), 8.93(1H,brs)
123	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.60(6H,m), 4.87-4.91(1H,m), 5.03(2H,brs), 7.02-7.38(7H,m), 7.46(1H,s), 7.55-7.60(2H,m), 8.93(1H,brs)
124	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.25(3H,s), 2.60-3.50(6H,m), 3.52(2H,s), 4.83(1H,s), 7.27-7.45(9H,m), 9.01(1H,brs)
125	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.59(6H,s), 2.55-3.60(6H,m), 5.01(1H,s), 6.34(1H,s), 6.95-7.50(9H,m), 9.25(1H,brs)
126	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.75-3.80(13H,m), 4.86(1H,brs), 6.99-7.50(9H,m)

【0133】

【表8】

Res.	D A T A
127	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.75(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.75(2H,s), 4.33(1H,brs), 4.87(1H,br), 6.86(1H,d,J=4.4Hz), 6.97-7.15(2H,m), 7.23-7.48(9H,m), 9.28(1H,brs)
128	NMR (CDCl ₃) δ: 1.43(9H,s), 2.55-3.50(6H,m), 3.78(2H,s), 4.89(1H,brs), 5.41(2H,s), 6.98-7.44(14H,m), 7.86(1H,s), 9.87(1H,brs)
129	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.55-3.51(6H,m), 3.85(2H,s), 4.87(1H,brs), 5.29(2H,s), 7.04(2H,brs), 7.22-7.43(12H,m), 8.02(1H,s), 9.27(1H,brs)
130	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.40(6H,m), 3.50(2H,s), 4.79-4.85(1H,m), 5.63(2H,s), 6.57(1H,s), 7.01-7.46(14H,m)
131	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 1.77-1.98(3H,m), 2.56-2.88(5H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.82-3.90(1H,m), 4.35(1H,brs), 4.80-4.93(1H,m), 6.97-7.10(2H,m), 7.15(1H,dd,J=7.6, 4.8Hz), 7.24-7.37(5H,m), 7.43-7.48(3H,m), 8.45(1H,dd,J=4.4, 1.6Hz), 10.01(1H,brs)
132	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.52-2.80(2H,m), 3.20-3.52(4H,m), 3.73(2H,s), 4.88(1H,brs), 7.00-7.40(11H,m), 7.45-7.51(5H,m), 10.41(1H,brs)
133	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(6H,d,J=6.9Hz), 1.47(9H,s), 2.50-3.50(7H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.94(1H,m), 5.27(2H,s), 6.91(1H,s), 7.00-7.45(10H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 10.12(1H,brs)
134	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-2.80(2H,m), 3.20-3.60(6H,m), 4.30(1H,brs), 4.88(1H,brs), 4.99(2H,s), 6.70(1H,s), 6.97-7.52(28H,m)
135	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.74(2H,s), 4.37(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.22(2H,s), 6.72(1H,brd,J=7.2Hz), 6.91(1H,d,J=4.5Hz), 7.05(2H,brs), 7.10(1H,d,J=4.5Hz), 7.16-7.35(7H,m), 7.42(1H,d,J=8.1Hz), 7.48(2H,d,J=8.4Hz), 10.40(1H,brs)
136	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.20-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 4.81(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.14(2H,s), 6.93(2H,brs), 7.06(3H,brd,J=8.4Hz), 7.26-7.35(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 10.20(1H,brs)
137	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.15-3.40(4H,m), 3.71(2H,s), 4.88(1H,brs), 5.13(2H,s), 6.72(1H,brd,J=7.2Hz), 6.90-7.44(14H,m), 10.01(1H,brs)
138	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 4.40(2H,s), 4.89(1H,brs), 5.58(2H,s), 7.03-7.37(10H,m), 7.55-7.77(5H,m), 10.19(1H,brs)
139	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 1.55(9H,s), 2.55-2.85(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.76(2H,s), 4.86(1H,dd,J=8.0, 3.2Hz), 6.94-7.15(3H,m), 7.21-7.48(6H,m), 7.63-7.84(3H,m), 9.03(1H,brs)
140	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.85(2H,m), 3.12-3.54(4H,m), 3.67(2H,s), 4.56(2H,brs), 4.81-4.92(1H,m), 6.42(1H,d,J=8.4Hz), 6.63(1H,d,J=7.2Hz), 6.97-7.15(2H,m), 7.21-7.46(8H,m), 9.66(1H,brs)
141	NMR (CDCl ₃) δ: 0.97(6H,d,J=6.3Hz), 1.46(9H,s), 2.06-2.17(1H,m), 2.50-3.50(6H,m), 4.00(2H,d,J=7.8Hz), 4.11(2H,s), 4.83-4.92(1H,m), 6.95(1H,d,J=1.5Hz), 7.00-7.10(2H,m), 7.14(1H,d,J=1.5Hz), 7.22-7.40(9H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 10.11(1H,brs)

【0134】

【表9】

Res.	D A T A
142	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.78(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.18(2H,s), 6.92-6.99(2H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.25-7.38(6H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.34(1H,brs)
143	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.70(2H,s), 4.40(1H,brs), 4.87-4.89(1H,m), 5.16(2H,s), 6.75(1H,d,J=10.2Hz), 6.86(1H,d,J=8.3Hz), 6.90-7.40(11H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 10.22(1H,brs)
144	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.77(2H,m), 3.20-3.54(4H,m), 3.78(2H,s), 4.33-4.42(1H,m), 4.84-4.94(1H,m), 5.14(2H,s), 6.80-7.10(8H,m), 7.31-7.37(4H,m), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 10.19(1H,s)
145	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.35(4H,brs), 3.92(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.89(1H,brs), 5.17(2H,s), 6.92-7.07(6H,m), 7.26-7.35(6H,m), 7.48(2H,d,J=8.7Hz), 10.29(1H,brs)
146	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.69(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.83-4.94(1H,m), 5.15(2H,s), 6.53-6.62(2H,m), 6.75(1H,t,J=8.8, 2.0Hz), 6.94(1H,s), 7.00-7.15(3H,m), 7.25-7.39(5H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.09(1H,brs)
147	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.77(2H,s), 4.87(1H,brs), 5.17(2H,s), 6.60(1H,m), 6.95(1H,s), 6.95-7.09(5H,m), 7.25-7.35(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 10.21(1H,brs)
148	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.70(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.70(2H,s), 4.85-4.90(1H,m), 5.12(2H,s), 6.80-6.95(3H,m), 7.00-7.20(4H,m), 7.50-7.90(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 10.05(1H,brs)
149	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-4.05(4H,m), 3.92(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.85-4.94(1H,m), 5.20(2H,s), 6.90-7.25(7H,m), 7.30-7.40(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.4Hz), 10.25(1H,brs)
150	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.77(2H,s), 4.37(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.15(2H,s), 6.74-6.82(1H,m), 6.90-7.14(5H,m), 7.24-7.37(5H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.04(1H,brs)
151	NMR (CDCl ₃) δ: 1.51(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.10-3.65(4H,m), 3.70(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.85-4.93(1H,m), 5.12(2H,s), 6.69(2H,t,J=6.8Hz), 6.92(1H,s), 7.00-7.15(3H,m), 7.25-7.40(5H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 9.91(1H,brs)
152	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.77(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.90(2H,s), 4.33-4.42(1H,m), 4.84-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.93(1H,s), 7.00-7.08(2H,m), 7.30-7.37(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 10.03(1H,s)
153	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.71(2H,s), 4.38(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.10(2H,s), 6.93(1H,s), 6.99-7.11(5H,m), 7.23-7.48(8H,m), 7.62-7.67(2H,m), 10.18(1H,brs)
154	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.98(2H,s), 4.41(1H,brs), 4.89(1H,brs), 5.35(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.5Hz), 7.00(1H,d,J=1.5Hz), 7.07(2H,m), 7.26-7.41(8H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 10.29(1H,brs)
155	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.69(2H,s), 4.89(1H,brs), 5.27(2H,s), 6.92(1H,brd,J=1.2Hz), 7.05-7.35(10H,m), 7.40(2H,d,J=8.4Hz), 7.61(2H,d,J=8.1Hz), 9.93(1H,brs)

[0135]

【表10】

Res.	D A T A
156	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.84(2H,s), 4.43(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.43(2H,s), 7.04-7.06(4H,m), 7.11(1H,d,J=1.2Hz), 7.26-7.35(5H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.55(1H,t,J=6.9Hz), 7.69-7.74(1H,m), 7.79(1H,d,J=8.1Hz), 8.01(1H,d,J=8.6Hz), 8.11(1H,d,J=8.6Hz), 10.36(1H,brs)
157	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.96(2H,s), 4.40(1H,brs), 4.89(1H,brs), 5.25(2H,d,J=1.5Hz), 6.87(1H,s), 6.99(1H,s), 7.03-7.10(3H,m), 7.25-7.35(7H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 10.28(1H,brs)
158	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.74(2H,s), 4.42(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.19(2H,s), 6.74(1H,dd,J=8.4, 8.0Hz), 6.89-6.94(2H,m), 7.09-7.35(9H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 10.26(1H,brs)
159	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.77(2H,m), 3.20-3.60(4H,m), 3.73(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.84-4.94(1H,m), 5.20(2H,s), 6.66(1H,d,J=2.5Hz), 6.92(1H,s), 7.00-7.20(3H,m), 7.22-7.52(9H,m), 10.25(1H,s)
160	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.25-3.55(4H,m), 3.77(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.84-4.92(1H,m), 5.18(2H,s), 6.67-6.75(1H,m), 6.88-6.96(2H,m), 7.02-7.12(3H,m), 7.31-7.36(5H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 10.06(1H,s)
161	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.60(4H,m), 3.70(2H,s), 3.91(3H,s), 4.82-4.95(1H,m), 5.23(2H,s), 6.94(1H,s), 6.99-7.50(13H,m), 7.94-8.03(2H,m), 10.18(1H,brs)
162	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.60-1.70(6H,m), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.40(5H,m), 3.60-3.75(3H,m), 3.71(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.80-4.90(1H,m), 5.17(2H,s), 6.95(1H,s), 7.00-7.20(5H,m), 7.30-7.50(10H,m), 10.28(1H,s)
163	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.16-3.56(4H,m), 4.01(2H,s), 4.20-4.30(1H,m), 4.80-4.95(1H,m), 7.00-7.20(2H,m), 7.25-7.38(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 8.07(1H,s)
164	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.88(2H,m), 3.10-3.54(4H,m), 4.20-4.35(1H,m), 4.85-4.90(1H,m), 4.93(2H,s), 6.38-6.40(1H,m), 7.00-7.15(2H,m), 7.30-7.40(7H,m), 7.53(1H,d,J=2.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.34(1H,s)
165	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.84(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 4.14-4.28(1H,m), 4.84-4.92(1H,m), 5.00(2H,s), 7.02-7.10(2H,m), 7.30-7.40(7H,m), 8.12(1H,s), 8.24(2H,s)
166	NMR (CDCl ₃) δ: 1.43(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 4.64(2H,s), 4.75-4.85(1H,m), 6.90-7.00(4H,m), 7.20-7.35(9H,m), 8.50-8.80(1H,m)
167	NMR (CDCl ₃) δ: 2.62-3.00(6H,m), 3.50-3.65(2H,m), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 4.67(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 7.18-7.40(12H,m), 8.05-8.15(2H,m)
168	NMR (CDCl ₃) δ: 2.56-2.94(6H,m), 3.40-3.65(2H,m), 3.80(1H,brs), 3.95(1H,d,13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.57-6.66(2H,m), 6.87-6.98(2H,m), 7.20-7.37(10H,m)
169	NMR (CDCl ₃) δ: 2.54-2.98(6H,m), 3.50-4.02(5H,m), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.6Hz), 6.80-7.70(17H,m), 8.60(1H,d,J=5.6Hz), 9.73(1H,br)

[0136]

【表11】

Ref.	D A T A
170	NMR (CDCl ₃) δ: 2.54-2.98(6H,m), 3.50-3.74(3H,m), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.59(1H,dd,J=10.0, 3.6Hz), 7.00-7.80(16H,m), 8.50-8.62(2H,m)
171	NMR (CDCl ₃) δ: 2.54-3.02(6H,m), 3.50-3.75(3H,m), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.59(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 7.00-7.60(16H,m), 8.55-8.65(2H,m)
172	NMR (CDCl ₃) δ: 2.54-3.02(6H,m), 3.50-4.04(3H,m), 3.65(1H,d,J=13.6Hz), 4.59(1H,dd,J=10.0, 4.0Hz), 7.00-8.00(19H,m), 8.61(1H,d,J=4.4Hz)
173	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(6H,d,J=6.9Hz), 1.47(9H,s), 2.50-3.50(7H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.94(1H,m), 5.27(2H,s), 6.91(1H,s), 7.00-7.45(10H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 10.12(1H,brs)
174	NMR (CDCl ₃) δ: 2.57-2.96(3H,m), 3.58(1H,d,J=14.0Hz), 3.97(1H,d,J=4.0Hz), 4.04(2H,d,J=1.2Hz), 4.58(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 7.10(2H,d,J=8.4Hz), 7.21-7.33(14H,m), 7.50(2H,d,J=8.4Hz), 9.82(1H,brs)
175	NMR (CDCl ₃) δ: 2.40(3H,s), 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.88(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 7.00-7.75(16H,m), 8.44(1H,d,J=4.4Hz), 9.66(1H,brs)
176	NMR (CDCl ₃) δ: 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.89(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.61(1H,dd,J=10.0, 3.6Hz), 7.00-7.50(14H,m), 8.45-8.70(3H,m), 8.91(1H,brs)
177	NMR (CDCl ₃) δ: 2.59-2.94(6H,m), 3.57(1H,d,J=14.6Hz), 3.72(2H,s), 3.96(1H,d,J=14.6Hz), 4.63(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 5.14(2H,s), 6.90(1H,s), 7.04-7.10(4H,m), 7.24-7.36(14H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 10.27(1H,s)
178	NMR (CDCl ₃) δ: 2.31(3H,s), 2.89-3.19(6H,m), 3.98(2H,s), 3.72(2H,s), 4.96(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.03-7.40(17H,m), 10.30(1H,s)
179	NMR (CDCl ₃) δ: 2.24(3H,s), 2.82-3.20(6H,m), 3.81(2H,s), 3.99(2H,s), 5.01(1H,dt,J=10.0, 3.6Hz), 7.14-7.61(17H,m), 10.36(1H,s)
180	NMR (CDCl ₃) δ: 2.42(3H,s), 2.70-3.19(6H,m), 3.69(2H,s), 3.93(2H,s), 4.94(1H,dt,J=3.2, 10.0Hz), 7.05-7.69(17H,m), 10.26(1H,s)
181	NMR (CDCl ₃) δ: 1.10(3H,d,J=6.4Hz), 2.73(1H,dd,J=13.2, 6.4Hz), 2.89(1H,dd,J=13.2, 6.8 Hz), 2.95-3.06(1H,m), 3.76 (1H,d,J=13.2Hz), 3.86(1H,d,J=13.2Hz), 7.16-7.40(7H,m), 8.01-8.22(2H,m)
182a	NMR (CDCl ₃) δ: 1.07(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.75(3H,m), 2.88(1H,dd,J=13.6, 8.8Hz), 3.15-3.30(1H,m), 3.51(1H,d,J=13.2Hz), 3.88(1H,d,J=13.2Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 6.80-7.60(12H,m), 8.00-8.15(2H,m)
182b	NMR (CDCl ₃) δ: 1.05(3H,d,J=6.4Hz), 2.47(1H,dd,J=14.4, 10.4Hz), 2.62-2.85(2H,m), 3.03-3.18(2H,m), 3.62(1H,brs), 3.75(1H,d,J=13.2Hz), 3.89(1H,d,J=13.2Hz), 4.51(1H,dd,J=9.6, 3.2Hz), 7.14-7.44(12H,m), 8.05-8.20(2H,m)
183	NMR (CDCl ₃) δ: 1.00(3H,d,J=6.8Hz), 2.45-2.77(4H,m), 3.13-3.18(1H,m), 3.40-3.78(4H,m), 3.91(1H,d,J=13.6Hz), 4.56(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 6.55-6.68(2H,m), 6.80-6.93(2H,m), 7.13-7.40(10H,m)
184	NMR (CDCl ₃) δ: 1.04(3H,d,J=6.8Hz), 2.27(1H,dd,J=13.2, 9.6Hz), 2.62(1H,dd,J=13.2, 10.4Hz), 2.75(1H,dd,J=13.2, 4.0Hz), 3.30-4.10(5H,m), 4.42(1H,dd,J=10.0, 4.0Hz), 6.55-6.68(2H,m), 6.83-6.95(2H,m), 7.20-7.40(10H,m)

[0137]

[表12]

Ref.	D A T A
185	NMR (CDCl ₃) δ: 1.00(3H,d,J=6.8Hz), 2.54-2.65(3H,m), 2.70-2.82(1H,m), 3.08-3.20(1H,m), 3.44-3.98(5H,m), 4.55(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 6.80-7.60(16H,m), 7.64-7.74(1H,m), 8.50-8.70(1H,m), 9.72(1H,brs)
186	NMR (CDCl ₃) δ: 1.02(3H,d,J=6.8Hz), 2.32(1H,dd,J=12.8, 8.8Hz), 2.63(1H,dd,J=13.2, 10.4Hz), 2.75(1H,dd,J=13.2, 3.6Hz), 2.95-3.10(2H,m), 3.70-3.92(4H,m), 4.44(1H,dd,J=9.6, 3.6Hz), 7.00-7.06(2H,m), 7.16-7.38(11H,m), 7.62-7.72(2H,m), 8.61(1H,d,J=4.4Hz), 9.74(1H,brs)
187	NMR (CDCl ₃) δ: 1.03(3H,d,J=6.8Hz), 2.32(1H,dd,J=13.2, 9.2Hz), 2.64(1H,dd,J=13.2, 10.4Hz), 2.75(1H,dd,J=13.2, 3.6Hz), 2.95-3.10(2H,m), 3.65-3.93(4H,m), 4.45(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 5.14(2H,s), 6.92-7.50(21H,m), 10.30(1H,brs)
188	NMR (CDCl ₃) δ: 2.58-2.65(1H,m), 2.75-3.00(5H,m), 3.59(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.01(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.97-7.03(1H,m), 7.12-7.35(9H,m), 7.48-7.56(1H,m), 8.04-8.13(2H,m)
189	NMR (CDCl ₃) δ: 2.65(1H,d,J=10.0, 12.4Hz), 2.72-3.00(5H,m), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.64(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.92-7.08(3H,m), 7.20-7.36(8H,m), 8.11(2H,d,J=8.8Hz)
190	NMR (CDCl ₃) δ: 2.57-3.00(6H,m), 3.56(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 4.63(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.99-7.04(2H,m), 7.21-7.35(9H,m), 8.12(2H,d,J=8.4Hz)
191	NMR (CDCl ₃) δ: 2.52-2.59(1H,m), 2.64-2.93(5H,m), 3.58(1H,d,J=13.6Hz), 3.72-3.76(1H,m), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.98(1H,dd,J=2.8, 10.4Hz), 6.60-6.64(2H,m), 6.61-7.35(10H,m), 7.47-7.59(1H,m)
192	NMR (CDCl ₃) δ: 2.51-2.59(1H,m), 2.64-2.90(5H,m), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.59(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.60-6.64(2H,m), 6.90-6.94(3H,m), 7.00-7.05(2H,m), 7.23-7.35(6H,m)
193	NMR (CDCl ₃) δ: 2.52-2.92(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.80(1H,s), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.58(1H,dd,J=10.2, 3.6Hz), 6.60-6.64(2H,m), 6.91-7.02(4H,m), 7.22-7.35(7H,m)
194	NMR (CDCl ₃) δ: 2.53-2.60(1H,m), 2.68-2.94(5H,m), 3.58(1H,d,J=13.2Hz), 3.86(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 4.97(1H,dd,J=2.8, 10.0Hz), 6.94-7.35(12H,m), 7.44-7.51(3H,m), 7.67-7.72(1H,m), 8.60-8.63(1H,m), 9.72(1H,s)
195	NMR (CDCl ₃) δ: 2.52-2.59(1H,m), 2.66-2.94(5H,m), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.86(2H,s), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.58(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 6.89-7.07(4H,m), 7.19-7.35(9H,m), 7.45-7.48(2H,m), 7.62-7.72(1H,m), 8.60-8.64(1H,m), 9.74(1H,s)
196	NMR (CDCl ₃) δ: 2.52-2.94(6H,m), 3.56(1H,d,J=13.2Hz), 3.86(2H,s), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.57(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.96-7.08(4H,m), 7.21-7.35(9H,m), 7.45-7.48(2H,m), 7.66-7.72(1H,m), 8.60-8.64(1H,m), 9.73(1H,s)
197	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.88(2H,s), 7.23-7.32(4H,m), 7.54-7.62(2H,m), 7.71(1H,dt,J=7.6, 1.6Hz), 8.63(1H,d), 10.04(1H,brs)

【0138】

【表13】

Ref.	D A T A
198	NMR (CDCl ₃) δ: 3.72(2H,s), 4.13(2H,s), 7.26-7.31(3H,m), 7.58-7.63(2H,m), 8.78(2H,d,J=5.2Hz), 9.82(1H,brs)
199	NMR (CDCl ₃) δ: δ: 3.71(2H,s), 4.08(2H,s), 7.25-7.30(2H,m), 7.40(1H,d,J=8.4Hz), 7.57-7.66(3H,m), 7.77-7.89(2H,m), 8.12(1H,d,J=8.4Hz), 8.20(1H,d,J=8.4Hz), 10.60(1H,brs)
200	NMR (CDCl ₃) δ: 2.31(3H,s), 2.59(3H,s), 3.71(2H,s), 3.77(2H,s), 6.91(1H,s), 6.93(1H,s), 7.24-7.28(2H,m), 7.55-7.60(2H,m), 10.60(1H,brs)
201	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.97(2H,s), 5.42(2H,s), 3.74(2H,s), 7.01(1H,d,J=8.5Hz), 6.89-6.94(2H,m), 7.22-7.37(7H,m), 7.56(2H,d,J=8.5Hz), 7.78-7.81(1H,m), 10.68(1H,brs)
202	NMR (CDCl ₃) δ: 2.26(3H,s), 2.39(3H,s), 2.57(2H,t,J=7.2Hz), 2.72(2H,t,J=7.2Hz), 3.72(2H,s), 6.95(1H,s), 7.01(1H,s), 7.11(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 10.17(1H,s)
203	NMR δ: 2.32(3H,s), 2.41(3H,s), 2.90-3.19(6H,m), 3.75(2H,s), 4.01(2H,s), 4.89(1H,dt,J=7.6, 3.2Hz), 6.99-7.71(16H,m), 10.26(1H,s)
204	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.70-1.82(2H,m), 2.59(2H,t,d,J=8.0Hz), 3.04-3.20(2H,m), 3.86(2H,s), 4.52(1H,brs), 7.05-7.15(2H,m), 7.20-7.33(2H,m), 7.40-7.50(2H,m), 7.69(1H,dt,J=2.0, 8.0Hz), 8.55-8.65(1H,m), 9.70(1H,brs)
205	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 3.42-3.60(2H,m), 3.86(2H,s), 3.98(2H,t,J=5.2Hz), 5.00(1H,brs), 6.77-6.88(2H,m), 7.21-7.28(1H,m), 7.22(1H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.50(2H,m), 7.70(1H,dt,J=8.0, 2.0Hz), 8.57-8.65(1H,m), 9.68(1H,brs)
206	NMR (CDCl ₃) δ: 1.24(6H,s), 1.46(9H,s), 2.93(2H,s), 3.87(2H,s), 4.24(1H,brs), 7.05-7.13(2H,m), 7.18-7.33(2H,m), 7.42-7.50(2H,m), 7.66-7.73(1H,m), 8.58-8.66(1H,m), 9.73(1H,brs)
207	NMR (CDCl ₃) δ: 1.65-1.85(2H,m), 2.55-2.64(2H,m), 2.66-2.74(2H,m), 3.86(2H,s), 7.07-7.15(2H,m), 7.20-7.35(4H,m), 7.40-7.50(2H,m), 7.65-7.73(1H,m), 8.54-8.64(1H,m), 9.70(1H,brs)
208	NMR (CDCl ₃) δ: 1.48(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.15-3.60(4H,m), 4.30-4.40(1H,m), 4.80-4.95(1H,m), 6.77(1H,d,J=8.3Hz), 6.92-6.97(1H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.31-7.36(4H,m), 7.51(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.68(2H,m), 8.26(1H,dt,J=4.9, 1.0Hz), 11.71(1H,s)

[0139]

【表14】

Ex.	DATA
1	mp : 223-225°C NMR δ: 2.95-3.28(6H,m), 4.98-5.07(1H,m), 7.23-7.44(6H,m), 7.65-7.75(1H,m), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 8.05-8.22(2H,m), 8.75(1H,d,J=4.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.65(1H,brs)
2	mp : 263-265°C NMR δ: 2.92-3.10(3H,m), 3.13-3.27(3H,m), 5.00(1H,dd,J=10.8, 2.8Hz), 7.2-7.44(8H,m), 7.74-7.81(3H,m), 8.57(1H,d,J=8.0Hz), 8.81-8.96(2H,m), 9.20-9.30(2H,m), 10.71(1H,brs)
3	mp : 145-147°C NMR δ: 2.94-3.10(3H,m), 3.14-3.30(3H,m), 4.97-5.05(1H,m), 7.27-7.46(7H,m), 7.77-7.90(4H,m), 8.30(1H,dd,J=8.4, 1.6Hz), 8.60-8.71(2H,m), 8.89(1H,brs), 9.10-9.30(2H,m), 13.12(1H,brs)
4	mp : 246-248°C (dec) NMR δ: 2.92-3.09(3H, m), 3.11-3.26(3H,m), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.47(6H,m), 7.56-7.75(4H,m), 7.85(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,t,J=7.6Hz), 8.73(1H,d,J=4.4Hz), 8.92(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.69(1H,brs)
5	mp : 228-233°C (dec) NMR δ: 2.88-3.09(3H,m), 3.10-3.24(3H,m), 4.30(2H,s), 4.93-5.01(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.6Hz), 7.18-7.27(2H,m), 7.28-7.53(7H,m), 7.57-7.62(2H,m), 7.97(1H,d,J=7.6Hz), 8.08(1H,d,J=8.0Hz), 8.83(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.57(1H,brs)
6	mp : 161-162°C NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 4.24(2H,s), 4.97(1H,dd,J=9.6, 2.8Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.55(1H,s), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(1H,s), 8.27(1H,d,J=2.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.94(1H,brs)
7	MS (m/z) : 396[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.70(3H,s), 2.86-3.27(6H,m), 3.85(2H,s), 5.00-5.05(1H,m), 7.18-7.60(10H,m), 10.43(1H,s)
8	mp : 203-207°C NMR δ: 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.28(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.8Hz), 6.21(1H,brs), 7.22(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.63(4H,m), 8.93(1H,brs), 9.38(1H,brs), 10.86(1H,s)
9	mp : 259-261°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.15(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.8Hz), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.8Hz), 8.85(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.58(1H,s)
10	mp : 210-213°C NMR δ: 2.86-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.73(2H,s), 4.91-4.98(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.78(1H,brs), 8.99(1H,brs), 10.35(1H,s), 13.21(1H,brs), 13.34(1H,brs)

[0140]

【表15】

Ex.	DATA
11	mp : 205-210°C (dec) NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.15(1H,s), 8.88(1H,brs), 9.25(1H,brs), 10.83(1H,brs)
12	mp : 244-246°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.4,1.0(2Hz), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,s), 9.31(1H,s), 10.31(1H,s)
13	mp : 205-208°C NMR δ: 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 2.88-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.86(2H,s), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.96(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.81(1H,s), 9.10(1H,s), 10.33(1H,s), 12.53(1H,s)
14	mp : 169-173°C NMR δ: 2.88-3.22(6H,m), 3.66(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.9, 13.1Hz), 6.72(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.23-7.42(8H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.72-7.78(1H,m), 8.85(1H,s), 9.18(1H,brs), 10.24(1H,brs), 10.55(1H,s)
15	mp : 248-251°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.88(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.0, 2.4Hz), 6.20(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.46(7H,m), 7.57-7.63(2H,m), 7.84(1H,t,J=7.2Hz), 8.95(1H,brs), 9.40(1H,brs), 10.48(1H,brs)
16	mp : 237-238°C NMR δ: 2.87-3.24(6H,m), 3.77(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 5.32(2H,s), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.99(1H,d,J=7.2Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.25-7.46(10H,m), 7.57-7.63(2H,s), 7.67(1H,dd,J=8.4, 7.2Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.30(1H,brs)
17	mp : 190-193°C NMR δ: 1.68(3H,m), 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.32(2H,s), 4.67(1H,s), 4.83(2H,s), 4.94(1H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.92(1H,s)
18	mp : 139-141°C NMR δ: 3.01(3H,brs), 3.15(3H,brs), 3.92(2H,s), 5.05(1H,d,J=10.3Hz), 5.44(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.31-7.47(10H,m), 7.60(2H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,s), 9.05(1H,brs), 9.35(1H,s), 9.60(1H,brs), 10.76(1H,s)
19	mp : 140-143°C NMR δ: 2.99-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.95(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.4Hz), 5.57(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.35(1H,m), 7.37-7.48(8H,m), 7.55-7.57(1H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 9.09(1H,brs), 9.31(1H,d,J=1.5Hz), 9.65(1H,brs), 10.79(1H,s)

[0141]

[表16]

Ex	DATA
20	mp : 140-143°C NMR δ: 3.01-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.93(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.3Hz), 5.47(2H,s), 6.15(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.33(1H,m), 7.38-7.46(7H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(1H,s), 7.70(1H,s), 9.08(1H,brs), 9.38(1H,s), 9.63(1H,brs), 10.78(1H,s)
21	mp : 141-146°C NMR δ: 2.96-3.14(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.91(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.3Hz), 5.45(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.50(3H,s), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(1H,s), 9.02(1H,brs), 9.32(1H,d,J=1.5Hz), 9.55(1H,brs), 10.73(1H,s)
22	mp : 230-235°C NMR δ: 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.47(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.4Hz), 5.45(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.22(4H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 7.68(2H,dd,J=5.8, 1.9Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.98(1H,s)
23	mp : 203-209°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.41-4.48(2H,m), 4.95-5.05(1H,m), 5.46(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(6H,m), 7.50-7.54(2H,m), 7.70(2H,s), 8.92(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.88-10.95(1H,m)
24	mp : 221-223°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.04(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.1Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.30-7.41(9H,m), 7.49(2H,d,J=8.6Hz), 7.55(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.76(1H,s)
25	mp : 222-225°C NMR δ: 2.60-3.05(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.6Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.15-7.23(4H,m), 7.26-7.46(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.65-7.72(4H,m), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.93(1H,s), 14.72(1H,brs)
26	mp : 197-203°C NMR δ: 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.44(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.0Hz), 5.61(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 7.72-7.77(2H,m), 8.90(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.90(1H,s)
27	mp : 208-214°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.7Hz), 5.62(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.55(10H,m), 7.70-7.94(6H,m), 8.82(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.76(1H,s)
28	mp : 219-223°C NMR δ: 2.11(3H,s), 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.51(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.34(7H,m), 7.36-7.42(4H,m), 7.48-7.53(3H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.94(1H,s), 14.61(1H,brs)

[0142]

【表17】

Ex.	DATA
29	mp : 204-207°C NMR δ: 2.24(3H,s), 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.50(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.39(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17-7.24(2H,m), 7.30-7.42(7H,m), 7.47(2H,dd,J=8.8, 5.4Hz), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.40(1H,brs), 11.00(1H,s), 14.70(1H,brs)
30	mp : 225-228°C NMR δ: 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.23(3H,m), 4.28(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.3Hz), 5.68(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.4Hz), 7.16-7.23(4H,m), 7.30-7.46(7H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.63(1H,s)
31	mp : 232-235°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.03(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.97(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 7.67-7.77(2H,m), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.49(1H,s), 14.61(1H,brs)
32	mp : 233-235°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.01(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.91(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.17-7.48(11H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.47(1H,s)
33	mp : 240-242°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.32(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3, 3.4Hz), 5.72(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.40(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,d,J=8.3Hz), 7.67(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.67(1H,s)
34	mp : 221-224°C NMR δ: 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.05(2H,s), 5.00(2H,dd,J=2.7, 10.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,s), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.62(1H,s)
35	mp : 222-224°C NMR δ: 2.89-3.07(3H,m), 3.12-3.21(3H,m), 3.84(2H,s), 4.33(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.4, 10.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.22-7.42(10H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.44(1H,s)
36	mp : 242-245°C NMR δ: 2.11(3H,s), 2.99-3.06(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.68(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.1, 10.2Hz), 6.02(1H,brs), 6.98(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.1Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.1Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.25(1H,s), 12.10(1H,s)
37	mp : 252-256°C NMR δ: 2.89(3H,s), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.65(2H,s), 4.95-5.02(1H,m), 6.20(1H,brs), 6.58(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.39(1H,s), 12.56(1H,s)

[0143]

[表18]

Ex.	DATA
38	mp : >230°C(dec.) NMR δ: 2.88-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 3.65(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.12(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.39(4H,brs), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.41(1H,s), 12.60(1H,s)
39	mp : 177-181°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J1=10.0, 2.0Hz), 6.68(1H,s), 6.97(1H,t,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.27-7.42(9H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 8.90(1H,brs), 9.29(1H,brs), 10.29(1H,s), 10.54(1H,brs)
40	mp : 237-243°C NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.06-3.20(3H,m), 4.45(2H,s), 5.01(1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 5.70(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(2H,dd,J=14.4, 2.0Hz), 8.13(2H,d,J=8.4Hz), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.95(1H,s)
41	mp : 151-159°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.76(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.7Hz), 6.70(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.40(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.96(1H,brs), 9.21(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.58(1H,s)
42	mp : 205-209°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.92-4.97(1H,m), 6.20(1H,brs), 7.19-7.42(10H,m), 7.71(2H,d,J=8.8Hz), 8.76(1H,brs), 8.92(1H,brs), 9.65(1H,s)
43	MS (m/z) : 411[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.20(3H,s), 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.74(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.13(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.58(1H,s)
44	MS (m/z) : 425[(M+H) ⁺] NMR δ: 1.48(6H,s), 2.86-3.22(6H,m), 4.90-4.96(1H,m), 6.19(1H,brs), 6.40(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.27-7.41(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 8.74(1H,brs), 8.90(1H,brs), 9.53(1H,brs)
45	MS (m/z) : 437[(M+H) ⁺] NMR δ: 1.68-2.12(4H,m), 2.43-2.59(2H,m), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.20(3H,m), 3.76-3.81(1H,m), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.42(5H,m), 7.60(1H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.43(1H,s)
46	MS (m/z) : 421 [(M+H) ⁺] NMR δ: 2.88-3.24(6H,m), 3.83(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 6.19(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.26-7.45(6H,m), 7.55-7.63(2H,m), 7.87(1H,s), 8.04(1H,d,J=3.6Hz), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.42(1H,brs)
47	MS (m/z) : 456[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.84-3.19(6H,m), 4.03(2H,s), 4.87-4.97(1H,m), 5.43(2H,s), 6.12(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.41(11H,m), 7.53(2H,d,J=8.3Hz), 7.90(1H,s), 10.38(1H,s)

[0145]

[表20]

Ex.	DATA
57	MS (m/z) : 456[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.92-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.2, 2.6 Hz), 5.65(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.48(5H,m), 7.50-7.53(3H,m), 7.70(1H,d,J=2.0Hz), 7.78(1H,d,J=2.0Hz), 7.85(1H,dt,J=8.0, 2.0Hz), 8.49(1H,d,J=8.0Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.86(1H,s)
58	mp : 150-152°C NMR δ: 2.88-3.07(3H,m), 3.08(3H,m), 3.95(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.0 Hz), 6.21(1H,s), 6.82(1H,d,J=7.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.28-7.43(5H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.82-8.04(3H,m), 8.90(1H,brs), 9.31(1H,brs), 10.67(1H,brs), 14.07(1H,brs)
59	MS (m/z) : 413 [(M+H) ⁺] NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 5.20(1H,s), 6.22(1H,brs), 6.78(1H,s), 7.17-7.24(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.50-9.10(3H,br), 9.45(1H,br), 10.22(1H,brs)
60	mp : 214-216°C NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 3.65(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.8, 10.4Hz), 6.18(1H,d,J=6.8Hz), 6.28(1H,d,J=8.8Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.45(6H,m), 7.53-7.59(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.36(1H,brs)
61	mp : 180-182°C NMR δ: 0.87(6H,d,J=6.8Hz), 2.05-2.15(1H,m), 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.03(2H,d,J=7.8Hz), 4.41(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(9H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,d,J=1.9 Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz)
62	mp : 226-228°C NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.45(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.55(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.46(11H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.66(1H,d,J=2.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.93(1H,brs), 14.82(1H,brs)
63	mp : 224-225°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.25(3H,m), 4.46(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.0Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14-7.50(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.70-7.73(2H,m), 8.93(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.95(1H,s)
64	mp : 205-208°C NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.41(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 5.51(2H,s), 6.21(1H,s), 7.06-7.12(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(6H,m), 7.69(2H,dd,J=2.0, 8.3Hz), 8.87(1H,s), 9.26(1H,s), 10.81(1H,s)
65	mp : 211-216°C NMR δ: 3.00(3H,brs), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.05(1H,dd,J=10.2, 1.9Hz), 5.58(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.22(4H,m), 7.29-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.47-7.54(3H,m), 7.65(1H,s), 7.69(1H,d,J=1.9Hz), 9.02(1H,brs), 9.55(1H,brs), 10.97(1H,s)

[0144]

[表19]

Ex.	DATA
48	MS (m/z) : 456[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.88-3.18(6H,m), 3.69(2H,s), 4.87-4.95(1H,m), 5.36(2H,s), 6.15-6.21(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.41(1H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.57(1H,s), 8.72(1H,brs), 8.82(1H,brs), 10.20(1H,s)
49	MS (m/z) : 504[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.88-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.67(2H,s), 4.93-4.99(1H,m), 5.53(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.00(1H,s), 7.13(2H,d,J=7.3Hz), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.24-7.42(8H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.35(1H,s)
50	MS (m/z) : 416 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.76-1.87(2H,m), 2.18-2.26(2H,m), 2.80-3.22(8H,m), 4.39-4.47(1H,m), 4.95-5.07(1H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.54-7.63(2H,m), 7.74-7.82(1H,m), 8.27(1H,d,J=7.2Hz), 8.67(1H,d,J=4.8Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.74(1H,brs)
51	MS (m/z) : 441[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.18(2H,s), 4.96(1H,d,J=8.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 7.20-7.60(12H,m), 7.84(1H,s), 7.97(1H,s), 8.83(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.55(1H,s)
52	MS (m/z) : 497[(M+H) ⁺] NMR δ: 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
53	MS (m/z) : 497[(M+H) ⁺] NMR δ: 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
54	MS (m/z) : 489[M ⁺] NMR δ: 2.95-3.02(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5 Hz), 5.58(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.6Hz), 7.58-7.60(1H,m), 7.69(1H,d,J=2.4Hz), 7.72(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.91(1H,s)
55	MS (m/z) : 489[M ⁺] NMR δ: 2.94-3.04(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.94(2H,s), 5.01(1H,d,J=10.3Hz), 5.31(2H,s), 6.21(1H,d,J=3.9Hz), 7.01(1H,s), 7.17-7.41(12H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.98(1H,brs), 9.35(1H,brs), 10.55(1H,s)
56	MS (m/z) : 523[M ⁺] NMR δ: 2.95-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5 Hz), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(3H,d,J=8.6Hz), 7.26-7.42(7H,m), 7.50-7.54(3H,m), 7.58(1H,d,J=2.0Hz), 7.73(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.98(1H,s)

[0146]

【表21】

Ex.	DATA
66	mp : 199-201°C NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.45(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.10-7.43(10H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.90(1H,brs), 14.73(1H,brs)
67	mp : 131-135°C NMR δ: 3.00(3H,brs), 3.16(3H,brs), 4.49(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.0Hz), 5.56(2H,s), 6.23(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.2Hz), 7.23-7.34(4H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.72(2H,s), 9.01(1H,brs), 9.54(1H,brs), 11.00(1H,s)
68	mp : 217-219°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.46(2H,s), 5.00(1H,d,J=8.0Hz), 5.47(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.25-7.50(7H,m), 7.50-7.60(3H,m), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.93(1H,s)
69	mp : 213-217°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.42(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.62(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.51-7.60(1H,m), 7.68-7.73(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.89(1H,s)
70	mp : 212-213°C NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.23(2H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.43(4H,m), 7.48-7.55(2H,m), 7.57-7.67(2H,m), 7.69-7.74(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.95(1H,brs), 14.86(1H,brs)
71	mp : 209-213°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.47(2H,s), 4.98-5.01(1H,m), 5.49(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(6H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 7.74(1H,d,J=1.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.97(1H,s)
72	mp : 190-193°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.38(2H,s), 4.99(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 5.69(2H,s), 6.20(1H,s), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.77(1H,s), 8.88(1H,s), 9.27(1H,s), 10.84(1H,s)
73	mp : 233-234°C NMR δ: 2.90-3.23(6H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.12-7.23(3H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(5H,m), 7.52-7.58(2H,m), 7.66-7.73(3H,m), 7.79-7.81(1H,m), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.96(1H,brs), 14.79(1H,brs)
74	mp : 180-183°C NMR δ: 2.67-2.76(4H,m), 2.78-2.86(2H,m), 4.00(2H,s), 4.66(1H,dd,J=8.3, 3.9Hz), 5.39(2H,s), 5.42(1H,brs), 6.57(1H,d,J=0.9Hz), 6.78(1H,s), 7.03(2H,d,J=8.3Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.27-7.34(4H,m), 7.46-7.50(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 7.56(1H,s), 7.58(1H,s), 8.32(1H,s), 10.32(1H,s)

[0147]

【表22】

Ex.	D A T A
75	mp : 210-215°C NMR δ: 2.91-3.03(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.6 Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 7.79(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.93(1H,s)
76	mp : 162-165°C NMR δ: 2.93-3.05(3H,m), 3.14(3H,brs), 4.47(2H,s), 5.03(1H,dd,J=10.3, 2.5 Hz), 5.62(1H,brs), 5.89(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.37(1H,m), 7.39-7.43(6H,m), 7.61(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,t,J=7.5Hz), 7.75(1H,d,J=1.9Hz), 7.83-7.86(2H,m), 7.97(1H,d,J=8.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.3Hz), 8.99(1H,brs), 9.52(1H,brs), 10.84(1H,s)
77	MS (m/z) : 507[M ⁺] NMR δ: 2.64-2.74(4H,m), 2.77-2.82(2H,m), 3.93(2H,s), 4.63(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.33(2H,s), 6.80(2H,d,J=6.3Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.24(1H,m), 7.28-7.35(5H,m), 7.43(1H,d,J=7.8Hz), 7.47-7.52(3H,m), 10.27(1H,s)
78	MS (m/z) : 507[M ⁺] NMR δ: 2.63-2.72(4H,m), 2.75-2.81(2H,m), 3.79(2H,s), 4.62(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.30(1H,brs), 5.33(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.8, 5.9Hz), 7.06(1H,d,J=1.0Hz); 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.19-7.24(2H,m), 7.28-7.33(4H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(1H,dd,J=8.3, 2.5Hz), 8.32(1H,s), 10.21(1H,s)
79	MS (m/z) : 523 [(M+H) ⁺] NMR δ: 2.88-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.40(2H,s), 4.97(1H,d,J=8.3Hz), 5.56(2H,s), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.24(1H,d,J=2.5Hz), 7.30-7.60(9H,m), 7.64(1H,d,J=2.0Hz), 7.72(1H,s), 8.83(1H,s), 9.14(1H,s), 10.71(1H,s)
80	MS (m/z) : 509 [(M+H) ⁺] NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 5.02(1H,d,J=8.8Hz), 5.59(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.24-7.42(7H,m), 7.50(2H,d,J=8.8Hz), 7.72(2H,d,J=6.8Hz), 8.94(1H,s), 9.42(1H,s), 10.93(1H,s)
81	MS (m/z) : 513 [(M+H) ⁺] NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 3.85(3H,s), 4.30(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 5.55(2H,s), 6.17-6.22(1H,br), 7.14-7.23(2H,m), 7.28-7.50(9H,m), 7.57-7.64(2H,m), 7.87-7.93(2H,m), 8.83(1H,brs), 9.10(1H,brs), 10.68(1H,brs), 14.86(1H,brs)
82	MS (m/z) : 566 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.30-1.64(6H,m), 2.88-3.22(8H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.39(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.8Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(9H,m), 7.51(2H,d,J=8.7Hz), 7.71(2H,d,J=7.8Hz), 8.81(1H,s), 9.14(1H,s), 10.77(1H,s)

[0148]

【表23】

Ex.	DATA
83	mp : 229-232°C NMR δ: 2.90-3.00(3H,m), 3.10-3.18(3H,m), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.1Hz), 5.03(2H,s), 6.27(1H,t,J=2.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(1H,d,J=2.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,s), 9.32(1H,s), 10.53(1H,s)
84	mp : 237-240°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 5.15(2H,s), 7.21(2H,d,J=8.0Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(1H,s), 8.61(1H,s), 8.82(1H,s), 9.09(1H,s), 10.57(1H,s)
85	mp : 244-248°C NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 5.00(1H,d,J=7.6Hz), 5.20(2H,s), 6.20(1H,s), 7.20-7.50(11H,m), 7.59(2H,d,J=7.2Hz), 8.94(3H,s), 9.36(1H,s), 10.95(1H,s), 12.92(1H,s)
86	mp : 223-224°C NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.43(9H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 8.0Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.06-9.50(2H,br), 10.35(1H,brs)
87	mp : 236-238°C NMR δ: 2.86-3.23(6H,m), 3.72(2H,s), 4.91-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.45(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.73-7.82(1H,m), 8.40-8.60(2H,m), 8.84(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.35-10.50(1H,br)
88	mp : 195-198°C NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 4.93-5.04(1H,m), 6.15-6.25(1H,br), 7.14-7.22(2H,m), 7.28-7.43(7H,m), 7.54-7.63(2H,m), 8.47-8.53(2H,m), 9.07(2H,brs), 10.50(1H,brs)
89	mp : 202-204°C NMR δ: 2.71-2.81(2H,m), 2.88-3.24(8H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.05(1H,m), 6.20(1H,brd,J=3.2Hz), 7.15-7.23(3H,m), 7.26-7.44(6H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.69(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.45-8.51(1H,m), 9.07(2H,brs), 10.07(1H,brs)
90	mp : 220-227°C NMR δ: 2.80-3.20(8H,m), 4.31(2H,s), 4.42(2H,t,J=8.0Hz), 5.00(1H,d,J=1.0Hz), 6.21(1H,brs), 7.20-7.40(12H,m), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(2H,dd,J=12.9, 0.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.98(1H,s)
91	mp : 158-165°C NMR δ: 2.51-2.78(6H,m), 3.96(2H,s), 4.59(1H,t,J=5.2Hz), 5.20(1H,brs), 7.13-7.32(9H,m), 7.50-7.53(4H,m), 10.33(1H,s), 12.37(1H,brs)
92	mp : 216-217°C NMR δ: 2.31(3H,s), 2.86-3.24(6H,m), 3.89(2H,s), 4.92-5.07(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.12-7.22(3H,m), 7.28-7.45(5H,m), 7.50-7.64(2H,m), 8.30(1H,d,J=4.4Hz), 8.60-9.50(2H,br), 10.32(1H,brs)

[0149]

【表24】

Ex.	D A T A
93	mp : 236-238°C NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 3.95(2H,s), 4.91-5.01(1H,m), 5.44(2H,s), 6.19(1H,d,J=4.4Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.52-7.62(2H,m), 8.50-8.69(3H,m), 8.83(1H,br), 9.12(1H,brs), 10.41(1H,brs)
94	MS (m/z) : 455[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.38(2H,s), 4.98(1H,t,J=10.4Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.45(9H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.64(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.21(1H,brs), 10.79(1H,s)
95	MS (m/z) : 390[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.31(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.98(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.10-7.41(12H,m), 10.32(1H,s)
96	MS (m/z) : 390[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.27(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.99(1H,dt,J=3.6, 10.0Hz), 7.17-7.59(12H,m), 10.31(1H,s)
97	MS (m/z) : 390[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.44(3H,s), 2.78-3.20(6H,m), 3.80(2H,s), 4.97(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.12-7.66(12H,m), 10.33(1H,s)
98	MS (m/z) : 513 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(2H,m), 2.90-3.15(3H,m), 3.83(2H,s), 4.80-4.94(1H,m), 7.10-7.18(2H,m), 7.23-7.45(7H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.71-7.80(1H,m), 8.41-8.52(1H,m), 10.25(1H,brs)
99	mp : 203-204°C NMR δ: 1.13(3H,d,J=6.4Hz), 2.55-2.64(1H,m), 3.00-3.50(4H,m), 3.84(2H,s), 4.92-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.13-7.20(2H,m), 7.24-7.46(7H,m), 7.54-7.60(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 8.51(1H,brs), 8.67(1H,brs), 9.13(1H,brs), 10.31(1H,brs)
100	MS (m/z) : 513 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(1H,m), 2.57-3.50(4H,m), 3.78(2H,s), 4.77-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.85(1H,s), 7.10-7.55(15H,m), 10.33(1H,brs)
101	mp : 194-196°C NMR δ: 2.88-3.25(6H,m), 3.89(2H,s), 5.20-5.26(1H,m), 6.30(1H,s), 7.17-7.48(7H,m), 7.54-7.60(3H,m), 7.81-7.88(1H,m), 8.54(1H,d,J=4.0Hz), 8.82(1H,s), 9.16(1H,s), 10.35(1H,s)
102	mp : 214-215°C NMR δ: 2.88-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.96-5.02(1H,m), 6.33(1H,d,J=3.8Hz), 7.12-7.31(6H,m), 7.39-7.48(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.80(1H,m), 8.50(1H,s), 8.82(1H,s), 9.01(1H,s), 10.30(1H,s)
103	mp : 223-225°C NMR δ: 2.88-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.84(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 6.24(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.30(5H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.50(1H,d,J=8.8Hz), 8.83(1H,s), 9.08(1H,s), 10.31(1H,s)

[0150]

【表25】

Ex.	DATA
104	mp : 208-210°C NMR δ: 2.88-3.24(6H,m), 3.99(2H,s), 4.90-5.01(1H,m), 6.20(1H,d,J=3.6Hz), 7.15-7.24(2H,m), 7.28-7.44(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 8.50-9.30(4H,m), 10.33(1H,brs)
105	mp : 234-235°C NMR δ: 2.94-3.25(6H,m), 4.07(2H,s), 4.90-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.53-7.65(4H,m), 7.71-7.78(1H,m), 7.94-8.00(2H,m), 8.33(1H,d,J=8.0Hz), 8.50-9.25(2H,m), 10.46(1H,brs)
106	mp : 221-222°C NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.92-5.08(1H,m), 6.35(1H,d,J=3.6Hz), 7.14-7.23(2H,m), 7.23-7.31(1H,m), 7.33-7.50(5H,m), 7.54-7.64(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.43-8.55(1H,m), 8.80-9.40(2H,br), 10.36(1H,brs)
107	mp : 204-205°C NMR δ: 2.85-3.28(6H,m), 3.85(2H,s), 5.02-5.14(1H,m), 6.37(1H,d,J=4.0Hz), 7.14-7.32(3H,m), 7.36-7.46(2H,m), 7.55-7.64(2H,m), 7.70-7.86(2H,m), 8.46-8.56(2H,m), 8.57-8.65(1H,m), 9.13(2H,brs), 10.37(1H,brs)
108	MS (m/z) : 539[M ⁺] NMR δ: 2.63-2.67(4H,m), 2.73-2.78(2H,m), 4.07(2H,s), 4.60(1H,dd,J=7.4, 4.9Hz), 5.24(1H,brs), 5.57(2H,s), 7.12-7.23(7H,m), 7.27-7.31(4H,m), 7.37(3H,d,J=8.3Hz), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.61(1H,m), 8.31(1H,s), 10.31(1H,s)
109	MS (m/z) : 404[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.26(3H,s), 2.40(3H,s), 2.90-3.17(6H,m), 3.75(2H,s), 4.99(1H,dt,J=3.2, 6.8Hz), 6.97-7.60(11H,m), 10.35(1H,s)
110	mp : 183-184°C NMR δ: 1.85-2.05(2H,m), 2.53-2.65(2H,m), 2.83-3.03(3H,m), 3.05-3.16(1H,m), 3.88(2H,s), 4.95(1H,d,J=9.6Hz), 6.15(1H,brs), 7.10-7.18(2H,m), 7.22-7.43(7H,m), 7.50-7.60(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.91(2H,brs), 10.29(1H,brs)
111	mp : 225-226°C NMR δ: 3.02-3.14(1H,m), 3.18-3.46(3H,m), 3.84(2H,s), 4.22-4.35(2H,m), 4.98-5.08(1H,m), 6.21(1H,d,J=3.6Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.54(1H,m), 8.80-9.50(2H,br), 10.29(1H,brs)
112	MS (m/z) : 404 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.21(6H,s), 2.85-3.23(4H,m), 3.89(2H,s), 4.90-5.00(1H,m), 6.21(1H,brs), 7.11-7.19(2H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.78-7.90(1H,m), 8.45-8.60(2H,m), 9.00-9.10(1H,br), 10.35(1H,brs)
113	mp : 132-133°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 7.06-7.11(1H,m), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.47-7.53(3H,m), 7.81-7.87(1H,m), 8.29(1H,d,J=4.9Hz), 8.78(1H,s), 9.00(1H,s), 9.88(1H,s), 10.51(1H,s)

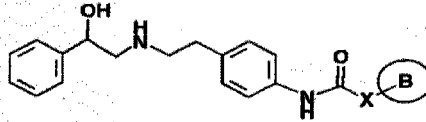
【0151】

また、表26及び27に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

尚、表26及び27に掲記した化合物につき、各種、互変、幾何、光学異性体が存在する場合があるが、本発明化合物には前記各異性体の単離されたもの、又はその混合物が含まれる。

【0152】

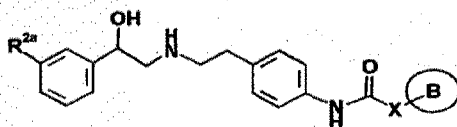
【表26】



No.	X-B	No.	X-B	No.	X-B
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

[0153]

【表 27】



No.	R ^{2a}	X (B)	No.	R ^{2a}	X (B)
13	H		14	H	
15	H		16	H	
17	H		18	H	
19	H		20	H	
21	Cl		22	Cl	

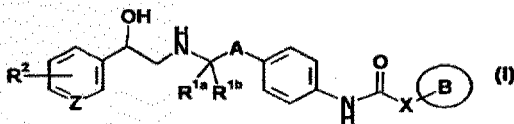
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的な β_3 受容体刺激作用を有する、糖尿病の治療剤の創製。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示されるアミド誘導体又はその塩。

【化1】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン、低級アルケニレン、カルボニル又は式-NH-で示される基、

(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：メチレン、エチレン又は式-CH₂O-で示される基、

R^{1a}, R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は式=CH-で示される基)

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000006677
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

申請人
【識別番号】 100089200
【住所又は居所】 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 小豆沢事業場
【氏名又は名称】 長井 省三

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501
【住所又は居所】 東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製薬株式会社特許部
【氏名又は名称】 森田 拓

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社
筑波研究センター 特許情報部
【氏名又は名称】 矢野 恵美子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006677]

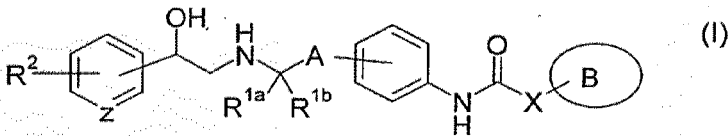
1. 変更年月日 1990年 8月10日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
氏 名 山之内製薬株式会社



<p>(51) 国際特許分類6 C07D 213/56, 213/61, 213/64, 213/73, 213/81, 215/12, 215/48, 217/22, 231/12, 233/64, 241/20, 257/04, 277/40, 277/68, 285/08, 513/04, A61K 31/41, 31/415, 31/425, 31/44, 31/445, 31/47, 31/495, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/20607</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月29日 (29.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04671</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月15日 (15.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/285778 1997年10月17日 (17.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 丸山龍也(MARUYAMA, Tatsuya)[JP/JP] 鈴木貴之(SUZUKI, Takayuki)[JP/JP] 恩田健一(ONDA, Kenichi)[JP/JP] 早川昌彦(HAYAKAWA, Masahiko)[JP/JP] 森友博幸(MORIYUKI, Hiroyuki)[JP/JP] 君塚哲也(KIMIZUKA, Tetsuya)[JP/JP] 松井哲夫(MATSUI, Tetsuo)[JP/JP] 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蕨根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 アミド誘導体又はその塩</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Amide derivatives represented by general formula (I) or salts thereof wherein each symbol has the following meaning: ring B: an optionally substituted heteroaryl optionally fused with a benzene ring; X: a bond, lower alkylene or lower alkenylene optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, carbonyl, or a group represented by -NH- (when X is lower alkylene optionally substituted by lower alkyl which may be bonded to the hydrogen atom bonded to a constituent carbon atom of ring B to form lower alkylene to thereby form a ring); A: a lower alkylene or a group represented by -(lower alkylene)-O-; R^{1a} and R^{1b}: the same or different and each hydrogen or lower alkyl; R²: hydrogen or halogeno; and Z: nitrogen or a group represented by =CH-. The compounds are useful as a diabetes remedy which not only functions to both accelerate the secretion of insulin and enhance insulin sensitivity but has an antiobestic action and an antihyperlipemic action based on its selective stimulative action on a β₃ receptor.</p>		

(57)要約

下記一般式(1)で示されるアミド誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよいヘテロアリール基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン、カルボニル又は-NH-で示される基、(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：低級アルキレン又は一低級アルキレン-O-で示される基、

R^{1a}、R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は=C₂H-で示される基)

本発明はインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的β₃受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用をも併せ持つ、糖尿病の治療剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL セネガル
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE ギルジア	LV ラトヴィア	TD チャド
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	MO マカオ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴイエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KH 韓国	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明 細 書

アミド誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、特に新規なアミド誘導体又はその塩及びそれらを有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

背景技術

糖尿病は、持続的高血糖状態を伴う疾患であり、多くの環境因子と遺伝的因子とが作用した結果生じるといわれている。血糖の主要な調整因子はインスリンであり、高血糖はインスリン欠乏あるいはその作用を阻害する諸因子（例えば、遺伝的素因、運動不足、肥満、ストレス等）が過剰となって生じることが知られている。

糖尿病には主として2つの種類があり、自己免疫疾患による膵インスリン分泌機能の低下によって生じるインスリン依存性糖尿病（IDDM）と持続的な高インスリン分泌に伴う膵疲労による膵インスリン分泌機能の低下が原因であるインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）とに分けられる。日本人の糖尿病患者の95%以上はNIDDMといわれており、生活様式の変化に伴い患者数の増加が問題となっている。

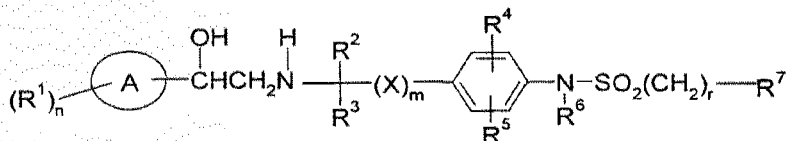
糖尿病の治療は、軽症においては食事療法、運動療法及び肥満の改善等が主として行われ、更に進行すると、経口糖尿病薬（例えば、スルホニルウレア剤等のインスリン分泌促進剤、インスリンの感受性を増強するインスリン感受性増強剤等）の投与が行われ、更に重症の場合はインスリン製剤の投与が行われている。しかしながら、より高度な血糖管理が可能な薬剤の創製が切望されており、新たなメカニズムを有する有用性の高い糖尿病治療薬の開発が望まれている。

米国特許4,396,627号及び同4,478,849号には、フェニルエタノールアミン誘導体が記載されており、これらの化合物は抗肥満薬、抗高血糖症薬として有用であることが開示されている。これらの化合物の作用は、 β_3 受容体刺激作用によると報告されている。ここで β -アドレナリン受容体は β_1 、 β_2 、 β_3 のサブタイプに分類され、 β_1 受容体の刺激は心拍数の増加を引き起こし、 β_2 受容体の刺激は筋肉中でのグリコーゲンの分解を刺激しこれによってグリコーゲンの合成を阻害し、筋肉振せん等の作用を生じることが知られ、 β_3 受

容体の刺激は抗肥満、抗高脂血（例えば、トリグリセライド低下、コレステロール低下、HDLコレステロール上昇等）の作用を有することが知られている。

しかしながら、これらの β_3 受容体作動薬は、心拍数の増加や筋肉振せん等の β_1 受容体及び β_2 受容体刺激に基づく作用をも有しており、副作用の点で問題があった。

最近 β 受容体には種差が存在することが確認され、従来ラット等の齧歯類にて β_3 受容体選択性が確認された化合物であっても、ヒトにおいては β_1 及び β_2 受容体刺激作用に基づく作用が確認されたことが報告されている。このような点から、最近ヒトの細胞あるいはヒトの受容体を発現させた細胞を用いて、ヒトにおいて β_3 受容体選択的な刺激作用を有する化合物の研究が進められている。例えば、WO 95/29159公報には、下記一般式で示される置換スルホンアミド誘導体が記載され、ヒトにおいて β_3 受容体に選択的に刺激作用を有することより、肥満症、高血糖症等に有用であることが記載されている。しかしながら、これらの化合物のインスリン分泌促進作用並びにインスリン感受性増強作用については具体的に開示がない。



(式中の記号は、上記公報参照。)

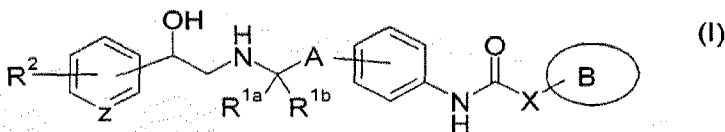
このように、いまなお、臨床的に有用性の高い新しいタイプの糖尿病治療剤の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持つ化合物を鋭意探索したところ、新規なアミド誘導体が良好なインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用の両作用、さらには選択的な β_3 受容体刺激作用を有することを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明はインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的 β_3 受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用をも併せ持つ糖尿病の治療に有用な、下記一般式(1)で示されるアミド誘導体又はその塩に関する。また、本発明は当該アミド誘導体を含有する医薬、殊に、当該アミド誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に

関する。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよいヘテロアリール基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン、カルボニル又は-NH-で示される基、(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：低級アルキレン又は一低級アルキレン-O-で示される基、

R^{1a}、R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は=C-H-で示される基)

一般式 (I) の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル、エチル、並びに直鎖又は分枝状のプロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルである。好ましくは、炭素数1乃至4のアルキルであり、特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「低級アルキレン基」としては、前記「低級アルキル基」から任意の水素原子を除いた2価基であり、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキレン基であり、特に好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレン及びブチレンである。「低級アルケニレン基」としては、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン及びヘキセニレン基が挙げられる。

「置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよいヘテロアリール基」の「ベンゼン環と縮合していてもよいヘテロアリール基」とは、後記ヘテロアリール基にベンゼン環が縮合した環基若しくは未縮合のヘテロアリール基である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、「ハロゲン低級アルキル基」は上記低級アルキル基の任意の水素原子がハロゲン原子に置換された基を意味する。

又、Xが結合の場合は、 $-CO-$ 基の炭素原子とB環が直接結合していることを意味する。

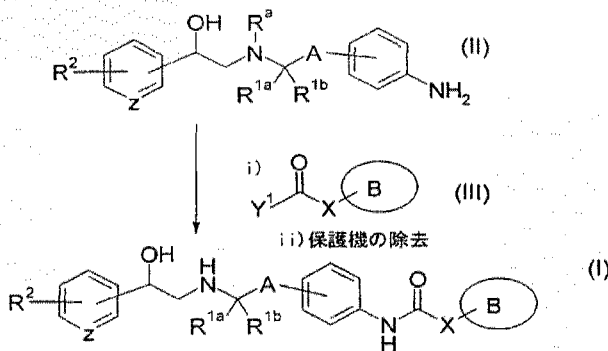
本発明化合物(1)は、少なくとも1個の不斉炭素原子を有し、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。さらに、本発明には化合物(1)の水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

本発明化合物(1)は酸と塩を形成する場合がある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、ケエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

(製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第一製法



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、A、B、X及びZは前記の意味を有する。

R^2 はアミノの保護基を、 Y^1 は脱離基を示し、具体的にはヒドロキシ、低級アルコキシ又

はハロゲン化物を意味する。)

本製法は化合物(11)と化合物(111)とをアミド化反応させ、次に保護基を除去して本発明化合物(1)を合成する製法である。

本製法のアミド化は常法により行うことができる。

溶媒は化合物(111)のY'によって異なるが、おもに不活性溶媒又はアルコール系(イソプロパノール等)の溶媒が適用できる。

ここで、Y'が水酸基である場合は上記溶媒中、縮合剤の存在下で反応させる方法が適用できる。縮合剤としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)やジエチルホスホリルシアニド(DEPC)等が挙げられる。

Y'が低級アルコキシである場合はそのまま、又は前記不活性溶媒中、加熱下乃至加熱還流下で反応させる方法が適用できる。

Y'がハロゲン化物である場合は前記不活性溶媒中、塩基存在下で反応させる方法が適用できる。

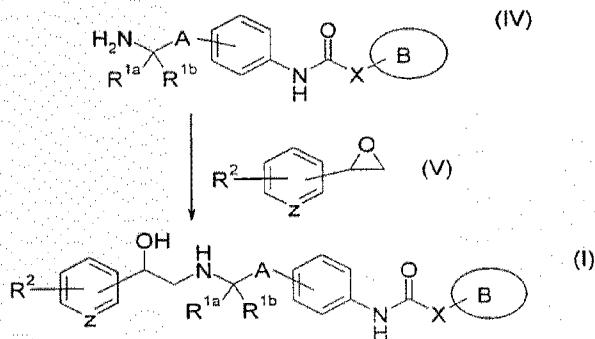
前記不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が挙げられる。

R*のアミノの保護基は当業者が通常使用するアミノの保護基を意味し、代表的なものとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、メトキシアセチル、メトキシプロピオニル、ベンゾイル、チエニルアセチル、チアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイル等のアシル、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等の低級アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル等のアラルキル、トリメチルシリル等のトリ低級アルキルシリル等が挙げられ

る。

本製法における保護基の除去は常法に従えばよく、例えば、 R^o のアミノの保護基の除去は、
 i) ベンズヒドリル、*p*-メトキシベンジル、トリチル、*tert*-ブトキシカルボニル、ホルミル等の保護基であるときは、ギ酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸-アニソール混液、臭化水素酸-酢酸混液、塩酸-ジオキサン混液等の酸で処理する方法、ii) ベンジル、*p*-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル等であるときは、パラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素を用いる接触還元方法、iii) 保護基がトリ低級アルキルシリル等であるときは、水で処理する方法、フッ素化物アニオン（テトラ n -ブチルアンモニウムフルオリド、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化水素酸）等により容易に除去される。

第二製法



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、A、B、X及びZは前記の意味を示す。)

本製法は化合物(IV)と化合物(V)を反応させ、本発明化合物(I)を得る製法である。

アミン化合物(IV)及び化合物(V)をそのまま、あるいは不活性溶媒中で、加熱下乃至加熱還流下、1~2時間反応させることにより本発明化合物(I)を得ることができる。

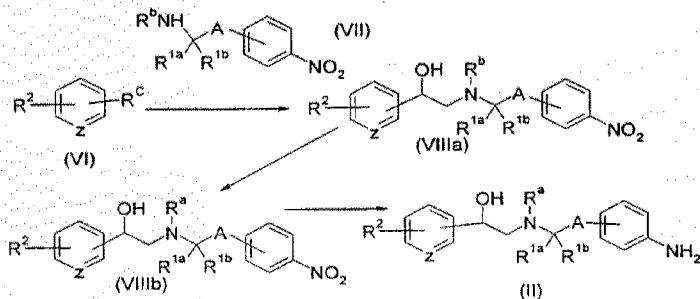
不活性溶媒としては例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンが挙げられる。また反応の際、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はジイソプロピルエチルアミンのような塩基を反応混合物に添加してもよい。

尚、上記製法において、再結晶化、粉碎、分取薄層クロマトグラフィー、W. C. Stillら、*J. Org. Chem.* 43, 2923 (1978)に記載されているようなシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー及びHPLCにより、望ましくない副生成物質を除き生成物質を精製することもできる。HPLCで生成される化合物は、

対応する塩として単離することができる。

前記製法で用いる原料化合物は当業者に公知の方法で容易に製造することができる。以下にその代表的な製造法を示す。

(原料化合物 (I I) の製法)



(式中、R^{1a}、R^{1b}、R²、R^a、A、及びZは前記の意味を示す。R^bは水素原子又はアラルキル系のアミノの保護基を示し、R^aはエポキシ、2-ハロゲノアセチル、1-カルボキシメタン-1-オールを意味する。)

本製法は工程 a ~ 工程 c に分けられ、工程 a は化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させ、R^a の種類により還元反応を行うことにより、化合物 (VIIIa) を得る工程、工程 b は化合物 (VIIIa) の R^b が水素原子の場合に保護化を行う工程、工程 c はニトロをアミノへ還元し、化合物 (II) を得る工程である。

ここで、本製法のアラルキル系のアミノの保護基としては、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル等が挙げられる。

工程 a 以下の3つの場合につき説明する。

1) R^a がエポキシの場合は、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを前記第二製法と同様にして反応させることにより行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。

2) R^a が2-ハロゲノアセチルの場合は、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを塩基の存在下反応させ、更に還元反応を行うことにより、化合物 (VIIIa) を得ることができる。塩基は第一製法に記載の塩基と同様である。還元反応は還元剤の存在下、前記不活性溶媒又はアルコール系の溶媒中、攪拌しながら行うことができる。還元剤としては、例えば水素化ホウ

素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン等が用いられる。

3) R^b が1-カルボキシメタン-1-オールの場合は、化合物(VI)と化合物(VII)とを縮合剤の存在下反応させ、更に2)と同様の還元反応を行うことにより、化合物(VIIIa)を得ることができる。縮合剤は第一製法に記載の縮合剤と同様である。

工程 b

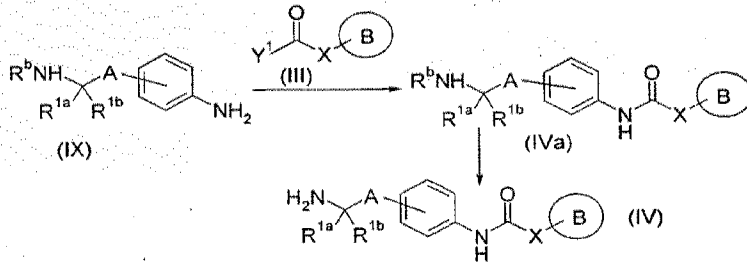
化合物(VIIIa)の R^b が水素原子の場合は、*tert*-ブチル炭酸エステル等を用いて、常法によりアミノの保護化を行い、化合物(VIIIb)を得ることができる。

工程 c

ニトロよりアミノへ還元する方法は、鉄、亜鉛等を用いる金属還元、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ラーネニッケル等の触媒を用いる接触還元などの常法で行うことができる。還元条件によっては R^b が水素原子となる場合があるが、常法により再度保護化を行うことができる。

(原料化合物(IX)の製法)

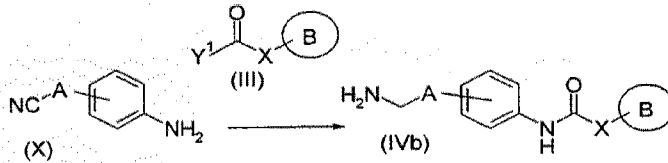
A)



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^b 、A、B、X及び Y' は前記の意味を示す。)

本反応は化合物(IX)と化合物(III)とをアミド化反応することにより化合物(IVa)を得、更に R^b がアミノの保護基である場合は保護基を除去することにより、化合物(IV)を得る反応である。アミド化反応は前記第一製法と同様にして行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。

B)



本反応は化合物 (X) と化合物 (III) とをアミド化反応させ、更に還元反応を行うことにより化合物 (IVb) を得る反応である。アミド化反応は前記第一製法と同様にして行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。還元反応は前記の接触還元又は塩化コバルト存在下水素化ホウ素ナトリウム等で還元する方法を適用できる。

その他、化合物 (III)、化合物 (V)、化合物 (VI)、化合物 (VII) は市販の化合物、あるいは市販の化合物を常法 (例えば、N-アルキル化反応、環化反応、加水分解反応等) に従って適宜合成された化合物が用いられる。

このようにして製造された本発明化合物 (I) は、遊離化合物、常法による造塩処理を施したその塩、水和物、エタノール等の各種溶媒和物、あるいは結晶多形等として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により (例えば、一般的な光学活性酸 (酒石酸等) とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等) 立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の一般式 (I) で示されるフェネタノール誘導体又はその塩は、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的な β_3 受容体刺激作用を有することより、糖尿病の治療剤として有用である。

本発明化合物は、後記耐糖能試験及びインスリン抵抗性モデル動物における血糖低下試験において確認されたように、良好なインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ

持ち、糖尿病においてその有用性が期待されるものである。本発明化合物のインスリン分泌促進作用及びインスリン感受性増強作用発現のメカニズムは、 β_3 受容体刺激作用が関与している可能性も考えられるが、その他のメカニズムによるものである可能性も有り、その詳細は未解明である。本発明化合物の β_3 受容体刺激作用は、ヒトにおいて β_3 受容体に選択的である。 β_3 受容体の刺激は脂肪分解（脂肪組織トリグリセライドのグリセロールと遊離脂肪酸への分解）を刺激し、これによって脂肪塊の消失を促進することが知られている。従って本発明化合物は、 β_3 受容体刺激による抗肥満作用、抗高脂血作用（例えば、トリグリセライド低下作用、コレステロール低下作用、HDLコレステロール上昇作用等）を有し、肥満症、高脂血症（例えば高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等）の予防・治療剤として有用である。これらの疾患は、糖尿病における増悪因子であることが知られており、これらの疾患の改善は糖尿病の予防・治療にも有用である。

また、本発明化合物は、肥満症、高脂血症の症状を低減することにより症状の改善の図れるその他の疾患、例えば、動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症あるいは動脈瘤等の予防・治療剤としても有用である。

さらに、本発明化合物の選択的 β_3 受容体刺激作用は、 β_3 受容体の刺激により改善することが提唱されているいくつかの疾患の予防・治療にも有用である。これらの疾患の例を以下に示す。

β_3 受容体は非括約筋性平滑筋収縮の運動性を媒介することが提唱されており、選択的 β_3 受容体刺激作用は心臓血管作用を伴うことなく腸運動性の薬理的制御を助けると考えられることより、腸運動の異常により生じる疾患、例えば、過敏性腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療に有用である可能性を有する。また、消化性潰瘍、食道炎、胃炎及び十二指腸炎（*H. pylori*により誘発されるものを含む）、腸潰瘍（炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病及び直腸炎）及び胃腸潰瘍の治療に有用である。

さらに β_3 受容体は、肺におけるある種の感覚繊維の神経ペプチドの放出の阻害に作用を及ぼすことが示されている。感覚神経は咳を含めた気道の神経原性炎症に重要な役割を演じるので、本発明の特異的 β_3 作動薬は喘息のような神経原性炎症の治療に有用であってしかも心肺系への作用が少ない。

β_3 アドレナリン受容体はさらに脳における β_3 受容体の刺激により選択的抗鬱作用を生じ得るので、従って本発明の化合物は抗鬱薬として有用である可能性を有する。

本発明化合物の β 受容体に対する作用はヒト型受容体を発現している細胞を用いた実験に

よって、 β_3 受容体選択的であることを確認しており、他の β_3 受容体刺激に起因する副作用は低いか若しくは有しないものである。

本発明化合物の効果は以下の試験により確認された。

1. k k マウス (インスリン抵抗性モデル: 肥満、高血糖) における血糖低下試験

雄性 k k マウス (血糖値 200 mg/dl 以上) を用いて、摂食下で血糖値を測定後、無作為に群分けした。被験薬物は 1 日 1 回、4 日間、強制経口投与若しくは皮下投与し、最終投与後 15~18 時間後の血糖値を投与前値と比較した ($n=6$)。血糖値はマウスの尾静脈より、ガラス毛细管 (ヘパリン処理済み) を用いて採血し、除タンパク処理後、上清中のグルコース量 (mg/dl) をグルコースオキシターゼ法により比色定量した。更に、血糖値を比験薬物投与前値より 30% 減少させる用量を ED_{30} 値として表した。

その結果、本発明化合物は経口投与、皮下投与のいずれにおいても、比験薬物投与前に比して有意に血糖値を低下させた。特に本発明化合物の中には、経口投与の ED_{30} 値が 3 mg/kg/day 以下という、強い活性を示す化合物が存在した。一方、前記 WO 95/29159 公報実施例 90 の化合物の ED_{30} 値は 30 mg/kg/day 以上であり、また同実施例 92 の化合物も ED_{30} 値が 30 mg/kg/day であった。このことから本発明化合物は、前記 WO 95/29159 公報に記載された化合物と比較しても、優れたインスリン感受性増強作用を有することが明らかとなった。

2. 正常ラットにおける耐糖能試験

7 週齢の雄性 SD 系ラットを用いて、一昼夜絶食後、無作為に群分けし、oral glucose tolerance test (OGTT) を行った ($n=4$)。被験化合物は、グルコース (2 g/kg を経口投与) の投与 30 分前に経口投与あるいは皮下投与した。血糖値はラットをペントバルビタール (65 mg/kg) 麻酔下で、ヘパリン処理したガラスシリンジを用いて腹大静脈より採血し、除タンパク処理後、上清中のグルコース量 (mg/dl) をグルコースオキシターゼ法により比色定量した。血中インスリン値は、血漿中のインスリン量 (ng/ml) を Radioimmunoassay (RIA) 法により定量した。

その結果、本発明化合物を経口投与あるいは皮下投与した群においては、薬剤未処理群に比して血中インスリン値の有意な増加が観察された。また、グルコース投与後の血糖値の上昇も有意に抑制された。これらの結果より、本発明化合物は良好なインスリン分泌促進作用を有し、また、良好な高血糖抑制作用を有することが示された。

3. ヒト β_3 、 β_2 及び β_1 -受容体刺激試験

ヒト β_3 -刺激作用はSK-N-MC細胞系(permanent にヒト β_3 及びヒト β_1 受容体を発現した細胞を購入)を用い、ヒト β_2 、 β_1 -刺激作用はCHO細胞系(ヒト β_2 、 β_1 受容体をそれぞれ強制発現させた細胞を購入)を用いて検討した。化合物(10^{-10} ~ 10^{-4} M)の刺激作用は、各細胞を24wellプレート上に 10^5 個/wellで培養し、2日後subconfluentな状態で、cyclic AMP(cAMP)の産生活性を指標に検討した。尚ヒト β_3 -刺激作用は、 β_1 -受容体遮断薬(CGP20712A、 10^{-6} M)存在下で検討した。各細胞中のcAMP産生量(pmol/ml)は、 125 I-cAMPを用いてRIA法により測定した。各化合物の作用強度は、得られた用量反応曲線からpD2値及び最大活性(I. A. (%))、イソプロテレノール 10^{-6} Mの最大反応を100%とする)を算出し比較した。

その結果、本発明化合物は、ヒト β_3 受容体に対して選択的に刺激作用を有することが確認された。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。本発明における医薬組成物の投与は経口投与又は注射剤、座剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱注入等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg/kg乃至10mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

製剤用の担体としては固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、

ゼラチン、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フタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、置りキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カカオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明をさらに詳細に説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式(1)に示される化合物、その塩、その水和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。さらに、本発明で使用される原料が新規な場合を参考例として説明する。

参考例1

酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液の混合液に4-ニトロフェニルエチルアミン 塩酸塩 25.2gを加え、混合物を激しく攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を除去した。得られた残渣に2-プロパノール100mlおよび(R)-スチレンオキシド15.0gを順次加え、反応混合物を12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=100/1→10/1)にて精製した。得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=1/5/trace)に供することにより、(R)-1-フェニル-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]エタノール8.05gを得た。

参考例 2

(R)-1-フェニル-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]エタノール 8.02g、*tert*-ブチルジ炭酸エステル 6.30g のテトラヒドロフラン 80ml 溶液を 12 時間室温にて攪拌した。溶媒を留去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 (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製することにより、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 10.8g を得た。

参考例 3

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルのエタノール 200ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 1.03g を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて除去した後、濾液を減圧下濃縮することにより、(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 9.54g を得た。

参考例 4

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 448mg、トリエチルアミン 330mg のクロロホルム 4ml 溶液に 2-ピリジンカルボニルクロリド 146mg を加えた。反応溶液を室温にて 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムで希釈した後、有機層を飽和炭酸水素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した。溶媒を減圧下留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=1/3) にて精製し、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-(2-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 321mg を得た。

参考例 5

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 377mg のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 203mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 143mg、8-キノリンカルボン酸 202mg を順次加えた。反応溶液を、室温にて 18.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに希釈した後、有機層を飽和炭酸水素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した。溶媒を減圧下留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-(8-キノリンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸

トブチルエステル302mgを得た。

参考例 6

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-1H-イミダゾール-2-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 トブチルエステル403mgのアセトニトリル10ml溶液に室温にて、炭酸カリウム120mg、2-フルオロベンジルブロミド164mgを順次加えた。反応溶液を50°Cにて12時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製することにより、(R)-N-[2-[4-[(2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 トブチルエステル253mgを得た。

参考例 7

(R)-2-[N-(ベンジル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール13.4gのメタノール150ml溶液に鉄粉8.6g、2N塩酸40mlを加えた。反応混合物を2時間加熱還流した後、1N水酸化ナトリウムを加え、生じた不溶物をセライトを用いて濾去した。濾液を減圧下濃縮してメタノールを除去した。得られた水層をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製することにより、(R)-2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-(ベンジル)アミノ]-1-フェニルエタノール11.45gを得た。

参考例 8

(R)-2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-(ベンジル)アミノ]-1-フェニルエタノール502mgに2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸エチル336mg、キシレン10mlを加えた。反応混合物を9時間還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製することにより、(R)-4'-[2-[N-(ベンジル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸アニリド222mgを得た。

参考例 9

2-フルオロアセトフェノン0.96gのテトラヒドロフラン20mlの溶液に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド2.65gを加えた。反応混合物を、室温下、30分攪拌後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を2-ブタノン40mlに溶解し、N-ベンジル-4-ニトロフェネチルアミン1.81gとジイソプロピルエチルアミン0.92gを加え、反応混合物を1時間加熱

還流した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をメタノール40mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム0.34gを加え、反応混合物を、室温下、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)で精製して、2-[N-(ベンジル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(2-フルオロフェニル)エタノール1.95gを得た。

参考例10

2-ピリジル酢酸メチル5.12g、4-アミノベンジルシアニド5.14g、キシレン50mlの反応混合物を24時間加熱還流した。溶媒を適当量留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、生じた結晶を濾取することにより4'-シアノメチル-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド5.65gを得た。

参考例11

4'-シアノメチル-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド640mgのテトラヒドロフラン15mlの溶液にラネーニッケルのエタノール懸濁液15mlを加え、さらに濃アンモニア水を加え、pHを約10に調整した。混合物を常圧水素雰囲気下12時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧留去し、4'-(2-アミノエチル)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド640mgを得た。

参考例12

4'-(2-アミノエチル)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド630mgのトルエン20mlの溶液にベンズアルデヒド0.27mlを加え、ディーンスターク装置を用いて3時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のメタノール30mlの溶液を0°Cに冷却し、水素化ホウ素ナトリウム63mgを加え、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物の溶媒のほぼ半量を減圧留去し、残渣に水、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で2度洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のイソプロパノール50mlの溶液に、(R)-ステレンオキシド0.26mlを加え、12時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=100/3)で精製して、(R)-4'-[2-[N-(ベンジル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド920mgを得た。

実施例 1

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 γ -ブチルエステル458mgのエタノール10ml溶液に4M塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加えた。反応溶液を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノール-酢酸エチルで再結晶することにより(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-ピリジンカルボン酸アニリド 2塩酸塩289mgを得た。

実施例 1と同様にして実施例 2乃至 33の化合物を得た。

実施例 2 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-3-ピリジンカルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 3 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-8-キノリンカルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 4 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(E)-3-(2-ピリジル)アクリル酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 (R)-2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 6 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 7 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 8 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 9 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 10 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 11 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-オキソ酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 12 (R)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

- 実施例 13 (R)-2-(5-エトキシカルボニルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩
- 実施例 14 (R)-2-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 15 (R)-2-(2-クロロピリジン-6-イル)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩
- 実施例 16 (R)-2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩
- 実施例 17 (R)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-メチル-3-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 18 (R)-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 19 (R)-2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 20 (R)-2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 21 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 22 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 23 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 24 (R)-2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 25 (R)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 26 (R)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩
- 実施例 27 (R)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 28 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 29 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 30 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 31 (R)-2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 32 (R)-2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 33 (R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 34

(R)-N-[2-[4-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 ヒブチルエステル175mgのメタノール5mlの溶液に、4N塩化水素-酢酸エチル溶液4mlを加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を濾過し、得られた粉末をエタノールで洗浄した。得られた粉末を乾燥して(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩 125mgを得た。

実施例 34と同様にして実施例 35乃至40の化合物を得た。

実施例 35 (R)-2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 36 (R)-2-(2-アセタミドチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 37 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メタンシルフォンアミドチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 38 (R)-2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 39 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 0 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 1

(R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル]カルバミン酸 γ -ブチルエステル690mgにメタノール30mlと4N塩化水素-酢酸エチル溶液15mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を逆相ラムクロマトグラフィー(溶出液:水/メタノール=2/1)で精製し、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル酢酸アニリド 2塩酸塩310mgを得た。

実施例 4 1 と同様にして実施例 4 2 乃至 5 7 の化合物を得た。

実施例 4 2 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)カルボン酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 3 (R)-2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 4 4 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチル-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]プロピオン酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 5 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-4-イル)カルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 4 6 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 7 (R)-2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 8 (R)-2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 4 9 (R)-2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 5 0 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)カルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 1 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例52 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例53 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例54 (R)-2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例55 (R)-2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例56 (R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例57 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-ピリジル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例1と同様にして実施例58の化合物を得た。

実施例58 (R)-2-(2-アミノピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例59

(R)-N-[2-[4-[[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-オキソアセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 γ -ブチルエステルのメタノール30ml溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム130mgを加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール5mlに溶解した反応溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液:水/メタノール=2/1)にて精製することにより(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩77mgを得た。

実施例60

(R)-N-[2-[4-[[2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 γ -ブチルエステル349mgにペンタメチルベンゼン478mg、トリフルオロ酢酸5mlを順次加えた反応溶液を室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水および炭酸カリウムを加え溶液を塩基性にした後、水層をク

ロロホルム-テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=10/1→5/1)にて精製した。得られた残渣のエタノール溶液に4M塩化水素-酢酸エチル溶液100 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより(R)-2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩65mgを得た。

実施例1と同様にして実施例61乃至76、83乃至85の化合物を、実施例41と同様にして実施例77乃至82の化合物をそれぞれ得た。

実施例61 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メチルプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例62 (R)-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例63 (R)-2-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例64 (R)-2-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例65 (R)-2-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例66 (R)-2-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例67 (R)-2-[1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例68 (R)-2-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例69 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例70 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例71 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 72 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 73 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(3-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 74 (R)-2-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 75 (R)-2-[1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 76 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(キノリン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 3塩酸塩

実施例 77 (R)-2-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例 78 (R)-2-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例 79 (R)-2-[1-(2,5-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 80 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 81 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 82 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-[(ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル]-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 83 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1-ピラゾリル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 84 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 85 (R)-2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 86

4'-[2-[N-(ベンジル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢

酸アニリド20.1gのメタノール400ml溶液に10%パラジウム-炭素5.96gを加えた。反応溶液を常圧水素雰囲気下6時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液に4M塩化水素-酢酸エチル溶液10.8mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノールで再結晶することにより、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩を得た。

実施例86と同様にして実施例87乃至90の化合物を得た。

実施例87 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例88 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例89 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-3-(2-ピリジル)プロピオン酸アニリド 塩酸塩

実施例90 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例91

(R)-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-[4-[2-[N-(ベンジル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]酢酸アニリド240mgをエタノール30mlに溶解し、10%パラジウム-炭素170mgを加え、常圧水素雰囲気下、9時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をエタノール-酢酸エチルで洗浄することにより、(R)-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 200mgを得た。

実施例86と同様にして実施例92及び93の化合物を得た。

実施例92 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例93 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピラジニル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例94

(R)-4'-[4-[2-[N-(ベンジル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド350mgをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素130mgを加え、常圧水素雰囲気下、17.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール/濃

アンモニア水=200/10/1)で精製した。得られた油状物質をメタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液280 μ lを加えた。混合物に活性炭を加えて濾過し、溶媒を減圧留去して(R)-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩200mgを得た。

実施例91と同様にして実施例95及び97の化合物を、実施例94と同様にして実施例98及び100の化合物を、実施例86と同様にして実施例99、101乃至103の化合物をそれぞれ得た。

実施例95 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例96 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例97 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(6-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例98 4'-[(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例99 4'-[(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例100 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4'-[(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例101 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例102 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例103 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例104

4'-シアノメチル-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド805mgのテトラヒドロフラン30ml溶液にラネーニッケルの30mlエタノール溶液および濃アンモニア水3mlを加えた。反応溶液を常圧水素雰囲気下4時間攪拌した後、不溶物をセライトを用いて除去し、溶媒を留去した。得られた残渣に2-プロパノール10ml、(R)-スチレンオキシド300mg、メタノール2mlを順次加えた。反応混

化合物を10時間加熱還流した後、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(溶出液:クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液150 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール-エタノール-ジエチルエーテルにて再結晶することにより(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジニル)酢酸アニリド 塩酸塩160mgを得た。

実施例104と同様にして実施例105乃至108の化合物を、実施例91と同様にして実施例109の化合物を得た。

実施例105 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-キノリル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例106 (R)-4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジニル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例107 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジニル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例108 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例109 (R)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジニル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例110

4'-(3-アミノプロピル)-2-(2-ピリジニル)酢酸アニリドに2-プロパノール10ml、(R)-ステレンオキシド600mgを順次加えた。反応混合物を4時間加熱還流した後、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(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1 \rightarrow 10/1)にて精製した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液100 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルにて再結晶することにより(R)-4'-[3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジニル)酢酸アニリド 塩酸塩71mgを得た。

実施例111

N-[2-[4-[[2-(2-ピリジニル)アセチル]アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸 α -ブチルエステル3.62gのメタノール30ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液50mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸

カリウムを加え、pHを約12とした。得られた水層をクロロホルム、テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより得られた残渣をメタノール40mlに溶解し、(R)-スチレンオキシド1.02gを加えた。反応溶液を26時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1→10/1)で精製後、メタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液0.59mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノールから再結晶することにより、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩320mgを得た。

実施例 1.1.2

N-[1,1-ジメチル-2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸- α -ブチルエステル490mgのメタノール10ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液30mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加え、pHを約12とした。得られた水層をクロロホルム、テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより得られた残渣を2-プロパノール2ml、メタノール2mlに溶解し、(R)-スチレンオキシド120mgを加えた。反応溶液を24時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1→5/1)で精製後、メタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液0.1mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=5/1)および逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液:水/メタノール=2/1→1/1)にて精製することにより、(R)-4'-[2,2-ジメチル-2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩35mgを得た。

実施例 1 と同様にして実施例 1.1.3 の化合物を得た。

実施例 1.1.3 (R)-1-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-3-(2-ピリジル)尿素 2塩酸塩

以下、表 1 に参考例化合物の物理化学的性状を、表 2 に実施例化合物の物理化学的性状をそれぞれ示す。また表 3 には一部の実施例化合物の構造式を示す。

表中の記号は以下の意味を表す。

Re x. : 参考例番号、Ex. : 実施例番号、DATA : 物理化学的性状、NMR : 核磁気共

鳴スペクトル (TMS内部標準:特記しない限り、溶媒はDMSO-dを用いた。)、mp : 融点、
dec : 分解、MS (m/z) : 質量分析値 (m/z)、Structure : 構造式

表 1

Res.	DATA
1	NMR (CDC ₃) δ: 2.75(1H,dd,J=12.4, 8.8Hz), 2.85-3.04(5H,m), 4.70(1H,dd,J=8.8, 3.7Hz), 7.24-7.40(7H,m), 8.10-8.20(2H,m)
2	NMR (CDC ₃) δ: 1.44(9H,s), 2.75-3.10(2H,m), 3.20-3.70(4H,m), 4.93(1H,br), 7.25-7.40(7H,m), 8.14(2H,d,J=8.4 Hz)
3	NMR (CDC ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.20-3.40(2H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.87(1H,m), 6.57-6.65(2H,m), 6.83-7.04(2H,m), 7.25-7.40(5H,m)
4	NMR (CDC ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.62-2.93(2H,m), 3.14-3.58(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.40(7H,m), 7.45-7.50(1H,m), 7.67-7.72(2H,m), 7.90(1H,d,J=2.0, 8.0Hz), 8.25-8.31(1H,m), 8.58-8.63(1H,m), 9.98(1H,brs)
5	NMR (CDC ₃) δ: 1.49(9H,s), 2.64-2.90(2H,m), 3.16-3.60(4H,m), 4.38(1H,brs), 4.91(1H,br), 7.10-7.42(7H,m), 7.55(1H,dd,J=8.0, 4.4Hz), 7.74(1H,t,J=8.0Hz), 7.77-7.84(2H,m), 8.01(1H,d,J=8.0, 1.2Hz), 8.34(1H,d,J=8.4, 1.6Hz), 8.96(1H,d,J=7.6, 1.6Hz), 9.02(1H,d,J=4.4, 2.0Hz), 13.61(1H,brs)
6	NMR (CDC ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.78(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.18(2H,s), 6.92-6.99(2H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.25-7.38(6H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.34(1H,brs)
7	NMR (CDC ₃) δ: 2.56-2.94(6H,m), 3.40-3.65(2H,m), 3.80(1H,brs), 3.95(1H,d,13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.57-6.66(2H,m), 6.87-6.98(2H,m), 7.20-7.37(10H,m)
8	NMR (CDC ₃) δ: 2.40(3H,s), 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.88(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 7.00-7.75(16H,m), 8.44(1H,d,J=4.4Hz), 9.66(1H,brs)
9	NMR (CDC ₃) δ: 2.58-2.65(1H,m), 2.75-3.00(5H,m), 3.59(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.01(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.97-7.03(1H,m), 7.12-7.35(9H,m), 7.48-7.56(1H,m), 8.04-8.13(2H,m)
10	NMR (CDC ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.88(2H,s), 7.23-7.32(4H,m), 7.54-7.62(2H,m), 7.71(1H,d,J=7.6, 1.6Hz), 8.63(1H,d), 10.04(1H,brs)
11	NMR (CDC ₃) δ: 2.26(3H,s), 2.39(3H,s), 2.57(2H,t,J=7.2Hz), 2.72(2H,t,J=7.2Hz), 3.72(2H,s), 6.95(1H,s), 7.01(1H,s), 7.11(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 10.17(1H,s)
12	NMR δ: 2.32(3H,s), 2.41(3H,s), 2.90-3.19(6H,m), 3.75(2H,s), 4.01(2H,s), 4.89(1H,d,J=7.6, 3.2Hz), 6.99-7.71(16H,m), 10.26(1H,s)

表 2

Ex	D A T A
1	mp: 223-225°C. NMR δ: 2.95-3.28(6H,m), 4.98-5.07(1H,m), 7.23-7.44(6H,m), 7.65-7.75(1H,m), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 8.05-8.22(2H,m), 8.75(1H,d,J=4.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.65(1H,brs)
2	mp: 263-265°C. NMR δ: 2.92-3.10(3H,m), 3.13-3.27(3H,m), 5.00(1H,dd,J=10.8, 2.8Hz), 7.24-7.44(6H,m), 7.7-4.78(3H,m), 8.57(1H,d,J=8.0Hz), 8.81-8.96(2H,m), 9.20-9.30(2H,m), 10.71(1H,brs)
3	mp: 145-147°C. NMR δ: 2.94-3.10(3H,m), 3.14-3.30(3H,m), 4.97-5.05(1H,m), 7.27-7.46(7H,m), 7.77-7.90(4H,m), 8.30(1H,dd,J=8.4, 1.6Hz), 8.60-8.71(2H,m), 8.89(1H,brs), 9.10-9.30(2H,m), 13.12(1H,brs)
4	mp: 246-248°C (dec). NMR δ: 2.92-3.09(3H,m), 3.11-3.26(3H,m), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.47(6H,m), 7.56-7.75(4H,m), 7.85(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,d,J=7.6Hz), 8.73(1H,d,J=4.4Hz), 8.92(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.69(1H,brs)
5	mp: 223-233°C (dec). NMR δ: 2.88-3.09(3H,m), 3.10-3.24(3H,m), 4.30(2H,s), 4.93-5.01(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.6Hz), 7.18-7.27(2H,m), 7.28-7.53(7H,m), 7.57-7.62(2H,m), 7.97(1H,d,J=7.6Hz), 8.08(1H,d,J=8.0Hz), 8.83(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.57(1H,brs)
6	mp: 161-162°C. NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 4.24(2H,s), 4.97(1H,dd,J=9.6, 2.8Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.55(1H,s), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(1H,s), 8.27(1H,d,J=2.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.94(1H,brs)
7	NMR δ: 2.70(3H,s), 2.86-3.27(6H,m), 3.85(2H,s), 5.00-5.05(1H,m), 7.18-7.60(10H,m), 10.43(1H,s)
8	mp: 203-207°C. NMR δ: 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.28(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.8Hz), 6.21(1H,brs), 7.22(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.63(4H,m), 8.93(1H,brs), 9.38(1H,brs), 10.66(1H,s)
9	mp: 259-261°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.15(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.8Hz), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.8Hz), 8.85(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.58(1H,s)
10	mp: 210-213°C. NMR δ: 2.86-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.73(2H,s), 4.91-4.98(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.78(1H,brs), 8.99(1H,brs), 10.35(1H,s), 13.21(1H,brs), 13.34(1H,brs)
11	mp: 205-210°C (dec). NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.15(1H,s), 8.88(1H,brs), 9.25(1H,brs), 10.83(1H,brs)
12	mp: 244-246°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.4, 10.02Hz), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,s), 9.31(1H,s), 10.31(1H,s)
13	mp: 205-208°C. NMR δ: 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 2.88-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.86(2H,s), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.96(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.81(1H,s), 9.10(1H,s), 10.33(1H,s), 12.53(1H,s)
14	mp: 169-173°C. NMR δ: 2.88-3.22(6H,m), 3.66(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.9, 13.1Hz), 6.72(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.23-7.42(6H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.72-7.78(1H,m), 8.85(1H,s), 9.18(1H,brs), 10.24(1H,brs), 10.55(1H,s)
15	mp: 248-251°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.88(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.0, 2.4Hz), 6.20(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.46(7H,m), 7.57-7.63(2H,m), 7.84(1H,t,J=7.2Hz), 8.95(1H,brs), 9.40(1H,brs), 10.48(1H,brs)
16	mp: 237-238°C. NMR δ: 2.87-3.24(6H,m), 3.77(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 5.32(2H,s), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.99(1H,d,J=7.2Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.25-7.46(10H,m), 7.57-7.63(2H,s), 7.67(1H,dd,J=8.4, 7.2Hz), 8.67(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.30(1H,brs)
17	mp: 190-193°C. NMR δ: 1.68(3H,m), 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.32(2H,s), 4.67(1H,s), 4.83(2H,s), 4.94(1H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.92(1H,s)
18	mp: 139-141°C. NMR δ: 3.01(3H,brs), 3.15(3H,brs), 3.92(2H,s), 5.05(1H,d,J=10.3Hz), 5.44(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.31-7.47(10H,m), 7.60(2H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,s), 9.05(1H,brs), 9.35(1H,s), 9.60(1H,brs), 10.76(1H,s)
19	mp: 140-143°C. NMR δ: 2.99-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.95(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.4Hz), 5.57(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.35(1H,m), 7.37-7.48(8H,m), 7.55-7.57(1H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 9.09(1H,brs), 9.31(1H,d,J=1.5Hz), 9.65(1H,brs), 10.79(1H,s)

表 2 (続き)

20	mp: 140-143°C. NMR δ: 3.01-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.93(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.3Hz), 5.47(2H,s), 6.15(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.33(1H,m), 7.38-7.46(7H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(1H,s), 7.70(1H,s), 9.08(1H,brs), 9.38(1H,s), 9.63(1H,brs), 10.78(1H,s)
21	mp: 141-146°C. NMR δ: 2.96-3.14(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.91(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.3Hz), 5.45(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.50(3H,s), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(1H,s), 9.02(1H,brs), 9.32(1H,d,J=1.5Hz), 9.55(1H,brs), 10.73(1H,s)
22	mp: 230-235°C. NMR δ: 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.47(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.4Hz), 5.45(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.22(4H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 7.68(2H,dd,J=5.8, 1.9Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.98(1H,s)
23	mp: 203-209°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.41-4.48(2H,m), 4.96-5.05(1H,m), 5.46(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(6H,m), 7.50-7.54(2H,m), 7.70(2H,s), 8.92(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.88-10.95(1H,m)
24	mp: 221-223°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.04(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.1Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.30-7.41(9H,m), 7.49(2H,d,J=8.6Hz), 7.55(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.76(1H,s)
25	mp: 222-225°C. NMR δ: 2.60-3.05(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.6Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.15-7.23(4H,m), 7.26-7.46(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.65-7.72(4H,m), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.93(1H,s), 14.72(1H,brs)
26	mp: 197-203°C. NMR δ: 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.44(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.0Hz), 5.61(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 7.72-7.77(2H,m), 8.90(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.90(1H,s)
27	mp: 208-214°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.7Hz), 5.62(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.55(10H,m), 7.70-7.94(6H,m), 8.82(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.78(1H,s)
28	mp: 219-223°C. NMR δ: 2.11(2H,s), 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.51(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.34(7H,m), 7.36-7.42(4H,m), 7.48-7.53(3H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.94(1H,s), 14.61(1H,brs)
29	mp: 204-207°C. NMR δ: 2.24(3H,s), 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.50(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.39(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17-7.24(2H,m), 7.30-7.42(7H,m), 7.47(2H,dd,J=8.8, 5.4Hz), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.40(1H,brs), 11.00(1H,s), 14.70(1H,brs)
30	mp: 225-228°C. NMR δ: 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.23(3H,m), 4.28(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.3Hz), 5.68(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.4Hz), 7.16-7.23(4H,m), 7.30-7.46(7H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.63(1H,s)
31	mp: 232-235°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.03(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.97(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 7.67-7.77(2H,m), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.49(1H,s), 14.61(1H,brs)
32	mp: 233-235°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.01(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.91(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.17-7.48(11H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.47(1H,s)
33	mp: 240-242°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.32(2H,s), 4.98(1H,dt,J=10.3, 3.4Hz), 5.72(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.40(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,d,J=8.3Hz), 7.67(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.67(1H,s)
34	mp: 221-224°C. NMR δ: 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.05(2H,s), 5.00(2H,dd,J=2.7, 10.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,s), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.62(1H,s)
35	mp: 222-224°C. NMR δ: 2.89-3.07(3H,m), 3.12-3.21(3H,m), 3.84(2H,s), 4.33(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.4, 10.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.22-7.42(10H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.44(1H,s)
36	mp: 242-245°C. NMR δ: 2.11(3H,s), 2.99-3.06(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.68(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.1, 10.2Hz), 6.02(1H,brs), 6.98(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.1Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.1Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.25(1H,s), 12.10(1H,s)
37	mp: 252-256°C. NMR δ: 2.89(3H,s), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.65(2H,s), 4.95-5.02(1H,m), 6.20(1H,brs), 6.58(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.39(1H,s), 12.56(1H,s)

表 2 (続き)

38	mp: >230°C(dec). NMR δ: 2.88-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 3.65(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.12(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.39(4H,brs), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.41(1H,s), 12.60(1H,s)
39	mp: 177-181°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=10.0, 2.0Hz), 6.68(1H,s), 6.97(1H,t,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 8.90(1H,brs), 9.29(1H,brs), 10.29(1H,s), 10.54(1H,brs)
40	mp: 237-243°C. NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.06-3.20(3H,m), 4.45(2H,s), 5.01(1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 5.70(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(2H,dd,J=14.4, 2.0Hz), 8.13(2H,d,J=8.4Hz), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.95(1H,s)
41	mp: 151-159°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.76(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.7Hz), 6.70(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.40(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.96(1H,brs), 9.21(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.58(1H,s)
42	mp: 205-208°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.92-4.97(1H,m), 6.20(1H,brs), 7.19-7.42(10H,m), 7.71(2H,d,J=8.8Hz), 8.76(1H,brs), 8.92(1H,brs), 9.65(1H,s)
43	NMR δ: 2.20(3H,s), 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.74(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.13(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.58(1H,s)
44	NMR δ: 1.48(6H,s), 2.86-3.22(6H,m), 4.90-4.96(1H,m), 6.19(1H,brs), 6.40(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.27-7.41(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 8.74(1H,brs), 8.90(1H,brs), 9.53(1H,s)
45	NMR δ: 1.68-2.12(4H,m), 2.43-2.59(2H,m), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.20(3H,m), 3.76-3.81(1H,m), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.42(5H,m), 7.60(1H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.43(1H,s)
46	NMR δ: 2.88-3.24(6H,m), 3.83(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 6.19(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.26-7.45(6H,m), 7.55-7.63(2H,m), 7.87(1H,s), 8.04(1H,d,J=3.6Hz), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.42(1H,brs)
47	MS (m/z): 456(MH ⁺), NMR δ: 2.84-3.19(6H,m), 4.03(2H,s), 4.87-4.97(1H,m), 5.43(2H,s), 6.12(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.41(11H,m), 7.53(2H,d,J=8.3Hz), 7.90(1H,s), 10.38(1H,s)
48	NMR δ: 2.88-3.18(6H,m), 3.69(2H,s), 4.87-4.95(1H,m), 5.36(2H,s), 6.15-6.21(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.41(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.57(1H,s), 8.72(1H,brs), 8.82(1H,brs), 10.20(1H,s)
49	NMR δ: 2.88-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.67(2H,s), 4.93-4.99(1H,m), 5.53(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.00(1H,s), 7.13(2H,d,J=7.3Hz), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.24-7.42(8H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.35(1H,s)
50	NMR δ: 1.76-1.87(2H,m), 2.18-2.26(2H,m), 2.80-3.22(8H,m), 4.39-4.47(1H,m), 4.95-5.07(1H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.54-7.63(2H,m), 7.74-7.82(1H,m), 8.27(1H,d,J=7.2Hz), 8.67(1H,d,J=4.8Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.74(1H,brs)
51	NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.18(2H,s), 4.96(1H,d,J=8.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 7.20-7.60(12H,m), 7.84(1H,s), 7.97(1H,s), 8.83(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.55(1H,s)
52	NMR δ: 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
53	NMR δ: 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
54	NMR δ: 2.95-3.02(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.58(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.6Hz), 7.59-7.60(1H,m), 7.69(1H,d,J=2.4Hz), 7.72(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.91(1H,s)
55	NMR δ: 2.94-3.04(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.94(2H,s), 5.01(1H,d,J=10.3Hz), 5.31(2H,s), 6.21(1H,d,J=3.9Hz), 7.01(1H,s), 7.17-7.41(12H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.98(1H,brs), 9.35(1H,brs), 10.55(1H,s)
56	NMR δ: 2.95-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(3H,d,J=8.6Hz), 7.26-7.42(7H,m), 7.50-7.54(3H,m), 7.58(1H,d,J=2.0Hz), 7.73(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.98(1H,s)

表2 (続き)

57	NMR δ: 2.92-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.2, 2.6Hz), 5.65(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.48(6H,m), 7.50-7.53(3H,m), 7.70(1H,d,J=2.0Hz), 7.78(1H,d,J=2.0Hz), 7.85(1H,d,J=8.0, 2.0Hz), 8.49(1H,d,J=8.0Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.86(1H,s)
58	mp: 150-152°C. NMR δ: 2.88-3.07(3H,m), 3.08(3H,m), 3.95(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.0Hz), 6.21(1H,s), 6.82(1H,d,J=7.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.28-7.43(6H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.82-8.04(3H,m), 8.90(1H,brs), 9.31(1H,brs), 10.67(1H,brs), 14.07(1H,brs)
59	NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 5.20(1H,s), 6.22(1H,brs), 6.78(1H,s), 7.17-7.24(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.50-9.10(3H,br), 9.45(1H,br), 10.22(1H,brs)
60	mp: 214-216°C. NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 3.65(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.8, 10.4Hz), 6.18(1H,d,J=6.8Hz), 6.28(1H,d,J=8.8Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.45(6H,m), 7.53-7.59(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.36(1H,brs)
61	mp: 180-182°C. NMR δ: 0.87(6H,d,J=6.8Hz), 2.05-2.15(1H,m), 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.03(2H,d,J=7.8Hz), 4.41(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(9H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,d,J=1.9Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz)
62	mp: 226-228°C. NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.45(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.56(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.46(1H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.66(1H,d,J=2.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.93(1H,brs), 14.82(1H,brs)
63	mp: 224-225°C. NMR δ: 2.90-3.05(3H,m); 3.05-3.25(3H,m), 4.46(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.0Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14-7.50(1H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.70-7.73(2H,m), 8.93(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.95(1H,s)
64	mp: 205-208°C. NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.41(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 5.51(2H,s), 6.21(1H,s), 7.06-7.12(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(6H,m), 7.69(2H,dd,J=2.0, 8.3Hz), 8.87(1H,s), 9.26(1H,s), 10.81(1H,s)
65	mp: 211-216°C. NMR δ: 3.00(3H,brs), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.05(1H,dd,J=10.2, 1.9Hz), 5.58(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.22(4H,m), 7.29-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.47-7.54(3H,m), 7.65(1H,s), 7.69(1H,d,J=1.9Hz), 9.02(1H,brs), 9.55(1H,brs), 10.97(1H,s)
66	mp: 199-201°C. NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.45(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.10-7.43(10H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.90(1H,brs), 14.73(1H,brs)
67	mp: 131-135°C. NMR δ: 3.00(3H,brs), 3.16(3H,brs), 4.49(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.0Hz), 5.56(2H,s), 6.23(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.2Hz), 7.23-7.34(4H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.72(2H,s), 9.01(1H,brs), 9.54(1H,brs), 11.00(1H,s)
68	mp: 217-219°C. NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.46(2H,s), 5.00(1H,d,J=8.0Hz), 5.47(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.25-7.50(7H,m), 7.50-7.60(3H,m), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.93(1H,s)
69	mp: 213-217°C. NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.42(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.62(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.51-7.60(1H,m), 7.68-7.73(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.89(1H,s)
70	mp: 212-213°C. NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.23(2H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.43(4H,m), 7.48-7.55(2H,m), 7.57-7.67(2H,m), 7.69-7.74(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.95(1H,brs), 14.86(1H,brs)
71	mp: 209-213°C. NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.47(2H,s), 4.98-5.01(1H,m), 5.49(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.34(1H,m), 7.36-7.44(6H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 7.74(1H,d,J=1.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.97(1H,s)
72	mp: 190-193°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.38(2H,s), 4.99(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 5.69(2H,s), 6.20(1H,s), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.77(1H,s), 8.89(1H,s), 9.27(1H,s), 10.84(1H,s)
73	mp: 233-234°C. NMR δ: 2.90-3.23(6H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.12-7.23(3H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(5H,m), 7.52-7.58(2H,m), 7.66-7.73(3H,m), 7.79-7.81(1H,m), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.96(1H,brs), 14.79(1H,brs)

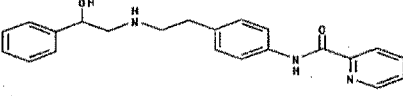
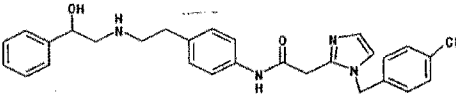
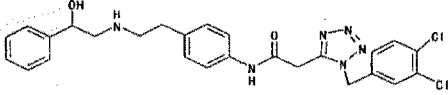
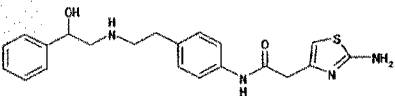
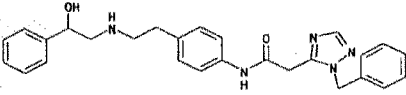
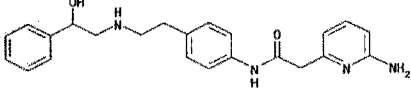
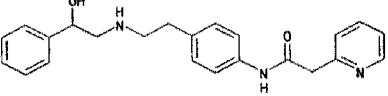
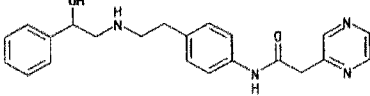
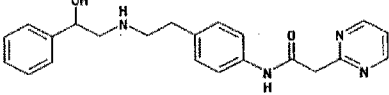
表 2 (続き)

74	mp: 180-183°C. NMR δ: 2.67-2.76(4H,m), 2.78-2.86(2H,m), 4.00(2H,s), 4.66(1H,dd,J=8.3, 3.9Hz), 5.39(2H,s), 5.42(1H,brs), 6.57(1H,d,J=0.9Hz), 6.78(1H,s), 7.03(2H,d,J=8.3Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.27-7.34(4H,m), 7.46-7.50(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 7.56(1H,s), 7.58(1H,s), 8.32(1H,s), 10.32(1H,s)
75	mp: 210-215°C. NMR δ: 2.91-3.03(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.6Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 7.79(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.93(1H,s)
76	mp: 162-165°C. NMR δ: 2.93-3.05(3H,m), 3.14(3H,brs), 4.47(2H,s), 5.03(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.62(1H,brs), 5.89(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.37(1H,m), 7.39-7.43(6H,m), 7.61(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,t,J=7.5Hz), 7.75(1H,d,J=1.9Hz), 7.83-7.86(2H,m), 7.97(1H,d,J=8.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.3Hz), 8.99(1H,brs), 9.52(1H,brs), 10.84(1H,s)
77	NMR δ: 2.64-2.74(4H,m), 2.77-2.82(2H,m), 3.93(2H,s), 4.63(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.33(2H,s), 6.80(2H,d,J=6.3 Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.24(1H,m), 7.28-7.35(5H,m), 7.43(1H,d,J=7.8Hz), 7.47-7.52(3H,m), 10.27(1H,s)
78	NMR δ: 2.63-2.72(4H,m), 2.75-2.81(2H,m), 3.79(2H,s), 4.62(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.30(1H,brs), 5.33(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.8, 5.9Hz), 7.06(1H,d,J=1.0Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.19-7.24(2H,m), 7.28-7.33(4H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(1H,dd,J=8.3, 2.5Hz), 8.32(1H,s), 10.21(1H,s)
79	NMR δ: 2.88-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.40(2H,s), 4.97(1H,d,J=8.3Hz), 5.56(2H,s), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.24(1H,d,J=2.5Hz), 7.30-7.60(9H,m), 7.64(1H,d,J=2.0Hz), 7.72(1H,s), 8.83(1H,s), 9.14(1H,s), 10.71(1H,s)
80	NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 5.02(1H,d,J=8.8Hz), 5.59(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.24-7.42(7H,m), 7.50(2H,d,J=8.8Hz), 7.72(2H,d,J=6.8Hz), 8.94(1H,s), 9.42(1H,s), 10.93(1H,s)
81	NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 3.85(3H,s), 4.30(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 5.55(2H,s), 6.17-6.22(1H,br), 7.14-7.23(2H,m), 7.28-7.50(9H,m), 7.57-7.64(2H,m), 7.87-7.93(2H,m), 8.83(1H,brs), 9.10(1H,brs), 10.68(1H,brs), 14.86(1H,brs)
82	NMR δ: 1.30-1.64(6H,m), 2.88-3.22(8H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.39(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.8Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(9H,m), 7.51(2H,d,J=8.7Hz), 7.71(2H,d,J=7.8Hz), 8.81(1H,s), 9.14(1H,s), 10.77(1H,s)
83	mp: 229-232°C. NMR δ: 2.90-3.00(3H,m), 3.10-3.18(3H,m), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.1Hz), 5.03(2H,s), 6.27(1H,t,J=2.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(1H,d,J=2.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,s), 9.32(1H,s), 10.53(1H,s)
84	mp: 237-240°C. NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 5.15(2H,s), 7.21(2H,d,J=8.0Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(1H,s), 8.61(1H,s), 8.82(1H,s), 9.09(1H,s), 10.57(1H,s)
85	mp: 244-248°C. NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 5.00(1H,d,J=7.6Hz), 5.20(2H,s), 6.20(1H,s), 7.20-7.50(11H,m), 7.59(2H,d,J=7.2Hz), 8.94(3H,s), 9.36(1H,s), 10.95(1H,s), 12.92(1H,s)
86	mp: 223-224°C. NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.43(9H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 8.0Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.06-9.50(2H,br), 10.35(1H,brs)
87	mp: 236-238°C. NMR δ: 2.86-3.23(6H,m), 3.72(2H,s), 4.91-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.45(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.73-7.82(1H,m), 8.40-8.60(2H,m), 8.94(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.35-10.50(1H,br)
88	mp: 195-198°C. NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 4.93-5.04(1H,m), 6.15-6.25(1H,br), 7.14-7.22(2H,m), 7.28-7.43(7H,m), 7.54-7.63(2H,m), 8.47-8.53(2H,m), 9.07(2H,brs), 10.50(1H,brs)
89	mp: 202-204°C. NMR δ: 2.71-2.81(2H,m), 2.88-3.24(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.05(1H,m), 6.20(1H,brd,J=3.2 Hz), 7.15-7.23(3H,m), 7.26-7.44(6H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.69(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.45-8.51(1H,m), 9.07(2H,brs), 10.07(1H,brs)
90	mp: 220-227°C. NMR δ: 2.80-3.20(6H,m), 4.31(2H,s), 4.42(2H,t,J=8.0Hz), 5.00(1H,d,J=1.0Hz), 6.21(1H,brs), 7.20-7.40(12H,m), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(2H,dd,J=12.9, 0.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.98(1H,s)
91	mp: 158-165°C. NMR δ: 2.51-2.78(6H,m), 3.96(2H,s), 4.59(1H,t,J=5.2Hz), 5.20(1H,brs), 7.13-7.32(9H,m), 7.50-7.53(4H,m), 10.33(1H,s), 12.37(1H,brs)
92	mp: 216-217°C. NMR δ: 2.31(3H,s), 2.86-3.24(6H,m), 3.89(2H,s), 4.92-5.07(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.12-7.22(3H,m), 7.28-7.45(5H,m), 7.50-7.64(2H,m), 8.30(1H,d,J=4.4Hz), 8.60-9.50(2H,br), 10.32(1H,brs)

表 2 (続き)

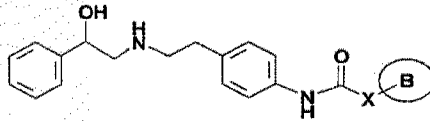
93	mp: 236-238°C. NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 3.95(2H,s), 4.91-5.01(1H,m), 5.44(2H,s), 6.19(1H,d,J=4.4Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.52-7.62(2H,m), 8.50-8.69(3H,m), 8.83(1H,br), 9.12(1H,br), 10.41(1H,brs)
94	NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.38(2H,s), 4.98(1H,t,J=10.4Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.45(6H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.64(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.21(1H,brs), 10.79(1H,s)
95	NMR δ: 2.31(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.98(1H,d,t,J=3.2, 10.4Hz), 7.10-7.41(12H,m), 10.32(1H,s)
96	NMR δ: 2.27(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.99(1H,d,t,J=3.6, 10.0Hz), 7.17-7.59(12H,m), 10.31(1H,s)
97	NMR δ: 2.44(3H,s), 2.78-3.20(6H,m), 3.80(2H,s), 4.97(1H,d,t,J=3.2, 10.4Hz), 7.12-7.66(12H,m), 10.33(1H,s)
98	NMR δ: 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(2H,m), 2.90-3.15(3H,m), 3.83(2H,s), 4.80-4.94(1H,m), 7.10-7.18(2H,m), 7.23-7.45(7H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.71-7.80(1H,m), 8.41-8.52(1H,m), 10.25(1H,brs)
99	mp: 203-204°C. NMR δ: 1.13(3H,d,J=6.4Hz), 2.55-2.64(1H,m), 3.00-3.50(4H,m), 3.84(2H,s), 4.92-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.13-7.20(2H,m), 7.24-7.46(7H,m), 7.54-7.60(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 8.51(1H,brs), 8.67(1H,brs), 9.13(1H,brs), 10.31(1H,brs)
100	NMR δ: 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(1H,m), 2.57-3.50(4H,m), 3.78(2H,s), 4.77-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.65(1H,s), 7.10-7.55(15H,m), 10.33(1H,brs)
101	mp: 194-196°C. NMR δ: 2.88-3.25(6H,m), 3.89(2H,s), 5.20-5.26(1H,m), 6.30(1H,s), 7.17-7.48(7H,m), 7.54-7.60(3H,m), 7.81-7.88(1H,m), 8.54(1H,d,J=4.0Hz), 8.82(1H,s), 9.16(1H,s), 10.35(1H,s)
102	mp: 214-215°C. NMR δ: 2.88-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.96-5.02(1H,m), 6.33(1H,d,J=3.8Hz), 7.12-7.31(6H,m), 7.39-7.48(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.80(1H,m), 8.50(1H,s), 8.82(1H,s), 9.01(1H,s), 10.30(1H,s)
103	mp: 223-225°C. NMR δ: 2.88-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.84(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 6.24(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.30(5H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.76(1H,d,J=1.6, 7.6Hz), 8.50(1H,d,J=8.8Hz), 8.83(1H,s), 9.08(1H,s), 10.31(1H,s)
104	mp: 208-210°C. NMR δ: 2.88-3.24(6H,m), 3.99(2H,s), 4.90-5.01(1H,m), 6.20(1H,d,J=3.6Hz), 7.15-7.24(2H,m), 7.28-7.44(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 8.50-9.30(4H,m), 10.33(1H,brs)
105	mp: 234-235°C. NMR δ: 2.94-3.25(6H,m), 4.07(2H,s), 4.90-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.53-7.65(4H,m), 7.71-7.78(1H,m), 7.94-8.00(2H,m), 8.33(1H,d,J=8.0Hz), 8.50-9.25(2H,m), 10.46(1H,brs)
106	mp: 221-222°C. NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.92-5.08(1H,m), 6.35(1H,d,J=3.6Hz), 7.14-7.23(2H,m), 7.23-7.31(1H,m), 7.33-7.50(5H,m), 7.54-7.64(2H,m), 7.76(1H,d,t,J=1.6, 7.6Hz), 8.43-8.55(1H,m), 8.80-9.40(2H,br), 10.36(1H,brs)
107	mp: 204-205°C. NMR δ: 2.85-3.28(6H,m), 3.85(2H,s), 5.02-5.14(1H,m), 6.37(1H,d,J=4.0Hz), 7.14-7.32(3H,m), 7.36-7.46(2H,m), 7.55-7.64(2H,m), 7.70-7.86(2H,m), 8.46-8.56(2H,m), 8.57-8.65(1H,m), 9.13(2H,brs), 10.37(1H,brs)
108	NMR δ: 2.63-2.67(4H,m), 2.73-2.78(2H,m), 4.07(2H,s), 4.60(1H,dd,J=7.4, 4.9Hz), 5.24(1H,brs), 5.57(2H,s), 7.12-7.23(7H,m), 7.27-7.31(4H,m), 7.37(3H,d,J=8.3Hz), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.61(1H,m), 8.31(1H,s), 10.31(1H,s)
109	NMR δ: 2.26(3H,s), 2.40(3H,s), 2.90-3.17(6H,m), 3.75(2H,s), 4.99(1H,d,t,J=3.2, 6.8Hz), 6.97-7.60(11H,m), 10.35(1H,s)
110	mp: 183-184°C. NMR δ: 1.85-2.05(2H,m), 2.53-2.65(2H,m), 2.83-3.03(3H,m), 3.05-3.16(1H,m), 3.88(2H,s), 4.95(1H,d,J=9.6Hz), 6.15(1H,brs), 7.10-7.18(2H,m), 7.22-7.43(7H,m), 7.50-7.60(2H,m), 7.75(1H,d,t,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.91(2H,brs), 10.29(1H,brs)
111	mp: 225-226°C. NMR δ: 3.02-3.14(1H,m), 3.18-3.46(3H,m), 3.84(2H,s), 4.22-4.35(2H,m), 4.98-5.08(1H,m), 6.21(1H,d,J=3.6Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.76(1H,d,t,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.54(1H,m), 8.80-9.50(2H,br), 10.29(1H,brs)
112	NMR δ: 1.21(6H,s), 2.85-3.23(4H,m), 3.89(2H,s), 4.90-5.00(1H,m), 6.21(1H,brs), 7.11-7.19(2H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.73-7.90(1H,m), 8.45-8.60(2H,m), 9.00-9.10(1H,br), 10.35(1H,brs)
113	mp: 132-133°C. NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 7.06-7.11(1H,m), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.47-7.53(3H,m), 7.81-7.87(1H,m), 8.23(1H,d,J=4.9Hz), 8.78(1H,s), 9.00(1H,s), 9.88(1H,s), 10.51(1H,s)

表3

Ex.	Structure
1	
23	
33	
41	
47	
58	
86	
93	
104	

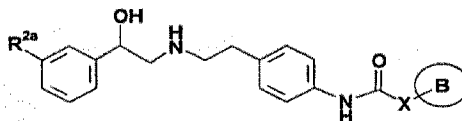
また、表4及び5に化学構造式を掲載する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。尚、表4及び5に掲載した化合物につき、各種、互変、幾何、光学活性体が存在する可能性があるが、本発明化合物には前記各種異性体の単離されたもの、又はその混合物が含まれる。

表4



No.		No.		No.	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

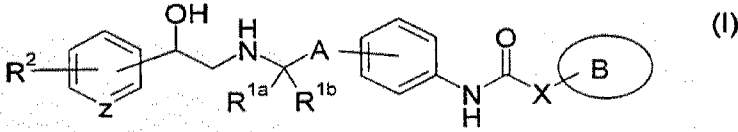
表5



No.	R ^{2a}	X (B)	No.	R ^{2a}	X (B)
13	H		14	H	
15	H		16	H	
17	H		18	H	
19	H		20	H	
21	Cl		22	Cl	

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるアミド誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよいヘテロアリアル基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン、カルボニル又は—NH—で示される基、(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：低級アルキレン又は—低級アルキレン—O—で示される基、

R^{1a}、R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

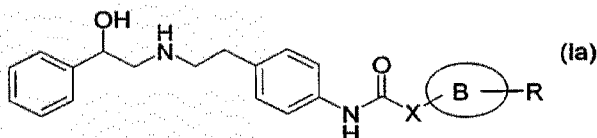
Z：窒素原子又は=CH—で示される基)

2. Aがメチレン、エチレン又は—CH₂O—で示される基である請求の範囲1記載のアミド誘導体又はその塩。

3. B環が、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、スルファニル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルーO—、低級アルキルーS—、低級アルキルーO—CO—、カルボキシ、スルホニル、スルフィニル、低級アルキルーSO—、低級アルキルーSO₂—、低級アルキルーCO—、低級アルキルーCO—O—、カルバモイル、低級アルキルーNH—CO—、ジ—低級アルキルーN—CO—、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキルーNH—、ジ—低級アルキルーN—、アリールー低級アルキル、ハロゲンアリールー低級アルキル、グアニジノ、低級アルキルーCO—NH—又は低級アルキルーSO₂—NH—から選択される置換基で置換されていてもよいヘテロアリアル基である請求の範囲2記載のアミド誘導体又はその塩。

4. R^2 、 R^{1a} 及び R^{1b} が水素原子であり、Zが=CH-である請求の範囲3記載のアミド誘導体又はその塩。

5. 下記一般式(1a)で示されるアミド誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

B環：ヘテロアリール基、

X：結合又は低級アルキレン基、

R：水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、アリール低級アルキル基又はハロゲノアリール低級アルキル基)

6. (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-ピリジンカルボン酸アニリド、(R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド、(R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド、(R)-2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド、(R)-2-(2-アミノピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピラジニル)酢酸アニリド、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド、並びにこれらの塩。

7. 請求の範囲1乃至6記載のアミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬。

8. 請求の範囲1乃至6記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とすることを特徴とする糖尿病治療剤。

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁶ C07D213/56, 61, 64, 73, 81, 215/12, 48, 217/22, 231/12, 233/64, 241/20, 257/04, 277/40, 68, 285/08, 513/04, A61K31/41, 415, 425, 44, 445, 47, 495, 505</p>									
<p>B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁶ C07D213/00-81, 215/00-48, 217/00-22, 231/00-12, 233/00-64, 241/00-20, 257/00-04, 277/00-68, 285/00-08, 513/00-04, A61K31/00-505</p>									
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>									
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>									
<p>C. 関連すると認められる文献</p>									
<p>引用文献の カテゴリー*</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A JP, 8-92228, A (TAKEDA CHEM IND LTD) 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) &EP, 643050, A1 &US, 5614544, A</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>PA JP, 9-512275, A (MERCK & CO INC) 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) &WO, 95/29159, A1 &US, 5541197, A &EP, 757674, A1</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A JP, 7-10827, A (MERCK & CO INC) 13. 1月. 1995 (13. 01. 95) &WO, 93/19861, A1 &US, 5553475, A</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A JP, 8-92228, A (TAKEDA CHEM IND LTD) 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) &EP, 643050, A1 &US, 5614544, A	1-8	PA JP, 9-512275, A (MERCK & CO INC) 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) &WO, 95/29159, A1 &US, 5541197, A &EP, 757674, A1	1-8	A JP, 7-10827, A (MERCK & CO INC) 13. 1月. 1995 (13. 01. 95) &WO, 93/19861, A1 &US, 5553475, A	1-8
引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号								
A JP, 8-92228, A (TAKEDA CHEM IND LTD) 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) &EP, 643050, A1 &US, 5614544, A	1-8								
PA JP, 9-512275, A (MERCK & CO INC) 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) &WO, 95/29159, A1 &US, 5541197, A &EP, 757674, A1	1-8								
A JP, 7-10827, A (MERCK & CO INC) 13. 1月. 1995 (13. 01. 95) &WO, 93/19861, A1 &US, 5553475, A	1-8								
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>									
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>									
<p>国際調査を完了した日 28. 12. 98</p>	<p>国際調査報告の発送日 19.01.99</p>								
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3681-1101 内線 6439</p>								

PCT

EP US 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号 Y9814-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP98/04671	国際出願日 (日.月.年) 15.10.98	優先日 (日.月.年) 17.10.97
出願人(氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

この国際出願に含まれる書面による配列表

この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は 出願人が提出したものを承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は 出願人が提出したものを承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 出願人が示したとおりである。

なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

様式PCT/ISA/210(第1ページ)(1998年7月)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl. ⁶ C07D213/56, 61, 64, 73, 81, 215/12, 48, 217/22, 231/12, 233/64, 241/20, 257/04, 277/40, 68, 285/08, 513/04, A61K31/41, 415, 425, 44, 445, 47, 495, 505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁶ C07D213/00-81, 215/00-48, 217/00-22, 231/00-12, 233/00-64, 241/00-20, 257/00-04, 277/00-68, 285/00-08, 513/00-04, A61K31/00-505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-92228, A (TAKEDA CHEM IND LTD) 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) &EP, 643050, A1 &US, 5614544, A	1-8
PA	JP, 9-512275, A (MERCK & CO INC) 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) &WO, 95/29159, A1 &US, 5541197, A &EP, 757674, A1	1-8
A	JP, 7-10827, A (MERCK & CO INC) 13. 1月. 1995 (13. 01. 95) &WO, 93/19861, A1 &US, 5553475, A	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 28. 12. 98

国際調査報告の発送日 19.01.99

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 齋藤 恵



4C 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 6439

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁵ C07D213/56, 61, 64, 73, 81, 215/12, 48, 217/22, 231/12, 233/64, 241/20, 257/04, 277/40, 68, 285/08, 513/04, A61K31/41, 415, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁵ C07D213/00-81, 215/00-48, 217/00-22, 231/00-12, 233/00-64, 241/00-20, 257/00-04, 277/00-68, 285/00-08, 513/00-04, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages.	Relevant to claim No.
A	JP, 8-92228, A (TAKEDA CHEM IND LTD), 9 April 1996 (09. 04. 96) & EP, 643050, A1 & US, 5614544, A	1-8
PA	JP, 9-512275, A (MERCK & CO INC), 9 December, 1997 (09. 12. 97) & WO, 95/29159, A1 & US, 5541197, A & EP, 757674, A1	1-8
A	JP, 7-10827, A (MERCK & CO INC), 13 January, 1995 (13. 01. 95) & WO, 93/19861, A1 & US, 5553475, A	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 28 December, 1998 (28. 12. 98)		Date of mailing of the international search report 19 January, 1999 (19. 01. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04671

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

425, 44, 445, 47, 495, 505

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/00-505

113 T
 09/020
 09/529096
Translation
 1661

157

PATENT COOPERATION TREATY
PCT

1643

RECEIVED
 AUG 12 2000

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
 (PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1500/2500

Applicant's or agent's file reference Y9814-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP98/04671	International filing date (day/month/year) 15 October 1998 (15.10.98)	Priority date (day/month/year) 17 October 1997 (17.10.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 213/81, 213/73, 213/56, 213/61, 213/64, 233/64, 217/22, 231/12, 257/04, 513/04, 241/20, 215/48, 12, 285/08, 277/40, 68, A61K 31/445, 415, 44, 41, 425, 47, 495, 505		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 February 1999 (16.02.99)	Date of completion of this report 22 November 1999 (22.11.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04671

RECEIVED
 AUG 12 2000
 AUG 14 2000
 TECHNICAL SERVICES SECTION
 as originally filed

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- the international application as originally filed
- the description:
 - pages _____
 - pages _____, filed with the demand
 - pages _____, filed with the letter of _____
- the claims:
 - pages _____, as originally filed
 - pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 - pages _____, filed with the demand
 - pages _____, filed with the letter of _____
- the drawings:
 - pages _____, as originally filed
 - pages _____, filed with the demand
 - pages _____, filed with the letter of _____
- the sequence listing part of the description:
 - pages _____, as originally filed
 - pages _____, filed with the demand
 - pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
- filed together with the international application in computer readable form.
- furnished subsequently to this Authority in written form.
- furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
- the claims, Nos. _____
- the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

RECEIVED

1. Statement

JAN 14 2000

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents are cited in the international search report.

Document 1 : JP, 8-92228, A

Document 2 : JP, 7-10827, A

Document 1 describes 2,4-oxazolidinedione derivatives with a blood glucose lowering action and blood lipid lowering acting.

Document 2 describes heterocyclic derivatives having a blood glucose lowering action.

The medical applications of the compounds described in Documents 1 and 2 are related to those of the compounds described in the claims of this international application; however, the compounds described in these documents do not have a structure with rings connected via an amide group.

Thus, none of the documents cited in the international search report discloses the amide derivatives and medicaments containing the same disclosed in Claims 1-8, nor are they obvious from indications in these documents. Therefore they are novel and involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04671

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
PX WC95/29159	09 December 1997 (09.12.1997)	21 April 1995 (21.04.1995)	26 April 1994 (26.04.1994)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

特 許 協 力 条 約

16

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
【PCT36条及びPCT規則70】

REC'D 10 DEC 1999
WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 Y9814-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 98/04671	国際出願日 (日.月.年) 15. 10. 98	優先日 (日.月.年) 17. 10. 97
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ C07D213/81, 73, 56, 61, 64, 233/64, 217/22, 231/12, 257/04, 513/04, 241/20, 215/48, 12, 285/08, 277/40, 68, A61K31/445, 415, 44, 41, 425, 47, 495, 505		
出願人 (氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I 国際予備審査報告の基礎

II 優先権

III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

IV 発明の単一性の欠如

V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ある種の引用文献

VII 国際出願の不備

VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 16. 02. 99	国際予備審査報告を作成した日 22. 11. 99	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9164

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

出願時の国際出願書類

- 明細書 第 _____ ページ、
 明細書 第 _____ ページ、
 明細書 第 _____ ページ、
 出願時に提出されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 付の書簡と共に提出されたもの
- 請求の範囲 第 _____ 項、
 請求の範囲 第 _____ 項、
 請求の範囲 第 _____ 項、
 請求の範囲 第 _____ 項、
 出願時に提出されたもの
 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 付の書簡と共に提出されたもの
- 図面 第 _____ ページ/図、
 図面 第 _____ ページ/図、
 図面 第 _____ ページ/図、
 出願時に提出されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 付の書簡と共に提出されたもの
- 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
 出願時に提出されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則49.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-8	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-8	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-8	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査報告には次の文献が示されている。

文献1 / JP, 8-92228, A
文献2 / JP, 7-10827, A

文献1は、血糖低下作用および血中脂質低下作用を有する2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体に関する文献である。
文献2は、血糖低下作用を有するヘテロ環誘導体に関する文献である。

文献1および2に記載された化合物は、その医薬用途の点で、本国際出願の請求項に記載されたものと関連するが、これら文献に記載された化合物は、アミドにより環が連結された構造を有していない。

このように、請求の範囲1-8に記載されたアミド誘導体、これを含有する医薬は、国際調査報告に示されたいずれの文献にも記載されておらず、またこれら文献の記載から自明のものでもないから、新規性および進歩性を有する。

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
PX W095/29159	(09. 12. 97)	(21. 04. 95)	(26. 04. 94)

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)

DO/EO WORKSHEET

U.S. Appl. No. 09/529096

International Appl. No. J198-04671

Application filed by: 20 months 30 months

WIPO PUBLICATION INFORMATION :

Publication No.: WO99/20607 Publication Language: Japanese
 Publication Date: 29 APR 99 Not Published: U.S. only designated
 EP request

Screening Done by :
Winston Alvarado
 National Stage Processing
 Copyright Specialist
7/23/05-4024

INTERNATIONAL APPLICATION PAPERS IN THE APPLICATION FILE

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> International Application (RECORD COPY) | <input type="checkbox"/> International Appl. on Double Sided Paper (COPIES MADE) |
| <input type="checkbox"/> Article 19 Amendments | <input type="checkbox"/> Request form PCT/RO/101 |
| <input checked="" type="checkbox"/> PCT/IB/331 | <input checked="" type="checkbox"/> PCT/ISA/210 - Search Report |
| <input checked="" type="checkbox"/> PCT/IPEA/409 IPER (PCT/IPEA/416 on front) | <input checked="" type="checkbox"/> Search Report References |
| <input type="checkbox"/> Annexes to 409 | <input type="checkbox"/> Other : _____ |
| <input checked="" type="checkbox"/> Priority Document (s) No. <u>1</u> | |

RECEIPTS FROM THE APPLICANT (other than checked above) :

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Basic National Fee (paid or authorized to charge) | <input type="checkbox"/> Preliminary Amendment(s) Filed on : _____ |
| <input checked="" type="checkbox"/> Description | <input type="checkbox"/> Information Disclosure Statement(s) Filed on : _____ |
| <input checked="" type="checkbox"/> Claims | <input checked="" type="checkbox"/> Assignment Document |
| <input type="checkbox"/> Words in the Drawing Figure(s) | <input checked="" type="checkbox"/> Power of Attorney/ Change of Address |
| <input type="checkbox"/> Article 19 Amendments | <input type="checkbox"/> Substitute Specification Filed on : _____ |
| <input type="checkbox"/> Annexes to 409
<input type="checkbox"/> entered <input type="checkbox"/> not entered | <input type="checkbox"/> Verified Small Status Claim
(if submitted after Receipt Date - Is it timely ? Y/N) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oath/ Declaration (executed) | <input type="checkbox"/> Other : _____ |
| <input type="checkbox"/> DNA Diskette | |

NOTES :

35 U.S.C. 371 - Receipt of Request (PTO-1390)

Date Acceptable Oath/ Declaration Received 04/07/00

Date Complete 35 U.S.C. 371 04/07/00

102(c) Date 04/07/00

Date of Completion of DO/EO 906 - Notification of Missing 102(c) Requirements 04/07/00

Date of Completion of DO/EO 907 - Notification of Acceptance for 102(c) Date

Date of Completion of DO/EO 911 - Application Accepted Under 35 U.S.C. 111

Date of Completion of DO/EO 905 - Notification of Missing Requirements

Date of Completion of DO/EO 916 - Notification of Defective Response

Date of Completion of DO/EO 903 - Notification of Acceptance 05/15/00

Date of Completion of DO/EO 909 - Notification of Abandonment

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08092228 A

(43) Date of publication of application: 09.04.96

(51) Int. Cl.

C07D263/44
A61K 31/42
A61K 31/42
C07D413/14
/(C07D413/14 , C07D263:32 ,
C07D263:44 , C07D307:36)

(21) Application number: 06217455

(22) Date of filing: 12.09.94

(30) Priority: 14.09.93 JP 05227679
29.07.94 JP 06178683

(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(72) Inventor: SODA TAKASHI
IKEDA HITOSHI
MOMOSE YU

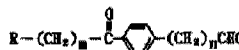
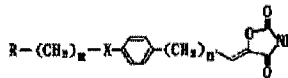
(54) 2,4-OXAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND
MEDICINE CONTAINING THE SAME

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new 2,4-oxazolidinedione derivative having excellent blood sugar depressing action and hypolipid depressing action.

CONSTITUTION: This derivative is a compound expressed by formula I [X is-CH₂-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)- or -CH=CH-; R is a respectively substitutable hydrocarbon residue or a heterocyclic group; (n) is 0-5; (m) is 1-3; in the case of X is -C(=O)-, (n) is 1-5] or its salt, e.g. 5-[3-[4-[3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazonyl)propionyl]phenyl]propyl]-2,4-oxazolidinedione. The compound is obtained by condensing a compound expressed by formula II and 2,4-oxazolidinedione of formula III in the presence of a base in a solvent and subjecting to a reduction reaction, if necessary. The compound is orally or parenterally administrable and the dose is 0.05-10mg/kg/day in the case of oral administration to an adult and preferably this quantity is administrated 1-3 times/day.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92228

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 263/44				
A 6 1 K 31/42	ADN			
	ADP			
C 0 7 D 413/14	3 0 7			
// (C 0 7 D 413/14				

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-217455	(71) 出願人	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
(22) 出願日	平成6年(1994)9月12日	(72) 発明者	左右田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
(31) 優先権主張番号	特願平5-227679	(72) 発明者	池田 衡 大阪府東大阪市西岩出3丁目3番13-712号
(32) 優先日	平5(1993)9月14日	(72) 発明者	百瀬 祐 兵庫県宝塚市すみれが丘3丁目2番1-213号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)
(31) 優先権主張番号	特願平6-178683		
(32) 優先日	平6(1994)7月29日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

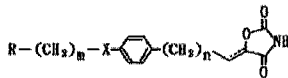
(54) 【発明の名称】 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体およびそれを含んでなる医薬

(57) 【要約】 (修正有)

供する。

【目的】 すぐれた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有する新規2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体を提

【構成】 一般式



【式中、X は -CH₂-、-C(=O)-、-CH(OH)-、-C(=NOH)- または -CH=CH- を、R

はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示し、n は 0

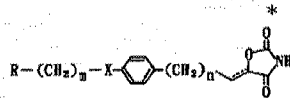
から 5 の整数を、m は 1 から 3 の整数を表す。----- は、単結合または二重

結合を示す。ただし、X が -C(=O)- のときは n は 1 から 5 の整数である。】で表される 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体またはその塩、ならびに当該化合物また

はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式



〔式中、X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示し、n は 0 から 5 の整数を、m は 1 から 3 の整数を表す。C₆H₄ は、単結合または二重

結合を示す。ただし、X が $-\text{C}(=\text{O})-$ のときは n は 1 から 5 の整数である。〕で表される 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体またはその塩。

【請求項2】n が 1 から 5 の整数である請求項1記載の化合物。

【請求項3】m が 2、n が 1 または 2 である請求項1記載の化合物。

【請求項4】m が 1、n が 2 である請求項1記載の化合物。

* 【化1】

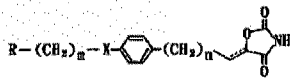
※【請求項5】X が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ で、n が 0 で、かつ m が 1 または 2 である請求項1記載の化合物。

【請求項6】m が 1 または 2、n が 0 である請求項5記載の化合物。

【請求項7】X が $-\text{CH}=\text{CH}-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項8】一般式

【化2】



〔式中、X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示し、n は 0 から 5 の整数を、m は 1 から 3 の整数を表す。C₆H₄ は、単結合または二重

結合を示す。ただし、X が $-\text{C}(=\text{O})-$ のときは n は 1 から 5 の整数である。〕で表される 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

【請求項9】インスリン感受性増強剤である請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】インスリン感受性増強剤が血糖低下剤である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】血糖低下剤が糖尿病治療剤である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】インスリン感受性増強剤が高脂血症治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

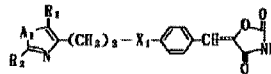
【産業上の利用分野】本発明は血糖および血中脂質低下作用を有する新規オキサゾリジンジオン誘導体およびそれを含んでなる糖尿病治療剤に関するものであり、医薬の分野において用いられるものである。

【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療剤としては、従来から種々のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかし、ピグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため現在ほとんど用いら

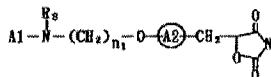
★ 30 されておらず、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤な低血糖を引き起こし、使用上の注意が必要である。このような欠点のない血糖低下作用を有する化合物として、種々のオキサゾリジンジオン誘導体が知られている。公開特許公報 平3-170478には、式

【化3】



〔式中、X₁はOまたはC=Oである。〕で表わされる血糖低下作用を有する化合物が開示されている。W/O 92/02520には、式

【化4】



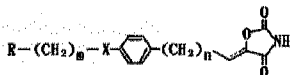
〔式中、A₂は置換ベンゼンである。〕で表わされる血糖低下作用を有する化合物が開示されている。また、特許公報 昭62-30993には、式

【化5】



〔式中、R₄は置換基を有する脂環式炭化水素である。〕で表される 血糖低下作用を有する 2,4-オキサゾリジジオン誘導体が開示されている。

【0003】本発明者らは、2,4-オキサゾリジジオン *



(I)

〔式中、Xは -CH₂-、-C(=O)-、-CH(OH)-、-C(=NOH)- または -CH=CH- を、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示し、nは0から5の整数を、mは1から3の整数を表す。≡は、単結合または二重

結合を示す。ただし、Xが -C(=O)- のときは nは1から5の整数である。〕で表される 2,4-オキサゾリジジオン誘導体またはその塩、および(2)一般式 (I) で表される 2,4-オキサゾリジジオン誘導体またはその ※

※薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有してなる 医薬組成物、に関する。

【0004】

【化7】

前記一般式 (I) 中、≡が単結合である場合、その化合物は -(CH₂)_n- とオキサゾリジジオン環とが -CH₂- を介して結合しているものであり、また ≡≡が二重結合である場合は -(CH₂)_n-CH= がオキサゾリジジオン環と結

合しているものであり、(E)体および(Z)体の両立 体異性体を含む。前記一般式 (I) で表わされる化合物の中 中でも、nが1から5の整数であるものが好まし く、また mが1または2である化合物が好ましい。 mが2でかつnが1または2である化合物およびm が1でかつnが2である化合物が特に好ましい。また Xは -CH₂-、-CH(OH)-、-C(=NOH)- および -CH=CH- が好ましく、このときはnが0でmが1または2 のものが好ましい。Xは -CH₂- または -CH=CH- である のが特に好ましい。

【0005】前記一般式 (I) 中、Rで表される置換さ れていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基とし ては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環 族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂環族炭化水素残基、芳 香族炭化水素残基、芳香複素環-脂肪族炭化水素残基が 挙げられ、該脂肪族炭化水素残基としては、炭素数8以 下のものたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ヘキシルメ、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルな ど炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素残基、たとえばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピ

30

40

★50

★ニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数2~8の不飽和脂肪族炭化水素残基が、該脂環族炭化水素残基としては炭素数3~7のもの、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシニル、シクロヘプチルなど炭素数3~7の飽和脂環族炭化水素残基および1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5~7の不飽和脂環族炭化水素残基が、該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したもののうち、炭素数4~9のもの、たとえばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが、該芳香脂環族炭化水素残基としては、たとえばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7~9のフェニルアルキル、α-ナフチルメチル、α-ナフチルエチル、β-ナフチルメチル、β-ナフチル

エチルなど炭素数 1~13 のナフチルアルキルが、該芳香族炭化水素残基としては、たとえばフェニル、ナフチル (α -ナフチル, β -ナフチル) などが挙げられる。該芳香族複素環-脂肪族炭化水素残基としては、以下に例示する複素環基と脂肪族炭化水素残基とが結合したものが挙げられる。

【0006】前記一般式 (I) 中、R で表される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、たとえば 1 個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む 5~7 員複素環基、2~4 個の窒素原子を含む 5~6 員複素環基、1~2 個の窒素原子および 1 個の硫黄原子または酸素原子を含む 5~6 員複素環基が挙げられ、これらの複素環基は 2 個以下の窒素原子をふくむ 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環と縮合していてもよい。複素環基の具体例としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、インチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、ベンズピラゾール-3-イル、IH-ピロロ [2,3-b] ピラジニン-2-イル、IH-ピロロ [2,3-b] ピリジン-6-イル、IH-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-2-イル、IH-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル、IH-イミダゾ [4,5-b] ピラジン-2-イル等が挙げられる。

【0007】前記一般式 (I) 中、R で表される炭化水素残基および複素環基は、その環上の任意の位置に置換基を 1~3 個有していてもよい。かかる置換基としては、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基が挙げられる。かかる脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、好ましくは炭素数 1~10 のアルキル基、アルケニル基、好ましくは炭素数 2~10 のアルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。アルキル基の好適な例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げ

られる。アルケニル基の好適な例としては、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0008】該脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロ [2.2.1] ヘプチル、ビシクロ [2.2.2] オクチル、ビシクロ [3.2.1] オクチル、ビシクロ [3.2.2] ノニル、ビシクロ [3.3.1] ノニル、ビシクロ [4.2.1] ノニル、ビシクロ [4.3.1] デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。該アリール基とは、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、インチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ (h) チエニル、インドリル、イソインドリル、IH-インドゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、IH-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プ

テリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ [1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-a] ピリジル、イミダゾ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1,2-a] ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-b] ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0009】該非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロプリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。該ハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。該置換されていてもよいヒドロキシル基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシなどに加えてアリールオキシがあげられる。該アルコキシとしては、炭素数1~10のアルコキシ(例、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、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど)が好ましい。アルケニルオキシとしては、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど炭素数1~10のものが、アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C₆-アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)があげられる。アシルオキシとしては、炭素数2~4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチルオキシ、iso-ブチルオキシなど)が好ましい。アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどがあげられる。該置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオなどがあげられる。アルキルチオとしては、炭素数1~10のアルキルチオ(例、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、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペ

ンチルチオ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C₆-アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)があげられる。アシルチオとしては、炭素数2~4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、n-ブチルチオ、iso-ブチルチオなど)が好ましい。

【0010】該置換されていてもよいアミノ基としては、炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニル、芳香族基または炭素数2~10のアシル基が1または2個アミノ基(-NH₂基)に置換したものの(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ペンゾイルアミノ等)があげられる。該置換されていてもよいアシルとしては、ホルミルまたは炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニルまたは芳香族基とカルボニル基の結合したものの(例、アセチル、プロピオニル、ブチル、イソブチル、パレリル、イソパレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等)があげられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、たとえばアルコキシカルボニル(たと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、ブトキシカルボニルなどの炭素数2~5のもの)、アラルキルオキシカルボニル(たとえばベンジルオキシカルボニルなど)、アリールオキシカルボニル(たとえばフェノキシカルボニル、p-トリールオキシカルボニルなど)などがあげられる。

【0011】前記一般式(I)中、Rで表される炭化水素残基および複素環基上の置換基はそれらが脂環式炭化水素残基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基であるときは、さらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1~3個有していてもよく、該置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基、アミノ基、N-モノ置換アミノ基、N,N-ジ置換アミノ基、アミノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基、N,N-ジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基、N,N-ジ置換スルファモイル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロ

ゲンなどが挙げられる。かかる置換基としては、例えば、R で表される炭化水素残基および複素環系の環上の置換基として示したものが挙げられる。

【0012】本発明の化合物 (I) の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。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、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、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。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、リン酸など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、フマル酸、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。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、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0013】本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩はインスリン感受性増強作用すなわち血糖および血中脂質低下作用を有し、毒性が低く、そのままもしくは自体公知の薬理学的に許容しうる担体、賦形剤、増量剤などと混合して人を含む哺乳動物に対してインスリン感受性増強剤（糖尿病治療剤または高脂血症治療剤）として用いることができる。本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩は低毒性で、例えば、実施例 2 の化合物を 1 日当たり 11.8mg/kg の割合でまた、実施例 5 の化合物 1 日当たり 7.5mg/kg の割合で 4 日間マウスに経口投与した場合、体重および肝臓重量には、コントロールに対し何等変化は認められなかった。また、実施例 13 の化合物をマウスに 500mg/kg 経口投与した場合マウスの死亡例は全くなかった。投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤などとして経口的に用いられるが、場合によっては注射剤、坐剤、パレットなどとして非経口的に投与できる。投与量は成人に経口投与する場合 1 日 0.05~10 mg/kg であり、この量を 1 日 1 回~3 回投与するのが望ましい。本発明の目的化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に

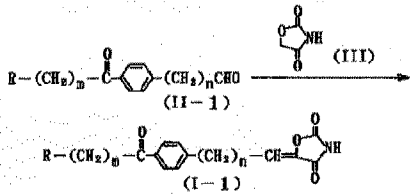
投与することができる。

【0014】薬学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用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；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、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水クイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、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などが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、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、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、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、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、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、トリアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0015】以下に本発明の目的化合物 (I) の製造法を詳述する。

△法

【化8】

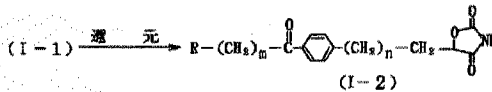


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕化合物 (I-1) は、化合物 (II-1) と 2,4-オキサゾリジンジオン (III) の縮合により製造される。化合物 (II-1) と 2,4-オキサゾリジンジオン (III) の縮合は、塩基の存在下溶液中で行われる。該溶液としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエー

* テル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸が挙げられる。該塩基としては、ナトリウムアルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウムやピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミン、ジソプロピルアミン等の2級アミン類が用いられる。2,4-オキサゾリジンジオン (III) の使用量は、化合物 (II-1) に対して1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。塩基の使用量は、化合物 (II-1) に対して0.01~5モル当量、好ましくは0.05~2モル当量である。本反応は0~150℃、好ましくは20~100℃で0.5~30時間かけて行われる。本法で製造される化合物 (I-1) は、オキサゾリジンジオン環の5位の二重結合の立体構造に関し、(E) 体および(Z) 体の両異性体を含む。

【0016】B法

【化9】

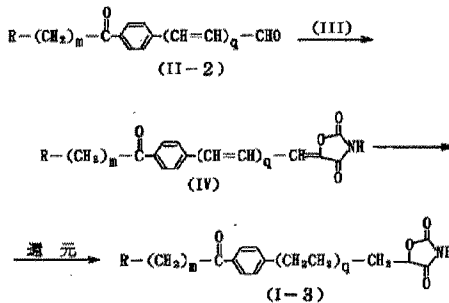


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕化合物 (I-2) は、化合物 (I-1) を還元反応に付すことにより製造する。本還元反応は、常法に従い溶液中、触媒の存在下、1~150気圧の水素雰囲気中で行われる。該溶液としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、イソプロピルエー

※クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸またはこれらの混合溶液が挙げられる。触媒としては、ニッケル化合物、などの金属、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒等を用いることにより有利に行われる。反応温度は、0~100℃、好ましくは10~80℃、反応時間は0.5~50時間である。

【0017】C法

【化10】



〔式中、q は、1または2を、他の記号は前記と同意義を有する。〕

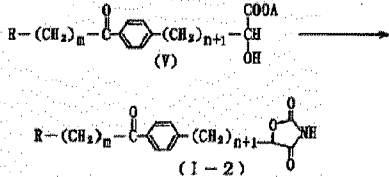
本法では、まずアルデヒド誘導体 (II-2) と化合物 (III) の反応により、化合物 (IV) を製造し、ついで化合物 (IV) を還元反応に付すことにより、2,4-オキサゾリ

★ジンジオン誘導体 (I-3) を製造する。化合物 (II-2) と化合物 (III) の反応はA法と同様にして行われる。化合物 (IV) の還元反応は、B法と同様にして行われる。本法での中間体 (IV) はオキサゾリジンジオン環の5位の二重結合の立体構造に関し、(E) 体および(Z) 体の

両異性体を含む。これら異性体は、それぞれ単離または単離することなく混合物を使用して化合物 (I-3) を製造することができる。

D法

【化11】



〔式中、Aは、水素原子または低級アルキル基を、他の記号は前記と同意義を有する。〕

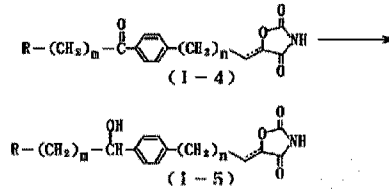
Aで表される低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec. -ブチル等炭素数1から4のものが挙げられる。

【0018】本法では、ヒドロキシカルボン酸エステル誘導体 (V) を溶媒中シアン酸アルカリ金属、例えばシアン酸カリウムまたはシアン酸ナトリウムと反応させて化合物 (I-2) をアルカリ金属塩として得、これを酸で処理することにより化合物 (I-2) を製造する。ヒドロキシカルボン酸エステル誘導体 (V) とシアン酸アルカリ金属の反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。シアン酸アルカリ金属の使用量は、化合物 (V) に対し、1~10モル等量、好ましくは1~5モル等量である。反応温度は、0~150℃、好ましくは10~120℃、反応時間は、0.5~50時間である。このようにして得た化合物 (I-2) のアルカリ金属塩は、常法により酸で処理して化合物 (I-2) を製造する。本酸処理は、適宜の溶媒あるいは溶媒なしで行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テ

*トラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸を過剰に用いることが好ましいが、酢酸、クエン酸、酒石酸等の有機酸も用いることができる。

【0019】E法

【化12】

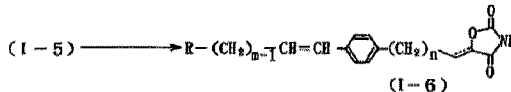


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物 (I-4) を還元反応に付し、アルコール誘導体 (I-5) を製造する。本還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (I-4) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属 (例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物およびジボランなどが挙げられ、化合物 (I-4) により適宜選択される。本反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、などのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約1~24時間程度である。

【0020】F法

【化13】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物 (I-5) を脱水反応に付し、化合物 (I-6) を製造する。本脱水反応は、化合物 (I-5) を溶媒

※中、酸で処理する自体公知の方法で有利に行うことができる。該酸としては、例えば、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。該溶媒としては、例えば、

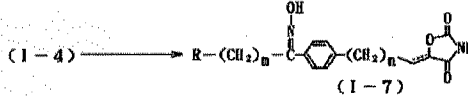
※50

ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、水あるいはこれらの混合溶媒な *

* などが酸の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約1~24時間程度である。本法で製造される化合物 (I-6) は新しく生成する二重結合の立体構造に関し、(E)-体および(Z)-体の両異性体を含む。

【0021】 G法

【化14】



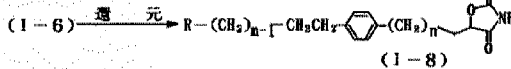
【式中、各記号は前記と同意義を有する。】

本法では、化合物 (I-4) とヒドロキシルアミンとの反応によりオキシミノ誘導体 (I-7) を製造する。本反応は、化合物 (I-4) とヒドロキシルアミンの酸塩 (塩酸塩、硫酸塩、シユウ酸塩等) を塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等) と共に、溶媒中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタ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、※

※ジオキサンなどのエーテル類、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。ヒドロキシルアミンの使用量は、化合物 (I-4) に対して、1~2モル当量が好ましく、反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約30分~24時間程度である。本法で製造される化合物 (I-7) は新しく生成するヒドロキシミノ基の立体構造に関し、(E)-体および(Z)-体の両異性体を含む。

【0022】 H法

【化15】



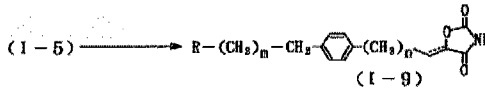
【式中、各記号は前記と同意義を有する。】

本法では、F法で製造した化合物 (I-6) を還元反応に付すことにより、化合物 (I-8) を製造する。本還元反

★応は、B法と同様にして行われる。

上法

★30 【化16】



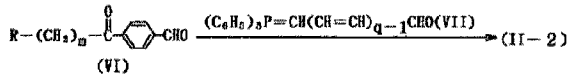
【式中、各記号は前記と同意義を有する。】

本法では、E法で製造した化合物 (I-5) を自体公知のヒドロシラン化合物による還元反応に付すことにより、化合物 (I-9) を製造する。本還元反応は、例えば、化合物 (I-5) をトリフルオロ酢酸中、トリエチルシラン [(C₂H₅)₃SiH] またはジエチルシラン [(C₂H₅)₂SiH₂] と反応させることにより有利に行われる。A法~I法に ☆

☆従って得られる2,4-オキサリジンジオン誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。C法の原料化合物 (II-2) は、例えばJ法に従い製造される。

【0023】 J上法

【化17】



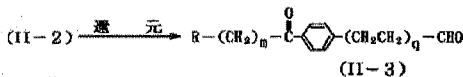
【式中、各記号は前記と同意義を有する。】

本法では、アルデヒド誘導体 (VI) を(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒドまたはγ-(トリフェニルホスホラニリデン)クロトンアルデヒド (VII) と反応させて不飽和アルデヒド誘導体 (II-2) を製造する。 ◆50

◆(VI) と (VII) の反応は、常法に従い適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、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、

17

N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン及びこれらの混合溶媒があげられる。化合物 (VII) の使用量は、化合物 (VI) に対し1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。本反応は通常-50°C~150°C、好ましくは約-10°C *



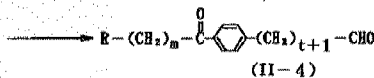
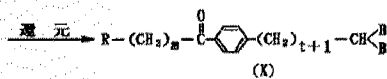
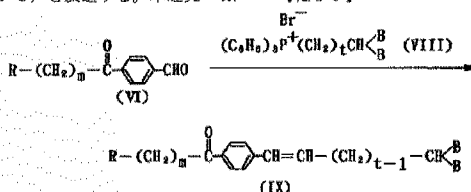
[式中、各記号は前記と同意義を有する。]
本法では、J法で製造した化合物 (II-2) を還元反応に付すことにより、化合物 (II-3) を製造する。本還元

* C~100°C で行われる。反応時間は、0.5~30時間である。A法の原料化合物 (II-1) は、例えばK法またはL法に従い製造される。

【0024】 K法
【化18】

※反応は、B法と同様に行われる。

L法
【化19】



[式中、tは1から4の整数を、Bは低級アルコキシ、低級アルキルチオまたは低級アシルオキシを表し、他の記号は前記と同意義を有する。]

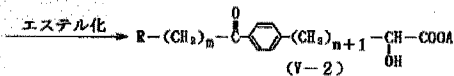
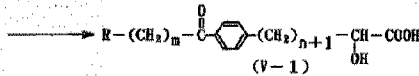
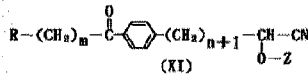
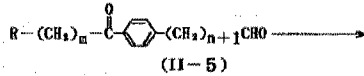
Bで表される低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど炭素数1~4のものが、低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど炭素数1~4のものが、低級アシルオキシとしては、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど炭素数1~4のものが挙げられる。2つのBが互いに結合してエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、ジチオトリメチレン等を形成していてもよい。すなわち、式 (VIII)、(IX)、(X) 中の -C(H)B₂ は、保護されたアルデヒド基を表す。

【0025】本法では、まずアルデヒド誘導体 (VI) をトリフェニルホスホニウム塩 (VIII) と反応させて化合物 (IX) を製造する。(IX) を還元して (X) とした後、(X) の酸処理によりアルデヒド誘導体 (II-4) を製造する。(VI) と (VIII) の反応は、常法に従い塩基の存在下適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジ

★オキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、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、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等およびこれらの混合溶媒が挙げられる。該塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられ、これらの塩基の使用量は、化合物 (VIII) に対して1~5モル程度が好ましい。化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (VI) に対し1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。本反応は、通常-50°C~150°C、好ましくは-10°C~100°Cで行われる。反応時間は、0.5~30時間である。化合物 (IX) の化合物 (X) への還元反応は、B法と同様に行われる。化合物 (X) の化合物 (II-4) への変換は、化合物 (X) を含水溶媒中、酸で処理する自体公知の方法で行うことができる。該酸とし

★50

では、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸を過剰に用いることが好ましいが、酢酸、クエン酸、酒石酸 p-トルエンスルホン酸等の有機酸も用いることができる。該溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、アセトニトリル、アセトンあるいはこれらの混合溶媒などが適宜選 *



〔式中、Zは、アセチル基または水素原子を、A' は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

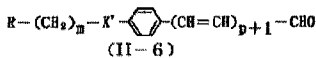
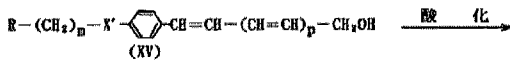
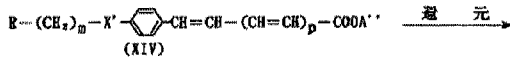
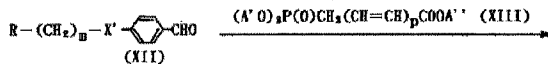
A' で表される低級アルキル基としては、A で表される低級アルキル基として例示したものと同様のものが挙げられる。本法では、J法～K法で製造したアルデヒド誘導体より、化合物 (V-1) および (V-2) を製造する。アルデヒド誘導体 (II-5) へのシアン基の付加反応は、自他公知の方法に従って行われる。例えば、含水溶媒中、化合物 (II-5) に酸の存在下、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムを反応させることによりZが水素である化合物 (XI) が、また、無水酢酸の存在下にシアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムを反応させることによりZがアセチル基である化合物 (XI) が製造され

※ 化合物 (V-1) を酸加水分解に付すことによりヒドロキシ酸 (V-1) を、さらに化合物 (V-1) をエステル化することにより化合物 (V-2) を製造する。J法およびL法の原料化合物であるベンズアルデヒド誘導体 (VI) は、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、35巻、1853頁 (1992年)、公開特許公報 平1-272573号、公開特許公報 平1-272574号等に記載の方法に従って合成できる。

【0027】C法の原料化合物 (II-2) を含む一般式 (II-6) で表されるアルデヒド誘導体は、例えばN法に従っても製造することができる。

N法

【化21】



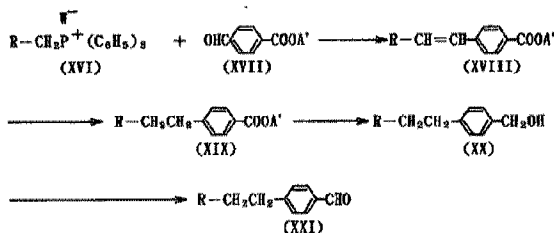
* 択して用いられる。反応温度は-20℃～150℃、とくに0℃～100℃が好適であり、反応時間は、約10分～24時間程度である。J法～L法に従って得られるアルデヒド誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。D法の原料化合物 (V) は、例えばM法に従い製造される。

【0026】M法

【化20】

【式 (XII), (XIV), (XV) および (II-6) 中、X' は -CH₂- または -C(O)- を、式 (XIII) および (XIV) 中、A' は低級アルキル基を、式 (XIII), (XIV), (XV) および (II-6) 中 p は 0 または 1 を表し、他の記号は前記と同意義を有する。】

A' で表される低級アルキル基としては、A' として例示したものと同様のものが挙げられる。本法では、まずアルデヒド誘導体 (XII) をホスホノ酢酸誘導体またはγ-ホスホノクロトン酸誘導体 (XIII) と反応させて不飽和エステル誘導体 (XIV) を製造する。(XII) と (XIII) の反応は、L法における化合物 (VI) と化合物 (VII) の反応と同様に行われる。ついで化合物 (XIV) を還元反応に付し、アルコール誘導体 (XV) を製造する。本還元反応は、自公知の方法で行うことができる。例えば、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XIV) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属 (例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素錯化合物およびジボランなどが挙げられるが、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いることにより有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、あるいはこれらの *



【式 (XVI) 中、Wはハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同意義を有する。】
Wで表されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。本法では、まずホスホニウム塩 (XVI) とアルデヒド誘導体 (XVII) を縮合反応に付し、(XVIII) を製造する。本縮合反応は、L法における化合物 (V) と (VII) の反応と同様に行われる。(XVIII) は、新しく生成した二重結合に関し (E) 体および

* 混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約1~24時間程度である。

【0028】ついで化合物 (XV) を酸化反応に付し、アルデヒド誘導体 (II-6) を製造する。本酸化反応は、自公知の方法で行うことができる。例えば、二酸化マンガンの酸化、クロム酸による酸化、ジメチルスルホキシドによる酸化等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XV) を酸化剤で処理することにより行われる。酸化剤としては、二酸化マンガンの無水クロム酸が用いられるが、二酸化マンガンの用いることにより有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが酸化剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約1~24時間程度である。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (II-6) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0029】N法の原料化合物 (XII) のうち、X' が -CH₂- であつて m が 1 である化合物は、例えば、O法またはP法により製造される。

30 ○法

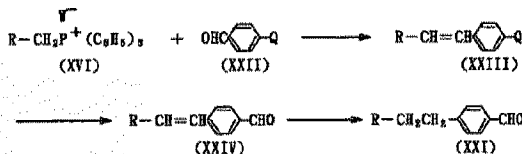
【化22】

※ (Z) 体の異性体の混合物として得られるが、これら (E) 体および (Z) 体は単離後それぞれを、または単離することなく混合物をB法と同様にして還元反応に付し、(XIX) を製造する。ついで化合物 (XIX) は、N法の化合物 (XIV) から化合物 (XV) への還元反応と同様にしてアルコール誘導体 (XX) を製造する。アルコール誘導体 (XX) は、N法の化合物 (XV) から化合物 (II-6) への酸化反応と同様にしてアルデヒド誘導体 (XXI)

※50

23

を製造する。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (XXI) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーな *

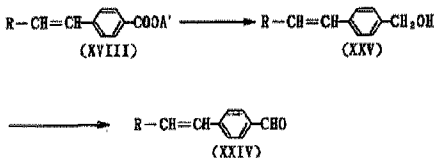


[式 (XXII) および (XXIII) 中、Q はハロゲン原子を表し、他の各記号は前記と同意義を有する。]

Q で表されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。本法では、まずホスホニウム塩 (XVI) とアルデヒド誘導体 (XXII) を縮合反応に付し、(XXIII) と (XXIV) の反応と同様にして行われる。(XXIII) は、新しく生成した二重結合に関し (E) 体および (Z) 体の異性体の混合物として得られるが、これら (E) 体および (Z) 体は単離後それぞれを、または単離することなく混合物を、ブチルリチウム、sec.-ブチルリチウム、tert.-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウム等で処理してリチオ化合物とした後、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) と反応させて化合物 (XXIV) を製造する。化合物 (XXIII) から化合物 (XXIV) への反応は、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類を溶媒として -100℃ ~ -50℃ で、約 1 ~ 2 時間かけて行われる。N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) の使用量は、化合物 (XXIII) に対して 1 ~ 5 モル当量である。化合物 (XXIV) は、B 法と同様にして還元反応に付し、(XXI) を製造する。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (XXI) および (XXIV) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。P 法の間mediate (XXIV) は、Q 法によっても製造することができる。

【0031】 Q 法

【化 24】



※

24

* により単離精製することができる。

【0030】 P 法

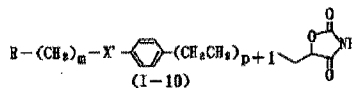
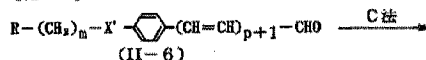
【化 23】

※ [式中の各記号は前記と同意義を有する。]

本法では、まず化合物 (XVIII) を N 法における化合物 (XIV) の還元反応と同様にして化合物 (XXV) を製造し、ついで、化合物 (XXV) を N 法における化合物 (XV) の酸化反応と同様にして化合物 (XXIV) を製造する。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (XXIV) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物 (I) は、以下の R 法 ~ W 法によっても製造することができる。

【0032】 R 法

【化 25】

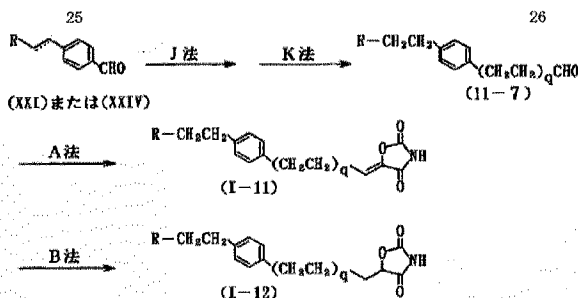


[式中の各記号は前記と同意義を有する。]

30 本法では N 法により製造されるアルデヒド誘導体 (II-6) から、C 法に従い化合物 (I-10) を製造する。このようにして得られる 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (I-10) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0033】 S 法

【化 26】

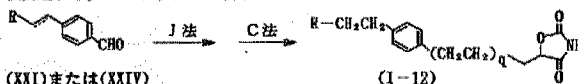


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体(XXI)、P法またはQ法により製造されるアルデヒド誘導体(XXIV)から、J法に続いてK法と同様に処理してアルデヒド誘導体(II-7)を製造し、(II-7)からA法に従い化合物(I-11)を、さらに(I-11)からB法に従い化合物(I-12)を製造する。このようにして得ら

*れる2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体(I-11)および(I-12)は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0034】工法
【化27】

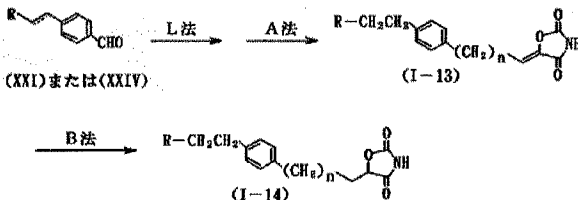


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体(XXI)、P法またはQ法により製造されるアルデヒド誘導体(XXIV)から、J法に続いてC法と同様に処理して化合物(I-12)を製造する。このようにして得られる2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体(I-12)は公知

※の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0035】II法
【化28】

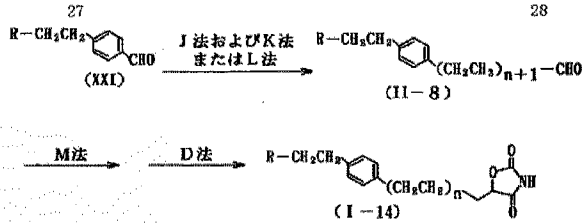


〔式中各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体(XXI)、P法またはQ法により製造されるアルデヒド誘導体(XXIV)から、L法に続いてA法と同様に処理して化合物(I-13)を、さらに(I-13)からB法に従い化合物(I-14)を製造する。このようにして得られる

★2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体(I-13)および(I-14)は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0036】V法
【化29】



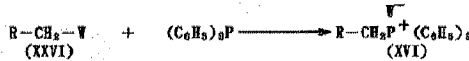
〔式中の各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXI) から、J法に続いてK法と同様に処理、またはL法に従いアルデヒド誘導体 (II-8) を製造し、さらに (II-8) からM法に続くD法に従い化合物 (I-14) を製造する。このようにして得られる2, 4-オキサゾリジン誘導体 (I-14) は公知の分離精製手段例え *

※ば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。O法およびP法の原料化合物 (XVI) は、W法に従って製造することができる。

【0037】 W法

【化30】



〔式中の各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では一般式 (XXVI) で表される化合物と反応対応量のトリフェニルホスフィンを反応させ、一般式 (XVI) で表されるホスホニウム塩誘導体を製造する。本反応は、溶媒中で行われ、該溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、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、アセトニトリルおよびこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は10℃～200℃、好ましくは30℃～150℃で、0.5～50時間で行われる。

【0038】

【発明の効果】本発明にかかる化合物 (I) はインスリン感受性増強作用により血糖および血中脂質低下作用を ※

※有する。

【0039】 実験例

マウスにおける血糖および脂質低下作用
被検化合物を粉末飼料 (CE-2, 日本クレア) に0.005%混合し、KKA⁻マウス (9～14週令) に自由に4日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼窩静脈そうから採取し、血漿を用いてグルコースとトリグリセライドを酵素法により、それぞれイアトロケム-GLU (A) およびイアトロ-MA701 TG キット (ヤトロン社) を用いて定量化した。それぞれの値は、薬物非投与群に対する低下率 (%) で表し、〔表1〕に示した。

【表1】

化合物 (実施例番号)	血糖低下作用 (%)	脂質低下作用 (%)
1	32	17
3	51	38
4	22	19
8	46	37
9	49	49
10	61	71
11	46	47
13	40	65

このように本発明に係るオキサゾリジン誘導体 (I) はインスリン非依存性糖尿病モデルマウスにおいて優れた血糖および血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤、高脂血症治療剤など医薬品として有用である。

【0040】

★【実施例】

実施例1

5-[4-{3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル}シンナミリデン]-2, 4-オキサゾリジン (1.02g)、パラジウム-

★50

炭素(5%, 0.5g)およびテトラヒドロフラン(THF)(150ml)の混合物を、1気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:3)で溶出する部分より5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピオニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.58g, 5.6%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 184~185℃。

【0041】実施例2

5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピオニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.25g)のテトラヒドロフラン(THF)(10ml)-エタノール(10ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.05g)を加え、室温で2時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、2NHC1で中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-クロロホルム(1:1)で溶出する部分より5-[3-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.16g, 6.4%)を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 150~151℃。

【0042】実施例3

5-[3-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.17g)、9NHC1(10ml)およびテトラヒドロフラン(THF)(10ml)の混合物を2時間還流下に加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:2)で溶出する部分より5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]-1-プロピニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.045g, 2.8%)を得た。エーテル-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 136~137℃。

【0043】実施例4

5-[3-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.14g)、トリエチルシラン[(C₂H₅)₃SiH](0.075g)およびトリフルオロ酢酸(2ml)の混合物を3

時間室温でかきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:3)で溶出する部分より5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.11g, 8.2%)を得た。エーテル-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 119~120℃。

【0044】実施例5

5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピオニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.28g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.09g)、酢酸ナトリウム(0.11g)および80%メタノール(20ml)の混合物を2時間還流下にかきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出結晶をろ取り5-[3-[4-[1-ヒドロキシイミノ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.26g, 90%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 185~186℃。

【0045】実施例6

2-ヒドロキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピオニル]フェニル]酢酸 エチルエステル(1.43g)、粉末シアン酸カリウム(0.83g)およびブタノール(30ml)の混合物を2日間還流下に加熱した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を2N塩酸で酸性化して酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:2)で溶出する部分より5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.56g, 3.9%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 173~174℃。

【0046】実施例7

5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピオニル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを実施例2と同様に処理して5-[2-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリジン)]プロピル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 145~146℃。

実施例8

5-[2-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル

31

2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル] フェニル] エチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.32g)、p-トルエンスルホン酸1水和物(p-TsOH·H₂O) (0.145g) およびトルエン (40ml) の混合物を2時間還流下にかきまぜた。反応混合物は、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール (10:2) で溶出する部分より5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロペニル] フェニル] エチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.235g, 77%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 175~176℃。

【0047】実施例9

5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] ベンジリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.75g)、パラジウム-炭素 (5%) (0.75g) およびテトラヒドロフラン (THF) (70ml) の混合物を、3気圧、室温で接触還元付した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出する部分より5-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル] ベンジル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.4g, 53%) を得た。ジクロロメタン-メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 154~155℃。

実施例10

5-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル] ベンジル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.21g)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (p-TsOH·H₂O) (0.1g) およびトルエン (40ml) の混合物を2時間還流下にかきまぜた。反応混合物は、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール (10:2) で溶出する部分より5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロペニル] ベンジル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.14g, 70%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 168~169℃。

【0048】実施例11

(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル] ビニル] シンナムアルデヒド (2.00g)、2, 4-オキサゾリジンジオン (1.11g)、ピペリジン (0.23g)、エタノール (1

32

00ml) およびテトラヒドロフラン (50ml) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、2N HCl および水で洗浄した。有機層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:9, v/v) で溶出する部分から得られる結晶をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、パラジウム-炭素 (5%, 0.5g) を加えて1気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム (2:98, v/v) で溶出する部分から5-[3-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] プロピル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.29g, 12%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 168~169℃。

【0049】実施例12

参考例28で得た5-[4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル] シンナミリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および(Z)-体の混合物] (0.55g) およびジオキサン (50ml) の混合物に、パラジウム-炭素 (5%, 2.0g) を加えて1気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し、5-[3-[4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル] フェニル] プロピル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.48g, 86%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 111~112℃。

実施例13

実施例12と同様にして、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル] シンナミリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] フェニル] プロピル] -2, 4-オキサゾリジンジオンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 112~113℃。

【0050】実施例14

参考例51で得た5-[(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] フェニル] -2, 4-ペンタジエニリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および(Z)-体の混合物] (0.84g)、パラジウム-炭素 (5%, 0.3g) およびジオキサン (50ml) の混合物を1気圧、室温で接触還元反応に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出する部分から5-[5-

[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]ペンチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.79g, 93%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 116-117℃。

実施例 15

参考例 52 で得た 5-[4-[(E)-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]シナミリデン]-2, 4-オキサゾリジンジオン

[(E)-体および(Z)-体の混合物] (0.25g) および酢酸エチル (15ml) の混合物に、パラジウム-炭素 (5%, 0.1g) を加えて1気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出する部分から 5-[3-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.225g, 89%)を得た。酢酸エチル-ヘキサ

製剤例 1 (錠剤の製造例)

- (1) 5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロベニル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (実施例 8 で製造の化合物) 10g
- (2) 乳糖 50g
- (3) トウモロコシデンプン 15g
- (4) カルボキシメチルセルロースカルシウム 44g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 1g

1000錠 120g

(1), (2), (3) の全量および 30g の (4) を水で練合し、真空乾燥後製粒を行う。この製粒末に 14g の (4) 及び 1g の (5) を混合し、打錠機で錠剤と

※することにより、一錠当たり (1) 10mg を含有する錠剤 1000錠を製造する。

【0053】

製剤例 2 (錠剤の製造例)

- (1) 5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロベニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (実施例 3 で製造の化合物) 30g
- (2) 乳糖 50g
- (3) トウモロコシデンプン 15g
- (4) カルボキシメチルセルロースカルシウム 44g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 1g

1000錠 140g

(1), (2), (3) の全量および 30g の (4) を水で練合し、真空乾燥後製粒を行う。この製粒末に 14g の (4) 及び 1g の (5) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、一錠当たり (1) 30mg を含有する錠剤 1000錠を製造する。

【0054】参考例 1

4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]ベンズアルデヒド (6.0g)、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド [(C₆H₅)₃P=CHCHO] (6.29g) およびベンゼン (100

★50

ンから再結晶した。無色針状晶。融点 123-124℃。

【0051】実施例 16

参考例 50 で得た 2-ヒドロキシ-6-[4-[2-(2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]ヘキサン酸エチル (0.55g)、シアン酸カリウム (0.542g) およびブタノール (30ml) の混合物を還流下に 50 時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に 0.5NH₄Cl (50ml) を注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出する部分から 5-[4-[4-[2-(2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.22g, 40%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 140-141℃。

【0052】

※することにより、一錠当たり (1) 10mg を含有する錠剤 1000錠を製造する。

★ml) の混合物を 24 時間還流下にかきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で溶出する部分より 4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]シナムアルデヒド (4.08g, 63%)を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 119~120℃。

【0055】参考例 2

4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ

35

リル) プロピオニル) シンナムアルデヒド (3.60 g)、2,4-オキサゾリジンジオン (1.58 g)、ピペリジン (0.27 g) および酢酸 (30 ml) の混合物を還流下に6時間加熱した。反応混合物は、冷却後析出する5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) シンナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオンの結晶をろ取り、エーテル-メタノールで洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて減圧下に濃縮、残留物にクロロホルムを加えた。クロロホルム層は、炭酸水素ナトリウム水溶液、2N塩酸、水の順に洗浄、乾燥(MgSO₄)後濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で溶出する部分より、5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) シンナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオンの結晶を得た。結晶を合わせジクロロメタン-メタノールから再結晶し、淡黄色針状晶 (1.12 g, 25%) を得た。融点 224~225℃。

【0056】 参考例3

(1,3-ジオキサラン-2-イル) メチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (9.61 g) および N,N-ジメチルホルムアミド(DMF) (60 ml) の混合物に水素化ナトリウム (油性, 60%, 0.9 g) を加え、室温で20分かきませた。ついで4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) ベンズアルデヒド (6.50 g) を加え、室温で4時間にかきませた。反応混合物を水-氷に注ぎ、2NHClで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:100) で溶出する部分より4-[3-[4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) ピニル) フェニル]-3-オキサプロピル]-5-メチル-2-フェニルオキサゾールを油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン(THF) (150 ml) に溶かし、パラジウム-炭素 (5%, 3.0 g) を加え、1気圧、室温で接触還元を付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:3) で溶出する部分より4-[3-[4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) エチル) フェニル]-3-オキサプロピル]-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (2.4 g, 30%) を得た。エーテル-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 89~90℃。

【0057】 参考例4

4-[3-[4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) エチル) フェニル]-3-オキサプロピル]-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (2.17 g) および50%酢酸-水 (60 ml) 混合物を75~80℃

36

で4時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。エーテル-ヘキサン (1:1) で溶出する部分より3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) フェニル) プロピオンアルデヒド (1.5 g, 78%) を得た。エーテル-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 92~93℃。

10

参考例5

3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) フェニル) プロピオンアルデヒド (1.47 g)、シアン化ナトリウム (0.25 g)、無水酢酸 (0.52 g)、ベンジルトリブチルアンモニウム クロリド [(C₄H₉)₃NBuCl]

(0.66 g) およびジクロロメタン (30 ml) - 水 (10 ml) 混合物を室温で18時間かきませた。有機層を分取し、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し

20

た。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エーテル-ヘキサン (1:2) で溶出する部分より2-アセトキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) フェニル) ブチロニトリル (1.75 g, 定量的) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 2.13(3H, s), 2.15-2.3(2H, m), 2.39(3H, s), 2.8-3.0(4H, m), 3.39(2H, t, J=7Hz), 5.29(1H, t, J=6.5Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.9-8.05(4H, m)。

【0058】 参考例6

30

2-アセトキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) フェニル) ブチロニトリル (1.72 g)、6NHCl (20 ml) およびジオキサラン (10 ml) 混合物を還流下に3時間加熱した。反応混合物は、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、2-ヒドロキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) フェニル) 酪酸の固体を得た。この固体をエタノール性塩酸 (10%, w/w, 20 ml) に溶かし、75~80℃で2時間かきませた。反応混合物は、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出する部分より2-ヒドロキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル) フェニル) 酪酸 エチルエステル (1.54 g, 88%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 87~88℃。

50

【0059】 参考例7

37

4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾール(10.0g)、トリフェニルホスフィン(11.1g)およびアセトニトリル(100ml)の混合物を18時間加熱還流した。冷却後析出した〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメチル〕トリフェニルホスホニウムクロリドの結晶(19.3g, 88%)をろ取り、アセトニトリル、ジエチルエーテルで洗浄した。融点 285-286°C。

元素分析 $C_{20}H_{17}NO_2P$ として

計算値: C, 76.22; H, 5.23; N, 2.69

分析値: C, 76.14; H, 5.50; N, 2.63

参考例8

参考例7と同様にして、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールとトリフェニルホスフィンとの反応により、(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。融点 277-278°C。

元素分析 $C_{20}H_{17}NO_2P$ として

計算値: C, 74.12; H, 5.36; N, 2.98

分析値: C, 73.79; H, 5.32; N, 2.97

【0060】参考例9

参考例7と同様にして、2-クロロメチル-5-メチル-4-フェニルチアゾールとトリフェニルホスフィンとの反応により、(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。融点 256-257°C。

元素分析 $C_{20}H_{17}N_2P$ として

計算値: C, 71.67; H, 5.18; N, 2.88

分析値: C, 71.53; H, 5.15; N, 2.91

参考例10

〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメチル〕トリフェニルホスホニウムクロリド(18.4g)をDMF(200ml)に懸濁し、0°Cで60%水酸化ナトリウム(油性, 1.42g)を徐々に加えた。室温で1時間かきまぜた後、4-ホルミル安息香酸メチル(5.80g)を加え、さらに3時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-クロロホルム(5:95, v/v)で溶出する部分から(E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]安息香酸メチル(10.3g, 79%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。淡黄色ブリズム晶。融点 216-217°C。

38

【0061】参考例11

参考例10と同様にして、(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドと4-ホルミル安息香酸メチルの反応により、(E)-4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)ビニル]安息香酸メチルを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色板状晶。融点 156-157°C。

参考例12

10 (E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]安息香酸メチル(9.30g)をTHF(250ml)に懸濁し、0°Cで水酸化リチウムアルミニウム(955mg)を徐々に加えた。室温で1時間かきまぜた後、水(5ml)を加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下に濃縮して得られた結晶をジクロロメタン-メタノールから再結晶し、(E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]ベンジルアルコール(8.00g, 93%)を得た。無色ブリズム晶。融点 173-174°C。

参考例13

20 (E)-4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)ビニル]安息香酸メチル(9.5g)、パラジウム-炭素(5%, 1.0g)およびジオキサン(70ml)-メタノール(60ml)の混合物を1気圧、室温で接触還元反応に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]安息香酸メチル(9.0g, 94%)を得た。ヘキサランから再結晶した。無色板状晶。融点 52-53°C。

【0062】参考例14

30 参考例12と同様にして、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]安息香酸メチルを水酸化リチウムアルミニウムによる還元反応に付し、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]ベンジルアルコールを得た。酢酸エチル-ヘキサランから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 62-63°C。

参考例15

40 (E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]ベンジルアルコール(7.80g)、活性二酸化マンガン(15.6g)およびクロロホルム(300ml)の混合物を室温で1日かきまぜた。二酸化マンガンをろ別後、ろ液を減圧下に濃縮して得られた結晶をジクロロメタン-メタノールから再結晶し、(E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]ベンズアルデヒド(6.56g, 85%)を得た。淡黄色針状晶。融点 162-163°C。

参考例16

参考例15と同様にして、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]ベンズアルコールを二酸化マンガンによる酸化反応に付し、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]ベンズアルデヒドを得た。ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 66-67℃。

【0063】参考例17

(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(25.4g)をナトリウムエトキシドのエタノール溶液(ナトリウム(1.4g)とエタノール(300ml)より調製)に氷冷下に加えた。この混合物を室温で5分間かきまぜた後4-プロモベンズアルデヒド(10.0g)を加えた。室温で2時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。エーテル-ヘキサン(1:20, v/v)で溶出する部分より、(E)-4-[2-(4-プロモフェニル)ビニル]-5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾール(13.1g, 71%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 138-139℃。

参考例18

(E)-4-[2-(4-プロモフェニル)ビニル]-5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾール(13.0g)のテトラヒドロフラン(140ml)溶液に、-70℃でn.ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M, 28.7ml)を滴下した。この混合物を-70℃で15分間かきまぜた後、N,N-ジメチルホルムアミド(4.2g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を同温度で滴下した。反応混合物は、-70℃で30分間かきまぜた後室温まで昇温し、1N HCl(150ml)を滴下、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]ベンズアルデヒド(5.9g, 54%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 158-159℃。

【0064】参考例19

(E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]ベンズアルデヒド(4.00g)、ホスホニウム酢酸トリエチル(2.64g)およびDMF(70ml)の混合物に0℃で60%水素化ナトリウム(油性, 4.75mg)を徐々に加えた。室温で2時間かきまぜた後、反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取した。ジクロロメタン-エタノールから再結晶し(E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]けい

皮酸エチル(4.33g, 90%)を得た。淡黄色プリズム晶。融点186-187℃。

参考例20

参考例19と同様にして、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]ベンズアルデヒドとホスホニウム酢酸トリエチルとの反応により、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]けい皮酸エチルを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡褐色板状晶。融点 161-162℃。

参考例21

参考例19と同様にして、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]ベンズアルデヒドとホスホニウム酢酸トリエチルとの反応により、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]けい皮酸エチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 69-70℃。

【0065】参考例22

水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1.5M, 17ml)を(E)-4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]けい皮酸エチル(4.20g)のジクロロメタン(100ml)懸濁液に0℃で滴下した。室温で4時間かきまぜた後、0℃でメタノール(2ml)次いで水(6ml)を加えた。不溶物をろ別後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム(5:95, v/v)で溶出する部分から(E, E)-3-[4-[2-(5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ビニル]フェニル]-2-プロペノールの結晶を得た。クロロホルム-エタノールから再結晶し、淡黄色プリズム晶(3.04g, 81%)を得た。融点 184-185℃。

参考例23

参考例22と同様にして、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]けい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]フェニル]-2-プロペノールを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 165-166℃。

参考例24

参考例22と同様にして、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]けい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-[4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]フェニル]-2-プロペノールを得た。ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 93-94℃。

【0066】参考例25

41

(E, E) - 3 - [4 - [2 - (5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ピニル]フェニル]-2-プロパノール (2.80 g)、活性二酸化マンガ (8.40 g) およびクロロホルム (150 ml) の混合物を室温で16時間かきまぜた。二酸化マンガをろ別後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する部分から (E) - 4 - [2 - (5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル)ピニル]シナムアルデヒド (2.50 g, 90%) を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 213-214°C。

参考例 26

参考例 25 と同様にして、(E, E) - 3 - [4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ピニル]フェニル]-2-プロパノールを活性二酸化マンガによる酸化反応に付し、(E) - 4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ピニル]シナムアルデヒドを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 191-192°C。

参考例 27

参考例 25 と同様にして、(E) - 3 - [4 - [2 - (5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]フェニル]-2-プロパノールを活性二酸化マンガによる酸化反応に付し、4 - [2 - (5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]シナムアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 94-95°C。

【0067】参考例 28

4 - [2 - (5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]シナムアルデヒド (2.5 g)、2, 4-オキサゾリジンジオン (1.14 g)、ピベリジン (0.211 g) およびエタノール (50 ml) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、2 N HCl および水で洗浄した。クロロホルム層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮し、5 - [4 - [2 - (5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]シナミリデン]-2, 4-オキサゾリジンジオン [(E) - 1 体および (Z) - 1 体の混合物] (0.81 g, 26%) を得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 161-162°C。

参考例 29

参考例 28 と同様にして、(E) - 4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ピニル]シナムアルデヒドと 2, 4-オキサゾリジンジオンとの反応により、(E, E) - 5 - [4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ピニル]シナミリデン]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。クロロホルム-メタノールから再結晶した。黄色針状晶。融点 274-275°C。

42

【0068】参考例 30

参考例 7 と同様にして、4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾールとトリフェニルホスフィンとの反応により、[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。融点 284-285°C。

元素分析 C₂₀H₁₅NO₃PCl として

計算値: C, 70.51; H, 5.04; N, 3.05

10 分析値: C, 70.25; H, 4.97; N, 3.09

参考例 31

参考例 10 と同様にして、(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドと 4-ホルミル安息香酸メチルの反応により、(E) - 4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ピニル]安息香酸メチルを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 164-165°C。

20 【0069】参考例 32

参考例 13 と同様にして、(E) - 4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ピニル]安息香酸メチルを接触還元反応に付し、4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]安息香酸メチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 59-60°C。

参考例 33

参考例 12 と同様にして、4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]安息香酸メチルを水素化リチウムアルミニウムによる還元反応に付し、4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]ベンジルアルコールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 103-104°C。

【0070】参考例 34

4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]ベンジルアルコール (11.3 g)、活性二酸化マンガ (23.0 g) およびジクロロメタン (200 ml) の混合物を室温で3時間かきまぜた。二酸化マンガをろ別後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留結晶及びホスホ酢酸トリエチル (7.5 g) をアトラヒドロフラン (THF) (150 ml) に溶かし、氷浴下油性水素化ナトリウム (60%, 1.6 g) を少量づつ加えた。この混合物を室温で1時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃縮し 4 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]けい皮酸エチル (7.9 g, 57%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 73-74°C。

50

参考例 35

参考例 22 と同様にして、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]けい皮酸エチルを水素化ジソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2-プロパノールを得た。酢酸エチルヘキササンから再結晶した。無色針状晶。融点 102-103℃。

【0071】参考例 36

参考例 25 と同様にして、(E)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2-プロパノールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]シナナムアルデヒドを得た。酢酸エチルヘキササンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 99-100℃。

参考例 37

参考例 19 と同様にして、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]シナナムアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2,4-ペンタジエン酸エチルを得た。酢酸エチルヘキササンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 82-83℃。

【0072】参考例 38

参考例 22 と同様にして、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2,4-ペンタジエン酸エチルを水素化ジソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オールを得た。酢酸エチルヘキササンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 117-118℃。

参考例 39

参考例 25 と同様にして、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オールを得た。酢酸エチルから再結晶した。黄色柱状晶。融点 107-108℃。

【0073】参考例 40

参考例 10 と同様にして、[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル]トリフェニルホスホニウム クロリドと 4-ホルミル安息香酸メチルの反応により、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチル

を得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 142-143℃。

参考例 41

参考例 12 と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチルを水素化リチウムアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンジルアルコールを得た。酢酸エチルヘキササンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 150-151℃。

【0074】参考例 42

参考例 25 と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンジルアルコールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンズアルデヒドを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 209-210℃。

参考例 43

参考例 19 と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]けい皮酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 123-124℃。

【0075】参考例 44

参考例 22 と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]けい皮酸エチルを水素化ジソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E)-3-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]フェニル]-2-プロパノールを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 148-149℃。

参考例 45

参考例 25 と同様にして、(E, E)-3-[4-[2-(2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル)フェニル]-2-プロパノールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]シナナムアルデヒドを得た。酢酸エチルヘキササンから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 199-200℃。

【0076】参考例 46

参考例 19 と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]シナナムアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチル

45

ル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 155-156°C。

参考例 47

参考例 22 と同様にして、(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オールを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 198-199°C。

【0077】参考例 48

参考例 25 と同様にして、(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オールを活性二酸化マンガによる酸化反応に付し、(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-アールを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 179-180°C。

参考例 49

(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-アール (2.4 g)、パラジウム-炭素 (5%, 0.3 g) および酢酸エチル (100 ml) の混合物を 1 気圧、室温で接触還元反応に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出する部分から 5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]ペンタン-1-アール (2.2 g, 92%) を油状物として得た。

NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.6-1.7(4H, m), 2.05(3H, s), 2.4-2.5(2H, m), 2.55-2.65(2H, m), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 6.52(1H, dd, J=3.5&1.8Hz), 6.93(1H, d, J=3.5Hz), 7.07(4H, s), 7.53(1H, d, J=1.8Hz), 9.76(1H, t, J=1.8Hz)。

【0078】参考例 50

5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]ペンタン-1-アール (2.2 g)、シアン化ナトリウム (0.383 g)、無水酢酸 (0.796 g)、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド (0.608 g) およびジクロロメタン (40 ml) - 水 (10 ml) の混合物を室温で 2 時間かきまぜた後、有機層を分取した。有機層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後減圧下に濃縮し、2-アセトキシ

46

-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]ヘキサンニトリルを油状物として得た。

NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.6-1.8(6H, m), 2.06(3H, s), 2.13(3H, s), 2.61(2H, t, J=6.8Hz), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 5.31(1H, t, J=6.8Hz), 6.52(1H, dd, J=3.5&1.8Hz), 6.93(1H, d, J=3.5Hz), 7.08(4H, s), 7.53(1H, d, J=1.8Hz)。

この油状物に 6N HCl (50 ml) を加え、還流下に 8 時間加熱した。冷却後反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後減圧下に濃縮し、2-ヒドロキシ-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]ヘキサン酸を油状物として得た。この 2-ヒドロキシ-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]ヘキサン酸をエタノール (40 ml) に溶かし、濃硫酸 (3 滴) を加え、16 時間還流下に加熱した後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出する部分から 2-ヒドロキシ-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エチル]フェニル]ヘキサン酸エチル (1.9 g, 70%) を油状物として得た。

NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.28(3H, t, J=7Hz), 1.4-1.9(6H, m), 2.05(3H, s), 2.58(2H, t, J=6.8Hz), 2.65-2.80(2H, m), 2.85-2.95(2H, m), 4.1-4.2(1H, m), 4.23(2H, q, J=7Hz), 6.51(1H, dd, J=3.6&2.0Hz), 6.91(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(4H, s), 7.52(1H, d, J=2.0Hz)。

【0079】参考例 51

(E, E)-5-[4-[2-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-アール (2.3 g)、2, 4-オキサゾリジンジオン (2.0 g)、ピペリジン (0.596 g) および酢酸 (50 ml) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、2N HCl で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (9:1, v/v) で溶出する部分から 5-[(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-アール]-2, 4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および (Z)-体の混合物] (1.0 g, 33%) を得た。クロロホルム-メタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 208-210°C。

参考例 52

47

参考例51と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]シナムアルデヒドと2,4-オキサゾリジンジオンとの反応により、5-[4-[(E)-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ピニル]

48

*ル]シナムリデン]-2,4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および(Z)-体の混合物]を得た。クロロホルム-メタノールから再結晶した。淡褐色プリズム品。融点 290-291℃。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

C07D 263:32
263:44
307:36

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-10827

(43) 公開日 平成7年(1995)1月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 311/21		7419-4H		
A 6 1 K 31/18	ACN	9454-4C		
	ADP	9454-4C		
		9454-4C		
		9454-4C		

審査請求 有 請求項の数11 O L (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-15323

(71) 出願人 390023526

(22) 出願日 平成6年(1994)2月9日

メルク エンド カムパニー インコーポ
レーテッド
MERCK & COMPANY INC
OPERATED
アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
ュー 126

(31) 優先権主張番号 0 1 5 6 8 9

(32) 優先日 1993年2月9日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 1 6 8 1 0 5

(32) 優先日 1993年12月15日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(72) 発明者 マイケル・エイチ・フィツシャー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
08551、リンゴーズ、オールド・ヨーク・
ロード・80

(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病及び肥満の治療のための選択的β3作働薬としての置換フェニルスルホンアミド

(57) 【要約】

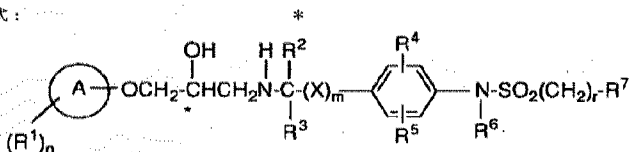
【目的】 選択的β₃アドレナリン受容体作働薬であつて、β₁及びβ₂アドレナリン受容体活性が小さい置換フェニルスルホンアミドの提供。

【構成】 代表例：N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；本化合物はアミノアルキルフェニルスルホンアミドを適切な置換アルキルエポキシドとカップリングさせて調製する。

【効果】 細胞中での脂肪分解及びエネルギー消費を低減し、I型糖尿病及び肥満症の治療に際して強い活性を有する。さらにトリグリセリドレベル及びコレステロールレベルを下げ、又は高密度リポタンパク質レベルを上げ、あるいは腸運動性を低減する。さらに、本化合物は神経原性炎症を低減するために、あるいは抗鬱病薬として用い得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式：



(式中、nは0～7であり；mは0又は1であり；rは0～3であり；Aはフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1～4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、C₁～C₆シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R¹はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、NR¹R²、SR¹、トリフルオロメチル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₆～C₁₀シクロアルキル、フェニル、SO₂R¹、NHCOR¹、COR¹、NR¹SO₂R¹、NR¹CO₂R¹、又はヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、NR¹R²、SR¹、トリフルオロメチル、C₁～C₆アルコキシ、C₆～C₁₀シクロアルキル、フェニル、NR¹CO₂R¹、COR¹、SO₂R¹、NR¹SO₂R¹、NR¹CO₂R¹により置換されるC₁～C₆アルキルであるか、あるいはR¹は酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R²及びR³は別々に水素、C₁～C₆アルキル、あるいは1～3個のヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ又はハロゲンにより置換されるC₁～C₆アルキルであり；Xは-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-又は-CH₂O-であり；R⁴及びR⁵は別々に水素、C₁～C₆アルキル、ハロゲン、NHR⁴、OR⁴、SO₂R⁴又はNH₂SO₂R⁴であり；R⁶は水素又はC₁～C₆アルキルであり；R⁷はC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀シクロアルキル又はB-(R⁷)_nであり；Bはフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1～4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、C₆～C₁₀シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R⁸は水素、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀シクロアルキル、1～3

*【化1】

※個のハロゲン、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆アルコキシにより任意に置換されるフェニル、あるいは1～3個のヒドロキシ、ハロゲン、CO₂H、CO₂-C₁～C₆アルキル、C₁～C₆シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、又は1～3個のハロゲン、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆アルコキシにより任意に置換されるフェニルにより置換されるC₁～C₆アルキルであり；R⁸はR⁸、NHR⁸又はNR⁸R⁸である)を有する化合物。

【請求項2】 A、B及びR¹の5及び6員複素環式環及び融合複素環式環が1個の酸素又は硫黄あるいは1～4個の窒素原子から別々に選択される1～4個の異種原子を有する複素環式環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A及びBが別々にフェニル、ナフチル、あるいは1個の酸素又は硫黄あるいは1～4個の窒素原子から別々に選択される1～4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環又は融合複素環式環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Aがフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル又はチアゾリルである請求項3記載の化合物。

【請求項5】 Bがフェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロキノリニルである請求項3記載の化合物。

【請求項6】 R²及びR³が水素又はメチルであり；Xが-CH₂-であり；mが1であり；rが0～2であり；そしてR⁴及びR⁵が水素である請求項3記載の化合物。

【請求項7】 Aがフェニル、キノリニルあるいは1又は2個の窒素原子を有する6員複素環式環であり；Bがフェニル又はキノリニルであり；R¹がNH₂、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、NR¹CO₂R¹、NR¹CO₂R¹、ヒドロキシにより任意に置換されるC₁～C₆アルキルであり；そしてrが0又は2である請求項3記載の化合物。

【請求項8】 以下の：N-[4-[2-[2-ヒド

※50

3

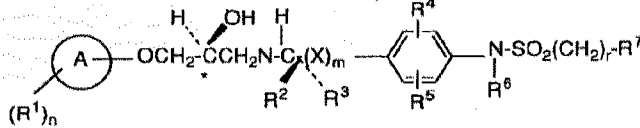
ロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -ベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフトレンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (ベンゾ-2, 1, 3-チアゾール) スルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -2-フェニルエタンスルホンアミド; N- [4- [2- [[3- (4-フルオロフェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [[3- [(2-アミノ-5-ピリジニル) オキシ] -2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフトレンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (5-メトキシカルボニル) ベンタノイルアミノ] ベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4 *

4

*- [(5-ヒドロキシカルボニル) ベンタノイルアミノ] ベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (ヘキシルアミノ) カルボニルアミノ] ベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) アミノ] エチル] フェニル] -4-クロロベンゼンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (3-シアノフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド; N- [4- [2- [[3- (4-アミノ-3-シアノフェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- [(3-ヒドロキシメチル) フェノキシ] プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (3-ピリジルオキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド; N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-3- (3-ピリジルオキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4-イソプロピルベンゼンスルホンアミドである請求項1記載の化合物。

【請求項9】 構造式:

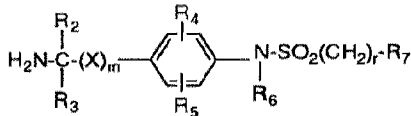
【化2】



(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びXは請求項1と同様である)を有する請求項1記載の化合物。

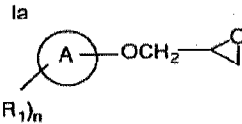
【請求項10】 次式:

【化3】



を有する化合物を次式:

【化4】



40

※を有する化合物(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びXは請求項1と同様である)で処理することを包含する請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項11】 不活性担体及び有効量の請求項1記載の化合物を含有する、糖尿病又は肥満の治療のための、トリグリセリド又はコレステロールレベルを低下させあるいは高密度リポタンパク質レベルを上げるための、あるいは腸運動性を低減するための、あるいは神経原性炎症を低減するための、あるいは鬱病を治療するための、

※

50

あるいは胃腸疾患を治療するための組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【従来の技術】β-アドレナリン受容体は1967年以來β₁とβ₂にさらに分けられている。心拍数の増加は種としてβ₂受容体刺激の結果であり、一方気管拡張及び平滑筋弛緩は一般にβ₂刺激に起因する。脂肪細胞脂肪分解は、初期にはβ₁媒介工程のみであると考えられた。しかしながら、最近の結果は、受容体媒介脂肪分解が実際異型であることを示している。後にβ₁-アドレナリン受容体と呼ばれるようになったこれらの異型受容体は、その刺激が脂肪分解とエネルギー消費とを促進する白色及び褐色脂肪細胞の両方の細胞表面上に見出される。

【0002】これらの領域における初期の開発により、心拍数(β₁)及び気管弛緩(β₂)の刺激の場合より大きな脂肪分解の刺激に対する作働薬活性(β₂活性)を有する化合物が生成された。米国特許第4,478,849号及び4,396,627号(Ainsworth等)に開示された初期の成果は、フェニルエタノールアミンの誘導体であった。

【0003】β₂アドレナリン受容体に対するこのような選択性は、この種の化合物を抗肥満薬として有用に利用できる。さらにこれらの化合物は、非インシュリン依存性真正糖尿病の動物モデルにおいて抗高血糖症作用を示すことが報告されている。

【0004】β₂作働薬を用いた慢性疾患の治療における主な欠点は、他のβ受容体も刺激する可能性とそれによる副作用である。最も考えられるこれらの例としては、筋肉振顫(β₁)及び心拍数の増加(β₁)が挙げられる。これらのフェニルエタノールアミン誘導体は多少のβ₂選択性を有するが、この種の副作用がヒト有志に観察されている。これらの副作用は部分的β₁及び/又はβ₂作働に起因するとしてよいであろう。

【0005】この領域におけるさらに最近の進歩は、米

国特許第5,153,210号(Ainsworth等)

※等)、米国特許第4,999,377号(Caulkett等)、米国特許第5,017,619号(Alig等)、欧州特許第427480号(Lecount等)及び欧州特許第455006号(Bloom等)に開示されている。

【0006】これらのより最近の進歩により、β₁及びβ₂活性よりも大きな選択的β₂活性を有する化合物があるものの、それは試験動物として齧歯類、特にラットを用いての選択性である。化合物をヒトで試験すると、これらの検定で測定した場合に最も選択性の高い化合物でもβ₁及びβ₂作働薬活性が残っており、それによる副作用の徴候を示すため、齧歯類はヒトβ₂選択性を予測するのは良いモデルではないことが明らかになった。

【0007】近年、ヒトにおける作用をより正確に予測する検定が開発された。これらの検定はチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現されたクローン化ヒトβ₂受容体を用いる。培養細胞に及ぼす種々の化合物の作働薬及び拮抗薬作用は、ヒトにおける化合物の抗肥満及び抗糖尿病作用の指標を提供する。

【0008】

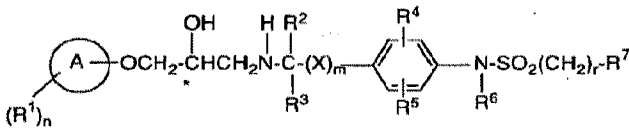
【発明が解決しようとする課題】本発明は、抗肥満及び抗糖尿病化合物として有用な置換フェニルスルホンアミドに関する。したがって、このような化合物を説明することが本発明の目的である。さらに本発明の目的は、置換フェニルスルホンアミドの特に好ましい立体異性体を説明することである。さらにこのような化合物の製造方法を説明することも本発明の目的である。本発明の別の目的は、その活性成分として本化合物を用いる方法及び組成物を説明することである。さらに本発明の目的は、以下の説明により明らかになる。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の化合物は、以下の構造式において明らかになる：

【0010】

【化5】



【0011】(式中、nは0~7であり；mは0又は1であり；rは0~3であり；Aはフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、C₃~C₆シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は

※窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R¹はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、NR^aR^b、SR^c、トリフルオロメチル、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆シクロアルキル、フェニル、S₂O₂R^d、NHC

OR^g, COR^g, NR^gSO₂R^g, NR^gCO₂R^g,
^g, 又はヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、NR^g,
^gR^g, SR^g, トリフルオロメチル、C₁~C₆アル
 コキシ、C₁~C₆シクロアルキル、フェニル、NR^g
 COR^g, COR^g, SO₂R^g, NR^gSO₂R^g,
 NR^gCO₂R^gにより置換されるC₁~C₆アルキル
 であるか、あるいはR^gは酸素、硫黄又は窒素から選択
 される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式
 環であり；R^g及びR^hは別々に水素、C₁~C₆アル
 キル、あるいは1~3個のヒドロキシ、C₁~C₆アル
 コキシ又はハロゲンにより置換されるC₁~C₆アル
 キルであり；Xは-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -C
 H=CH-又は-CH₂O-であり；R^g及びR^hは別
 々に水素、C₁~C₆アルキル、ハロゲン、NHR^g,
 OR^g, SO^gR^g又はNH₂SO₂R^gであり；R^gは
 水素又はC₁~C₆アルキルであり；R^hはC₁~C₆
 アルキル、C₁~C₆シクロアルキル又はB-(R^l)
 であり；Bはフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒
 素から選択される1~4個の異種原子を有する5又は6
 員複素環式環、C₁~C₆シクロアルキル環と融合する
 ベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3
 個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する
 ベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は窒素から選択され
 る1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と
 融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の
 異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R^gは
 水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆シクロアルキ
 ル、1~3個のハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁
 ~C₆アルコキシにより任意に置換されるフェニル、あ
 るいは1~3個のヒドロキシ、ハロゲン、CO₂H、C
 O₂-C₁~C₆アルキル、C₁~C₆シクロアルキ
 ル、C₁~C₆アルコキシ、又は1~3個のハロゲン、
 C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆アルコキシにより任
 意に置換されるフェニルにより置換されるC₁~C₆アル
 キルであり；R^gはR^g, NHR^g又はNR^gR^gで
 ある)。

【0012】上記の構造式において及び本明細書を通し
 て、以下の用語は下記の意味を有する：上記のアルキル
 基は、直鎖又は分枝鎖形状の指定の長さのアルキル基を
 包含するものとする。このようなアルキル基の例として
 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ
 ル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペン
 チル、ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

【0013】上記のアルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖形
 状の指定の長さのアルコキシ基を包含するものとする。
 このようなアルコキシ基の例としては、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、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、
 ヘキソキシ、イソヘキソキシ等が挙げられる。

【0014】“ハロゲン”という用語は、ハロゲン原

子、即ちフッ素、塩素、臭素及び碘素を含めるものとす
 る。

【0015】上記の用語のあるものは、上記の式中に1
 度以上出てくることがあり、このような場合、各用語は
 他のものと別々に定義される。

【0016】A、B及びR^lの好ましい5及び6員複素
 環式環及び融合複素環式環は、1個の酸素又は硫黄ある
 いは1~4個の窒素原子から別々に選択される1~4個
 の異種原子を有する複素環式環である。

10 【0017】A及びBの好ましい値は、フェニル、ナフ
 チル、又は上記した好ましい5及び6員複素環式環及び
 融合複素環式環である。「Aのさらに好ましい値は、フ
 エニル、ナフチル、ピリジル、キノリニル、ピリミジ
 ニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル及びチアゾリ
 ルである。

【0018】Bのさらに好ましい値は、フェニル、ナフ
 チル、キノリニル、チエニル、ベンズイミダゾリル、チ
 アジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、イ
 ンドリニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニ
 ル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフランニル、ベンズイ
 キキサソリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチ
 ル、ジヒドロベンゾフランニル及びテトラヒドロキノリ
 ニルである。

【0019】本発明のさらに好ましい化合物は、上記の
 構造式において、以下の：R^g及びR^hが水素又はメチ
 ルであり；Xが-CH₂-であり；mが1であり；rが
 0~2であり；そしてR^g, R^h及びR^lが水素である
 場合に実現される。

30 【0020】本発明のさらに好ましい化合物は、上記の
 構造式において、以下の：Aがフェニル、キノリニル、
 あるいは1又は2個の窒素原子を有する6員複素環式
 環であり；Bがフェニル又はキノリニルであり；R^gが
 NH₂、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロ
 メチル、フェニル、NR^gCOR^g, NR^gCO
₂R^g, ヒドロキシにより任意に置換されるC₁~C₆
 アルキルであり；そしてrが0又は2である場合に実現
 される。

40 【0021】本発明の好ましい抗肥満及び抗糖尿病化
 合物の例としては以下のものが挙げられる：N-[4-
 [2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェ
 ノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-ベン
 ゼンスルホンアミド；N-[4-[2-[[2-ヒ
 ドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]ア
 ミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホ
 ンアミド；N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-
 (4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチ
 ル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド；N-
 [4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキ
 シフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]
 50 -4-(ベンゾ-2, 1, 3-チアジアゾール)スルホ

9
 シンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド;
 N-[4-[2-[[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[(5-メトキシカルボニル)ペンタノイルアミノ]ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[(5-ヒドロキシカルボニル)ペンタノイルアミノ]ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ]エチル]フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-

*ピリジニルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジニルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨロドベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド。

10
 【0022】本発明の化合物はすべて、構造式I及びIaにおいて星印で示されるように少なくとも1つの不斉中心を有する。分子上の種々の置換基、特にR⁴及びR⁵の性質によっては、別の不斉中心が存在し得る。このような不斉中心は各々、2つの光学異性体を生じ、このような光学異性体のすべて、分割された純粋な又は部分精製した光学異性体あるいはそのラセミ混合物が本発明の範囲内に含まれるものとする。I式の星印で示される不斉中心の場合、ヒドロキシ置換基がIa式に示されるように構造面よりも上方に存在する化合物がより活性であって、したがってヒドロキシ置換基が構造面の下にある化合物より好ましい。

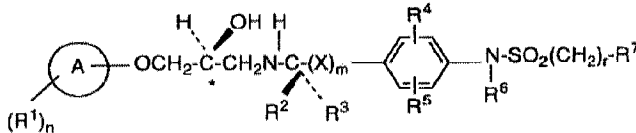
20
 【0023】一般式Iの化合物は、例えば好適な溶媒、例えばメタノール又は酢酸エチルあるいはその混合物からの分別結晶化により鏡像体のジアステレオマー対に分離し得る。このようにして得られた鏡像体対は、慣用的方法により、例えば分割剤として光学活性酸を用いて、個々の立体異性体に分離し得る。

【0024】あるいは、一般式Iの化合物の任意の鏡像体は、配置のわかった光学的に純粋な出発物質を用いた立体特異合成により生成し得る。

30
 【0025】以下の立体特異構造は、本発明の好ましい立体異性体を示す。

【0026】

【化6】



Ia

※ム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等である無機塩として、並びに有機塩基の塩の形態で単離し得る。

【0029】本発明の化合物(I)は、I I式のようなエポキシド中間体及びI I I式のようなアミン中間体から調製し得る。これらの中間体の調製を以下の図式に示す：

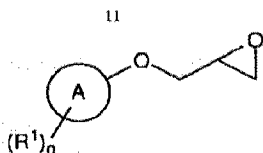
【0030】

【化7】

【0027】(式中、種々の置換基は上記と同様である)。

【0028】本化合物は、その製薬上許容可能な酸付加塩、例えば無機及び有機酸を用いて得られる塩の形態で単離し得る。このような酸の例としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、マロン酸等が挙げられる。さらにカルボキシ又はテトラゾールのような酸性官能基を含有するある種の化合物は、対イオンがナトリウ

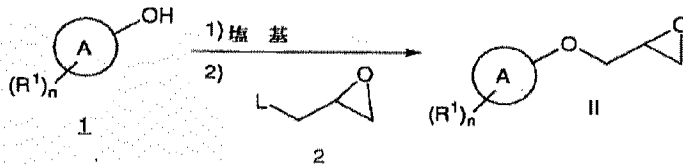
※50



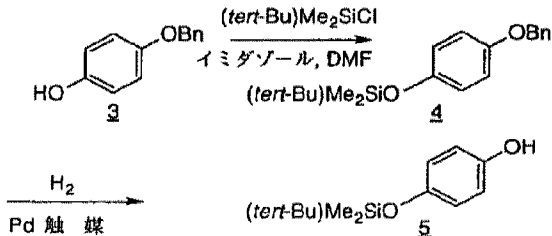
II

【0031】(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びXは上記と同様である)。

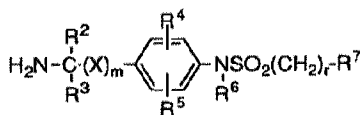
【0032】化合物I Iは、当業者に公知の種々の方法により調製するのが便利である。一般的経路の1例を図式1に示す。アルコール1を無水ジメチルホルムアミドのような極性溶媒に溶解した水酸化ナトリウム又はカリウムt-ブトキシドのような塩基で処理する。その結果生じた陰イオンをエポキシド誘導体2(ここで“L”はスルホン酸エステル又はハロゲン化物のような脱離基で



【0035】多数のアルコール1が市販されており、あるいは文献に記載されているか当業者に公知の方法により容易に調製し得る。アルコール1における置換基R¹は、アルキル化及びその後の工程の間保護される必要があり得る。このような保護基の説明は、Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991に記載されている。好ましいアルコール1(式中、A(R¹)_nが4-ヒドロキシフェニルであるもの)をt-ブチルジメチル



【0038】化合物I I Iは、当業者に公知の種々の方法により調製するのが便利である。R⁶が水素である場合のその調製に便利な経路を図式3に示す。化合物6を、例えばジ-t-ブチルジカルボネート又は塩化カルボペンジルオキシを用いて、好適なカルバメート誘導體



III

*ある)で20~100℃の温度で0.5~24時間アルキル化して、化合物I Iとする。エポキシド誘導體2は市販の、鏡像的に純粋な(2S)又は(2R)-グリシジル3-ニトロベンゼンスルホネートあるいは(2R)又は(2S)-グリシジル4-トールエンスルホネートが便利であって、したがってエポキシドI Iは(S)及び(R)鏡像体のいずれも容易に入手し得る。

【0033】図式1

【0034】

【化8】

※シリル(TBS)誘導體として保護するために有用な方法を、図式2に示す。市販のフェノール3を、ジメチルホルムアミドのような非プロトン溶媒に溶解したイミダゾールのような塩基の存在下で、シリル化剤、例えば塩化t-ブチルジメチルシリルで処理する。次に接触水素添加によりベンジル基を除去して、所望のアルコール5を得る。

【0036】図式2

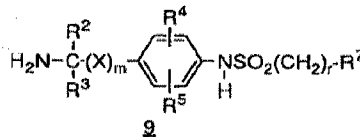
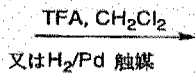
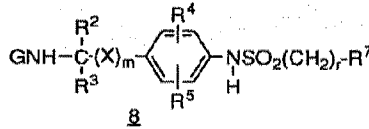
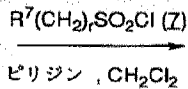
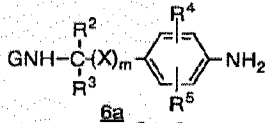
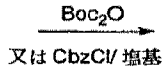
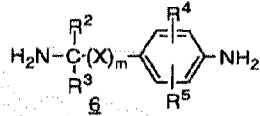
【0037】

【化9】

★6_aとして選択的に保護化する。次にこの化合物をハロゲン化スルホニル、好ましくは塩化スルホニル2、及びピリジンのような塩基と、ジクロロメタン又はクロロホルムのような無水溶媒中で-20~50℃、好ましくは0℃の温度で0.5~24時間処理して、スルホンアミ

ド8とする。次に、例えばBocの場合にはトリフルオロ酢酸、Cbzの場合には接触水素添加により保護基を除去して、所望のアミン9とする。

*【0039】図式3
【0040】
【化10】



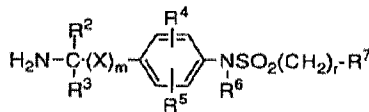
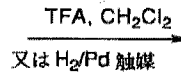
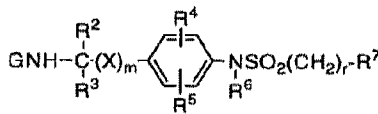
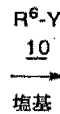
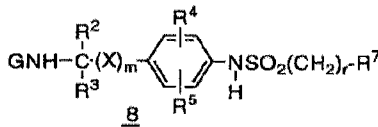
【0041】化合物111 (R⁶が水素ではないもの) は、図式4に説明されているようにして調製するのが便利である。上記のようにして調製したスルホンアミド8を、塩基の存在下で適切なアルキル化剤10でアルキル化して、スルホンアミド11とする。上記と同様に保護 ※

※基を除去して、所望の化合物111を得る。

【0042】図式4

【0043】

【化11】



G = Boc又はCbz
Y = Cl, Br, 又はI

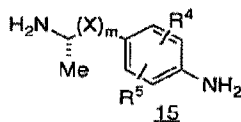
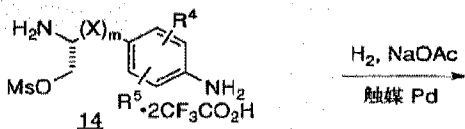
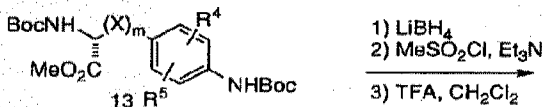
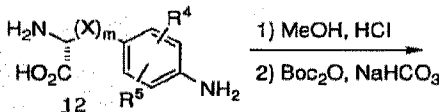
【0044】塩化スルホニル7 (多数のものが市販され ★ ★ ている) は、当業者に公知の多数の方法によっても容易

15

に調製し得る。好適な方法の1つとしては、S. N. Bhattacharya, J. Chem. Soc.

(C), 1265-1267 (1968) の手順に基づく、塩化スルホニルに有機リチウム試薬又はグリニヤール試薬を付加する方法が挙げられる。別の便利な方法としては、Y. J. Park, Chemistry Letters, 1483-1486 (1992) の手順に従って塩化スルフリル及び金属硝酸塩でチオールを処理する方法がある。PCl₅、PCl₃又はSOCl₂で処理する (J. March, Advanced Organic Chemistry, 第4版, John Wiley and Sons, New York; 1992, p1297並びにその引用文献) ことにより、スルホン酸を対応する塩化スルホニルに変換するのも便利である。あるいは、Albert, J. Het. Chem. 15, 529 (1978) の手順に従って芳香族化合物をクロロスルホン酸で処理して、塩化スルホニルを得てもよい。

【0045】ジアミン6は市販されており、あるいは文 *



【0048】ジアミン6又はスルホンアミドアミン9 (Xが-CH₂-O-であり、mが1であるもの) も文献に記載されているか当業者に公知の方法により容易に調製し得る。例えば、図式6に示すように、4-ニトロフェノール16のナトリウム塩を、炭酸カリウムのような塩基を含有する還流2-プロパノン中で1-ブロモ-2-クロロエタンでアルキル化して、クロロ誘導体17にするのが便利である。アジ化リチウムで処理し、その後例 ※50

16

* 献に記載されているか当業者に公知の方法により容易に調製し得る。R²又はR³がメチルである化合物6は、D. Bloom, J. Med. Chem., 35, 3081-3084 (1992) の方法に従って対応するアミノ酸から調製し得る。R²=メチルに関して図式6に示したように、メタノール性塩酸で処理することにより適切な(R)アミノ酸12をエステル化すると便利であり、次いでジ-tert-ブチルジカルボネートで処理して化合物13とする。エステル基をホウ水素化リチウムのような水素源で還元し、生じたアルコールをメシラートのような脱離基に変換する。Boc保護基を除去して、ジアミン14を得る。この化合物を酢酸ナトリウムのような塩基の存在下で接触水素添加して、所望のα-メチルアミン15を得る。他方の鏡像体は対応する(S)アミノ酸から出発して同様の方法により得られる。

【0046】図式5

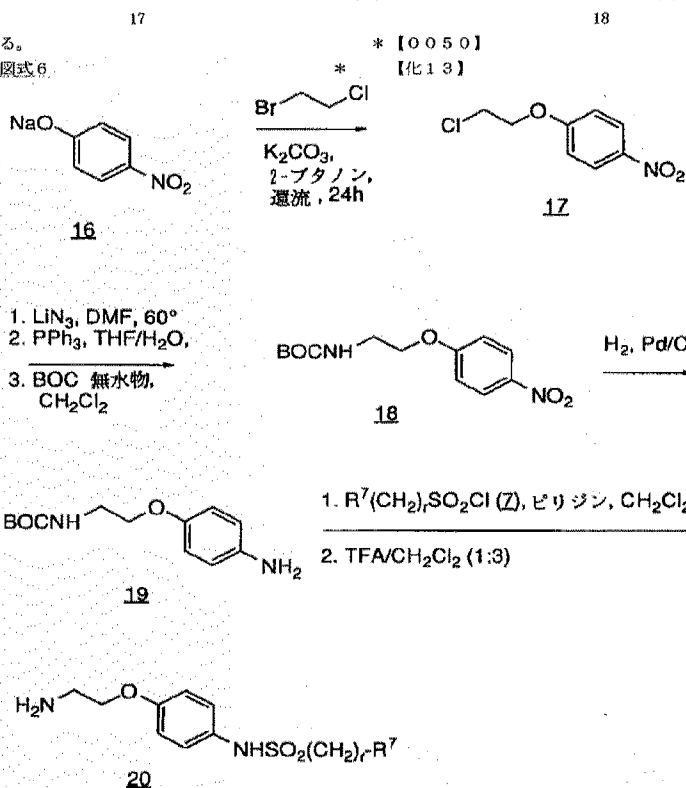
【0047】

【化12】

※例えば水性テトラヒドロフランに溶解したトリフェニルホスフィンで還元して、塩化物を対応するアミンに変換する。生じたアミンを、便利にはジ-tert-ブチルジカルボネートで処理することによりtert-ブチルカルバメートとして保護して、誘導体18を得る。次いでニトロ基を、例えば接触水素添加により還元して、アミン19とする。中間体19を塩化スルホニル2でアシル化し、その後トリフルオロ酢酸のような酸で脱保護して、所望の中

間体 20 を得る。

【0049】図式6



【0051】あるいはジアミン 6 (X が $-\text{CH}_2\text{O}-$ であり、m が 1 であるもの) は、トリフルオロ酢酸で処理することにより中間体 19 から得られる。次にこのジアミンを図式 3 に示したように修飾する。

【0052】ジアミン 6 及びスルホンアミドアミン 9 (X が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、m が 1 であるもの)

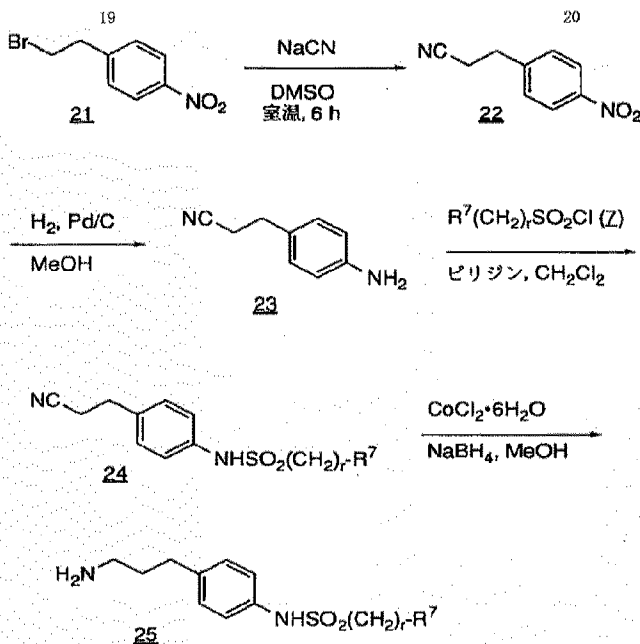
も、文献に記載の又は当業者に公知の方法によって容易に調製し得る。例えば、図式 7 に示すように、プロモ誘導体 21 をシアン化ナトリウムで処理して、ニトリル 2 ※40

※ 2 とする。水素及びパラジウム触媒で処理してニトロ基を選択的に還元し、アミン 23 を得る。アミン 23 を塩化スルホン 7 でアシル化して、対応するスルホンアミド 24 を得る。化合物 24 を塩化コバルト及び水素還元ナトリウムで還元して、所望のアミン 25 を得る。

【0053】図式 7

【0054】

【化 14】



【0055】あるいは、ジアミン6 (Xが-CH₂CH₂-であり、mが1であるもの) は、例えば塩化コバルト及びボウ水素化ナトリウムでニトリル基を還元することにより、中間体23から得られる。このジアミンを次に図式3に示すように修飾する。

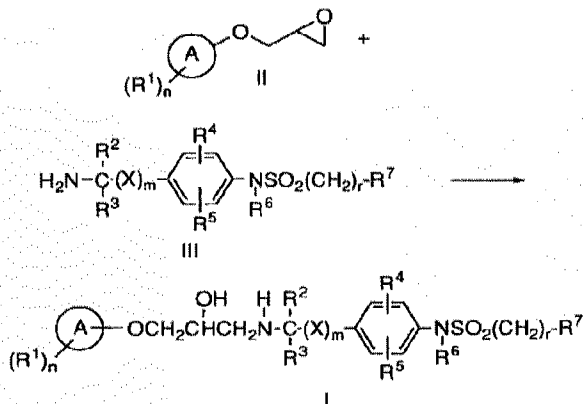
【0056】中間体I I及びI I Iをそのまま、或いは極性溶媒、例えばメタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリドン中の溶液として、30~150℃の温度で1~24時間加熱してカップリングし、図式8に示すように化合物Iを得る。あるいは、アミンI I Iの塩、例えばトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩を用いてもよい。これらの場合、重炭酸ナトリウム又はジイソプロピルエチル *

*アミンのような塩基を反応混合物に添加する。再結晶化、粉碎、分取薄層クロマトグラフィー、W. C. Stillら、J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)に記載されているようなシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー、又はHPLCにより、望ましくない副生成物質を除き生成物質を精製する。HPLCで生成される化合物は、対応する塩として単離し得る。中間体の精製は同様の方法で達成される。

【0057】図式8

【0058】

【化15】



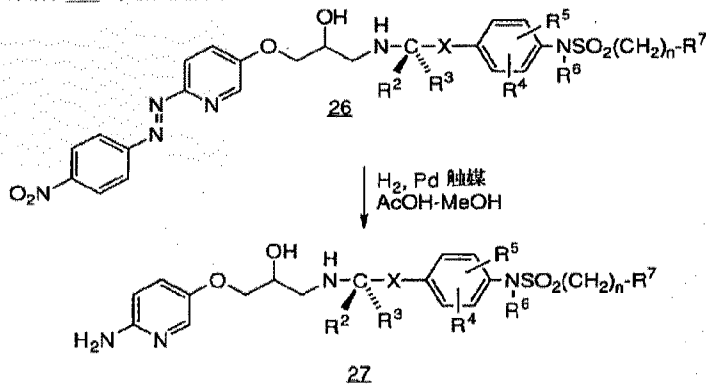
【0059】いくつかの場合には、図式8に記載の反応からのカップリング生成物質Iを、例えば保護基を除去して、又は特にR⁴及びR⁷における置換基の操作により、さらに修飾し得る。これらの操作としては、当業者に一般に公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応が挙げられる。このような例の一つを図式9に示す。対応するエポキシドから図式8に略記したように調製される化合物26に、極性溶媒、例えば1:1*

* 酢酸/メタノール中で接触水素添加を施して化合物27を得る。接触水素添加及び当業者に一般に公知の方法により対応するアミンに還元される化合物I上の置換基の他の例としては、ニトロ基、ニトリル及びアジ化物が挙げられる。

【0060】図式9

【0061】

【化16】



【0062】図式10は、カップリング生成物質Iのこのような修飾の別の例を説明する。対応するエポキシドから図式8に略記したように調製されるアセトアミド誘導体28を、プロトン溶媒、例えばメタノール/水中で酸又は塩基、例えば塩酸又は水酸化ナトリウムを加えて※

※加水分解し、対応するアニリン誘導体29とする。

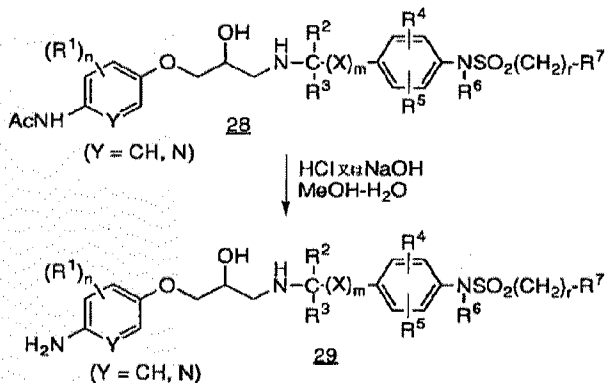
【0063】図式10

【0064】

【化17】

23

24



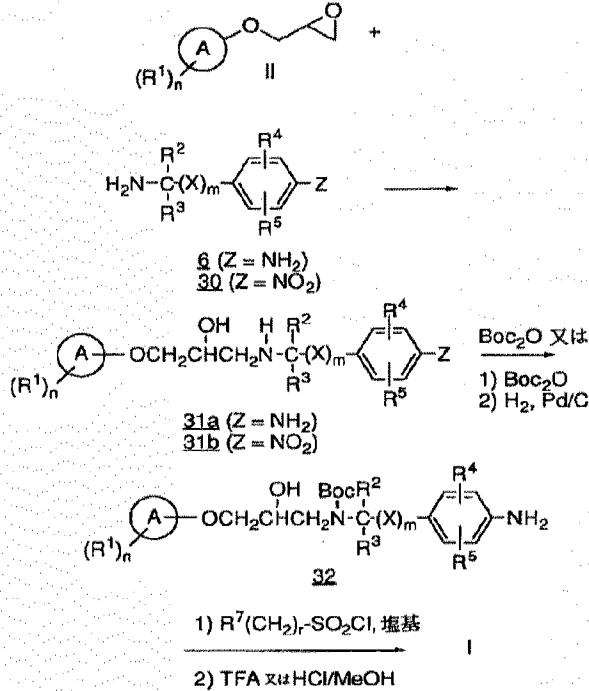
【0065】化合物1の合成の別の方法を図式11に説明する。カップリング中間体11及び111（図式8）に関して上記したのと同様にして、エポキシド11をアミン8とカップリングして、アニリン誘導体31aとする。例えばジ-*tert*-ブチルジカルボネートで処理することによりカルバメート32として、第二アミンを選択的に保護化する。あるいは、ニトロアミン30をカップリング反応に用いて31bとする。上記のように保護化後、例えば接触水素添加によりニトロ基を還元して、中 *

* 間体32を得る。ピリジンのような塩基の存在下で塩化スルホニルで処理し、次いで*tert*-ブチルカルバメートの場合には酸、例えばトリフルオロ酢酸又はメタノール性塩酸を用いて保護基を除去して、スルホンアミド1とする。

【0066】図式11

【0067】

【化18】



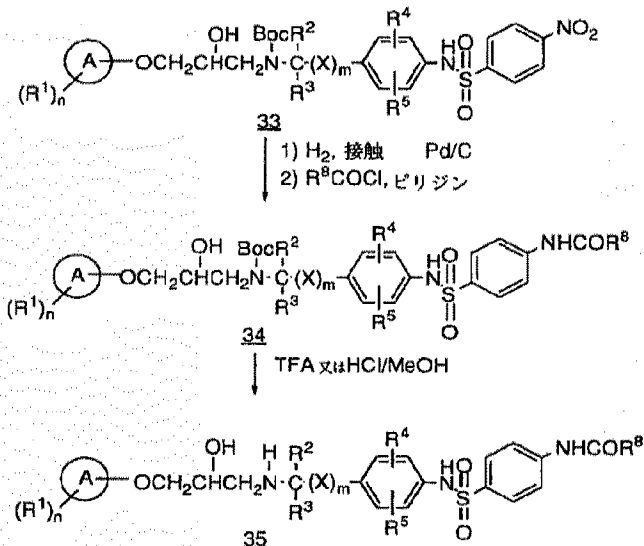
【0068】いくつかの場合には、図式11で説明した一連の反応から得られたスルホンアミドIを、上記と同様に例えば保護基を除去して、又は特にR⁴及びR⁵における置換基の操作により、さらに修飾し得る。さらに、図式11に記載の一連の反応における任意の中間体段階における置換基の操作があり得る。この例を図式12に説明する。中間体32及び塩化4-ニトロベンゼンスルホニルから調製されるN-Boc-4-ニトロベン

*ゼンスルホンアミド33に接触水素添加を施して、生じたアニリンを、例えば塩基の存在下で酸塩化物を用いてアシル化して、N-Boc中間体34を得る。トリフルオロ酢酸又はメタノール性塩酸のような酸を用いて脱保護して、所望のスルホンアミド35を得る。

【0069】図式12

【0070】

【化19】



【0071】前記のように、本発明の化合物は有益な薬理特性を有する。

【0072】本発明はさらに、活性治療物質として用いるための一般式Iの化合物又はその製薬上許容可能な塩を提供する。

【0073】一態様において、本発明は、ヒト又は非ヒト動物における肥満の治療に用いるための一般式Iの化合物又は製薬上許容可能なそのエステル；又は製薬上許容可能なその塩を提供する。

【0074】本発明はさらに、ヒト又は非ヒト動物における高血糖症（糖尿病）の治療に用いるための一般式Iの化合物又は製薬上許容可能なそのエステル；又は製薬上許容可能なその塩を提供する。

【0075】真正糖尿病は、適切な血糖レベルを維持できなくなるような、グルコースの産生及び利用の代謝障害を特徴とする。これらの障害の結果、血中グルコースレベルが上昇して高血糖症となる。糖尿病の治療に関する研究は、絶食により食後血中グルコースレベルを正常化する試みに集中してきた。治療としては、外生のインシュリンの非経口投与、薬剤の経口投与及び食事療法が挙げられる。

【0076】主に2つの型の真正糖尿病が目下認識されている。I型糖尿病即ちインシュリン依存性糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンの絶対的欠乏の結果である。I型糖尿病即ちインシュリン非依存性糖尿病は、しばしばインシュリンのレベルが正常にもかかわらず、又は高い場合でさえ生じ、インシュリンに適切に対応する能力が組織にない結果である

* と思われる。I I型糖尿病患者の殆どが肥満症でもある。

【0077】さらに本発明の化合物はトリグリセリドレベル及びコレステロールレベルを下げて、高密度リポタンパク質レベルを上げ、したがってこのような低下（及び上昇）が有益であると考えられる症状を低減する場合に用いられる。例えば冠動脈、脳血管及び末梢動脈のアテローム性動脈硬化症、心臓血管性疾患並びに関連症状の治療の他に、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症及び低HDL（高密度リポタンパク質）レベルの治療に用い得る。

【0078】したがって別の態様において、本発明はトリグリセリド及び/又はコレステロールレベルを下げ、及び/又は高密度リポタンパク質レベルを上げる方法であって、治療の有効量の（I）式の化合物又は製薬上許容可能なその塩を、それが必要な動物に投与することを包含する方法を提供する。さらに別の態様において、本発明は治療的有効量の（I）式の化合物又は製薬上許容可能なその塩を、それが必要な動物に投与することを包含するアテローム性動脈硬化症の治療方法を提供する。組成物は、糖尿病及び肥満の治療に関して下記に詳述するのと同様の一般的方法で処方し、投与する。それらは、アテローム性動脈硬化症及び関連症状の治療に用いるのが公知の他の活性成分、例えばフィブレート、例えばクロフィブレート、ベザフィブレート及びゲムフィロジル；コレステロール生合成の阻害剤、例えばHMG-C o A レダクターゼ阻害剤、例えばロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン；コレステロール吸収

の阻害剤、例えばβ-シトステロール及び(アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ)阻害剤、例えばメリナミド;陰イオン交換樹脂、例えばコレステラミン、コレステボール又は架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体;ニコチンアルコール、ニコチン酸又はその塩;ビタミンE;及びチロミメチックスを含有してもよい。

【0079】本発明の化合物はさらに腸運動性を低減する作用を有し、したがって過敏性腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療を助成するという用途が見出される。非括約筋性平滑筋収縮の運動性は、β₂アドレナリン受容体での活性により媒介されると提唱されている。β₁及びβ₂受容体での活性を殆ど有さないβ₃に特異的な作働薬の有効性は、心臓血管作用を伴うことなく腸運動性の薬理的制御を助ける。本化合物は一般に、下記のように糖尿病及び肥満の治療の場合と同様の用量で投与する。

【0080】β₃アドレナリン受容体で作働薬として作用する化合物は、意外にも胃腸疾患、特に消化性潰瘍、食道炎、胃炎及び十二指腸炎(H. pyloriにより誘発されるものを含む)、腸潰瘍(炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病及び直腸炎)及び胃腸潰瘍の治療に有用である。

【0081】さらにβ₃受容体は、肺におけるある種の感覚繊維の神経ペプチドの放出の阻害に作用を及ぼすことが示されている。感覚神経は咳を含めた気道の神経原性炎症に重要な役割を演じるので、本発明の特異的β₃作働薬は喘息のような神経原性炎症の治療に有用であって、しかも心臓系への作用が少ない。

【0082】β₃アドレナリン受容体はさらに脳におけるβ₃受容体の刺激により選択的抗鬱作用を生じ得るので、したがって本発明の化合物のさらに意図される用途は抗鬱薬としてである。

【0083】本発明の活性化合物は、例えば不活性希釈剤とともに、又は吸収性食用担体とともに製剤組成物として経口的に投与し得るし、あるいはそれらは硬質又は軟質外皮カプセル中に封入し得るし、あるいはそれらは錠剤に圧縮し得るし、あるいは食事の際の食物に直接添加してもよい。経口的治療投与(舌下投与を含む)のためには、これらの活性化合物は賦形剤とともに含む、錠剤、ピル、カプセル、アンプル、サッシェ、エリキシ、懸濁液、シロップ等の形態で用い得る。このような組成物及び製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有する必要がある。これらの組成物中の活性化合物のパーセンテージは、もちろん変動し得るし、ユニット重量の約2%~約60%の間が便利である。このような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効用量が得られるような量である。活性化合物は、例えば滴下液又はスプレーとして鼻腔内に投与し得る。

【0084】使用する活性成分の有効用量は、使用する

特定の化合物、投与方式、治療中の症状及び治療中の症状の重症度によって変化する。

【0085】真正糖尿病及び/又は高血糖症を治療する場合は一般に、本発明の化合物を約0.1mg~約1mg/動物体重1kgの1日用量で、好ましくは1日2~6回に分けて、あるいは持効性形態で投与すると満足すべき結果が得られる。大半の大型動物に関しては、総1日用量は約3.5mg~約140mg、好ましくは約3.5mg~約5mgである。70kgのヒト成人の場合、総1日用量は一般に約7mg~約70mgである。この用量処方方は適宜調整して、最適治療反応を提供する。

【0086】糖尿病及び/又は高血糖症と一緒にあるいは単独で肥満を治療する場合は一般に、本発明の化合物を約1mg~約10mg/動物体重1kgの1日用量で、好ましくは1日2~6回に分けて、あるいは持効性形態で投与すると満足すべき結果が得られる。大半の大型動物に関しては、総1日用量は約35mg~約1,400mg、好ましくは約35mg~約50mgである。70kgのヒト成人の場合、総1日用量は一般に約70mg~約700mgである。この用量処方方は適宜調整して、最適治療反応を提供する。

【0087】錠剤、ピル、カプセル等は、トラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ又はゼラチンのような結合剤;リン酸二カルシウムのような賦形剤;コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギニン酸のような崩壊剤;ステアリン酸マグネシウムのような滑剤;及びショ糖、ラクトース又はサッカリンのような甘味料を含有してもよい。投与単位形態がカプセルである場合、それは上記の物質の他に脂肪油のような液体担体を含有し得る。

【0088】種々の他の物質は、コーティングとして又は投与単位の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤はセラック、糖又はその両方で被覆し得る。シロップ又はエリキシは、活性成分の他に、甘味剤としてショ糖を、防腐剤としてメチル及びプロピルパラベンを、染料を、そしてチェリー又はオレンジフレーバーのような風味剤を含有し得る。

【0089】これらの活性化合物はさらに非経口的に投与し得る。これらの活性化合物の溶液又は懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤を適宜混合した水中に調製する。分散液は、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコール及びその混合物中に調製し得る。通常の貯蔵及び使用条件下では、これらの調製物は微生物の成長を防止するために防腐剤を含有する。

【0090】注射用に適した製薬形態としては、滅菌水性溶液又は分散液及び滅菌注射溶液又は分散液を調製するための滅菌粉末が挙げられる。すべての場合において、形態は滅菌されねばならず、容易に注射できる程度

に流動的でなければならない。それは製造及び貯蔵条件下で安定でなければならない。細菌やカビのような微生物の汚染作用に対して保護されねばならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、その好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散液である。

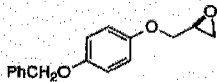
【0091】

【実施例】以下の実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、それらはいかなる意味においても本発明を限定するものではない。

【0092】実施例1

【0093】

【化20】



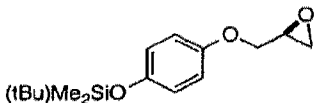
【0094】(S)-2-[4-(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]メチル]オキシラン

ジメチルホルムアミド (DMF) 10 mL に溶解した 4-ベンジルオキシフェノール 1.54 g (7.72 mmol) の溶液を、カニユレを介して水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液) 310 mg (7.72 mmol) の混合物に滴下した。混合物を 1 時間攪拌後、DMF 10 mL に溶解した (2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート 2.00 g (7.72 mmol) の溶液をカニユレを介して加えた。反応混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。それを酢酸エチルで希釈し、水で 3 回洗浄して、硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 1.84 g (93%) を得た: ¹H NMR (20 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 6.90-6.80 (sym m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.14 (dd, 1H, J=3.2, 1.1 Hz), 3.89 (dd, 1H, J=5.6, 1.1 Hz), 3.29 (m, 1H), 2.86 (t, 1H, J=5.1 Hz), 2.71 (dd, 1H, J=2.6, 5.1 Hz); EI MS m/z. 256 (M), 165, 91.

【0095】実施例2

【0096】

【化21】



【0097】(S)-2-[4-[4-(1,1-ジメ

チルエチル]ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]メチル]オキシラン

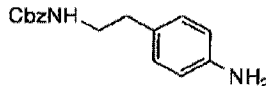
ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解した 4-ベンジルオキシフェノール 10.0 g (50.0 mmol)、塩化 t-ブチルジメチルシリル 9.04 g (60.0 mmol) 及びイミダゾール 4.42 g (65.0 mmol) の溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次いで混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1M 重硫酸ナトリウム水溶液、1M 水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、白色固体を得た。未精製化合物を酢酸エチル 40 mL に溶解して、20% 水酸化パラジウム-オン-カーボン上で水素雰囲気下で一晩攪拌した。次に反応混合物を Celite のパッドを通して濾過し、濃縮した。その結果生じたフェノールを DMF 40 mL に溶解し、カニユレを介して水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液) 2.60 g (65.0 mmol) の混合物に 30 分間亘って 0°C で滴下した。DMF の 10 mL 部分を加えた。混合物を 0°C で 30 分攪拌後、DMF 40 mL に溶解した

(2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート 14.3 g (55.0 mmol) の溶液を 20 分間亘って滴下した。TLC 分析による反応が完了したとの判定後、それを水で停止し、酢酸エチルで希釈して、水、1M 水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 5.04 g (36% 全収率) を得た: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.82 (d, 2H, J=9.1 Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.1 Hz), 4.22 (dd, 1H, J=2.6, 1.2 Hz), 3.79 (dd, 1H, J=6.2, 1.2 Hz), 3.30 (m, 1H), 2.84 (t, 1H, J=4.6 Hz), 2.71 (dd, 1H, J=2.7, 5.0 Hz), 0.97 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

【0098】実施例3

【0099】

【化22】



【0100】2-(4-アミノフェニル)エチルカルバミン酸フェニルメチルエステル

クロロホルム 100 mL に溶解した 2-(4-アミノフェニル)エチルアミン 5.00 g (36.7 mmol) の溶液を 0°C に冷却し、トリエチルアミン 3.72 g (5.20 mL, 36.8 mmol) を加えた。次にクロロホルム 40 mL に溶解したベンジルクロロホルメート 6.26 g (5.2 mL, 36.8 mmol) の溶液

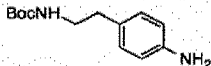
33

を30分間に亘って滴下した。反応物を0℃で2時間攪拌した。それをクロロホルム100mLで希釈し、水及びブラインの100mL部分で洗浄して、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサン中に溶解し、シリカゲル30gとともに攪拌して、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化してさらに精製して、表題化合物4.82g(49%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 5H), 6.94 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.60 (d, 2H, J=8.2Hz), 5.07 (s, 2H), 4.84 (広 s, 1H), 3.55 (広 s, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, J=6.9Hz)。FAB MS m/z. 271 (M+1)。

【0101】実施例4

【0102】

【化23】

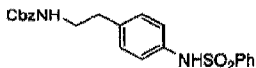


【0103】2-(4-アミノフェニル)エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル
テトラヒドロフラン20mLに溶解した2-(4-アミノフェニル)エチルアミン817mg(6.00mmol)の溶液をジ-tert-ブチルジカルボネート1310mg(6.00mmol)で処理した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌後、それを濃縮した。エーテル5mL及びヘキサン20mLの溶液から粉砕して、表題化合物1.04g(7.3%)を淡黄色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.94 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.59 (d, 2H, J=8.2Hz), 4.51 (広 s, 1H), 3.58 (広 s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J=7.0Hz), 1.38 (s, 9H)。FAB MS m/z. 237 (M+1)。

【0104】実施例5

【0105】

【化24】



【0106】N-[4-[2-(フェニルメトキシカルボニル)アミノ]エチル]フェニルベンゼンスルホンアミド
ジクロロメタン15mLに溶解した実施例3からのCbzアミン868mg(3.22mmol)の溶液を0℃に冷却し、ピリジン0.286mL(3.54mmol)で、その後塩化ベンゼンスルホン569mg(0.41mL, 3.22mmol)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌後、クロロホルムと水の間に

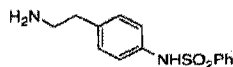
34

分配した。有機相を5%塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化して精製し、表題化合物630mg(48%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.02 (d, 2H, J=8.3Hz), 6.95 (d, 2H, J=8.3Hz), 6.51 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.68 (広 s, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=6.9Hz)。FABMS m/z. 411 (M+1)。

【0107】実施例6

【0108】

【化25】

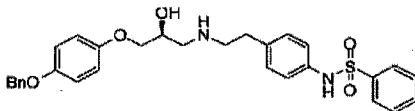


20 【0109】N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド
メタノール18mLに溶解した実施例5からのCbzアミン600mg(1.46mmol)の溶液を、20%水酸化パラジウム-オン-カーボン上で水素雰囲気中で2.5時間攪拌した。Celliteパッドを通して反応混合物を濾過し、濃縮して、360mg(89%)の白色固体を得た: ¹H NMR (400MHz, CD₃O) δ 7.73 (d, 2H, J=7.1Hz), 7.52 (t, 2H, J=7.5Hz), 7.04 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.6Hz), 2.82 (t, 2H, J=7.3Hz), 2.66 (t, 2H, J=7.3Hz)。

【0110】実施例7

【0111】

【化26】



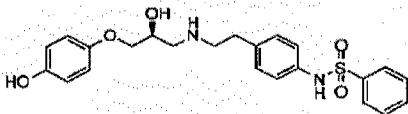
50 【0112】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニルベンゼンスルホンアミド
無水メタノール8mLに溶解した実施例6からのアミン406mg(1.47mmol)の溶液を、実施例1からのエポキシド280mg(1.10mmol)で処理した。溶液を窒素中で一夜加熱還流し、室温に冷却して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲ

ル、5:4:1 酢酸エチル:ヘキサン:10%メタノール性水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物 282mg (48%)を得た: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.1-7.4 (7H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (d, 2H), 2.6-2.9 (m, 6H)。

【0113】実施例8

【0114】

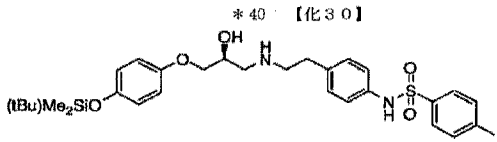
【化27】



【0115】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
メタノール5mL及びテトラヒドロフラン5mLに溶解した実施例7からのベンジルエーテル282mg (0.529mmol)の溶液を、20%水酸化パラジウム-オンカーボン100mg上で水素雰囲気中で2時間攪拌した。次いでそれを濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5:4:2 酢酸エチル:ヘキサン:10%メタノール性水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物141mg (60%)を気泡体として得た: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.07 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.75 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$), 6.68 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$), 3.98 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 2.6-2.9 (m, 6H)。FABMS m/z 443 (M+1)。

【0116】実施例9

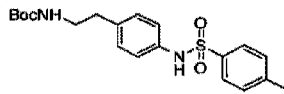
【0117】



【0124】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[4-[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

※50

*【化28】



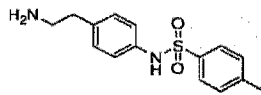
【0118】N-[4-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

10 実施例5と同様の方法で、実施例2のBocアミン及び塩化4-ヨードベンゼンスルホンから表題化合物を調製した: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0119】実施例10

【0120】

【化29】



【0121】N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

1:1 トリフルオロ酢酸:ジクロロメタンに溶解した実施例9からのBocアミン1.80gの溶液を室温で15分間放置した時点で、TLC分析が反応完了を示した。次に溶液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10:1 メタノール:ジクロロメタン)に溶解した15%の濃水酸化アンモニウムで精製して、表題化合物を結晶固体として得た: $^1\text{H NMR}$ (200MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)。

【0122】実施例11

【0123】

【化30】

※下

実施例7と同様の方法で、実施例2のエポキシド及び実施例10からのアミンから表題化合物を調製した: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.82

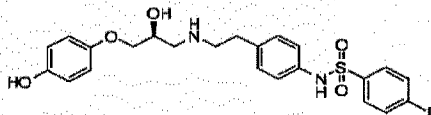
37

(d, 2H, J=8.6Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.79 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.91-2.69 (m, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

【0125】実施例12

【0126】

【化31】

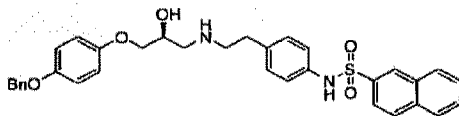


【0127】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例11からのシリルエーテルの182mg (0.266mmol) サンプルを3%メタノール性塩酸 (塩化アセチル1mLを0℃でメタノール19mLに添加して調製) で処理した。溶液を室温で1時間攪拌後、それを濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10:1メタノール:ジクロロメタン中の10%の濃水酸化アンモニウム) により精製して、表題化合物106mg (70%) を得た: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.99 (d, 2

20

*30



【0133】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例11からのCbzアミンを実施例6に記載されていると同様に脱保護化した。その結果生じたアミン及び実施例1からのエポキシドから、実施例7と同様の方法で表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J=1.9, 8.7Hz), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.3 ※

38

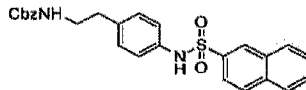
*H, J=8.5Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0Hz), 4.00 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, J=5.5Hz), 3.34-2.67 (m, 6H); FAB MS m/z 569 (M+1), 309, 154.

【0128】実施例13

【0129】

【化32】

10



【0130】N-[4-[2-[2-(フェニルメトキシカルボニル)アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例3からのCbzアミン及び塩化2-ナフタレンスルホン酸から表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J=1.8, 8.7Hz), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.99 (s, 4H), 6.77 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.65 (d, 1H), 3.33 (広q, 2H, J=5.9Hz), 2.68 (t, 2H, J=7.0Hz); FAB MS m/z 461 (M+1), 270.

【0131】実施例14

【0132】

【化33】

40

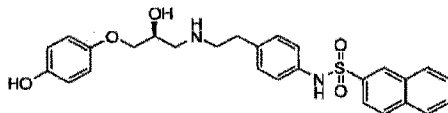
※4 (t, 2H, J=7.3Hz), 7.27 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.04 (d, 2H, J=9.0Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.88 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.99 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.3Hz), 2.80-2.63 (m, 6H); FAB MS m/z 583 (M+1).

【0134】実施例15

【0135】

【化34】

39



40

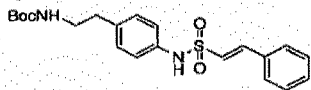
【0136】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例8と同様の方法で、実施例14からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.97 (m, 1H), 3.81 (d, 2H, J=5.2 Hz), 2.85-2.68 (m, 6H); FAB MS m/z 493 (M+1).

【0137】実施例16

【0138】

【化35】



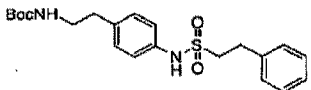
【0139】N-[4-[2-[2-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-β-スチレンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例4からのBocアミン及びβ-スチレンスルホンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.11 (s, 4H), 6.77 (d, 1H, J=15.4 Hz), 6.56 (広s, 1H), 4.48 (広s, 1H), 4.10 (広m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.39 (s, 9H).

【0140】実施例17

【0141】

【化36】



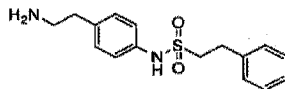
* 【0142】N-[4-[2-[2-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

10 メタノールに溶解した実施例16からのBocアミン204 mg (0.507 mmol)の溶液を20%水酸化パラジウム上で水素雰囲気下で一晩攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、表題化合物168 mg (82%)を白色固体として得た：¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21 (m, 3H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.96 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.25 (s, 1H), 4.49 (広s, 1H), 3.35-3.24 (m, 4H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.40 (s, 9H).

【0143】実施例18

【0144】

【化37】



30 【0145】N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

実施例10と同様の方法で、実施例17からのBocアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.12 (m, 7H), 7.11 (d, 2H, J=6.8 Hz), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.72 (t, 2H, J=7.4 Hz)。

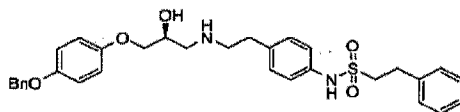
【0146】実施例19

40 【0147】

【化38】

*

41



【0148】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-[4-フェニルメトキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

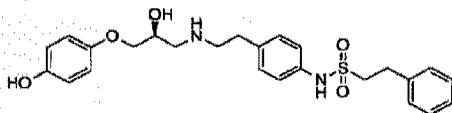
実施例7と同様の方法で、実施例18からのアミン及び及び実施例1からのエポキシドから、表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.09 (m, 14H), 6.88 (d, 2H, J=9.2Hz), 6.81 (d, 2H, J=9.2Hz),

* 2Hz), 4.00 (m, 1H), 3.85 (d, 2H, J=5.3Hz), 3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 5H), 2.72 (dd, 1H, J=8.1, 12.2Hz); FAB MS m/z 561 (M+1).

【0149】実施例20

【0150】

【化39】



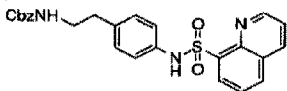
【0151】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

実施例8と同様の方法で、実施例19からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.15 (m, 7H), 7.11 (d, 2H, J=7.0Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.05 (m, 1H), 3.89-3.83 (重複 dd, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.88-2.82 (m, 3H); FAB MS m/z 471 (M+1).

【0152】実施例21

【0153】

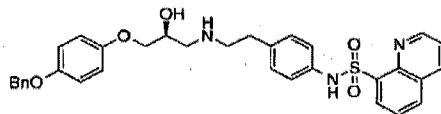
【化40】



【0154】N-[4-[2-[2-[フェニルメトキシカルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-8-キノリンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例3からのCbzアミン及び塩化8-キノリンスルホン酸から表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.12 (m, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.2

30



【0157】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-[4-フェニルメトキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-8-キノリンスルホンアミド

実施例21からのCbzアミンを実施例6に記載されていると同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例1からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.12 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 7H), 7.07 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 5.04 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.82

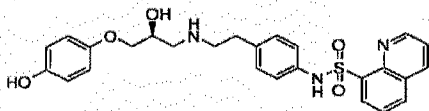
43

(d, 2H, J=5.4Hz), 2.5-2.9 (m, 6H); FAB MS m/z 584 (M+1).

【0158】実施例23

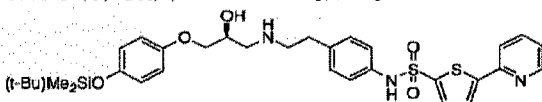
【0159】

【化42】



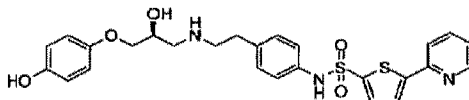
【0160】(S)-N-([4-([2-([2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propyl]amino)ethyl]phenyl)-8-quinolinesulfonylamid

実施例8と同様の方法で、実施例22からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.95 (s, 1H), 9.12 (m, 1H), 8.48 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.30 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.24 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.52 (m, 2H), 7.07 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 3.98 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.4Hz), 3.34 (s, 1H), 2.6 *



【0166】(S)-N-([4-([2-([2-hydroxy-3-[4-[[[1,1-ジメチルエチル]ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ)エチル]フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

実施例24からのBocアミンを実施例10に記載されていると同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例2からのエゴキシドから表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.80 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, ※



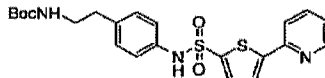
【0169】(S)-N-([4-([2-([2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propyl]amino)ethyl]phenyl)-5-(2-(pyridin-2-yl)-2-chlorophenyl)sulfonylamid

*-2.9 (m, 6H); FABMS m/z 494 (M+1).

【0161】実施例24

【0162】

【化43】



【0163】N-([4-([2-([1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ)エチル]フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例4からのBocアミン及び塩化5-(ピリジン-2-イル)-2-チオフェンスルホンから表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.81 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.41 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.11 (s, 4H), 3.18 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.67 (t, 2H, J=7.1Hz), 1.38 (s, 9H); FAB MS m/z 460 (M+1).

【0164】実施例25

【0165】

【化44】

※ J=4.1Hz), 7.39 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.0Hz), 3.99 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.4Hz), 2.7-2.9 (m, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

【0167】実施例26

【0168】

【化45】

★-イル)チオフェン]スルホンアミド

実施例12と同様の方法で、実施例25からのシリルエーテルから表題化合物を調製した: ¹H NMR (40

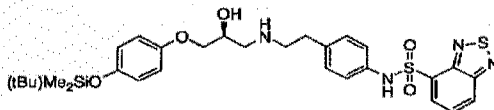
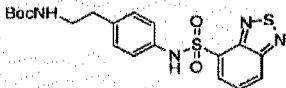
45

0MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.40 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.29 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 3.99 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, J=5.4Hz); 2.7-2.9 (m, 6H). FAB MS m/z 526 (M+1).

【0170】実施例27

【0171】

【化46】



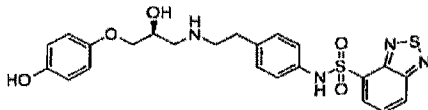
【0175】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[4-[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)-スルホンアミド

実施例27からのBocアミンを実施例10に記載されていると同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例2からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.15 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J=7.2, 8.7Hz), 6.97 (s, 4H), 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.69 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.88 (m, 1H), 3.80 (d, 2H, J=5.1Hz), 2.6-2.85 (m, 6H), 0.99 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

【0176】実施例29

【0177】

【化48】



【0178】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3

* 【0172】N-[4-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)-スルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例4からのBocアミン及び塩化ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール-4-スルホンニルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, J=7.1, 8.7Hz), 7.04 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J=7.0Hz), 1.37 (s, 9H); FABMS m/z 435 (M+1)。

* 【0173】実施例28

【0174】

【化47】

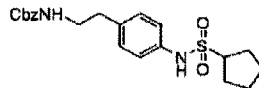
※-チアジアゾール)-スルホンアミド

実施例12と同様の方法で、実施例28からのシリルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.18 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J=7.1, 8.7Hz), 6.97 (s, 4H), 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.89 (m, 1H), 3.80 (d, 2H, J=5.0Hz), 2.6-2.8 (m, 6H). FAB MS m/z 501 (M+1), 309。

【0179】実施例30

【0180】

【化49】



【0181】N-[4-[2-[[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]シクロペンタン-スルホンアミド

S. N. Bhattacharyaら, J. Chem. Soc. (C), 1265-1267の手法に従って、下記のように塩化シクロペンタン-スルホンニルを調製した。0℃でヘキササン5mLに溶解した塩化スルフリル2.7g (1.6mmol, 20mmol)の溶液に、エーテルに溶解した2M塩化シクロペンチルマグネシウム5mL (10mmol)の溶液を15分間に直って加え

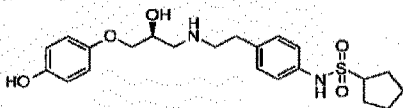
47

た。反応混合物を室温に暖めて、一夜攪拌した。混合物を0℃に再冷却し、エーテルの5mL部分を加え、次いで水10mL部分を加えた。層を分離させ、有機相を水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、塩化シクロペンタンスルホン1.12g(70%)を得た。この化合物をさらに精製することなく用いて、実施例5と同様の方法で実施例3からのCbzアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.34-7.30(m, 5H), 7.13(s, 4H), 6.44(広s, 1H), 5.07(s, 2H), 4.74(広s, 1H), 3.50-3.39(m, 3H), 2.76(広t, 2H), 2.09-1.91(m, 4H), 1.86-1.76(m, 2H), 1.64-1.54(m, 2H)。FAB MS m/z 403(M+1)。

【0182】実施例31

【0183】

【化50】



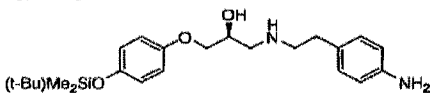
【0184】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]シクロペンタンスルホンアミド

実施例6、7及び8に記載の方法に従って、実施例30からのCbzアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.19(s, 4H), 6.75(d, 2H, J=9.1Hz), 6.68(d, 2H, J=9.0Hz), 4.02(m, 1H), 3.85(d, 2H, J=5.3Hz), 3.49(m, 1H), 2.95-2.73(m, 6H), 2.03-1.86(m, 4H), 1.79-1.71(m, 2H), 1.64-1.53(m, 2H); FAB MS m/z 435(M+1)。

【0185】実施例32

【0186】

【化51】



【0187】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-3-[4-[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミン

実施例7と同様の方法で、実施例2からのエポキシド及び2-(4-アミノフェニル)エチルアミンから表題化

48

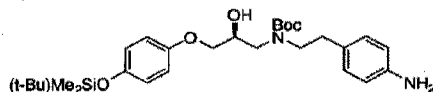
合物を調製した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 10%メタノール:ジクロロメタン)で精製して表題化合物を得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.97(d, 2H), 6.72(s, 4H), 6.61(d, 2H), 3.98(m, 1H), 3.87(d, 2H), 3.55(広s, 1H), 2.91-2.66(m, 6H), 2.00(広s, 3H), 0.93(s, 9H), 0.14(s, 6H)。

【0188】実施例33

10

【0189】

【化52】



【0190】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-3-[4-[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

20

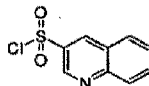
0℃でTHF50mLに溶解した実施例32からのアミン2.14g(1.12mmol)の溶液に、THF10mLに溶解したジ-*t*-ブチルジカルボネートの溶液を加えた。反応混合物を0℃で4.5時間攪拌し、次いで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40%酢酸エチル:ヘキサン)で精製して表題化合物2.23g(84%)を油として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.00-6.90(広m, 2H), 6.73(s, 4H), 6.61(d, 2H, J=8.3Hz), 4.06(広m, 1H), 4.90-4.75(広m, 2H), 3.44-3.28(広m, 4H), 2.69(m, 2H), 1.43(s, 9H), 0.95(s, 9H), 0.14(s, 6H)。

30

【0191】実施例34

【0192】

【化53】



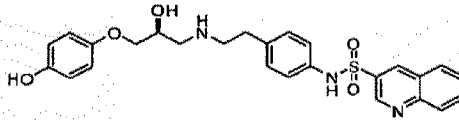
40

【0193】塩化3-キノリンスルホンル無水エーテル250mLに溶解した*n*-ブチルリチウム(ヘキサンに溶解した2.5M 20mL, 50mmol)の溶液をドライアイス-アセトン浴中で冷却し、10分間に亘ってエーテル50mLに溶解した3-ブromoキノリン(5.0g, 24mmol)の溶液で処理した。その結果生じたスラリーを-78℃で15分攪拌し、次いで-78℃に冷却した無水エーテル500mLに溶解した塩化スルフリル(7mL, 100mmol)

50

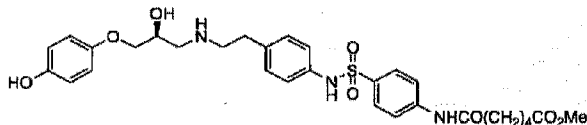
49

の溶液中に迅速にカニユール注入した。その結果生じた褐色スラリーを -78°C で30分攪拌し、次いで 0°C に30分かけて温め、減圧下で濃縮し、濃厚な半固体黄色塊とし、これを水と酢酸エチルの間に分配した。重碳酸ナトリウムを添加後、水性層を取り出し、さらに50mLの酢酸エチルで抽出した。併有機抽出物を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して黄色油とした。フラッシュクロマトグラフィー(5%、次いで25%EtOAc-ヘキサン溶液)により黄色油約2gを得て、これを放置して結晶化させた。ヘキサンで粉砕して、表題化合物



【0196】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

塩化メチレン4mLに溶解した実施例33からのTBS-保護化アニリン(260mg, 0.50mmol)及びピリジン(50 μL , 0.60mmol)の溶液に、塩化3-キノリンスルホン(118mg, 0.52mmol)を加えた。赤色溶液を室温で1時間攪拌して、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール2mLに溶解し、メタノールに溶解したHClの3%溶液約5mLを加えた。室温で2時間攪拌後、溶液を濃縮し、残渣を10%メタノール性水酸化アンモニウム5mLに溶解した。溶媒を真空除去後、残渣を直接シリカゲルカラムに用いた。5:4:1 EtOAc:ヘキサン:10%メタノール性NH₄OHで分離して、表題化合物186mg



【0199】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[[5-メトキシカルボニル]ペンタノイル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

ピリジン0.314mL(3.88mmol)及び塩化4-ニトロベンゼンスルホン(454.3mg(2.05mmol))を、 0°C でジクロロメタンに溶解した実施例33からのBoc-保護化アミン(1g, 1.94mmol)の溶液に加えた。2時間攪拌し続けた後、EtOAc(40mL)で希釈し、3M塩酸(2 \times 10mL)、飽和重碳酸ナトリウム溶液(2 \times 10mL)及び

50

*250mgを白色固体として得た: ¹H NMR(400 MHz, d-6 DMSO) δ 9.42(d, 1H, J=2.0 Hz), 9.32(s, 1H), 8.45(d, 1H, J=8.1 Hz), 8.28(d, 1H, J=8.8 Hz), 8.11(見かけt, 1H), 7.94(見かけt, 1H)。

【0194】実施例35

【0195】

【化54】

*10

※(0.38mmol, 収率76%)をオフホワイト色固体として得た: ¹H NMR(400 MHz, CD₃O D) δ 9.02(d, 1H, J=2.1 Hz), 8.6

7(d, 1H, J=2.1 Hz), 8.03(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.97(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.86(見かけt, 1H), 7.66(見かけt, 1H), 7.04(2重複d, 4H), 6.72(d, 2H, J=9.1 Hz), 6.67(d, 2H, J=9.1 Hz), 3.98(m, 1H), 3.81(d, 2H, J=5.4 Hz), 2.84(m, 3H), 2.72(m, 3H)。FAB MS m/z 494 (M+1)。

【0197】実施例36

【0198】

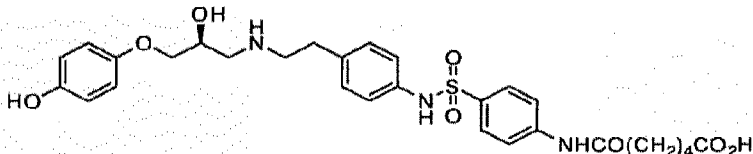
【化55】

★ブライン(20mL)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、メタノール(20mL)に溶解し、水素雰囲気中で16時間、水酸化パラジウム-オンカーボン350mgで処理した。反応物をメタノール(60mL)で希釈し、濾過し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 2%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、アミン888mg(68%)を得た。

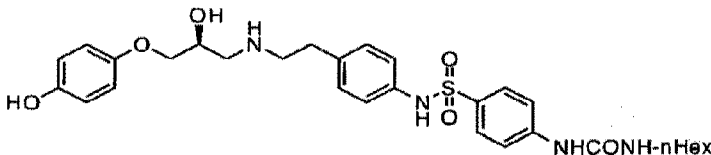
【0200】 0°C でジクロロメタン(0.5mL)に溶解した上記のように調製したアミン60.5mg(0.09mmol)及びピリジン0.016mL(0.2mmol)の溶液に、塩化モノメチルアジビル(0°C で3

51

0分間ジクロロメタンに溶解したモノメチルアジペート 0.015mL (0.1mmol)、塩化オキサリル 0.050mL (ジクロロメタン中の2M溶液, 0.1mmol) 及びDMF (1滴) から調製、0.1mmol) の溶液を加えた。1時間後、反応物をジクロロメタン (10ml) で希釈し、上記と同様に反応を進めて、上記と同一の溶媒系を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望のアミン67mgを得た。その物質をTHF (1ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム0.088mL (THF中の1M, 0.088mmol) で処理した。2時間攪拌後、溶液をEtOAc (10ml) で希釈し、水 (10ml) で洗浄し、EtOAc (2×5ml) で逆抽出し、ブライン (10ml) で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 5%メタノール/ジクロロメタン) で精製して、フェノール50mg (70%) を得た。



【0204】(S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[[(5-ヒドロキシカルボニル) ペンタノイル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド
THF/水 (2ml, 1/1) に溶解した実施例36からのBOC保護化フェノール性メチルエステル90mg (0.129mmol) の溶液に水酸化リチウム水合物27mg (0.645mmol) 加え、16時間攪拌し続けた後、混合物を3M塩酸で中和して、濃縮し、mpic (35水 (0.1%TFA) / 65メタノール) で精製して、酸86mgを得た。22mg (0.032mmol) 部分を室温で30分間、トリフルオロ酢酸/※



【0207】(S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノ) カルボニルアミノ] ベンゼンスルホンアミド
クロロホルム (0.5ml) 中に-40℃で懸濁した4-クロロスルホンルベンゼンイソシアネート50mg (0.23mmol) の懸濁液に、ヘキシルアミン0.★50

52

* 【0201】11mg (0.0157mmol) 部分を周囲温度で20分間、メタノール (4.5ml) に溶解した1M塩酸で処理し、その後濃縮し、分取TLC (シリカゲル, 10%メタノール (1%水酸化アンモニウム) / ジクロロメタン) で精製して、表題化合物5mg (53%) を得た: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.66-7.62 (m, 4H), 7.08 (d, 2H, J=9.6Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.6Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.6Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.6Hz), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 6H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 4H)。

【0202】実施例37

【0203】

【化56】

※ジクロロメタン (1/1, 2ml) で処理後、濃縮し、mpic (60水 (0.1%TFA) / 40メタノール) で精製して、表題化合物17mg (90%) を得た: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.67 (m, 4H), 7.18-7.05 (m, 4H), 6.80-6.68 (m, 4H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 4H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 4H)。

【0205】実施例38

【0206】

【化57】

★23ml (クロロホルム中の1M溶液, 0.23mmol) を加えた。周囲温度に暖めながら16時間攪拌し続けた後、混合物を0℃に冷却し、ジクロロメタン (1ml) に溶解したピリジン0.032mL (0.4mmol) を含む実施例33からのBOC保護化アミン (100mg, 0.193mmol) の溶液を加えた。3時間後、溶液をEtOAc (10ml) で希釈し、水 (10

m l) で洗浄して、EtOAc (2×5 ml) で逆抽出し、ブライン (10 ml) で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、分取 t l c (シリカゲル, 2%メタノール/ジクロロメタン) で精製し、尿素 80 mg を得た。これを周囲温度で 20 分間、メタノール性 1 M 塩酸 (4.5 ml) で処理後、濃縮して、分取 t l c (シリカゲル, 15%メタノール (1%水酸化アンモニウム) /ジクロロメタン) で精製して、表題化合物 53.6 mg (47%) を得た: ¹H NMR (CD₃O D) δ 7.58 (d, 2H, J=8 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8 Hz), 7.09 (d, 2H, J=8 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8 Hz), 6.7 *

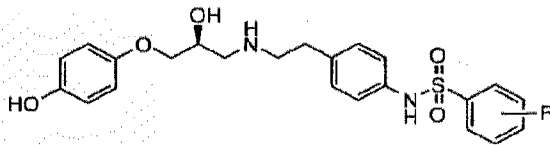
* 8-6.65 (m, 4H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.15 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.87-2.65 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 6H), 0.92-0.88 (m, 3H)。

【0208】実施例 1~38 に記載の方法に従って、表 1 及び 2 に列挙した化合物を調製した。

【0209】表 1

【0210】

【化 58】



【0211】

【表 1】

実施例	R	特徴的 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ データ
39	4-Me	2.34 (s, 3H)
40	4-OMe	3.79 (s, 3H)
41	4-Et	2.65 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz)
42	4-n-プロピル	2.60 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.60 (hex, 2H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)
43	4-tert-ブチル	1.29 (s, 9H)
44	2,4,6-トリメチル	2.24 (s, 3H), 2.54 (s, 6H)
45	4-イソプロピル	1.21 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 2.90 (quint, 1H, $J = 6.9$ Hz)
46	4-Cl	7.67 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz)
47	3,4-ジクロロ	7.82 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.63-7.57 (m, 2H)
48	4-F	7.77-7.74 (m, 4H), 7.19 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz)
49	4-CF ₃	7.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz)
50	3,5-ビストリフルオロメチル	8.18 (s, 2H), 8.15 (s, 1H)
51	2-Cl	7.99 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.7$ Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 1H)
52	2-NO ₂	7.85 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz)
53	3-NO ₃	8.50 (t, $J = 2.0$ Hz), 8.37 (dt, 1H, $J = 1.1, 8.2$ Hz), 8.04 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.9$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz)
54	4-NO ₂	8.30 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz)

[0212]

[表2]

55	2-F	7.79 (dt, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H)
56	3-CF ₃	7.98-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.68 (t, 1H, J = 7.5 Hz)
57	3-Cl	7.70 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 7.61 (dt, 1H, J = 1.3, 8.0 Hz), 7.54 (dq, 1H, J = 1.1, 8.0 Hz), 7.43 (t, 1H, J = 8.0 Hz)
58	3-Me	7.54 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.36-7.29 (m, 2H)
59	2,3,4,5,6-ペンタメチル	2.52 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H)
60	4-Ph	7.78 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (t, 3H)
61	2,5-ジクロロ	7.95 (s, 1H), 7.50 (s, 2H)
62	2,4-ジクロロ	7.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.6 Hz)
63	2,3-ジクロロ	7.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8.1 Hz)
64	4-CN	7.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz)
65	2-Cl, 3-F	7.81 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, J = 8.8 Hz)
66	3,4-ジクロロ	7.93 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz)
67	2,6-ジクロロ	7.45 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz)
68	3,5-ジクロロ	7.61 (s, 3H)
69	3,4-ジメトキシ	3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)
70	2-CF ₃	8.03 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.70-7.64 (m, 2H)

【0213】

【表3】

71	2,3,5,6-テトラメチル	7.14 (s, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.22 (s, 6H)
72	4-Br	7.62 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 9.0 Hz)
73	4-OH	7.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.77 (重複 d, 4H)
74	4-NHCOMe	2.12 (s, 3H)
75	4-NHCOEt	2.38 (q, 2H, J = 8Hz), 1.18 (t, 3H, J=8Hz)
76	4-NHCOCHMe ₂	2.63-2.57 (m, 1H), 1.27 (d, 6H, J=7.2Hz)
77	4-NHCO-nHex	2.35 (t, 2H, J = 8Hz), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 6H), 0.91-0.88 (m, 3H)
78	4-NHCOCH ₂ CO ₂ Me	3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 2H)
79	4-NHCOCH ₂ CO ₂ H	3.42 (s, 1H) エノール型
80	4-NHCO(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	3.66 (s, 3H), 2.68-2.65 (m, 4H)
81	4-NHCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	2.65 (s, 4H)
82	4-NHCO(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	3.62 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H)
83	4-NHCO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	2.45 (t, 2H, J = 8Hz), 2.37 (t, 2H, J = 8Hz), 1.98-1.90 (m, 2H)
84	4-NHCO(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	4.07 (q, 2H, J=8Hz), 2.36 (t, 2H, J = 8Hz), 2.31 (t, 2H, J = 8Hz), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J= 8Hz)
85	4-NHCO(CH ₂) ₆ CO ₂ Me	3.61 (s, 3H), 2.36 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 8Hz), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H)
86	4-NHCOPh	7.90 (d, 2H, J = 8Hz), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H)
87	4-NHCO ₂ Me	3.72 (s, 3H)

【0214】

【表4】

88	4-NHCO ₂ Et	4.66 (q, 2H, J = 8Hz), 1.28 (t, 3H, J = 8Hz)
89	4-NHCO ₂ CH ₂ Ph	7.4-7.27 (m, 5H), 5.16 (s, 2H)
90	4-NHCO ₂ CHMe ₂	4.97-4.88 (m, 1H), 1.28 (d, 6H, J = 7.2Hz)
91	4-NHCO ₂ CH ₂ CO ₂ Me	4.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)
92	4-NHCONH-nPro	3.13 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 8Hz)
93	4-NHCONHCHMe ₂	3.90-3.80 (m, 1H), 1.15 (d, 6H, J = 6.4Hz)
94	4-NHCONH-cHex	3.53 (m, 1H), 1.92-1.15 (m, 10H)
95	4-NHCONH-CH ₂ CO ₂ Me	3.95 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)
96	3-NHCOEt	8.09 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.34-7.43 (m, 2H), 2.37 (q, 2H, J = 8 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 8 Hz)
97	3-NHCO-nPro	2.32 (t, 2H, J = 8Hz), 1.70 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 8 Hz)
98	3-NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	3.63 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.60-1.74 (m, 4H)
99	3-NHCO(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	4.09 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.32 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)
100	3-NHCOPh	7.90 (s, 2H, J = 8 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H)

【0215】表2

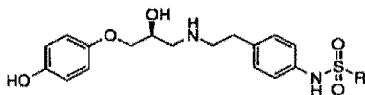
【0216】

【化59】

* 【0217】

【表5】

*



実施例	R	特徴的 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) データ
101	Me	2.89 (s, 3H)
102	Et	3.02 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)
103	n-プロピル	1.79 (hex, 2H, $J = 7.7$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)
104	n-ブチル	1.89 (m, 2H), 1.38 (hex, 2H, 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)
105	CH_2Ph	HBr 塩: 7.32-7.24 (m, 7H), 4.37 (s, 2H)
106	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	7.24-7.10 (m, 9H), 2.07 (m, 2H)
107	ナフト-1-イル	8.72 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz)
108	チオフェン-2-イル	7.68 (dd, 1H, $J = 0.9, 4.4$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.04 (m, 1H)
109	ピリジン-2-イル	8.63 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.95 (m, 2H), 7.54 (m, 1H)
110	ピリジン-3-イル	8.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.74 (dd, 1H, $J = 1.5, 5.1$ Hz), 8.26 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 5.1, 8.2$ Hz)
111	2-メチルオキシベンゾチアゾール-5-イル	8.09 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.4$ Hz), 2.79 (s, 3H)
112	キノリン-6-イル	8.95 (dd, 1H, $J = 1.7, 4.3$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 4.3, 8.4$ Hz)
113	1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル	7.71 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)

【0218】

【表6】

114	インドリン-5-イル	7.32 (m, 2H), 6.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 8.7 Hz)
115	1-アセチルインドリン-5-イル	8.09 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.55 (m, 2H), 4.12 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.16 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.20 (s, 3H)
116	3-アセチルインドリン-5-イル	8.30 (重複 s, 1H, 及び d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 1.7, 8.4 Hz), 2.50 (s, 3H)
117	オキシインドール-5-イル	7.61 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.34 (s, 2H)
118	インドール-5-イル	8.00 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.3 Hz)
119	ベンゾチオフェン-5-イル	8.04 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.37 (m, 2H)
120	ベンゾチオフェン-2-イル	7.86 (見かけ t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (m, 2H)
121	ベンゾフラン-2-イル	7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.43 (見かけ dt, 1H, J = 1.3, 7.2 Hz), 7.30 (m, 2H)
122	5,6,7,8-テトラヒドロナフト-2-イル	7.40 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.76 (m, 4H), 1.73 (m, 4H)
123	1,3-ベンゾイソキノール-5-イル	7.29 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.01 (s, 2H)
124	1,4-ベンゾイソキノール-6-イル	7.19 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.21 (m, 4H)
125	1,2-ベンゾイソキノール-5-イル	7.8 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J = 8 Hz)

【0219】

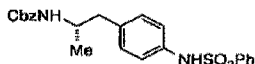
【表7】

126	2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル	7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, J = 8.5, 2Hz), 4.8 (t, 2H, J = 9 Hz), 3.19 (t, 2H, J = 9 Hz)
-----	---------------------	--

【0220】 実施例127

【0221】

【化60】



【0222】 (S) -N-[4-[2-(フェニルメ

*トキシカルボニル) アミノ] プロピル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

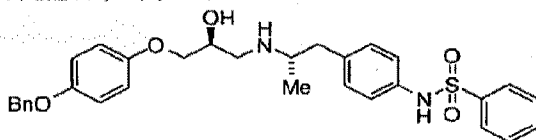
メタノール100mL中の4-アミノ-D-フェニルアラニン水和物3.00g(16.6mmol)のスラリーを、塩化水素ガスをフラスコ中に発泡させながら加熱還流した。2時間後、反応混合物を室温に冷却し、窒素で洗い流して、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン

67

(THF) 140 mL及び水50 mLの混合物120 mLに溶解し、重炭酸ナトリウム9.15 g (49.8 mmol)を少しずつ用いて20分間処理した。THF-水混合物の残りの70 mLに溶解したジ-tert-ブチルジカルボネート18 gの溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濾過し、濃縮した。残渣を水とジクロロメタンの間に分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、対応するN-Bocメチルエステル5.17 g (79%)を得た。

【0223】上記の化合物の4.28 g (10.9 mmol)部分をTHF50 mLに溶解し、THFに溶解した2Mホウ水素化リチウム溶液11 mL (22 mmol)で処理した。反応混合物を一晩攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液5 mLを加えて停止し、濃縮した。残渣を水及び酢酸エチル間に分配した。水性相を酢酸エチルで抽出し、併有機相を硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。その結果生じた物質をジクロロメタン50 mLに溶解し、0°Cに冷却して、トリエチルアミン1.8 mL及び塩化メタンスルホニル0.90 mLで処理した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、5%塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。その結果生じた半固体を直ちにジクロロメタン150 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸30 mLで処理した。1.5時間後、溶液を濃縮した。残渣をエタノール70 mLに溶解し、酢酸ナトリウム5.0 g (49 mmol)を加えた。混合物を、20%水酸化パラジウム-オーナーカーボン1 g上で30 psiの水素中で24時間攪拌した。それをCeliteを通して濾過し、濃縮した。フラッシュクロ

*30



【0227】(S, S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]プロピル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例127からのCbzアミンを実施例6に記載されているのと同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例1からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H, J=7.1 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.06 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7. ※

68

*マトグラフィー (4:1ジクロロメタン:メタノール中10%の濃水酸化アンモニウム)により(2S)-1-(4-アミノフェニル)プロピル-2-アミン2.01 gを得た。

【0224】上記の化合物の451 mg (3.0 mmol)部分をクロロホルム20 mL及びDMF 2 mLに溶解して、0°Cに冷却した。トリエチルアミン(304 mg, 0.420 mL, 3.0 mmol)を加え、その後ベンジルククロホルメート512 mg (0.428 mmol, 3.0 mmol)を滴下した。反応混合物を0°Cで2時間攪拌し、その後一夜室温まで温めた。次にそれを酢酸エチル及び水の間に分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、対応するN-Cbz誘導体138 mgを得た。この化合物を実施例5に記載の方法に従って塩化ベンゼンスルホニルで処理して、表題化合物を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.2-7.5 (m, 8H), 7.00 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.48 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H, J=6.8, 13.5 Hz), 1.55 (s, 1H), 1.04 (d, 3H, J=6.7 Hz)。FAB MS m/z 425 (M+1)。

【0225】実施例128

【0226】

【化61】

※00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.02 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, J=5.1 Hz), 2.85 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, J=6.8, 13.2 Hz), 2.56 (m, 2H), 1.03 (d, 3H, J=6.3 Hz)。FAB MS m/z 547 (M+1)。

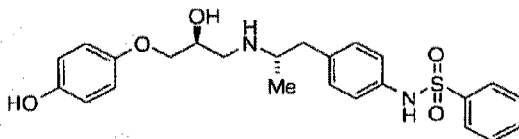
【0228】実施例129

【0229】

【化62】

69

70



【0230】(S, S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]プロピル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

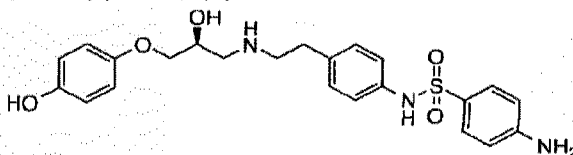
実施例8と同様の方法で、実施例128からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.75 (d, 2*

*H, J=9.0Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0Hz), 3.93 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.2Hz), 2.88 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H, J=6.6, 13.2Hz), 2.57 (m, 2H), 1.04 (d, 3H, J=6.3Hz)。FAB MS m/z 457 (M+1)。

【0231】実施例130

【0232】

【化63】



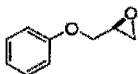
【0233】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-アミノベンゼンスルホンアミド

メタノール5 mLに溶解した実施例54からのニトロ誘導体67 mg (0.14 mmol)の溶液を20%水酸化パラジウム-オンカーボン上で水素雰囲気下で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して表題化合物36 mg (59%)を得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1 Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.56 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.04 (m, 1H), 3.89-3.82 (重複 d, 2H), 2.97-2.77 (m, 6H)。

【0234】実施例131

【0235】

【化64】



【0236】(S)-2-フェノキシメチルオキシラン
実施例1と同様の方法で、フェノールから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

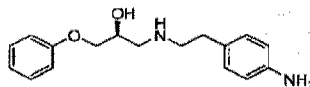
δ 7.28 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 6. ※50

※91 (d, 2H), 4.20 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.73 (dd, 1H)。

【0237】実施例132

【0238】

【化65】



【0239】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミン

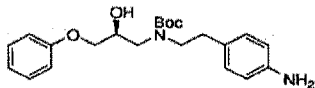
実施例7と同様の方法で、実施例131からのエポキシド及び2-(4-アミノフェニル)エチルアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 (t, 2H, J=8.0Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.93 (t, 1H, J=7.4Hz), 6.87 (d, 2H, J=7.8Hz), 6.61 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, 2H, J=5.4Hz), 3.57 (広s, 1H), 2.90-2.71 (m, 6H), 1.85 (広s, 3H)。

【0240】実施例133

【0241】

【化66】

71

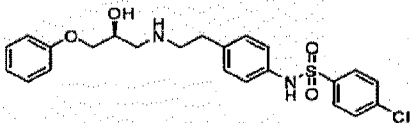


【0242】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルカルボキシル]エチル-1,1-ジメチルエチルエステル
 実施例33と同様の方法で、実施例132からのアミン及びジ-tert-ブチルジカルボネートから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, 2H, J=8.0Hz), 6.96-6.87 (m, 5H), 6.59 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.10 (広m, 1H), 3.94 (広m, 1H), 3.84 (広m, 1H), 3.56 (広s, 1H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.78 (広m, 2H), 1.55 (広s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0243】実施例134

【0244】

【化67】



【0245】(S)-N-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ]エチル]フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン5mLに溶解した実施例133からのBOC-保護化アニリン(96mg, 0.25mmol)及びピリジン(50μl, 0.6mmol)の溶液に、塩 *

72

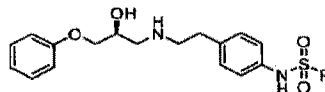
*化4-クロロベンゼンスルホンエニル(57mg, 0.27mmol)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。赤色溶液を真空濃縮し、残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液2:3酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、オフホワイト色固体133mg(98%)を得た。このN-BOCスルホンアミド(130mg, 0.227mmol)を塩化メチレン3mLに溶解し、トリフルオロ酢酸1mLを加えた。室温で1時間攪拌後、溶液を濃縮し、残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液10:90:1メタノール/塩化メチレン/30%水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物130mg(99%)を得た：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, 2H, J=9Hz), 7.47 (d, 2H, J=9Hz), 7.27 (t, 2H, J=9Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.07 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.94 (dd, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.94 (m, 2H)。

【0246】実施例131~134に記載の方法に従って、表3に列挙した化合物を調製した。

【0247】表3

【0248】

【化68】



【0249】

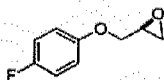
【表8】

実施例	R	特徴的 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) データ
135	Ph	7.72 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.44 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz)
136	4-フルオロフェニル	7.75 (dd, 2H, $J = 5.1, 8.9$ Hz), 7.17 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz)
137	4-プロモフェニル	7.62 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz)
138	2,3-ジクロロベンゾイル	4.56 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 3.15 (t, 2H, $J = 9$ Hz)
139	1-アセチルピロリジン-5-イル	8.08 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.13 (t, 2H, $J = 8.7$), 2.18 (s, 3H)
140	ベンゾチオフェン-2-イル	7.87 (見かけ t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.42 (m, 2H)

【0250】実施例141

【0251】

【化69】



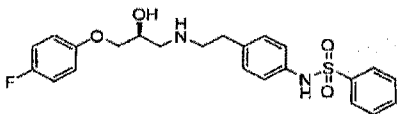
【0252】(S)-2-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]オキシラン

実施例1と同様の方法で、4-フルオロフェノールから表題化合物を調製した： $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.95 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H, $J = 3.0, 11.0$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 5.7, 11.0$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H, $J = 2.6, 5.0$ Hz)。

【0253】実施例142

【0254】

【化70】



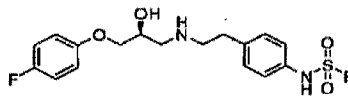
* 【0255】(S)-N-[4-[2-[(3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
実施例7と同様の方法で、実施例6からのアミン及び実施例141からのエポキシドから表題化合物を調製した： $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 2.93 (m, 2H), 3.1-3.28 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9-7.16 (m, 8H), 7.5 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 7$ Hz, 1H); FAB-MS m/z 445 (M+1)。

【0256】実施例141~142に記載の方法に従って、表4に列挙した化合物を調製した。

【0257】表4

【0258】

【化71】



【0259】

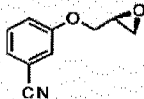
【表9】

実施例	R	特徴的 ¹ H NMR (CD ₃ OD) データ
143	4-メチルフェニル	2.33 (s, 3H)
144	4-メトキシフェニル	7.63 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.79 (s, 3H)
145	4-ニトロフェニル	8.29 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 9.0 Hz)
146	4-ブロモフェニル	7.62 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 9.1 Hz)
147	4-ヨードフェニル	7.82 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.7 Hz)
148	キノリン-3-イル	9.01 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.91 (見かけ td, 1H), 7.71 (見かけ t, 1H)
149	1,3-イソグリオキソール-5-イル	7.27 (dd, 1H, J = 7.2 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7 Hz)

【0260】 実施例 150

【0261】

【化72】



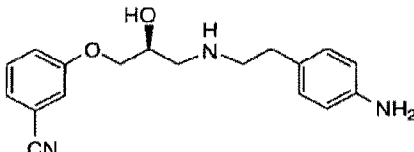
【0262】 (S) -2- [[3-シアノフェノキシ]メチル] オキシラン

実施例 1 と同様の方法で、3-シアノフェノールから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.27 (dd, 1H, J = 2.7, 11.1 Hz), 3.89 (dd, 1H, J = 6.0, 11.1 Hz), 3.33 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H, J = 2.6, 4.8 Hz)。

【0263】 実施例 151

【0264】

【化73】



【0265】 (S) -N- [4- [2- [2-ヒドロ *50

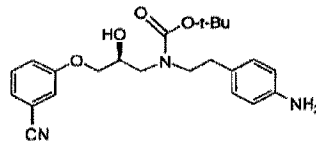
*キシ-3- (3-シアノフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル] アミン

実施例 7 と同様の方法で、2- (4-アミノフェニル) エチルアミン及び実施例 150 からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44 (t, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.97 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.04 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.71 (m, 3H)。

【0266】 実施例 152

【0267】

【化74】



【0268】 (S) -N- [2- [4- (アミノフェニル)] エチル] -2-ヒドロキシ-3- (3-シアノフェノキシ) プロピルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例 33 と同様の方法で、実施例 151 からのアミン及びジ-tert-ブチルジカルボネートから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44 (t, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.99 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 4.08

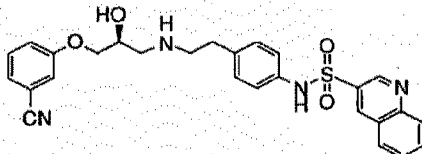
77

(m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 1.42 (s, 9H).

【0269】実施例153

【0270】

【化75】

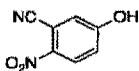


【0271】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル-3-キノリンスルホンアミド
実施例134と同様の方法で、実施例152からのアミン及び実施例34からの塩化3-キノリンスルホン酸から表題化合物を調製した。粗製生成物質をトリフルオロ酢酸で処理して、Boc基を除去した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.01 (d, 1H, J=2.2Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.2Hz), 8.05 (dd, 2H), 7.90 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.06 (dd, 4H, J=8.6, 21.6Hz), 4.03 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.73 (m, 3H); FAB-MS m/z 503 (M+1).

【0272】実施例154

【0273】

【化76】



【0274】3-シアノ-4-ニトロフェノール
0℃でジクロロメタン5mL中にE. Elslagerら, J. Heterocyclic Chem. 1972, 9, 759-773の手法に従って調製した5-フェニルメトキシ-2-ニトロベンゾニトリル578mg (2.28mmol)の0℃溶液に、ジクロロメタンに溶解した三臭化ホウ素の1.0M溶液2.6mL (2.62mmol, 1.15当量)を加えた。反応混合物を3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、1N硫酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮し、表題化合物357mg (96%)を得て、これをさらに精製せずに用いた：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.7Hz), 6.92 (dd, 1

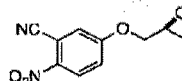
78

H, J=2.7, 9.3Hz)。

【0275】実施例155

【0276】

【化77】



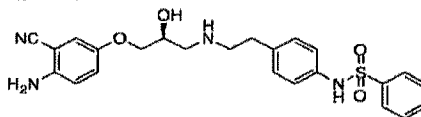
【0277】(S)-2-[(3-シアノ-4-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン

0℃でDMF 5mLに溶解した実施例154からの3-シアノ-4-ニトロフェノール357mg (2.18mmol)の溶液に、油中の60%分散液としての水酸化ナトリウム91.0mg (2.28mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌後、DMF 10mLに溶解した(2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホン酸513mg (1.98mmol)の溶液をカニューレを介して加えた。反応混合物を室温に暖めた後、55℃で一晩加熱した。冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチル中に注ぎ入れた。有機相を水で2回及び飽和塩化ナトリウム水溶液で1回順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、表題化合物287mg (66%)を黄色固体として得た：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.36 (d, 1H, J=2.8Hz), 7.25 (dd, 1H, J=2.8, 9.2Hz), 4.47 (dd, 1H, J=2.3, 11.3Hz), 4.00 (dd, 1H, J=6.2, 11.4Hz), 3.37 (m, 1H), 2.95 (t, 1H, J=4.3Hz), 2.77 (dd, 1H, J=2.6, 4.7Hz)。

【0278】実施例156

【0279】

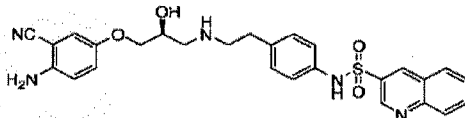
【化78】



【0280】(S)-N-[4-[2-[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
実施例155からのエポキシド75mg (0.341mmol)及び実施例6からのアミン122mg (0.443mmol, 1.3当量)の溶液をメタノール中で一晩加熱還流した。混合物を濃縮した。フラッシュクロマ

79

トグラフィー (シリカゲル、5%メタノール:ジクロロメタン) により精製して、アミノアルコール48mg (28%) を得た。これをエタノールに溶解し、10% パラジウム-オンカーボンをういて水素雰囲気下で6時間処理した。反応混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10:1メタノール:ジクロロメタン中の5%水性濃水酸化アンモニウム) により精製して、表題化合物15mgを得た: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 *



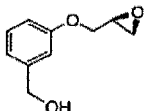
【0283】(S)-N-[4-[2-[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

実施例156と同様の方法で、実施例155からのエポキシド及びN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-3-キノリンスルホンアミドから表題化合物を調製した: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.01 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 8.69 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 6.76 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 3.98 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.91-2.71 (m, 6H)。

【0284】実施例158

【0285】

【化80】



【0286】(S)-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル]オキシラン

実施例1と同様の方法で、3-ヒドロキシベンジルアルコールから表題化合物を調製した: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (dd, 1H, $J=3.2, 11.0\text{Hz}$), 3.95 (dd, 1H, $J=5.6, 10.7\text{Hz}$), 3.33 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (m, 1H)。

80

* (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.53 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.07 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01-6.98 (m, 3H), 6.90 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$)。

【0281】実施例157

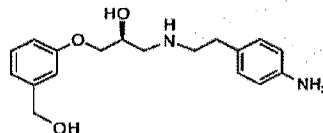
【0282】

【化79】

※【0287】実施例159

【0288】

【化81】



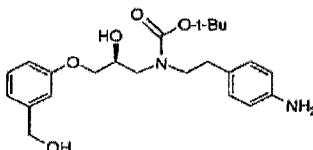
【0289】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]アミン

実施例7と同様の方法で、2-(4-アミノフェニル)エチルアミン及び上記実施例158からのエポキシドから表題化合物を調製した: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.22 (t, 1H), 6.98 (d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 6.96 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.67 (d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 4.56 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 2.90 (m, 3H), 2.71 (m, 3H)。

【0290】実施例160

【0291】

【化82】



【0292】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

※50 実施例33と同様の方法で、実施例159からのアミン

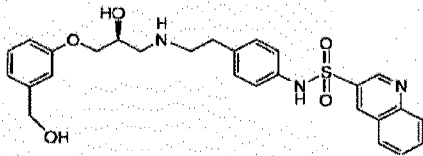
81

及びジ-*t*-ブチルジカルボネートから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21 (t, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.81 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0293】実施例161

【0294】

【化83】



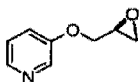
【0295】(S)-N-[4-[2-[2-(2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

実施例134と同様の方法で、実施例160からのアミン及び実施例34からの塩化3-キノリンスルホン酸から表題化合物を調製した。粗製物質をトリフルオロ酢酸で処理して、Boc基を除去した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.01 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.04 (dd, 2H), 7.91 (t, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (q, 4H), 6.91 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, 2H, J=6.6Hz), 2.87 (m, 3H), 2.78 (m, 3H)。FAB-MS m/z 508 (M+1)。

【0296】実施例162

【0297】

【化84】



【0298】(S)-2-(3-ピリジルオキシメチル)オキシラン
15℃でDMSO 50mLに溶解した3-ヒドロキシピリジン11.9g (0.125mol)の溶液に、THFに溶解したナトリウムヘキサメチルジシルアルジドの1.0M溶液120mL (0.12mol)を加えた。反応混合物を5分間攪拌後、(2S)-グリシジル3-ニトロベンゼンスルホン酸25.9g (0.1mol)をひとまともに加えた。混合物を室温水浴で

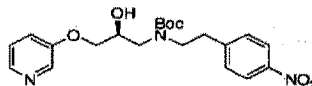
82

30分冷却した。次いで水250mLを加えて停止し、酢酸エチルで3回抽出した。併合有機抽出物を水及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水して、粒状木炭で処理し、濾過して濃縮し、橙色油7.7g (51%)を得て、これをさらに精製せずに用いた。分析サンプルはフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 80%酢酸エチル/ヘキサン)により調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.31 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H, J=1.6Hz), 3.95 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H, J=3Hz), 2.75 (m, 1H)。

【0299】実施例163

【0300】

【化85】



【0301】(S)-N-[2-[4-(ニトロフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-ピリジンオキシシプロピルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

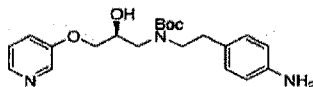
無水メタノール300mLに溶解した実施例162からのエポキシド34.6g (0.224mol)の溶液を、トリエチルアミン38mL (0.275mol)及び塩酸4-ニトロフェニルアミン55.7g (0.275mol)で処理した。溶液を10時間加熱還流し、次いで室温に冷却して濃縮した。その結果生じた混合物をジクロロメタン500mL中に懸濁し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート115gを3部分(90g、15g、10g)に分けて用いて4時間に亘って処理した。反応混合物を一夜攪拌した。稀薄ブラインを加え、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。併合有機抽出物を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 50%、75%、100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題化合物38.0gを得た：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, 1H, J=4Hz), 8.12 (dd, 1H, J=2.4Hz), 7.71 (d, 2H, J=8Hz), 7.52 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J=10Hz), 7.00 (d, 2H, J=10Hz), 3.95-4.08 (m, 3H), 2.69-2.90 (m, 6H)。

【0302】実施例164

【0303】

【化86】

83



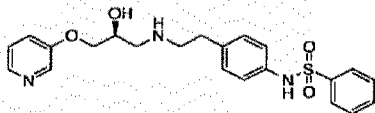
【0304】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)オキシ]プロピルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例163からのニトロ化合物の37.8g(0.09mol)部分を酢酸エチル300mLに溶解し、20%水酸化パラジウム-オン-カーボン7.1g上で一夜水素添加した。混合物を濾過し、濃縮して表題化合物を得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0305】実施例165

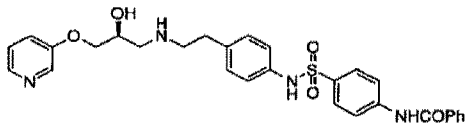
【0306】

【化87】



【0307】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例7と同様の方法で、実施例162からのエポキシド及びN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例6)から表題化合物を調製した。シリカゲルの分取薄層クロマトグラフィー(溶離剤90:10:2塩化メチレン/メタノール/30%水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物を調製した:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.23(d, 1H, J=4Hz), 8.12(dd, 1H, J=2.4Hz), 7.71(d, 2H, J=8Hz), 7.52(m, 1H), 7.40-7.48(m, 3H), 7.35(m, 1H), 7.09(d, 2H, J=10Hz), 7.00(d, 2H, J=10Hz), 3.95-4.08(m, 3H), 2.69-*



【0313】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ベンズアミドベンゼンスルホンアミド

0℃でジクロロメタンに溶解した実施例164からのBocアニリン誘導体1.00g(2.58mmol)及

※50

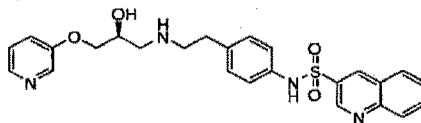
84

*2.90(m, 6H)。

【0308】実施例166

【0309】

【化88】



【0310】(S)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド塩化メチレン15mLに溶解した実施例164からのアニリン(1.0g, 2.60mmol)及びピリジン(0.21mL, 2.60mmol)の溶液に、実施例34からの塩化3-キノリンスルホン(590mg, 2.60mmol)を加えた。桃色溶液を室温で1.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール20mLに溶解し、約8mLの6N HClを加えた。18時間加温還流後、冷却した溶液を真空濃縮し、残渣を10%メタノール性水酸化アンモニウム10mLに溶解した。溶媒を真空除去後、残渣をシリカゲルカラムに直接用いた。9:1 CH₂Cl₂:10%メタノール性NH₄OHで溶離して、表題化合物0.84g(1.78mmol, 取率68%)を黄色固体として得た:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.01(d, 1H, J=2.2Hz), 8.75(d, 1H, J=2.2Hz), 8.22(d, 1H, J=2.9Hz), 8.12(dd, 1H, J=1.3, 4.7Hz), 8.07(d, 1H, J=8.6Hz), 8.04(d, 1H, J=8.6Hz), 7.93(見かけt, 1H), 7.72(見かけt, 1H), 7.41(m, 1H), 7.35(dd, 1H, J=4.7, 7.5Hz)。FAB MS m/z 479(M+1)。

【0311】実施例167

【0312】

【化89】

※及びピリジン0.25mL(3.10mmol, 1.2当量)の溶液に、ジクロロメタン25mLに溶解した塩化4-ニトロベンゼンスルホン572mg(2.58mmol)をカニューレを介して加えた。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次いで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル)で精製し

て、ニトロベンゼンスルホンアミド1.22g (84%)を得た。820mg部分を酢酸エチル15mLに溶解し、20%水酸化パラジウム-オナーカーボン上で水素雰囲気中で一夜撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)で精製して、対応する4-アミノスルホンアミド636mg (80%)を得た。203mg (0.374mmol)部分をジクロロメタン4mLに溶解し、ピリジン36mg (0.036mL, 0.45mmol)及び塩化ベンゾイル58mg (0.048mL, 0.41mmol)で処理した。反応混合物を0℃で45分間撹拌し、次いでトリフルオロ酢酸4mLを加えた。30分後、反応物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、10:1メタノール:ジクロロメタン中の7.5%濃水酸化アンモニウム水溶液)で精製して、表題化合物144mg (70%)を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, 1H, J=2.9Hz), 8.11 (dd, 1H, J=1.3, 4.6Hz), 7.90 (d, 2H, J=7.0Hz), 7.82 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.69 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.5 *

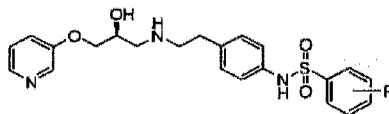
* 8 (t, 1H, J=7.4Hz), 7.49 (t, 2H, J=7.4Hz), 7.40 (ddd, 1H, J=1.3, 2.9, 8.5Hz), 7.34 (dd, 1H, J=4.5, 8.9Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.5Hz), 4.06-3.95 (m, 3H), 2.86-2.69 (m, 6H)。

【0314】実施例162~167に記載の方法に従って、表5及び6に列挙した化合物を調製した。

10 【0315】表5

【0316】

【化90】



【0317】

20 【表10】

実施例	R	特徴的 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) データ
168	4-Br	7.60 (s, 4H)
169	4-I	7.81 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)
170	4-NO ₂	8.27 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)
171	4-NH ₂	7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)
172	4-NHCOMe	7.65 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 2.10 (s, 3H)
173	4-NHCO ₂ Et	4.16 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)
174	4-NHCO ₂ CHMe ₂	4.08-3.96 (m, 4H), 1.26 (d, 6H, $J = 6.2$ Hz)
175	3-NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	3.63 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.60-1.73 (m, 4H)
176	4-NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	3.63 (s, 3H), 2.77 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.36 (m, 2H), 1.66 (m, 4H)
177	4-プロピル	7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.60 (hex, 2H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)
178	4-OH	7.54 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz)
179	4-OMe	7.64 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 3.80 (s, 3H)

【0318】表6

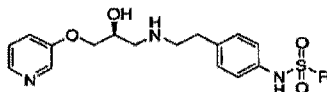
【0319】

【化91】

* 【0320】

【表11】

*

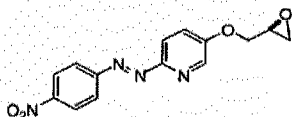


実施例	R	特徴的 ¹ H NMR (CD ₃ OD) データ
180	CH ₂ CH ₂ Ph	7.25-7.15 (m, 7H), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 2H)
181	2-ナチルチオベンゾチアゾール-5-イル	8.10 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 2.1, 8.1 Hz), 2.81 (s, 3H)
182	1-アセチルインドリン-5-イル	8.09 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 8.8Hz), 3.17 (t, 2H, J = 8.7Hz), 2.20 (s, 3H)
183	ベンゾフラン-2-イル	7.62 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 2H)
184	ベンゾチオフェン-2-イル	7.88 (見かけ t, 2H, J = 8.0Hz), 7.73 (s, 1H), 7.39 (m, 2H)

【0321】実施例185

【0322】

【化92】



【0323】(S)-2-[[[2-(4-ニトロベンゼンアゾ)-5-ピリジニル]オキシ]メチル]オキシピラン

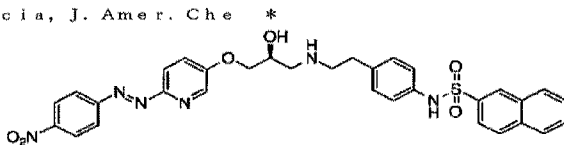
実施例1と同様の方法で、5-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンゼンアゾ)ピリジン (J. A. Moore 及び F. J. Marascia, J. Amer. Chem.

* m. Soc., 81, 6049-6056 (1959) から表題化合物を調製した: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.11 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 2.9, 8.8 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 2.5, 11 Hz), 4.06 (dd, 1H, J = 6.0, 11 Hz), 3.41 (m, 1H), 2.96 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 2.80 (dd, 1H, J = 2.6, 4.6 Hz)。

【0324】実施例186

【0325】

【化93】



【0326】(S)-N-[4-[[2-[[2-ヒドロキシ-3-[[2-(4-ニトロベンゼンアゾ)-5-ピリジニル]オキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフトレンスルホンアミド

実施例13からのCbzアミンを実施例6に記載されているのと同様に脱保護化した。生じたアミン及び実施例185からのエポキシドから、実施例7と同様の方法で、表題化合物を調製した: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.13 (d, 2. ※50

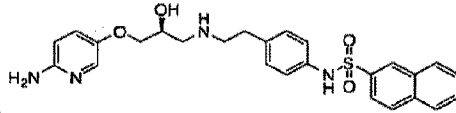
※H, J = 9.0 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.16-4.06 (m, 3H), 2.88-2.71 (m, 6H)。FAB MS m/z 627 (M+1)。

【0327】実施例187

【0328】

【化94】

91



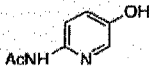
【0329】(S) -N-[4-[2-[3-[2-アミノ-5-ピリジニル]オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

酢酸 2 mL 及びメタノール 2 mL に溶解した実施例 186 からのベンゼンアゾ誘導体 31.1 mg (0.0496 mmol) の溶液を、20%水酸化パラジウム-オナーカーボン水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。次いでそれを濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10:1メタノール/ジクロロメタン中の 10%濃水酸化アンモニウム)で精製して、表題化合物 19.0 mg (78%) を得た: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H, J = 3.0, 9.0 Hz), 7.06-7.01 (重複, 4H), 6.55 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (重複 d, 2H), 2.82-2.63 (m, 6H)。FAB MS m/z 493 (M+1)。

【0330】実施例 188

【0331】

【化95】



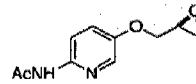
【0332】2-アセトアミド-5-ヒドロキシピリジン

DMSO 10 mL 中の J. Lombardino, J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42 の方法により調製した 2-アセトアミド-5-メトキシピリジン 1.72 g (10.4 mmol) 及びシアン化ナトリウム 2.54 g (51.8 mmol) の混合物を窒素中で 165°C で 4 時間加熱した。混合物を真空濃縮して DMSO を除去した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、粗製物質をメタノールを入れたカラムに移し、次いでジクロロメタンで希釈して、10:1メタノール/ジクロロメタン中の 10%濃水酸化アンモニウム水溶液で溶離した)で精製して、表題化合物 0.881 g (56%) を褐色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84-7.81 (重複 d, 2H), 7.19 (dd, 1H, J = 2.9, 8.9 Hz), 2.12 (s, 3H)。

【0333】実施例 189

92

* 【0334】
【化96】



10

【0335】(S) -2-[[(2-アセトアミドピリジン-5-イル)オキシ]メチル]オキシラン

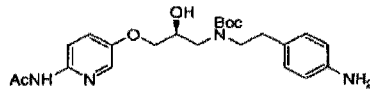
0°C で DMF 15 mL に溶解した実施例 188 からの 2-アセトアミド-5-ヒドロキシピリジン 842 mg (5.53 mmol) の溶液に、油中の 60%分散液として水酸化ナトリウム 221 mg (5.53 mmol) を加えた。混合物を 30 分間攪拌後、(2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート 1.58 g (6.09 mmol, 1.1 当量) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌後、酢酸エチル 400 mL 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 100 mL 間に分配した。水性相を酢酸エチル 100 mL で洗浄した。併合有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、高真空濃縮して DMF を除去した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、80%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題化合物 716 mg (62%) を結晶質固体として調製した: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.98 (広 s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 2.9, 11.0 Hz), 3.92 (d, 1H, J = 5.8, 11.0 Hz), 3.33 (m, 1H), 2.90 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.74 (dd, 1H, J = 2.6, 4.8 Hz), 2.16 (s, 3H)。

【0336】実施例 190

【0337】

【化97】

40



【0338】(S) -N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-[(2-アセトアミドピリジン-5-イル)オキシ]プロピルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例 163 及び 164 と同様の方法で、実施例 189 からのエポキシドから表題化合物を調製した: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93-8.02 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8 Hz),

* 50

93

94

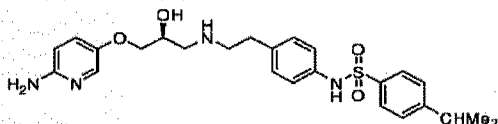
6. 89-6. 98 (m, 2H), 6. 66 (d, 2H, J=10Hz), 4. 06 (m, 1H), 3. 89-4. 00 (m, 2H), 3. 38-3. 50 (m, 3H), 3. 14 (m, 1H), 2. 70 (t, 2H, J=8Hz), 2. 13 (s, 3H), 1. 41 (s, 9*

* H)。

【0339】実施例191

【0340】

【化98】



【0341】(S)-N-[4-[2-[3-[2-アミノ-5-ピリジニル]オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン45 mLに溶解した実施例190からのBoc-保護化アニリン(1. 16g, 2. 6mmol)及びピリジン(300μL, 3. 64mmol, 1. 4当量)の溶液に、塩化4-イソプロピルベンゼンスルホン(577mg, 2. 6mmol)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で室温で一晩撹拌した。桃色溶液をブライン(20mL)中に注ぎ入れ、有機物を塩化メチレンで抽出した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液、水及びブラインで洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウム上で脱水した。溶液を濾過し、真空濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)で精製して、対応するN-アセチル誘導体1. 54g(94. 5%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7. 94-8. 00 (m, 2H), 7. 60-7. 67 (m, 2H), 7. 37 (d, 1H, J=10Hz), 7. 31 (d, 2H, J=10Hz), 6. 98-7. 08 (m, 4H), 4. 06 (m, 1H), 3. 89-4. 00 (m, 2H), 3. 35-3. 50 (m, 3H), 3. 11 (m, 1H), 2. 91 (m, 1H), 2. 76 (t, 2H, J=8Hz), 2. 13 (s, 3H), 1. 38 (d, 9H), 1. 20 (d, 6H, J=8Hz)。

【0342】メタノール30 mLに溶解したN-アセチル誘導体(1. 54g, 2. 46mmol)の溶液を2 ※

※N-塩酸20 mLとともに90℃で20時間還流した。

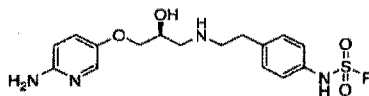
溶媒を真空下で抜き取り、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、90:10:1塩化メチレン:メタノール:30%水酸化アンモニウム)で精製して、表題化合物970mg(83%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7. 64 (d, 2H, J=8Hz), 7. 60 (d, 1H, J=2Hz), 7. 32 (d, 2H, J=8Hz), 7. 19 (dd, 1H, J=2, 10Hz), 7. 08 (d, 2H, J=8Hz), 7. 00 (d, 2H, J=8Hz), 6. 56 (d, 1H, J=10Hz), 3. 98 (m, 1H), 3. 81-3. 89 (m, 2H), 2. 92 (hept, 1H, J=8Hz), 2. 65-2. 86 (m, 6H), 1. 21 (d, 6H, J=8Hz)。FABMS m/z 485 (M+1)。

【0343】実施例185~191に記載の方法に従って、表7に列挙した化合物を調製した。

【0344】表7

【0345】

【化99】



【0346】

【表12】

40

実施例	R	特徴的 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ データ
192	4-プロモフェニル	7.61 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz)
193	4-ヨードフェニル	7.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)
194	3,4-ジクロロフェニル	7.61-7.58 (m, 3H)
195	4-メトキシフェニル	7.64 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 3.80 (s, 3H)
196	4-アミノフェニル	7.38 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)
197	4-フェニルフェニル	7.78 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.43 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz)
198	4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	7.26-7.14 (m, 8H), 3.27 (m, 2H), 3.03 (m, 2H)

【0347】

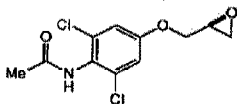
【表13】

199	ナフト-1-イル	8.72 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.67 (dt, 1H, J = 1.5, 8.6 Hz), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, J = 7.8 Hz)
200	6-メトキシナフト-2-イル	8.20 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 1.1, 8.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)
201	キノリン-3-イル	9.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.74 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.06 (m, 2H), 7.95 (見かけ dt, 1H), 7.73 (見かけ t, 1H)
202	1,3-ベンゾジオキサール-5-イル	7.77 (dd, 1H, J = 10.5, 3.5 Hz), 7.3 (dd, 1H, J = 9.5, 2 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.03 (s, 2H)
203	1,4-ベンゾジオキサラン-6-イル	7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.25 (m, 5H)
204	2-メチルチオベンゾチアゾール-5-イル	8.09 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.73 (s, 3H)
205	ベンゾチオフェン-2-イル	7.83 (t, 2H, J = 7.2), 7.71 (s, 1H), 7.40 (m, 2H)
206	1,2-ベンゾイソキサール-5-イル	7.82-7.78 (m, 3H)

【0348】実施例207

【0349】

【化100】



【0350】(S)-2-[(4-アセトアミド-3, 5-ジクロロフェノキシ) メチル] オキシラン
 T. Cohenら, J. Org. Chem., 42, 2053-2058 (1977) の方法に従って4-アセトアミド-3, 5-ジクロロベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレートに対応するフェノールに変換した。即ち、硝酸銅 (I) 22g (94mmol) を水100mLに溶解し、4-アセトアミド-3, 5-ジクロロベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート300m *

* g (0.94mmol) を加えた。酸化銅 (I) (405mg, 2.8mmol) を加えた。混合物を35分間攪拌後、Celiteを通して濾過し、1N硫酸水素ナトリウム水溶液で希釈して、ジクロロメタンで4回及び酢酸エチルで8回抽出した。併合有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ- (シリカゲル, 50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、4-アセトアミド-3, 5-ジクロロフェノール72mg (35%) を得た。この化合物を、実施例1と同様の方法で表題化合物に変換した: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H)。

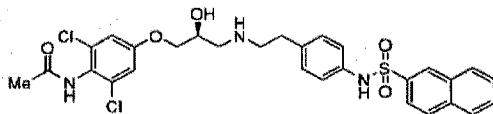
【0351】実施例208

【0352】

【化101】

99

100



【0353】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-アセトアミド-3,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフトレンスルホンアミド

実施例13からのCbzアミンを実施例6に記載されていると同様に脱保護化した。その結果生じたアミン及び実施例207からのエポキシドから、実施例7と同様の方法で、表題化合物を調製した：¹H NMR (40

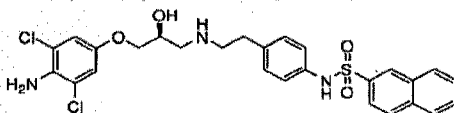
0MHz, CD₃OD) δ 8.28 (d, 1H, J=

* 1.7 Hz), 7.95-7.90 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 6H), 4.02 (m, 1H), 3.97-3.88 (重複dd, 2H), 2.89-2.72 (m, 6H), 2.15 (s, 3H)。

【0354】実施例209

【0355】

【化102】



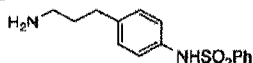
【0356】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフトレンスルホンアミド

メタノール5 mL及び2N塩酸水溶液0.24 mLに溶解した実施例208からのアセトアミド28 mg (0.016 mmol)の溶液を、3日間加熱還流した。次いでそれを冷却し、濃縮した。HPLC (ODS-3, 1:1 メタノール:0.1%水性トリフルオロ酢酸)により精製して、表題化合物6.7 mg (13%)をそのビストリフルオロ酢酸塩として得た：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.31 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.11 (s, 4H), 6.89 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H, J=5.0, 9.9 Hz), 3.85 (dd, 1H, J=5.3, 9.9 Hz), 3.23-3.11 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 2H)。

【0357】実施例210

【0358】

【化103】



【0359】N-[4-(3-アミノプロピル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

ドライDMSO中の臭化4-ニトロフェニル0.5 g

(2.17 mmol)及びシアン化ナトリウム0.13 ※50

※4 g (2.71 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。その結果生じた反応混合物を水(50 mL)で希釈し、塩化メチレンで2回抽出した。併合有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。生成物質をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/85%ヘキサン)で単離して、4-ニトロフェニルニトリル0.32 g (84%)を得た。

【0360】メタノール中のニトロ化合物0.3 g (1.7 mmol)部分を、10%Pd/C 300 mgの存在下で水素吸収が終了するまで水素添加した。反応混合物を濾過し、濾液から溶媒を蒸発させた。その結果生じたアミン(¹H NMRによると汚染なし)を精製せずに直接次の工程に用いた。

【0361】室温で塩化メチレン(10 mL)に溶解した生じたアミン0.23 g (1.57 mmol)の攪拌溶液に、塩化ベンゼンスルホン0.417 g (2.35 mmol)を、次いでピリジン0.25 g (3.14 mmol)を加えた。6時間後、反応混合物を濃縮し、シリカ(2%メタノール/98%塩化メチレン)上で精製して、スルホンアミドニトリル0.32 gを得た。

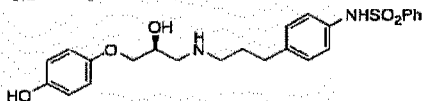
【0362】メタノール(10 mL)中のスルホンアミドニトリル0.318 g (1.1 mmol)及び塩化コバルト(II)六水和物0.53 g (2.22 mmol)の攪拌混合物に、ホウ水素化ナトリウム0.42 g (1.1 mmol)を室温で少しずつ加えた(発熱性)。生じた反応混合物(黒色)を室温で5時間攪拌し、溶液が透明になるまで3N塩酸を加えて酸性にした。反応混合物を濃縮し、シリカ(5%メタノール/95%塩化メチレン)上で精製して、アミン0.2 gを得た。¹H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.06-7.00 (AA', BB', 4H).

【0363】実施例211

【0364】

【化104】

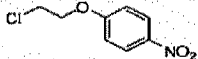


【0365】(S)-N-[4-[3-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]プロピル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
実施例7及び12に記載の方法により、実施例210からのアミン及び実施例2からのエポキシドから表題化合物を調製した。

【0366】実施例212

【0367】

【化105】



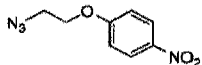
【0368】

4-ニトロフェニル 2-クロロエチルエーテルメチルエチルケトン60mLに溶解したナトリウム4-ニトロフェノキシド1.611g (10mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン2.15g (1.25mol, 15.0mmol)及び炭酸カリウム4.15g (30.0mmol)の溶液を窒素雰囲気下で油浴中で一夜還流した。反応物を冷却し、固体を濾し取った。濾液を真空蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶離液2:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表題化合物1.35g (67%)を得た。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 2H, J=9Hz), 6.95 (d, 2H, J=9Hz), 4.29 (t, 2H, J=6Hz), 3.82 (t, 2H, J=6Hz)。

【0369】実施例213

【0370】

【化106】



【0371】

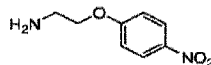
4-ニトロフェニル 2-アジドエチルエーテル DMF 3mLに溶解した4-ニトロ 2-クロロエチルエーテル(実施例212) 1.12g (5.55mmol)及びアジ化リチウム(544mg, 11.1mmol)の溶液を60℃で窒素雰囲気下で油浴中で一夜加熱

した。反応物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮し、1.12g (97%)の生成物質を得た。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 2H, J=9Hz), 6.96 (d, 2H, J=9Hz), 4.21 (t, 2H, J=5Hz), 3.63 (t, 2H, J=5Hz)。

【0372】実施例214

【0373】

10 【化107】



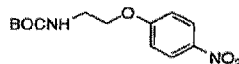
【0374】

4-ニトロフェニル 2-アミノエチルエーテル THF/水(9:1) 10mLに溶解した実施例213からの4-ニトロ2-アミノエチルエーテル(610mg, 2.93mmol)の溶液を、周囲温度でトリフェニルホスフィン(768mg, 3.0mmol)で処理した。3時間攪拌後、溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液1:9メタノール/塩化メチレン)で精製して、表題化合物480mg (95%)を得た。¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, 2H, J=9Hz), 6.96 (d, 2H, J=9Hz), 4.13 (t, 2H, J=5.5Hz), 3.27 (t, 2H, J=5.5Hz)。

【0375】実施例215

【0376】

30 【化108】

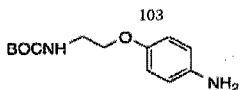


【0377】2-(4-ニトロフェノキシ)エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル 塩化メチレン20mLに溶解した実施例214からのアミン480mg (2.79mmol)の溶液を、ジ-tert-ブチルジカルボネート610mg (2.80mmol)で処理した。室温で40分間攪拌後、反応混合物を濃縮し、生じた黄色固体をさらに精製せずに次工程に用いた。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, 2H, J=9Hz), 6.90 (d, 2H, J=9Hz), 4.94 (広s, 1H, N-H), 4.05 (広t, 2H, J=5.0Hz), 3.50 (q, 2H, J=5.0Hz)。

【0378】実施例216

【0379】

【化109】

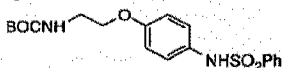


【0380】2-(4-アミノフェノキシ)エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル
メタノール20mLに溶解した実施例215からのニトロ化合物775mg (2.75mmol)の溶液を10%パラジウム-オナーカーボン(150mg)を用いて、室温で4時間バルーンを介して水素導入した。Ceeliteを通して触媒を濾し取り、濾液を真空濃縮して、表題化合物690mgを得た：¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 6.69 (d, 2H, J=8Hz), 6.58 (d, 2H, J=8Hz), 4.94 (広s, 1H, N-H), 3.89 (広t, 2H, J=5.0Hz), 3.40 (q, 2H, J=5.0Hz), 1.40 (s, 9H)。

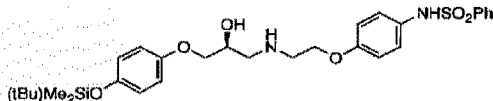
【0381】実施例217

【0382】

【化110】



【0383】N-[4-[2-[[(1, 1-ジメチル *



【0386】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[4-[[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチルオキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアמיד
塩化メチレン2mLに溶解した実施例217からのtert-BOCアミン248mg (0.632mmol)の溶液をトリフルオロ酢酸1mLで0.5時間処理し、反応混合物を真空濃縮して、その結果アミン(256mg, 100%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。ドライメタノール5mLに溶解したこのアミンの溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(90mg, 0.70mmol)を、次いで実施例2からのエポキシド(70mg, 0.25mmol, 0.4当量)を加えた。反応物を窒素雰囲気下で油浴中で一夜加熱還流し、次いで室温に冷却して、濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液12:88メタノール/塩化メチレン)で精製して、所望の物質110mg(77%)を白色固体として得た：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, 2H, J=8, 1Hz), 7.39 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.7Hz), 6.89 (d, 2H, J=9Hz), 6.70 (s, 4H), 6.69 (d, ※50

104

*エトキシ]カルボニル]アミノ]エトキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアמיד

塩化メチレン10mLに溶解した実施例216からのtert-BOCアミン314mg (1.246mmol)の溶液に、ピリジン(147mg, 1.869mmol)を、次いで塩化ベンゼンスルホン(242mg, 1.370mmol, 1.1当量)を室温に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、水及びクロロホルム間に分配した。有機層を分離し、1N塩酸、水及びブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で脱水した。溶液を濾過し、濃縮して、残液をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液2:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、248mg(51%)の生成物質を得た：¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H, J=8Hz), 7.67 (d, 2H, J=8Hz), 6.92 (d, 2H, J=9Hz), 6.72 (s, 1H, N-H), 6.70 (d, 2H, J=9Hz), 4.90 (広s, 1H, N-H), 3.89 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.40 (q, 2H, J=5.0Hz), 1.40 (s, 9H)。

【0384】実施例218

【0385】

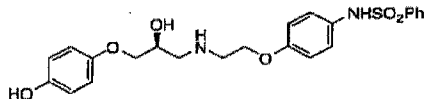
【化111】

※2H, J=9Hz), 4.20 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

【0387】実施例219

【0388】

【化112】



【0389】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアמיד
実施例12と同様の方法で、実施例218からのシリルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 2H, J=8Hz), 7.53 (t, 1H, J=8Hz), 7.43 (t, 2H, J=8Hz), 7.0 (d, 2H, J=9Hz), 6.86 (d, 2H, J=9Hz), 6.79 (d, 2H, J=9Hz), 6.69 (d, 2H, J=9Hz)。

=9 Hz), 4. 21 (m, 1H), 3. 92 (m, 2H), 3. 50 (m, 2H), 3. 40-3. 20

* (m, 4H); EI-MS: C₂₂H₂₂N₂O₂S に関して算出458;実測値 459 (M+1)。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所	
A 6 1 K	31/38	9454-4C			
	31/40	9454-4C			
	31/415	9454-4C			
	31/42	9454-4C			
	31/425	9454-4C			
	31/44	9454-4C			
	31/47	9454-4C			
	31/505	9454-4C			
	31/63	9454-4C			
	31/635	9454-4C			
	C 0 7 C	311/02	7419-4H		
		311/10	7419-4H		
		311/13	7419-4H		
C 0 7 D	209/02	9284-4C			
	213/65				
	213/71				
	213/73				
	213/75				
	215/36				
	233/54				
	239/34	8615-4C			
	261/20				
	277/64				
	285/10				
	307/78				
	333/34				
333/54					
333/62					
406/04	2 1 3				

(72)発明者 ロバート・ジェイ・マスピング
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07310、ジャージー・シティ、リバー・ド
ライブ・サウス・45、アパートメント・ナ
ンバー・1908

(72)発明者 ヒュン・オー・オク
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
08820、エディソン、ローラ・アベニユ
ー・48

※ (72)発明者 エマ・アール・パーミー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07030、ホボカン、フォース・ストリー
ト・405、アパートメント・1

(72)発明者 アン・イー・ウイーバー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07076、スコッチ・ブレインズ、ダンカ
ン・ドライブ・1974

※

(5) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	FI
C 0 7 C 311/21		7419-4H	C 0 7 C 311/21
A 6 1 K 31/18		9455-4C	A 6 1 K 31/18
31/275	A C J	9455-4C	31/275 A C J
31/41	AAK	9454-4C	31/41 AAK
31/42	ADN	9454-4C	31/42 ADN

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全122頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-527797
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995)4月21日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)10月25日
 (86) 国際出願番号 PCT/US95/04956
 (87) 国際公開番号 WO95/29159
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)11月2日
 (31) 優先権主張番号 233, 166
 (32) 優先日 1994年4月28日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 404, 565
 (32) 優先日 1995年3月21日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

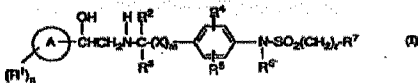
(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国、ニュージャージー
 07065, ローウェイ, イースト リンカーン
 アヴェニュー 126
 (72) 発明者 フイツシャー, マイケル・エイチ
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー
 07065, ローウェイ, イースト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病および肥満の治療のための選択的β₃▲下3▼作用物質としての置換スルホンアミド

(57) 【要約】

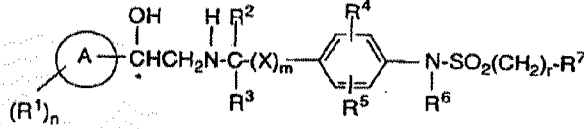
めの組成物および方法の使用も含まれる。



式 (1) で示される置換スルホンアミドは、β₃およびβ₂アドレナリン受容体活性を殆ど持たない選択的β₃アドレナリン受容体作用物質であり、化合物そのものは細胞内のエネルギー消費および脂肪分解を増加させることができる。すなわちこの化合物はタイプ I II 糖尿病および肥満の治療において高い活性を有する。この化合物は、トリグリセリド値およびコレステロール値の低下、高密度リポ蛋白質値の上昇、または腸の運動性の低下にも用いることができる。さらに、この化合物は神経性炎症の軽減のためにまたは抗うつ薬として使用することができる。この化合物は、アミノアルキルフェニールスルホンアミドを適当に置換されたエポキシドとカップリングさせることにより製造される。糖尿病および肥満の治療、トリグリセリド値およびコレステロール値の低下、高密度リポ蛋白質値の上昇、または腸の運動性の増加のため

【特許請求の範囲】

1. 下記式 I で示される化合物または薬学的に許容できるその塩：



I

(式中、

nは、0～5；

mは、0または1；

rは、0～3；

Aは、

(1) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) フェニル、または

(5) C₃～C₆シクロアルキル環に縮合しているベンゼン環；

R¹は、

(1) ヒドロキシ、

(2) オキシ、

(3) ハロゲン、

(4) シアノ、

(5) NR⁸R⁹、

(6) SR⁸、

(7) トリフルオロメチル、

(8) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(9) OR^9 、

(10) SO_2R^9 、

(11) $OCOR^9$ 、

(12) NR^9COR^9 、

(13) COR^9 、

(14) $NR^9SO_2R^9$ 、

(15) $NR^9CO_2R^9$ 、または

(16) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 NR^9R^9 、 SR^9 、トリフルオロメチル、 OR^9 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、 NR^9COR^9 、 COR^9 、 SO_2R^9 、 $OCOR^9$ 、 $NR^9SO_2R^9$ または $NR^9CO_2R^9$ により置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

R^9 および R^9 は、独立して、

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または

(3) ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよびハロゲンから選択される1～4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

Xは、

(1) $-CH_2-$ 、

(2) $-CH_2-CH_2-$ 、

(3) $-CH=CH-$ 、または

(4) $-CH_2O-$ ；

R^4 および R^4 は、独立して、

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) ハロゲン、

- (4) NHR^8 、
- (5) OR^8 、
- (6) SO_2R^9 、または
- (7) NHSO_2R^9 ；

R^9 は、

- (1) 水素、または
- (2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R^7 は、 $\text{Z}-(\text{R}^{10})_n$ ；

R^{10} は、

- (1) R^1 、ただしAがフェニルするとき R^{10} は $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルでない、
- (2) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、
- (3) R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 およびハロゲンから独立して選択される

4個までの基により置換されているか若しくは未置換のフェニル、または

- (4) オキソ、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 およびハロゲンから独立して選
- 択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄お
- よび窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、
- (3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5

または6員ヘテロ環、

- (4) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環に縮合しているベンゼン環、

(5) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5

または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(6) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5

または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～

4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、または

- (7) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から

選択される1~4個のヘテロ原子を有する

5または6員ヘテロ環；

R⁸は、

- (1) 水素、
- (2) C₁~C₁₀アルキル、
- (3) C₃~C₈シクロアルキル、
- (4) ハロゲン、ニトロ、オキソ、NR¹⁰R¹⁰、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀アルコキシ、C₁~C₁₀アルキルチオ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₀O₂H、CO₂-C₁~C₁₀アルキル、SO₂-C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₁~C₁₀アルコキシおよび1~3個のハロゲン、C₁~C₁₀アルキルまたはC₁~C₁₀アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1~4個の置換基を有するC₁~C₁₀アルキルから選択される1~4個の置換基を任意に有するZ、

- (5) ヒドロキシ、ハロゲン、CO₂H、CO₂-C₁~C₁₀アルキル、SO₂-C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₁~C₁₀アルコキシ、C₁~C₁₀アルキルおよび1~4個のハロゲン、C₁~C₁₀アルキルまたはC₁~C₁₀アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1~

4個の置換基を有するC₁~C₁₀アルキル；

R⁹は、

- (1) R⁸、または
- (2) NR⁸R⁸；および

R¹⁰は、

- (1) C₁~C₁₀アルキル、または
- (2) 二つのR⁸基が結合しているNと一緒にあってC₁~C₁₀アルキルにより任意に置換されている5または6員環を形成している、二つのR⁸基を表す。)

2. nは、0~3；

mは、1；

rは、0～2；

Aは、フェニルまたは、1～4個の窒素原子を有する5または6員ヘテロ環；

Xは、 $-\text{CH}_2-$ ；

R'は、

(1) ヒドロキシ、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) トリフルオロメチル、

(5) NR^sR^q 、

(6) $\text{NR}^s\text{SO}_2\text{R}^q$ 、

(7) NR^sCOR^q 、

(8) $\text{NR}^s\text{CO}_2\text{R}^q$ 、または

(16) ヒドロキシにより任意に置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R^sおよびR^qは、独立して、

(1) 水素、または

(2) メチル；

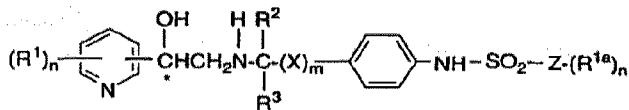
R^s、R^qおよびR^qは、各々水素；

R'は、 $\text{Z}-(\text{R}^m)_n$ ；および

R^s、R^q、ZおよびR^mは、請求項1の定義の通り、

R^sがR^mの定義の一部の場合、R^sは請求項1に定義された意味を有する請求項1記載の化合物。

3. 式I aにより示される請求項1に記載の化合物；



Ia

(ここで、

nは、0～3；

mは、1；

R¹は、

(1) ハロゲン、または

(2) NR³R⁴；

R²、R³は独立して水素またはメチル；

R^{1a}は、

(1) ハロゲン、

(2) C₁～C₁₀アルキル、

(3) NR³R⁴、

(4) NR³COR⁵、

(5) NR³CO₂R⁶、

(6) COR⁷

(7) OCOR⁸、または

(8) オキソ、ハロゲン、R⁹、NR³R⁴、OR⁹およびSR⁹から独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5
または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(5) C₃～C₈シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から
選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

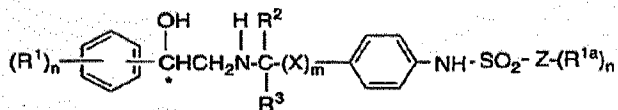
Xは、-CH₂-；および

R⁶およびR⁷は、請求項1の定義の通り。)

4. R²およびR³が各々水素である請求項3に記載の化合

物。

5. 式I bで示される請求項1に記載の化合物；



Ib

(式中、

nは、0～3；

mは、1；

R¹は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) NR⁶R⁷、または
- (4) ハロゲン；

R^{1a}は、

- (1) ハロゲン、
- (2) NR⁶R⁷、
- (3) NR⁶COR⁸、
- (4) NR⁶CO₂R⁸、

(5) OCOR^9 、または

(6) オキソ、ハロゲン、 R^9 、 NR^9R^9 、 OR^9 および SR^9 から独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、または

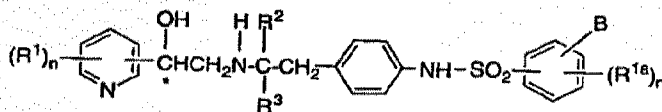
(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環；

Xは、 $-\text{CH}_2-$ ；および

R^9 および R^9 は、独立して水素またはメチル；

を表す。)

6. 式I dで示される請求項1に記載の化合物：



I d

(式中、

nは、0または1；

R^9 は、 NR^9R^9 ；

R^9 および R^9 は、独立して、

(1) 水素、または

(2) メチル；

Bは、

(1) 水素、

(2) ベンゼン環に縮合してナフチルを形成しているベンゼン、または

(3) ベンゼン環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1~

4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

R^{1a} は、

- (1) 水素
- (2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) NR^8R^9 、
- (4) NR^8COR^9 、
- (5) $NR^8CO_2R^9$ 、
- (6) COR^9 、または
- (7) オキソ、 R^8 、 SR^8 、 OR^8 および NR^8R^9 から独立して選択される4

個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；Bとベンゼン環とが縮合環を形成しているとき R^{1a} はいずれかの環に結合している；

R^8 は、

- (1) 水素、
- (2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) ニトロ、オキソおよび $NR^{10}R^{10}$ から選択される1~4個の置換基を任意に有するZ、または
- (5) ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよびZから選択される1~4個の置換基

を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（ここでZは、1~4個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより置換されていてもよい）、

R^9 は、

- (1) R^8 、または
- (2) NR^8R^8 ；

R^{10} は、

- (1) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または
- (2) 二つの R^9 基が結合しているNと一緒にあって、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルに

より任意に置換されている5または6員環を形成している、二つのR¹⁰基;および

Zは、

- (1) フェニル、
- (2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、
- (3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、
- (4) C₃~C₈シクロアルキル環に縮合している、酸素、

硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環;

を表す。)

7. 下記群から選択される請求項1に記載の化合物:

N-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフトレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノカルボニルアミド) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-[(オクチルアミノ) カルボニル] -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-2-イミ

ダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(3-オクチル-2-イミダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、およびN-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンス

ルホンアミド。

8. 下記群から選択される請求項1に記載の化合物：

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-2-ナフトレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-5-

ベンズイソオキサゾールスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(ジメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロペンチルプロピル) -2-イミ
ダゾリドン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル
) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミダゾロン-1-イル) ベ
ンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル-2-イミダゾロン-1-イル] ベ
ンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロペンチルプロピル) -2-イミ
ダゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (4-オクチルチアゾール-2-イル) -5-イン
ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (5-ペンチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾー
ル-3-イル) ベンゼンスル

ホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (5-ヘキシル- [1, 2, 4] -オキサジアゾー
ル-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (5-ヘプチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾー
ル-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(5-オクチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[5-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[5-(3-シク

ロペンチルプロピル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ベンチルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘキシルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘプチルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-オクチルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(2-シクロペンチルエチル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(3-シクロペンチルプロピ

ル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、
N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル]-4-(4-ヘキシル-5-テトラゾロン-1-イル) ベ
ンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル]-4-(4-オクチル-5-テトラゾロン-1-イル) ベ
ンゼンスルホンアミド、および

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル]-4-[(3-シクロペンチルプロピル) -5-テトラゾ
ロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド。

9. 不活性キャリアおよび請求項1の化合物の有効量を含んでなる、糖尿病も
しくは肥満の治療、トリグリセリド値もしくはコレステロール値の低下、高密度
リポ蛋白値の上昇、腸の運動性の低下、神経性炎症の軽減、うつ病の治療、また
は、胃腸疾患の治療のための組成物。

【発明の詳細な説明】

糖尿病および肥満の治療のための選択的 β_3 作用物質としての置換スルホンアミド発明の背景

β -アドレナリン受容体は、1967年から β_1 と β_2 とに更に分類されている。心拍数の増加は β_1 受容体の刺激による主な結果であり、気管支拡張および平滑筋弛緩は典型的に β_2 の刺激により生じる。脂肪細胞リポリシスは当初は単に β_1 が関与するプロセスであると考えられていた。しかしながら、より最近の結果は受容体関与リポリシスが自然界においては非典型的であることを示している。これら非典型的受容体は、以後 β_3 アドレナリン受容体と呼ぶが、白色および褐色脂肪細胞の両方の細胞表面で見つかり、これら脂肪細胞は刺激されるとリポリシス（脂肪の分解）とエネルギー消費の両方が促進される。

この分野の初期の開発により、心房心拍数（ β_1 ）および気管弛緩（ β_2 ）の刺激のためよりもリポリシス（ β_3 活性）の刺激のためにより高い作用物質活性を有する化合物が製造された。アインスワース（Ainsworth）らの米国特許第4,478,849号および同第4,396,627号に開示

されているこれらの初期の開発は、フェニルエタノールアミンの誘導体に関するものである。

そのような β_3 アドレナリン受容体への選択性により、抗肥満薬として強力な活性を有する種類の化合物を作ることができた。さらに、これらの化合物は、インシュリン非依存性糖尿病の動物モデルにおいて抗過血糖作用を示すことが報告されている。

β_3 作用物質を用いる慢性病の治療における主な欠点は、他の β 受容体が刺激され、それに伴って発現する副作用の可能性である。最も起こりそうな副作用には、筋肉の振戦（ β_2 ）および心拍数増加（ β_1 ）が含まれる。これらフェニルエタノールアミン誘導体は確かに幾分の β_3 選択性を有するが、この種の副作用が実験を志願した人において観察されている。これら副作用が部分的 β_1 および/または β_2 作用から生じることを予想するのは妥当である。

この分野のより最近の開発が、アインスワースらの米国特許第5, 153, 210号、コールケット (Caulkett) らの米国特許第4, 999, 377号、アリグ (Alig) らの米国特許第5, 017, 619号、レカウント (Leccou

nt) らの欧州特許427480およびブルーム (Bloom) らの欧州特許455006に開示されている。

これらのより最近の開発は β_1 および β_2 活性より高い β_1 選択性を有する化合物に向けられているが、この選択性を試験動物としてげっ歯目、特にラットを用いて調べた。これらのアッセイにより調べられる最も選択性の高い化合物でさえ、その化合物をヒトにおいて試験したときに残留 β_1 および β_2 作用物質活性による副作用の兆しをなお示すので、げっ歯目が、人の β_1 選択性の予想のための優れたモデルではないことが明らかになった。

近年、ヒトにおいて予想され得る効果をより正確に予想するアッセイが開発された。これらのアッセイは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞において発現させたクローニングされたヒト β_1 受容体を利用する。エモリン (Emorine) らのScience, 1989年版, 245巻, 1118~1121頁およびリゲット (Liggett) のMol. Pharmacol, 1992年版, 42巻, 634~637頁を参照されたい。培養細胞への種々の化合物の作用物質および拮抗物質としての効果は、それらの化合物のヒトにおける抗肥満および

抗糖尿病効果を示す。

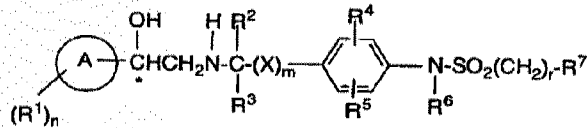
発明の要約

本発明は、抗肥満および抗糖尿病化合物として有用な置換スルホンアミドに関するものである。すなわち、本発明の目的はそのような化合物を記載することにある。さらなる目的は、その置換スルホンアミドの特に好ましい構造異性体を記載することにある。なおさらなる目的は、そのような化合物の製造方法を記載することにある。もう一つの目的は、それらの化合物を活性成分として用いる組成物および方法を記載することにある。さらなる目的は、以下の記載を読むことに

より明らかになる。

発明の記載

本発明は、下記式 I で示される化合物または薬学的に許容できるその塩を提供する：



I

(式中、

nは、0～5；

mは、0または1；

rは、0～3；

Aは、

(1) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) フェニル、または

(5) C₉～C₁₀シクロアルキル環に縮合しているベンゼン環；

R¹は、

(1) ヒドロキシ、

(2) オキシ、

(3) ハロゲン、

- (4) シアノ、
- (5) $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、
- (6) SR^{a} 、
- (7) トリフルオロメチル、
- (8) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、
- (9) OR^{a} 、
- (10) $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、
- (11) OCOR^{a} 、
- (12) $\text{NR}^{\text{a}}\text{COR}^{\text{a}}$ 、
- (13) COR^{a} 、
- (14) $\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、
- (15) $\text{NR}^{\text{a}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、または
- (16) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 SR^{a} 、トリフルオロメチル、 OR^{a} 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、フェニル、 $\text{NR}^{\text{a}}\text{COR}^{\text{a}}$ 、 COR^{a} 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 OCOR^{a} 、 $\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ または $\text{NR}^{\text{a}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ により置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；
- R^{a} および R^{b} は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、または
- (3) ヒドロキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルコキシおよびハロゲンから選択される1～4個の置換基を有する $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

Xは、

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、
- (3) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または
- (4) $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；

R^{a} および R^{b} は、独立して、

- (1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) ハロゲン、

(4) NHR^a 、

(5) OR^a 、

(6) SO_2R^a 、または

(7) $NHSO_2R^a$ ；

R^a は、

(1) 水素、または

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

R^b は、 $Z - (R^b)_n$ ；

R^c は、

(1) R^1 、ただしAがフェニルするとき R^c は $C_1 \sim C_{10}$ アルキルでない、

(2) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(3) R^2 、 NR^2R^2 、 OR^2 、 SR^2 およびハロゲンから独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換のフェニル、または

(4) オキソ、 R^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 SR^3 およびハロゲンから独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合しているベンゼン

環、

(5) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(6) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、または

(7) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

R^9 は、

- (1) 水素、
- (2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (4) ハロゲン、ニトロ、オキソ、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シク

ロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよび1~3個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ 、アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1~4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択される1~4個の置換基を任意に有するZ；

(5) ヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび1~4個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1~4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

R^9 は、

- (1) R^8 、または
- (2) NR^8R^8 ；および

R^{10} は、

- (1) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または
- (2) 二つの R^9 基が結合しているNと一緒になって $C_1 \sim C_{10}$ アルキルにより任意に置換されている5または6員環を形成している、二つの R^{10} 基とそれら

を表す。)

本発明の一つの態様において、Aは、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、または、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環である。

本発明のもう一つの態様において、Aは、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合しているフェニルまたはベンゼンである。

本発明の好ましい化合物は、前記構造式Iにおいて、

R^2 および R^3 が水素またはメチル；

Xが $-CH_2-$ ；

nが0～3、

mが1；

rが0～2、および

R^4 、 R^5 および R^6 が水素；

である化合物である。

本発明の他の好ましい化合物は、前記構造式Iにおいて、

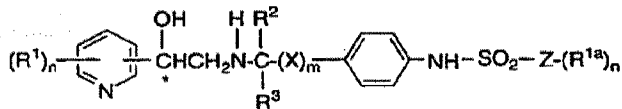
Aが、窒素および硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を有する6員ヘテロ環またはフェニル；

R^1 が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、 NR^8R^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 NR^8COR^9 、 $NR^8CO_2R^9$ 、またはヒドロキソニにより任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；および

rが、0または2

である化合物である。

より好ましい化合物は下記式I aにより示される：



Ia

(式中、

nは、0～3；

mは、1；

R¹は、

(1) 水素、または

(2) NR³R³；

R²、R³は、独立してハロゲンまたはメチル、

R^{1a}は、

(1) ハロゲン、

(2) C₁～C₁₀アルキル、

(3) NR³R³、

(4) NR³COR³、

(5) NR³CO₂R³、

(6) COR³、

(7) OCOR³、または

(8) オキソ、ハロゲン、R³、NR³R³、OR³およびSR³から独立して選

択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄お

よび窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5

または6員ヘテロ環、

(4) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

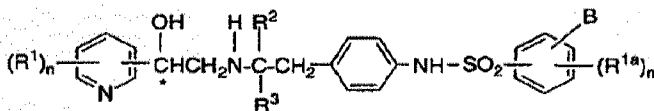
(5) $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Xは、 $-CH_2-$ ；および

R^8 および R^9 は、式Iの定義

を表す。)

さらにより好ましい化合物は下記式Idにより示される：



Id

(式中、

n は、0または1；

R^1 は NR^8R^9 ；

R^2 および R^3 は、独立して、

(1) 水素、または

(2) メチル；

Bは、

(1) 水素、

(2) ベンゼン環に縮合してナフチルを形成しているベンゼン、または

(3) ベンゼン環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

R^{10} は、

(1) ハロゲン、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) NR^8R^9 、

(4) NR^6COR^9 、

(5) $\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$ 、

(6) COR^9 、または

(7) オキソ、 R^6 、 SR^6 、 OR^6 および NR^6R^8 から独立して選択される4

個までの基により置換されているか未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；Bとベンゼン環とが縮合

環を形成しているとき R^6 はいずれかの環に結合している；

R^8 は、

(1) 水素、

(2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、

(3) ニトロ、オキソおよび $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ から選択される1~4個の置換基を任意に有するZ、または

(5) ヒドロキシ、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキルおよび1~4個のハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1~4個の置換基を有する $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R^9 は、

(1) R^8 、または

(2) NR^8R^8 ；

R^{10} は、

(1) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、または

(2) 二つの R^8 基が結合しているNと一緒に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルにより任意に置換されている5または6員環を形成している、二つの R^8 基；および

Zは、

(1) フェニル、

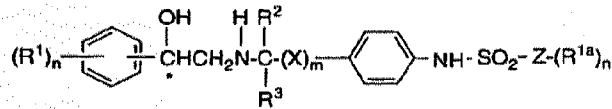
(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5
または6員ヘテロ環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5
または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(4) C₅~C₈シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から
選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

を表す。)

他のより好ましい化合物は下記式 I b により示される：



Ib

(式中、

nは、0~3；

mは、1；

R¹は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) NR⁸R⁹、または
- (4) ハロゲン；

R^{1a}は、

- (1) ハロゲン、
- (2) NR⁸R⁹、
- (3) NR⁸COR⁹、
- (4) NR⁸CO₂R⁹、
- (5) OCOR⁹、または
- (6) オキソ、ハロゲン、R⁸、NR⁸R⁹、OR⁸およびSR⁸から独立して選

択される4個までの基により置換されているか未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、または
- (3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1~4個のヘテ

ロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環；Xは、 $-CH_2-$ ；および

R³およびR⁴は、独立して水素またはメチル；

を表す。)

本発明の代表的抗肥満および抗糖尿病化合物は以下のものを含む：

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフトレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリ

ジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -5-ベンズイソオキサゾールスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(ジメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミダゾリド-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[3-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] プロピル] フェニル] -4

- (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[3-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] プロピル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[3-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] プロピル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[3-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] プロピル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N-[4-[3-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] プロピル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4-イソプロピルベン

ゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[5-(3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4] -オキサジアゾール-

3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(1-オキソヘプチル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(1-オキソ-4-フェニルブチル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[(プロポキシカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[[(フル-2-イルメチル) アミノ] カルボニル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[[(2-フェニルエチル) アミノ] カルボニル

] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[[[(2-インドール-3-イル
エチル) アミノ] カルボニル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[[(オクチルアミノ) カルボニル] アミノ] ベン
ゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-[(ヘキシルアミノ) カルボニル] -5-インドリ
ンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-[(オクチルアミノ) カルボニル] -5-インドリ
ンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-[(N-メチル-N-オクチルアミノ) カルボニル
] -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-(1-オキソノニル) -5-インドリンスルホンア
ミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-(4-メチルチアゾール-2-イル) -5-インド
リンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-(4-オクチルチアゾール-2-イル) -5-イン
ドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)

-5-インドリシスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-(3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)
]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-[3-(4,4,4-トリフルオロプロチル)-2-
イミダゾリジノン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-[3-(3-フェ

ニルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-[3-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロベン
チル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-2-イミダ
ゾリジノン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-[3-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-
2-イミダゾリジノン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-(3-ペンチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)
]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
]エチル]フェニル]-4-[3-(3-シク

ロペンチルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]ベンゼンスルホンア
ミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ

] エチル] フェニル] -4- [3- (2-シクロペンチルエチル) -2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロヘキシルプロピル) -2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [3- (2, 2-ジメチルヘキシル) -2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミダゾロン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [3- (4, 4,

4-トリフルオロプロチル) -2-イミダゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル-2-イミダゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロペンチルプロピル) -2-イミダゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-オクチル-3-オキソ- [1, 2, 4] -トリアゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (4-ヘキシル-5-テトラゾロン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (4-オクチル-5-テトラゾロン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(3-シクロペンチルプロピル) -5-テトラゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-ペンチルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-オクチルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- (2-シクロペンチルエチル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒゾロベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-ヘキシルイミダゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (1-メチル-2-オクチルイミダゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [1-メチル-2- (2-シクロペンチルエチル)
イミダゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [1-メチル-2- [2- (4-フルオロフェニル)
) エチル] イミダゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (5-ペンチル-

[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [5- (2-シクロペンチルエチル) - [1, 2,
4]-オキサジアゾール-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (5-ヘプチル- [1, 2, 4]-オキサジアゾー
ル-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (5-オクチル- [1, 2, 4]-オキサジアゾー
ル-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (5-ヘキシルチオ- [1, 2, 4]-トリアゾー
ル-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [[4- (4-プロピルピペリジ
ン-1-イル) -1, 1-ジオキソ- [1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル
] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [[4- (ヘキシルメチルアミノ) -1, 1-ジオ
キソ- [1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル] アミノ] ベンゼンスルホン

アミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[[4-(N-ペプチル, N-メチルアミノ) -1, 1-ジオキソ- [1, 2, 5] -チアジアゾール-3-イル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(1-オクチル-2, 4-イミダゾリジンジオン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[3-(3-ニト

ロフェニル) -5-ピラゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[4-(1-ヒドロキシ-1-ヘキシルペプチル) -5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[4-(1-ヒドロキシペプチル) -5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] -2-メチルプロピル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] -2-メチルプロピル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] -2-メチルプロピル] フェニル] -4-

[[(ヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル]

フェニル] - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ] エチル]
 フェニル] - 2 - ナフタレンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ] エチル]
 フェニル] - 3 - キノリンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] ア
 ミノ] エチル] フェニル] - 3 - イソプロピルベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] ア
 ミノ] エチル] フェニル] - 2 - ナフタレンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] ア
 ミノ] エチル] フェニル] - 3 - キノリンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3,
 5 - ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (ヘキシル
 アミノカルボニルアミド) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフ
 ェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 1 - [(オクチルアミノ) カル
 ボニル] - 5 - インドリンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフ
 ェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - ヘキシル - 2 - イミ
 ダゾリジノン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフ
 ェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - オクチル - 2 - イミ
 ダゾリジノン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル
] アミノ] エチル] フェニル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ
 フェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - ヨードベンゼンスルホン

アミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(5-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(4-ヘプチル-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(3-ヘキシル-2, 4-イミダゾリジンジオン-1-イル) ベンゼンスルホン

アミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(3-オクチル-2, 4-イミダゾリジンジオン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2, 4-イミダゾリジンジオン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(3-ペンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(3-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘプチル-

[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-オクチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[3-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[3-(3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ペンチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-ヘプチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-オクチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[3-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[3-(3-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(5-ペンチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(5-ヘキシル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(5-ヘプチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(5-オクチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[5-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-

イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[5-(3-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(4-ペンチル-3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(4-ヘキシル-3-オキソ-[1, 2, 4]-ト

リアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ヘプチル-3-オキソ-[1, 2, 4]-

リアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-オクチル-

3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミ
ド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[4-(2-シクロペンチルエチル) -3-オキシ-

-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[4-(3-シクロペンチルプロピル) -3-オキ-

ソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ペンチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘキシルオキサゾール-2-イル) ベンゼン

スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘプチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン

スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-オクチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン

スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [5- (2-シクロペンチルエチル) オキサゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [5- (3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (4-ペンチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (4-ヘキシルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (4-ヘプチルオ

キサゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (4-オクチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [4- (2-シクロペンチルエチル) オキサゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- [4- (3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (2-ヘキシルオキサゾール-5-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -4- (2-ヘプチルオキサゾール-5-イル) ベンゼン

スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(4-シクロヘキシルブチル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-[2-(4-フルオロフェニル) エチル] オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ベンチルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘキシルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘプチルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-オクチルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(2-シクロペンチルエチル) オキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール-

ル-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ペンチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘキシルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘプチルチ

アゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-オクチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[5-(2-シクロペンチルエチル) チアゾール-
2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[5-(3-シクロペンチルプロピル) チアゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ペンチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ヘキシルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(4-ヘプチルチアゾール-2-イ

ル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(4-オクチルチアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[4-(2-シクロペンチルエチル) チアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[4-(3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ペンチルチアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘキシルチアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘプチルチアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-オクチルチアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(2-シクロペンチルエチル) チアゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ペンチルチアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘキシルチ

アゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-ヘプチルチアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(2-オクチルチアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(2-シクロペンチルエチル) チアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[2-(3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-メチルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-ペンチルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-ヘキシルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (5-ペプチルチアゾール-2-イル) -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (5-オクチルチアゾール-2-イル) -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [5- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-2-イル] -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [5- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-2-イル] -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (4-ペンチルチアゾール-2-イル) -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (4-ヘキシルチアゾール-2-イル) -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (4-ヘプチルチアゾール-2-イル) -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [4- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-2-イル] -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [4- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-2-イル] -5-イン ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] -1- (5-メチルオキ

サゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (5-ペンチルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (5-ヘキシルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (5-ペプチルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (5-オクチルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- [5-(2-シクロペンチルエチル) オキサゾール
-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- [5-(3-シク

ロペンチルプロピル) オキサゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミ
ド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (4-メチルオキサゾール-2-イル) -5-イン
ドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ビリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (4-ペンチルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(4-ヘキシルオキサゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(4-ヘプチルオキサゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(4-オクチルオキサゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-[4-(2-シク

ロペンチルエチル) オキサゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-[4-(3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(3-ペンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(3-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(3-ヘプチル-[1, 2, 4]-

オキサジアゾール-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(3-オクチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-[3-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-[3-(3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-ペンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-ヘプチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

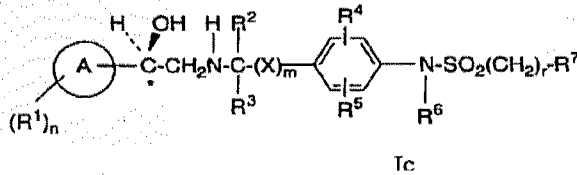
N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-(5-オクチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1-[5-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-3

—イル]—5—インドリンスルホンアミド、
 N—[4—[2—[[2—ヒドロキシ—2—(3—ピリジニル)エチル]アミノ]
]エチル]フェニル]—1—[5—(3—シクロペンチルプロピル)—[1, 2,
 4]—オキサジアゾール—3—イル]—5—インドリンスルホンアミド。

本発明の化合物は、全て、構造式 I 中にアスタリスクで示される少なくとも一つの非対称中心を有する。分子上の種々の置換基、特に R²および R³の種類により、さらなる非対称中心が分子上に存在し得る。各々の非対称中心により二種の光学異性体が生じるが、全てのそのような光学異性体の、分離された純粋なまたは部分的に純粋な光学異性体またはラセミ体混合物が本発明の範囲に含まれると意図される。式 I 中のアスタリスクにより示される非対称中心の場合、式 I c において見られるようにヒドロキシ置換基が構造の平面の上側にある化合物が、ヒドロキシ置換基が構造の平面の下側にある化合物よりも、より活性で、すなわちより好ましいことがわかった。

以下の構造特異的構造は本発明の好ましい構造異性体を示す：



(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびXは前述の式 I の定義の通りである。)

本願明細書全体において、各用語は以下に示す意味を有する。

アルキル基は、規定の鎖長の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を含む。そのようなアルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第2ブチル、第3ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等である。

アルコキシ基は、規定の鎖長の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基を含む。そのようなアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポ

キシ、プトキシ、イソプトキシ、第3プトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキシキシ、イソヘキシキシ等である。

「ハロゲン」という用語は、ハロゲン原子であるフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

A、ZおよびR¹の5および6員ヘテロ環および縮合ヘテロ環の例は、ピリジル、キノリニル、ピリミジル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサジニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリニル、フロピリジンおよびチエノピリジンを含む。

AとZの好ましいものは、フェニル、ナフチル、または酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、あるいは、酸素または硫黄の一つおよび/または1～4個の窒素原子から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロ環である。

Aのより好ましいものは、フェニル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリルおよびチアゾリルである。

Zのより好ましいものは、フェニル、ナフチル、キノリニル、

チエニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリルおよびテトラヒドロキノリニルである。Zが $-NSO_2$ 、 $(CH_2)_n$ に結合している場合、Zはフェニル、ナフチル、または酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5ま

たは6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環が好ましい。ZがR⁹の定義の一部である場合、Zは好ましくは、フェニル；酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環；C₃～C₆シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員

ヘテロ環である。

R⁹の好ましいヘテロ環は、チエニル、チアジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリジン、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジルおよびピラゾリルである。

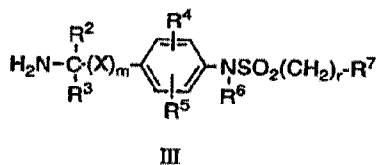
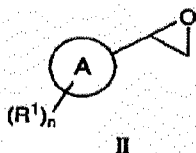
先に定義された用語のあるものは、前記式中に二度以上出てくることがあり、そのような場合、各用語は互いに独立して定義される。例えば、NR⁹R⁹は、N H₂、NHCH₃、N(CH₃)CH₂CH₃等を表し得る。

明細書中において以下の略語が使用される。

B o c	: 第3-ブトキシカルボニル
C b z	: カルボベンジルオキシ
D I P - C I	: ジイソピノカンフェイルクロロボラ ン
DMF	: ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
HPLC	: 高速液体クロマトグラフィー
Me	: メチル
MPLC	: 中速液体クロマトグラフィー
Ms	: メタンシルボニル (メシル)
NBS	: N-ブロモスクシンイミド
NCS	: N-クロロスクシンイミド

nHex	: n-ヘキシル
TBAF	: テトラブチルアンモニウムフルオライド
TBS (TBDMS)	: t-ブチルジメチルシリル
TFA	: トリフルオロ酢酸
THF	: テトラヒドロフラン

本発明の化合物 (I) は、式IIで示されるようなエポキシド中間体および式IIIで示されるようなアミン中間体から製造することができる。これら中間体の製造を以下の図式に記載する。



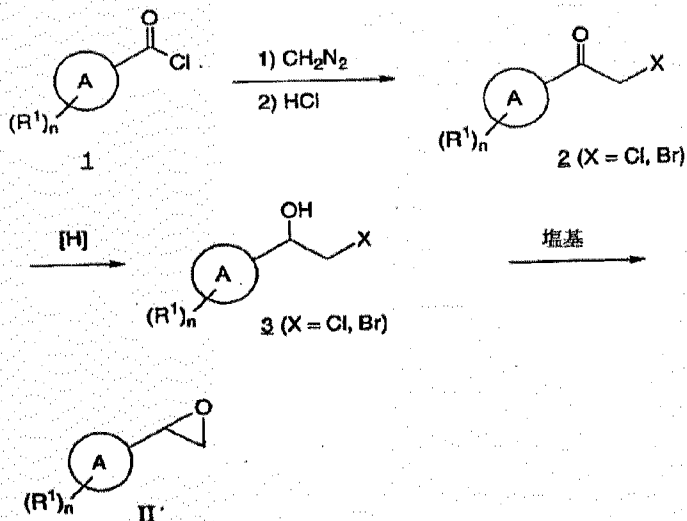
(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、

R⁶、R⁷およびXは前述の定義の通りである。)

化合物IIは文献において知られているまたは当業者によく知られている種々の方法により都合良く調製することができる。一つの一般的な経路をスキーム1に示す。市販されているまたは、例えば塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理することにより対応する酸から容易に調製される酸塩化物1を、ジエチルエーテルのような溶媒中でジアゾメタンで処理する。得られるジアゾケトン2を、次に塩化水素で処理してクロロケトン3 (X=C1) を得る。次にハロケトン3を、ホウ水素化ナトリウムのような還元剤で還元する。得られるアルコール4を、アセトン還流下に炭酸カリウムのような塩基で処理して所望のエポキシドIIを得る。エナンチオマー量の多い (R) および (S) エポキシドIIは、(-) または (+) -DIP-C1、(R) または (S) -アルピン (Alpine) ボランあるいは (R) または (S) -テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキシアザボローラーボラン (

(R) または (S) -OAB · BH₃ のようなキラル還元剤を用いてハロケトン 2 の非対称還元により容易に得ることができる。

スキーム 1

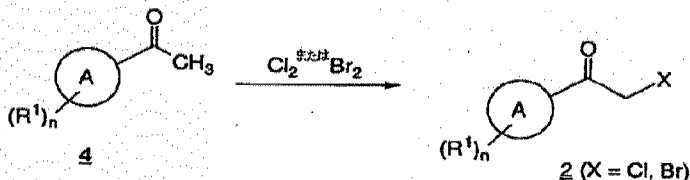


所望のハロケトン 2 への別の経路がスキーム 2 に示されている。メチルケトン 4 は当業者に知られており、ラロック (Larock) のコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations) ; VCH: ニューヨー

ク, 1989, 369~372 に記載されている種々の試薬を用いて対応するハロケトンに変換させることができる。メチルケトン 4 を、酢酸中、塩化水素または塩化アルミニウムのようなさらなる酸源を用いて、塩素または N-クロロスクシンイミドで処理することが都合良い。2 (X = Br) の合成のために、臭素、ジブロモバルビツル酸または NBS と臭化水素または臭化アルミニウムを用いることができる。ある場合には、クロロまたはプロモケトン 2 は市販物入手する

ことができる。

スキーム 2

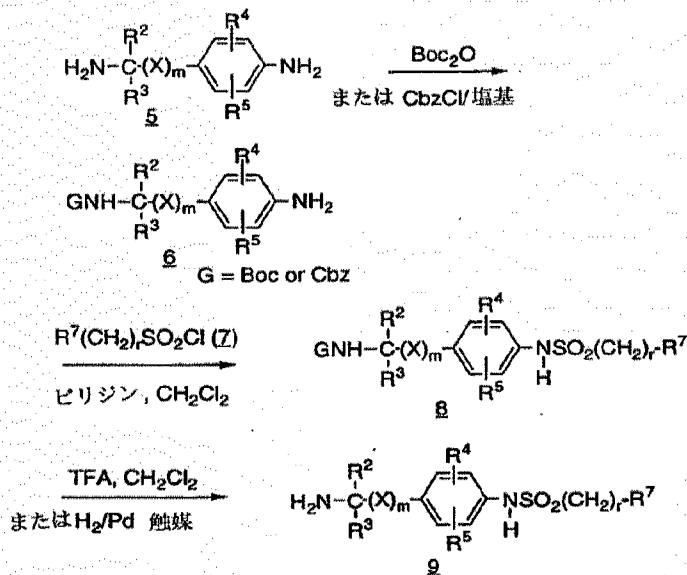


メチルエチルケトン4の多くが、市販されているまたは、文献に記載されており当業者に知られている方法により容易に調製される。酸塩化物1またはメチルケトン4上のR¹置換基は、その後の処理中に保護される必要があり得る。そのような保護

基の記載をプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), 第2版, グリーネ (T. W. Greene) およびウツ (P. G. M. Wuts), ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニュー・ヨーク, 1991に見いだすことができる。

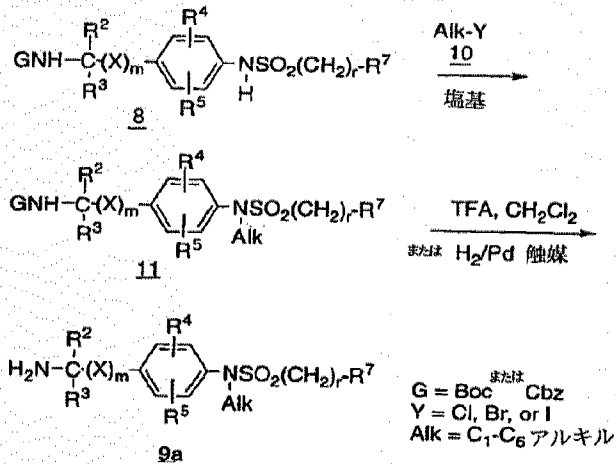
化合物IIIは、当業者に良く知られている種々の方法により都合良く調製することができる。R⁶が水素の場合の都合良い調製経路がスキーム3に示されている。化合物5は、例えばジ-第3-ブチルジカーボネートまたはカルボベンジルオキシクロライドにより適当なカルバメート誘導体6として選択的に保護される。次に、この化合物を、ジクロロメタンまたはクロロホルムのような無水溶媒中、-20~50℃の温度、好ましくは0℃で、ハロゲン化スルホニル、好ましくは塩化スルホニル7、およびピリジンのような塩基により0.5~24時間処理してスルホンアミド8を得る。次に保護基を、例えばBocの場合はトリフルオロ酢酸により、Cbzの場合は接触水素化により除去して所望のアミン9を得る。

スキーム 3



R⁶が水素でない場合の化合物IIIは、スキーム4に示されるように都合良く調製することができる。前述のように調製されたスルホンアミド8は、塩基の存在下に適当なアルキル化剤10でアルキル化してスルホンアミド11を与える。前述のような保護基の除去により所望の化合物9aを得る。

スキーム 4



塩化スルホニルも、その多くが市販されており、当業者に良く知られている多くの方法により調製することができる。一つの適当な方法は、バクチャラ (S. N. Bhattacharya) らの J. Chem. Soc. (C), 1265~1267 (1969) の手順に従って塩化スルフリルに有機リチウム試薬またはグリニヤール試薬を添加することを含む。もう一つの都合の良い方法は、パーク (Y. J. Park) らの

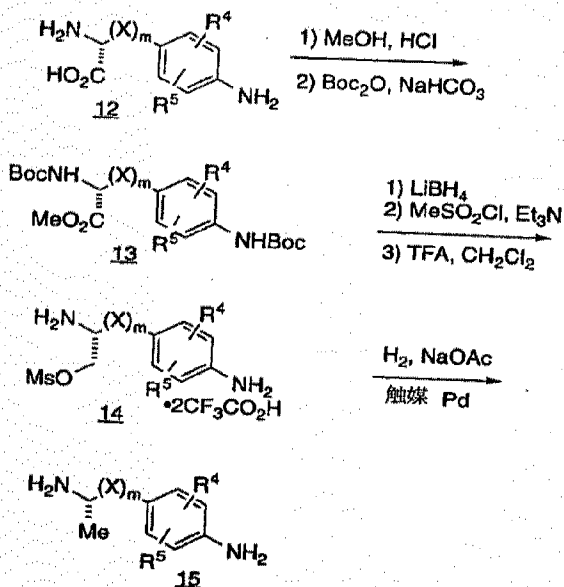
ケミストリー・レターズ (Chemistry Letters), 1483~1486 (1992) の手順に従って金属硝酸塩および塩化スルフリルでチオールを処理することを含む。また、スルホン酸は、 PCl_5 、 PCl_3 、または SOCl_2 で処理することにより対応する塩化スルホニルに都合良く変換される (マーチ (J. March) のアドヴァンスト・オーガニック・ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 第4版, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニュー・ヨーク, 1992, 1297頁、およびそこで引用された資料。)。芳香族および

ヘテロ芳香族化合物は、フィルスマイヤー試薬またはクロロスルホン酸で処理することにより直接クロロスルホン化することができる（オーガニック・シンセシス (Organic Synthesis), I, 8)。

ジアミン5は、市販されているかまたは、文献に記載されているもしくは当業者に知られている方法により容易に調製される。R²またはR³がメチルである化合物5は、ブルーム (Bloom) らの J. Med. Chem., 35, 3081~3084 (1992) に記載の方法に従って、対応するアミ

ノ酸から調製することができる。R²がメチルである場合には、スキーム5に示されているように、適当な (R) アミノ酸12をメタノール性塩酸で都合良く処理することによりエステル化し、次にジ-第3-ブチルジカーボネートで処理して化合物13を得る。エステル基を、ホウ水素化リチウムのような水素化物源により還元し、得られるアルコールをメシレートのような離脱基に変換する。Boc保護基の除去によりジアミン14が得られる。この化合物を、酢酸ナトリウムのような塩基の存在下に接触水素化に付して所望の α -メチルアミン15を得る。対応する (S) アミノ酸から出発する類似の経路により他のエナンチオマーを得ることができる。

スキーム 5

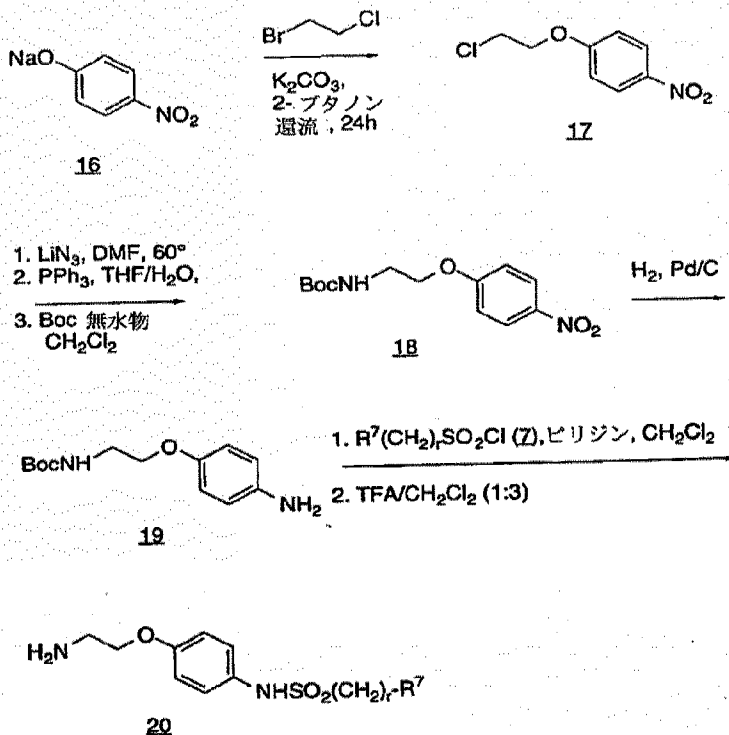


Xが $-\text{CH}_2\text{O}-$ でありmが1であるスルホンアミドアミン9またはジアミン5も、文献に記載されているかまたは当業者に知られている方法により容易に調製される。例えば、スキーム6に示されているように、4-ニトロフェノール16のナトリウム塩を、2-ブタノンの還流下、炭酸カリウムのような塩

基を用い、1-ブロモ-2-クロロエタンでアルキル化してクロロ誘導体17を得るのが都合良い。塩化物を、リチウムアジドで処理し、続いて例えばテトラヒドロフラン水溶液中でトリフェニルホスフィンにより還元することにより対応するアミンに変換させる。得られるアミンを、ジ-第3-ブチルジカーボネートで処理してそのt-ブチルカルバメートとして都合良く保護することにより誘導体18を得る。次に、ニトロ基を、例えば接触水素化により還元してアミン19を与える。中間体19を塩化スルホンル7でアシル化し、続いてトリフルオロ酢酸

のような酸で脱保護することにより所望の中間体20を得る。

スキーム 6

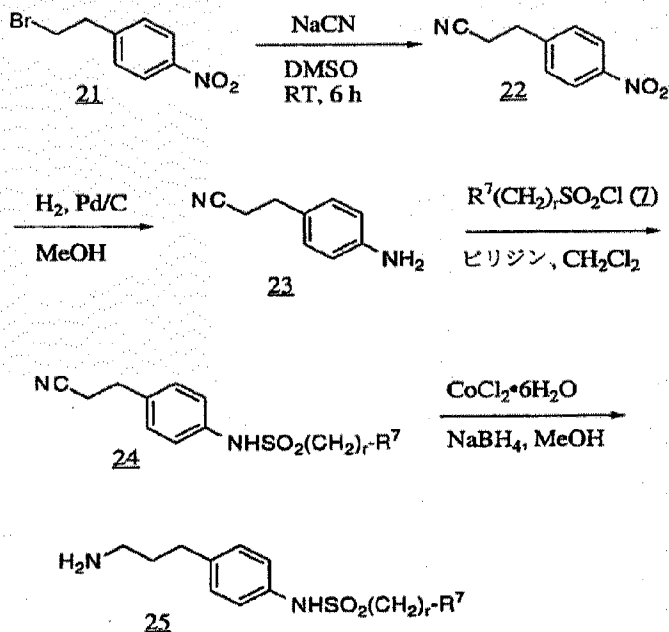


別法として、Xが $-CH_2O-$ でありmが1であるジアミン5を、トリフルオロ酢酸で処理することにより中間体19から得ることができる。このジアミンを、次に、スキーム3に示されるように修飾することができる。

Xが $-CH_2CH_2-$ でありmが1であるスルホンアミドアミン9およびジアミン5も、文献に記載されているかまたは当業者に知られている方法により容易に

調製される。例えば、スキーム7に示されているように、プロモ誘導体 21 をナトリウムシアニドで処理してニトリル 22 を得る。このニトロ基を、水素および触媒パラジウムで処理することにより選択的に還元してアミン 23 を得る。アミン 23 を塩化スルホニル7でアシル化して対応するスルホンアミド 24 を得る。化合物 24 を塩化コバルトおよびホウ水素化ナトリウムで還元して所望のアミン 25 を得る。

スキーム 7

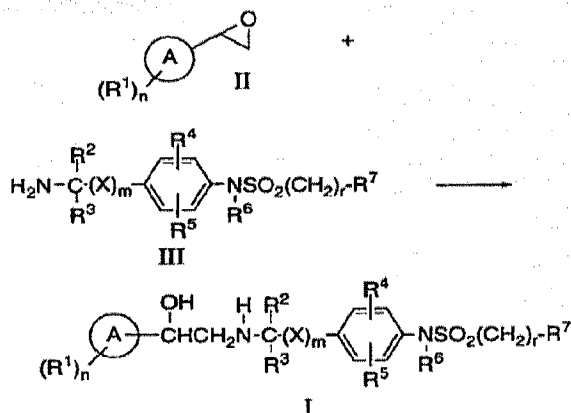


別法として、Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ でありmが1であるジアミン5は、例えば塩化コバルトおよびホウ水素化ナトリウムによりニトリル基を還元することにより中間体 23 から得ること

ができる。このジアミンを、次に、スキーム3に示されているように修飾することができる。

中間体IIとIIIは、スキーム8に示されているように、メタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドまたはN-メチルピロリジノンのような極性溶媒中の溶液としてまたはそのまま、30～150℃の温度で1～24時間加熱することによりカップリングされる。この反応は、メタノール還流下に都合良く行われる。また、トリフルオロ酢酸塩または塩酸塩のようなアミンIIIの塩を用いることができる。これらの場合、重炭酸ナトリウムまたはジエチルイソプロピルアミンのような塩基を反応混合物に添加する。生成物を、再結晶、トリチュレーション、分取薄層クロマトグラフィー、スティール (W. C. Still) らの *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978) に記載されているシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー、中速液体クロマトグラフィーまたはHPLCにより不要な副生物から精製する。HPLCにより精製される化合物は、対応する塩として単離することができる。中間体の精製は同じ方法により行われる。

スキーム 8

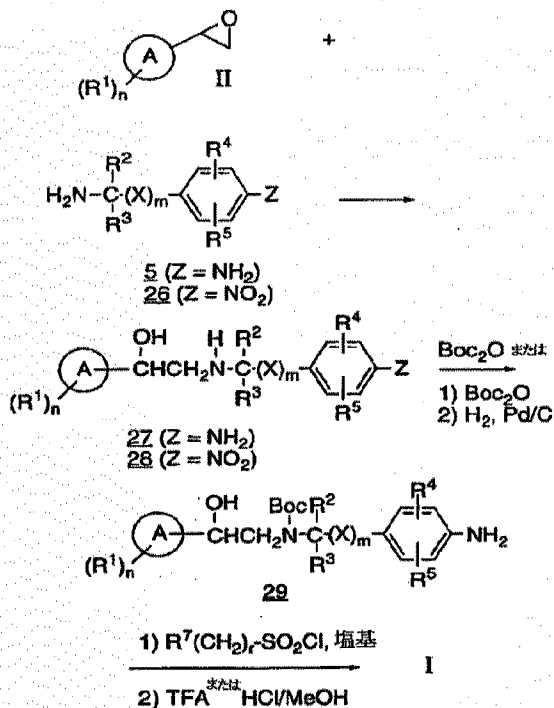


ある場合には、スキーム8に記載の反応からのカップリング生成物Iを、例えば、保護基を除去することによりまたは特にR'およびR'上の置換基を処置することにより、さらに修飾することができる。これらの処置は、限定されないが、当業者に一般的に知られている還元、酸化、アルキル化、アシル化および加水分解反応を含む。

化合物Iを合成する別の方法がスキーム9に記載されている。中間体IIとIIIとのカップリングのために前述したようにエポキ

シドIIをアミン5にカップリングさせる（スキーム8）ことによりアニリン誘導体27を得る。第2アミンを、例えば、ジ-第3-ブチルジカーボネートで処理することによりカルバメートとして選択的に保護してカルバメート29を得る。また、カップリング反応においてニトロアミン26を用いると28が得られる。前述の保護に続いて、ニトロ基を、例えばパラジウム触媒またはラニーニッケルで接触水素化することにより還元して中間体29を与える。ある場合には、他の基を同時に還元することができる。例えば、中間体28においてR'がハロゲンである場合、それを中間体29において水素に変換することができる。ピリジンのような塩基の存在下に塩化スルホンルで処理し、続いて、第3-ブチルカルバメートの場合、トリフルオロ酢酸またはメタノール性塩化水素のような酸で保護基を除去することによりスルホンアミドIを得る。

スキーム 9

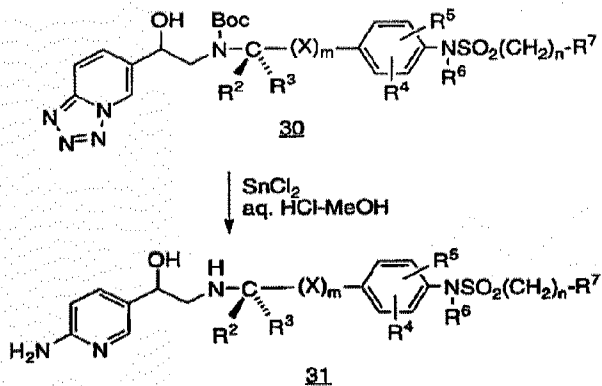


ある場合には、スキーム 9 に示されている反応経路からの化合物 I を、例えば、前述のように保護基を除去することによりまたは、特に R¹ および R⁷ 上の置換基を処置することにより、さらに修飾することができる。さらに、スキーム 9 中に示され

ている反応経路の中の任意の中間体上の置換基を処置することができる。そのような例の一つがスキーム 10 に示されている。対応するエポキシドからスキーム 9 に概略されるように調製される化合物 30 を、塩化錫 (II) を用いて還元にかけて化合物 31 を得る。当業者に一般的に知られている方法により対応するアミンに還元することのできる化合物 I 上の置換基の他の例は、ニトロ基、ニトリル

およびアジドを含む。

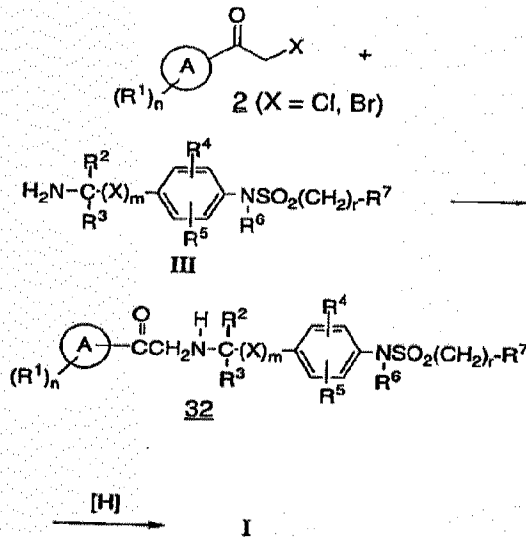
スキーム 10



本発明の化合物(1)は、スキーム11に示されているように、式IIIの中間体のようなアミン中間体および式2の中間体のようなハロケトン中間体から調製することもできる。アセトニ

トリル、アセトンまたはジメチルホルムアミドのような極性溶媒中において炭酸カリウムまたはトリメチルアミンのような塩基で、IIIと2との混合物を都合良く処理することにより、アミンIIIをハロケトン誘導体2でアルキル化する。得られるアミノケトン32を、例えば、メタノール中においてホウ水素化ナトリウムで還元して所望のアミノアルコールIを得る。

スキーム 1 1

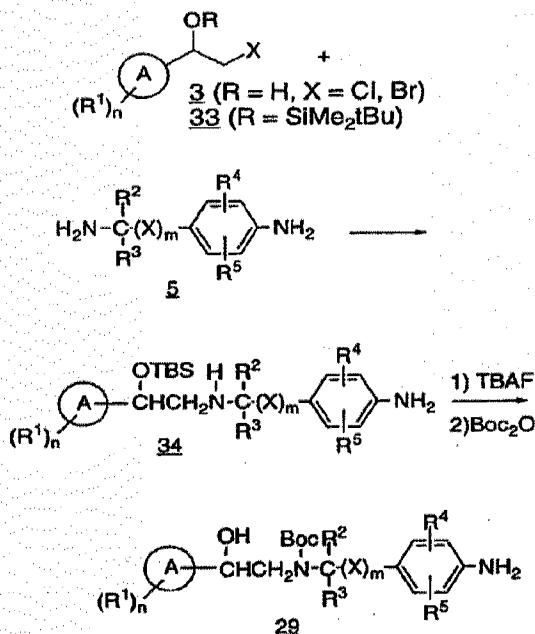


ある場合には、スキーム 1 1 中に記載されている反応からの生成物 I を、例えば、保護基を除去することによりまたは、特に R⁴ および R⁷ 上の置換基を処置することにより、さらに修飾することができる。これらの処置は、限定されないが、当業者に一般的に知られている還元、酸化、アルキル化、アシル化および加水分解反応を含む。

重要な中間体 2 9 の別の合成法がスキーム 1 2 に示されている。中間体 3 のアルコールは、例えば、その α -ブチルジメチルシリルエーテルとして保護されて TBS 誘導体 3 3 を与える。次に、この化合物を、溶媒、典型的には、アセトニトリルのような極性溶媒中において、25~150℃に温度で、アミン 5 および、ジイソプロピルアミンのような塩基で 1~72 時間処理する。典型的には、反応を容易にするためにヨウ化ナトリウムのようなヨウ化物源を添加する。次に、保護基を、シリルエーテルの場合、得られるアミン 3 4 をテトラブチルアンモニウムフルオリドのようなフルオリド源で処理することにより除去する。前述

のような第2アミンの保護により重要な中間体 29 が得られる。

スキーム 12

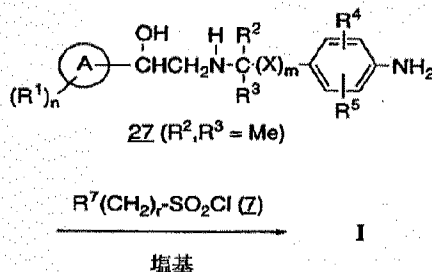


ある場合には、化合物 I を、第2アミンを保護することなく中間体 27 から直接合成することができる。例えば、 R^2 および R^3 の両方がメチルの場合、アニリン誘導体 27 を、ジクロロメタンのような溶媒中、 $-30 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度、典型的には 0°C で、塩化スルホニル 7 および、ピリジンのような塩基で処

理して化合物 I を得る。

ある場合には、スキーム 13 中に記載されている反応からの生成物 I を、例えば、前述のように保護基を除去することによりまたは、特に R^1 および R^1 上の置換基を処置することにより、さらに変性することができる。

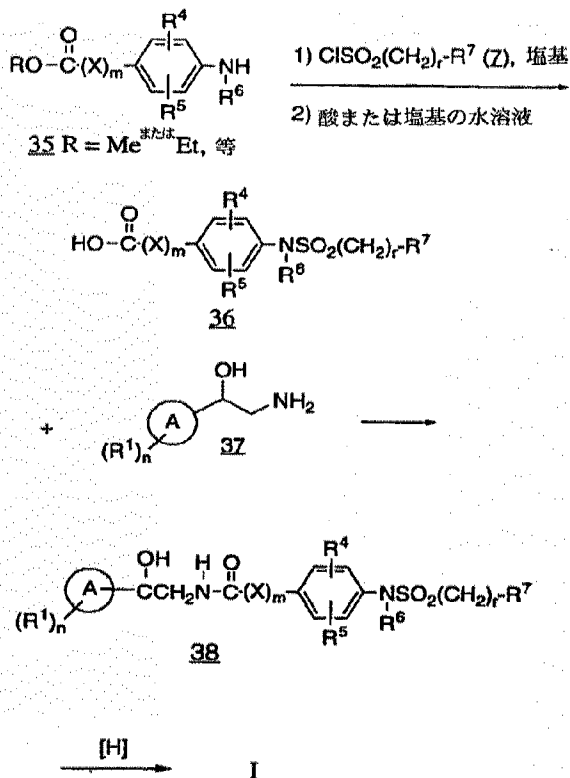
スキーム 13



R¹およびR³が水素である本発明の化合物 (I) は、スキーム 14 に示されているように、式 36 の酸中間体および式 37 のアミノアルコールから調製することもできる。酸 36 は対応するエステル 35、代表的にはメチルエステルまたはエチルエステルから、塩化スルホニル 7 および、ピリジンのような

塩基で処理し、酸または塩基水溶液でエステルを加水分解することにより得られる。酸 36 は、ベンゾトリアゾリル-N-オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたは 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオダイドのようなカップリング剤を用いて、文献において知られているかまたは当業者に知られている方法により容易に調製されるアミン 37 にカップリングされて、アミド 38 を与える。これを、還元剤、典型的にはボランで処理して所望の化合物 I を提供する。

スキーム 14



一般式 I で示される化合物は、例えば、適当な溶媒、例えばメタノールもしくは酢酸エチルまたはその混合物から分別結晶

することによりエナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。このように得られるエナンチオマーの対は、従来の手段により、例えば分割剤としての光学活性酸の使用により個々の立体異性体に分離することができる。

また、既知の構造の光学的に純粋な出発材料を用いた立体特異的合成により一般式 I で示される化合物の任意のエナンチオマーを得ることができる。

本発明の化合物は、無機および有機酸を用いて誘導される塩のような薬学的に許容できる酸付加塩の状態で単離することができる。そのような酸の例は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、マロン酸等である。さらに、カルボキシまたはテトラゾールのような酸官能基を含む化合物を、対イオンをナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等から、同様に有機塩基から選択することのできる無機塩として単離することができる。

既に示したように、本発明の化合物は有効な薬理的特性を有する。

本発明は、活性治療物質として用いるための一般式 I で示さ

れる化合物または薬学的に許容できるその塩も提供する。

本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物において肥満の治療に用いるための一般式 I で示される化合物または薬学的に許容できるそのエステル若しくはその塩を提供する。

本発明は、さらに、ヒトまたはヒト以外の動物において高血糖（糖尿病）の治療に用いるための一般式 I で示される化合物または薬学的に許容できるそのエステル若しくはその塩を提供する。

糖尿病は、適当な血糖値を維持できないことになる、グルコースの産生および利用の代謝欠陥により特徴付けられる。これらの欠陥の結果、血液グルコースの上昇すなわち高血糖がもたらされる。糖尿病の治療の研究は、絶食および食後の血糖値を正常化する試みに集中している。治療は、外因性インシュリンの非経口投与、薬剤の経口投与および食事療法である。

現在、二つの主要な種類の糖尿病が認識されている。タイプ I 糖尿病、すなわちインシュリン依存性糖尿病は、グルコースの利用を制御するホルモンであるインシュリンの絶対的欠乏の結果である。タイプ II 糖尿病、すなわちインシュリン非依存性糖尿病は、インシュリン値が通常または高くなったときにしば

しば発生し、組織がインシュリンに十分に反応できなくなった結果とみられる。大部分のタイプ II 糖尿病患者が肥満でもある。

さらに、本発明の化合物は、トリグリセリド値およびコレステロール値を低下させ、高密度リポ蛋白値を上昇させるものであり、従って、そのような低下（および上昇）が有効であると考えられる病状の解決に有用である。すなわち、本発明の化合物は、冠状、脳血管および末梢動脈のアテローム硬化病、心臓血管病および関連する病気の治療に加えて、高グリセリド血症、高コレステロール血症および低HDL（高密度リポ蛋白）値の症状の治療において用いることができる。

従って、本発明において、式（I）で示される化合物または薬学的に許容できるその塩の薬学的有効量を、必要としている動物に投与することを含んでなる、トリグリセリドおよび／またはコレステロール値を低下させるおよび／または高密度リポ蛋白値を上昇させる方法が提供される。本発明はさらに、式（I）で示される化合物または薬学的に許容できるその塩の薬学的有効量を、アテローム硬化症の治療を必要としている動物に投与することを含んでなる、アテローム硬化症を治療する方法を提供する。組成物は、糖尿病および肥満の治療のための以

下に詳説するものと同様の一般的方法により処方され投与される。それらは、アテローム硬化症および関連する症状を治療するために使用することが知られている他の活性成分、例えば、クロフィブレート、ベザフィブレートおよびゲムフィブロジルのようなフィブレート；HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤のようなコレステロール生合成の阻害剤、例えばロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン；コレステロール吸収の阻害剤、例えばベータシトステロールおよび（アシルC_oA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）阻害剤、例えばメリンアミド（melinamide）；アニオン交換樹脂、例えばコレステリルアミン（cholestyramine）、コレステポール（colestipol）または架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；ニコチンアルコール、ニコチン酸またはその塩；ビタミンE；およびサイロミメチクス（thyromimetics）も含み得る。

本発明の化合物は、腸運動性を低下させる効果も有しており、過敏性大腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療における補助に有用性がある。非括約平滑筋収縮の運動性を β_3 アドレナリ

ン受容体における活性により制御することが提案されている。 β_1 および β_2 受容体における活性が僅かである β_3 特異性作用物質の有用性は、心臓血管に同時に影響を与えることなく腸の運動性の薬理的制御の補助となる。本発明の化合物は、通常以下に記載されているように、糖尿病および肥満の治療に用いるときと同様の投与量で投与される。

予想外に、 β_3 アドレナリン受容体において作用物質として作用する化合物が胃腸疾患、特に消化系潰瘍、食道炎、胃炎および十二指腸炎 (*H. pylori* により誘発されるものを含む)、腸潰瘍 (炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病および直腸炎を含む)、および胃腸潰瘍の治療において有用であり得ることも発見された。

さらに、 β_3 アドレナリン受容体は、肺内のある感覚線維の神経ペプチドの放出を抑制する効果があることが示された。感覚神経は、咳を含む気道の神経性炎症に重要な役割を果たし得るので、この特異性 β_3 作用物質は、心肺系への最少限の影響を伴って、喘息のような神経性炎症の治療において有用であり得る。

β_3 アドレナリン受容体は、脳において β_3 受容体を刺激することにより選択的抗うつ作用を生じさせることもでき、従って、本発明の化合物のさらなる用途は抗うつ薬である。

本発明の活性化合物は、例えば不活性希釈剤とともにまたは同化性食用キャリアとともに薬剤組成物として経口投与することができ、または、硬質または軟質外皮カプセルに詰め込んで、または圧縮して錠剤にするか、あるいは食事の食物に直接組み込むことができる。舌下投与を含む経口治療投与のために、これら活性化合物を賦形剤に組み込み、錠剤、丸剤、カプセル、アンプル、サッシェ、エリキシル、懸濁液、シロップ等の状態で用いることができる。そのような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むべきである。これら組成物中の活性化合物の%は、もちろん変更可能であり、約2重量%~60重量%の間都合が良い。その治療に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量が得られる量である。活性化合物は、例えば液滴またはスプレーとして鼻腔内投与することもできる。

使用する活性成分の有効投与量は、使用する特定の化合物、投与形式、治療する症状、および治療する症状の重篤度により

変化し得る。

糖尿病および/または高血糖を治療する場合、通常、本発明の化合物を、一日当たりの投与量を動物の体重1kg当たり約0.1ミリグラム〜約100ミリグラムとして、好ましくは1日に2〜6回に分けて、または徐放形態で投与する場合に好ましい結果が得られる。大部分の大型哺乳類の場合、1日当たりの合計投与量は、約1.0ミリグラム〜約1000ミリグラム、好ましくは約1ミリグラム〜約50ミリグラムである。70kgの成人の場合、合計1日投与量は、通常、約7ミリグラム〜約350ミリグラムである。この投与規則は、最良の治療反応が得られるように調節することができる。

肥満を、糖尿病および/または高血糖と共に、または単独で治療する場合、通常、本発明の化合物を1日当たり動物の体重1kg当たり1ミリグラム〜約1000ミリグラムとして、好ましくは1日に2〜6回に分けて、または徐放形態で投与する場合に満足できる結果が得られる。大部分の大型哺乳類の場合、1日当たりの合計投与量は、約10ミリグラム〜約10000ミリグラム、好ましくは約10ミリグラム〜約500ミリグラムである。70kgの成人の場合、合計1日投与量は、通常、

約70ミリグラム〜約3500ミリグラムである。この投与規則は、最良の治療反応が得られるように調節することができる。

錠剤、丸剤、カプセル等は、ガムトラガカント、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチンのようなバインダー；燐酸二カルシウムのような賦形剤；トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、アルギニン酸のような分解剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンのような甘味剤も含み得る。投与形状がカプセルの場合、前述の種類の物質に加えて脂肪油のような液状キャリアを含み得る。

投与単位の物理的形狀を修正するためにまたは被膜として種々の他の物質が存

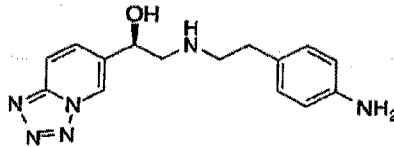
在してもよい。例えば、錠剤をシュエラック、糖またはその両方で被覆してよい。シロップまたはエリキシルは、活性成分に加えて、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料およびチェリーまたはオレンジ風味のような風味料を含んでもよい。

これらの活性化合物は、非経口投与してもよい。これら活性化合物の溶液または懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロース

のような界面活性剤を適当に混ぜて水で調製することができる。懸濁液は、グリセリン、液状ポリエチレングリコールおよびそれらの油中混合物で調製することもできる。通常の貯蔵および使用条件下において、これらの製剤は微生物の成長を防止するために防腐剤を含む。

注射に用いるのに適した薬剤形状は、滅菌注射用溶液または分散液の即座の調製のための滅菌粉末および滅菌水溶液または分散液を含む。全ての場合に、形状は滅菌されており、容易に注射できる程度の液状でなくてはならない。それは、製造および貯蔵の条件下に安定でなくてはならず、細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して防腐性でなくてはならない。キャリアは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、それらの適当な混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。

実施例 1



(R) - N - [2 - [4 - (アミノフェニル)] エチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (テトラゾロ [1, 5 - a] ピリド - 6 - イル) エチルアミン

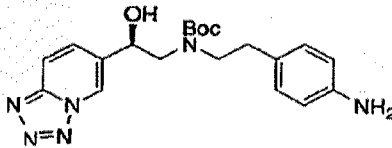
(R) - 2 - (テトラゾロ [1, 5 - a] ピリド - 6 - イル) オキシラン (この化合物の合成のためにフィッシャー (F i s h e r) およびヴィフラット (W y

v r a t t) の欧州特許出願0 3 1 8 0 9 2 A 2を参照されたい) 1. 6 2 g (10mmol) および2-(4-アミノフェニル) エチルアミン4. 1 g (30mmol) のメタノール30ml中溶液を5時間加熱還流した。反応混合液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(2%メタノール/98%塩化メチレン)にかけて表記化合物1. 69g(56%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9. 01 (d,

1H, $J=1. 3$ Hz), 8. 02 (d, 1H, $J=9. 2$ Hz), 7. 82 (dd, 1H, $J=1. 3, 9. 2$ Hz), 6. 94 (d, 2H, $J=6. 3$ Hz), 6. 63 (d, 2H, $J=6. 3$ Hz), 4. 91 (m, 1H), 2. 82 (m, 4H), 2. 67 (t, 2H, $J=7. 1$ Hz)。

実施例 2



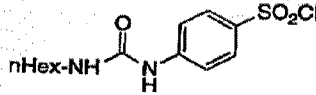
(R)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-2-(テトラゾロ[1,5-a]ピリド-6-イル)エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

実施例1からのアミン1. 69g(56. 7mmol) およびジ-第3-ブチルジカーボネート1. 23g(56. 7mmol) のテトラヒドロフラン (THF) 10ml中溶液を0℃で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(4%メタノール/96%塩化メチレン)にかけて表記化合物2. 2g(97%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8. 96 (s, 1H), 8. 05 (m, 2H), 7. 85 (m, 2H), 6. 93 (dd, 2H, $J=7. 7, 8. 3$ Hz), 6. 66 (d, 2H, $J=8. 3$ Hz), 4. 99 (m, 1H), 3. 49 (m, 4H), 2. 70 (t, 2H, $J=6. 5$ Hz), 1.

26 (s, 9H)。

実施例 3



4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホニルクロライド

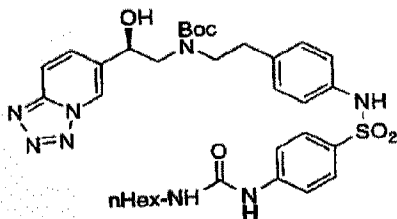
フェニルイソシアネート10m1 (9.2mmol)のTHF(150m1)中溶液に、0℃でヘキシルアミン12.15m1 (9.2mmol)を滴下し、1時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られたヘキシルフェニル尿素をさらに精製することなく使用した。

6g (2.7mmol)を0℃でクロルスルホン酸に20分

かけて添加し、続いて60℃で2時間加熱した。冷却後、混合物を氷/水(100m1)に添加し、水相をEtOAc(3×100m1)で抽出した。合せた有機相をブライン(50m1)で洗い、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、75%ヘキサン/25%酢酸エチル)により精製して表記化合物6g(70%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.54 (d, 2H, J=9.6 Hz), 6.79 (br. s, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 3.23 (t, 2H, J=8 Hz), 1.54~1.44 (m, 2H), 1.33~1.20 (m, 6H), 0.91~0.79 (m, 3H)。

実施例 4

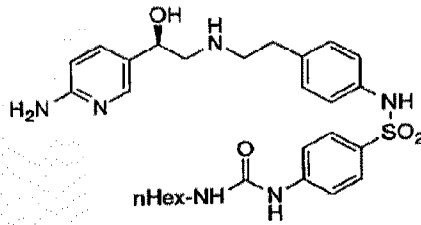


(R) -N-[4-[2-[N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-N-[2-ヒドロキシ-2-(テトラゾロ[1,5-a]ピリド-6-イル)]エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

実施例2からのBoc-化合物0.200g(0.502mmol)の塩化メチレン3mL中溶液に、攪拌下、ピリジン80mg(1.00mmol)を添加し、続いて実施例3からの塩化スルホン0.16g(0.75mmol)を添加した。5時間攪拌後、反応混合液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(10%メタノール/90%塩化メチレン)にかけて表記化合物0.303g(88%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.0~8.08 (m, 1H), 7.75~7.87 (m, 1H), 7.40~7.62 (m, 4H), 7.00 (m, 4H), 4.95 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.52 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.33 (m, 8H), 1.21 (s, 9H), 0.90 (t, 3H, $J=6.0$ Hz)。

実施例 5



(R)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-
-イル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニ
ルアミノ)ベンゼンスルホニアミド

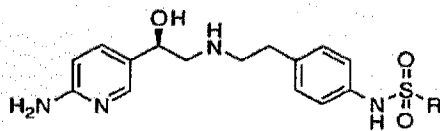
実施例4からのテトラジン0.302g(0.44mmol)、塩化錫(II)
)二水和物0.20g(0.88mmol)および濃塩酸0.3mlのメタノー
ル2ml中混合液を5時間加熱還流した。反応混合液を濃縮し、逆相MPLC(C8, 47%メタノール/53 0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液)で精製して
表記化合物0.32g(78%)をそのビストリフルオロ酢酸塩として得た。

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.96(d, 1H, J=2.0, 9.2 Hz), 7.86(d, 1H,

J=2.0 Hz), 7.59(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.43(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.14(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.07(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.03(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.92(m, 1H), 3.23(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.93(m, 2H, 4.0 Hz), 1.49(t, 2H, J=6.0 Hz), 1.32(m, 8H), 0.91(t, 3H, J=6.0 Hz); CI MS m/z 555(M+1)。

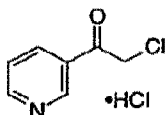
実施例1~5に概略した手順に従って、表1中に挙げた化合物を調製した。

表 1



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD ₃ OD) データ
6	フェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 2H)
7	2-ナフチル, トリフルオロ酢酸塩	7.93 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, J =1.7 Hz), 7.61 (m, 2H)
8	3-キノリニル, トリフルオロ酢酸塩	9.00 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.06 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.72 (t, 1H, J=7.2 Hz)
9	1, 2-ベンズイソオキサ ゾール-5-イル, トリフルオロ酢酸塩	9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J =1.3 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 1H)
10	4-ヨードフェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.83 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.6 Hz)
11	4-[(N-ヘキシル, N-メチルアミノカルボニ ル)アミノ]フェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.62 (d, 2H, J=4.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J=4.6 Hz), 2.99 (s, 3H)
12	4-[(N, N-ジメチル -アミノカルボニル)アミ ノ]フェニル, トリフルオロ酢酸塩	3.0 (s, 6H)
13	4-(3-ヘキシル-2- イミダゾリジノン-1- イル)フェニル, トリフルオロ酢酸塩	3.88-3.83 (m, 2H), 3.57- 3.50 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H), および 0.93 -0.88 (m, 3H)

実施例 14



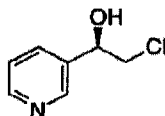
3-(2-クロロアセチル)ピリジン塩酸塩

3-アセチルピリジン12g(11ml, 100mmol)のエチルエーテル100ml中溶液に、1Mエーテル性塩化水素100mlを添加した。得られた沈殿物を濾過し、15.0g(95.2mmol)を収集し、磁気攪拌棒を備えた500ml丸底フラスコに仕込んだ。これに酢酸中1M塩化水素95mlを添加した。全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌した後、N-クロロスクシンイミド(NCS)12.7g(95.2mmol)を一度に添加した。溶液は黄色に変わり、NCSは徐々に溶解した。4時間後、白色沈殿物が形成した。混合物を2.5日間攪拌した。次に混合物を濾過した。収集された固体を酢酸10mlおよびエチルエーテル200mlで洗って表記化合物15.2g(83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.22

(t, 1H, $J=1$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J=1.6, 5.1$ Hz), 8.55 (td, 1H, $J=2, 8.1$ Hz), 7.82 (ddd, 1H, $J=0.8, 5.1, 8.1$ Hz), 5.27 (s, 2H)。

実施例 15



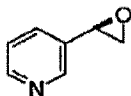
(R)- α -クロロメチル-3-ピリジンメタノール

(-) -B-クロロジソピノカンフェイルボラン [(-) -DIP-C1] 3.67g(11.5mmol)のTHF11ml中溶液に、攪拌下、 -25°C で、実施例14からの生成物1.00g(5.21mmol)のTHF5ml中スラリーをカニユレを介して添加した。トリエチルアミン0.80ml(5.79mmol)の添加後、反応混合物を -25°C で4日間攪拌した。この混合物に、水10mlを添加し、それを室温まで温めた。混合物に酢酸エチル20mlを添加し、有機相を分離した。水相を飽和 NaHCO_3 溶液で中和し、次に、

酢酸エチルで6回抽出した。合せた有機相を減圧下に濃縮して黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、75%–100%酢酸エチル–ヘキサン）により精製して表記化合物561mg（68%）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.46 (dd, 1H, $J=4.9, 1.5$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J=7.9, 4.9$ Hz), 4.93 (m, 1H), 3.75 (m, 2H)。

実施例 16



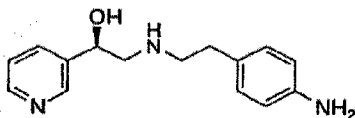
(R) – (ピリド–3–イル) オキシラン

実施例15からの生成物557mg (3.55mmol) のアセトン16ml 中溶液に、炭酸カリウム1.80gを添加した。混合物を20時間加熱還流し、次に室温に冷却した。混合物を濾過し、濾過液を減圧下に蒸発させた。フラッシュ

クロマトグラフィー（シリカゲル、2%メタノール–塩化メチレン）により精製して表記化合物262mg（61%）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H, $J=4.0, 2.5$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J=5.4, 4.0$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J=5.4, 2.5$ Hz)。

実施例 17



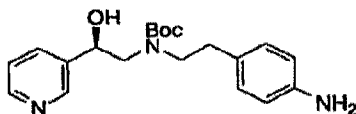
(R)-N-[2-[[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-2-(ピリド-3-イル)エチルアミン]

4-アミノフェニルアミン 377 mg (2.44 mmol) のメタノール 10 ml 中溶液に、実施例 16 からの生成物 300 mg (2.48 mmol) のメタノール 15 ml 中溶液を添加した。混合物を 16 時間加熱還流し、次に室温に冷却し

た。メタノールを減圧下に除去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル, 6~8%メタノール, 1%アンモニア-塩化メチレン) により精製して表記化合物 101 mg (16%) と共に混合物 279 mg を得、該混合物を再度クロマトグラフィー (5%メタノール, 1%アンモニア-塩化メチレン) にかけて、さらに表記化合物 54 mg (9%) を白色かかった固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.43 (dd, 1H, J=4.8, 1.4 Hz), 7.81 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.67 (d, 2H, J=8.3 Hz), 4.81 (m, 1H), 2.90~2.65 (m, 6H)。

実施例 18



(R)-N-[2-[[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-2-(ピリド-3-イル)エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル]

ジ-第3-ブチルジカーボネート 386 mg (1.77 mmol) の THF 3

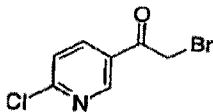
5 ml 中溶液を、実施例 17 からの生成物 456 mg (1.77 mmol) の THF 3.6 ml 中スラリーで 0°C に冷却したものに、攪拌下、カニューレを介して添加した。黄色溶液を 0°C で 3 時間攪拌し、次に、THF を減圧下に除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10%メタノール, 1%アンモニア-塩化メチレン) により精製して表記化合物 549 mg (87%) を白色がかった固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 回転異性体の混合) δ 8.45 (m, 2H), 7.83 (d, 0.6H, J=7.4 Hz), 7.78 (d, 0.4H, J=6.9 Hz), 7.41 (m, 1H), 6.94 (d, 0.8H, J=8.0 Hz), 6.89 (d, 1.2H, J=7.8 Hz), 6.66 (d, 2H, J=7.3 Hz), 4.89 (m, 1H), 3.41~3.21 (m, 4H), 2.67

(m, 2H), 1.39 (s, 5.4H), 1.36 (s, 3.6H)。

実施例 18 におけるアニリン誘導体の別の合成法を実施例 19~23 に記載する。

実施例 19



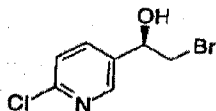
2-クロロ-5-(2-ブロモアセチル)ピリジン塩酸塩

2-クロロ-5-アセチルピリジン 784 mg の THF 10 ml 中溶液を、ジプロモバルビツル酸 (DBBA) 1.44 g の THF 10 ml 中溶液にカニューレを介して添加した。得られた溶液を 50~55°C で 12 時間加熱し、次にさらに DBBA 0.72 g を添加した。50~55°C で 2.5 時間以上攪拌した後、DBBA 0.36 g を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、その時点で一部分を NMR で分析すると 87% 転化していた。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、水およびブラインで洗い、硫酸マグネ

シウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，15%酢酸エチル/ヘキサン）により精製して表記化合物0.86g（73%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 8.21 (dd, 1H, $J=2.5, 8.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.37 (s, 2H)。NMRは、対応する2-プロモ誘導体の存在も示した。合成中、 $\sim 4:1$ 混合物を用いた。

実施例 20



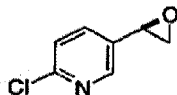
(R)- α -プロモメチル-3-(6-クロロピリジン)メタノール

(-) -DIP-C1の602mg (1.88mmol)のTHF0.5ml中溶液に、 -25°C で、実施例19からのケトン200mgのTHF1.5ml中溶液を -25°C でカニユールを介して添加した。反応混合物を -25°C で17時間攪拌

した。次に、反応混合物を水の添加によりクエンチし、エーテルで抽出した。エーテル相を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，15%および25%酢酸エチル/ヘキサン）により精製して表記化合物170mg（84%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.85 (d, 1H)。

実施例 21



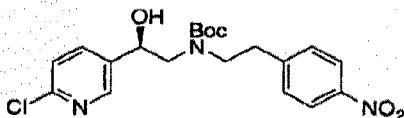
(R)-2-クロロピリド-5-イル オキシラン

実施例20からのプロモアルコール100mgの1:1THF:水の2ml中溶液に、5N水酸化ナトリウム水溶液1mlを添加した。混合物を10分間攪拌した。それを次にジクロロ

メタンで3回抽出した。合せた有機相を水で2回およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して表記化合物98mg(93%)を得、それをさらに精製することなく使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H)。

実施例 22



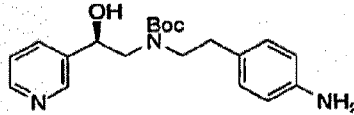
(R)-N-[2-[4-(ニトロフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-2-(2-クロロピリド-5-イル)エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル エステル

実施例17および18に概略した手順に従って、実施例21からのエポキシドおよび4-ニトロフェニルエチルアミンから表記化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H, $J=1.3$ Hz), 8.13 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.66 (br m, 1H), 7.30 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.27 (br m, 1H)

, 4.94 (br m), 3.38 (br m, 4H), 2.84 (br m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

実施例 23

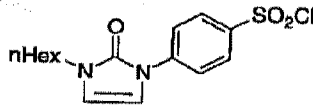


(R)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-2-(ピリド-3-イル)エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

実施例 22 からのニトロ化合物 80 mg (0.19 mmol) のエタノール 2 ml 中溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.114 ml (0.57 mmol) およびラネーニッケル 20 mg を添加した。反応混合物を 45 psi の水素圧下、室温で 16 時間振盪した。混合物を一塩基性磷酸ナトリウム飽和

水溶液で中和し酢酸エチルで 3 回抽出した。合せた有機相を水およびブラインで洗い、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して実施例 18 で調製したサンプルと同じ表記化合物 40 mg (59%) を得た。

実施例 24



4-(3-ヘキシル-2-イミダゾロニ-1-イル)フェニルスルホニルクロライド

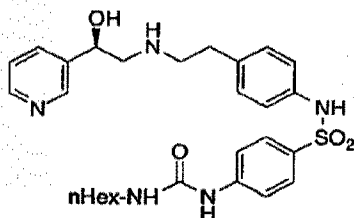
ヘキシルヨージド (50 mmol, 7.38 ml) を、2-アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (100 mmol, 11 ml) および炭酸カリウム (50 mmol, 6.9 g) の DMF (10 ml) 中混合物に 0°C で添加した。16 時間攪拌してから、酢酸エチル (200 ml) で希釈し、セライトプラグを通して溶液を濾過した。減圧下に濃縮してから、カラムクロマトグラフィー (溶離

液：酢酸エチル）によりN-ヘキシル 2-アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（7.39

g, 78%）を無色油状物として得た。

アミン（38.6mmol, 7.3g）の塩化メチレン（100ml）中溶液に、0℃で、4-（クロロスルホニル）フェニルイソシアネート（38.6mmol, 8.4g）を添加した。反応混合物を透明な溶液が形成されるまで20分間攪拌し、1:1水:トリフルオロ酢酸（合計100ml）を添加した。16時間激しく攪拌し、層を分離し、有機層を酢酸エチル（500ml）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（4×50ml）、ブライン（50ml）で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー（溶離液：3ヘキサン/1酢酸エチル）により表記化合物を淡黄色結晶（8.8g, 67%）として得た。

実施例 25



(R)-N-[4-[[2-[[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

実施例18からの生成物302mg（0.845mmol）およびピリジン137ml（1.69mmol）の塩化メチレン10ml中溶液に、実施例3からの4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンクロライド296mg（0.928mmol）を添加した。反応液を12時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、6%メタノール、0.5%アンモニア-塩化メチレン）により精製してBOC-保護表記化

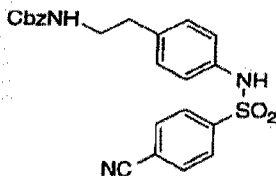
合物468mg (87%)を得た。

BOC-保護表記化合物468mg (0.731mmol)の塩化メチレン5mlおよびトリフルオロ酢酸5ml中溶液を30分間攪拌し、次に減圧下に揮発性成分を除去した。残渣を10%メタノール/トルエンで2回、メタノールで2回共沸させ、次に減圧下に乾燥して表記化合物521mg (93%)をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s,

1H), 8.79 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.99 (m, 1H), 7.59 (dd, 2H, $J=6.9, 1.9$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J=6.9, 1.9$ Hz), 7.15 (dd, 2H, $J=8.6, 2.1$ Hz), 7.08 (dd, 2H, $J=8.6, 2.1$ Hz), 5.23 (m, 1H), 3.40~3.10 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (m, 2H)。

実施例 26



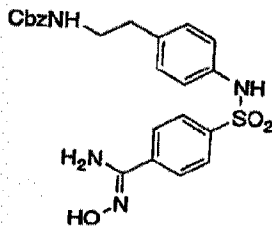
(N) - [4 - [2 - [(フェニルメトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

実施例4に概略された手順に従って、2-(4-アミノフェニル)エチルカルバミン酸フェニルメチルエステル(フィッシャー(Fisher)らの欧州特許出願0611003

A1, 1994)および4-シアノベンゼンスルホンクロライドから表記化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.32 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.75 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.71 (t, br, 1H), 3.38 (q, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J=7.0$ Hz)。

実施例 27

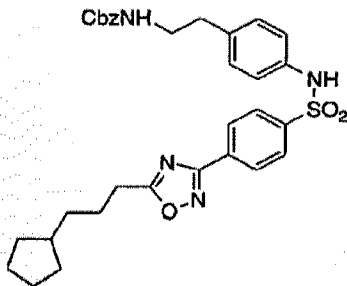


(N) - [4 - [2 - [(フェニルメトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] - 4 - アミノオキシミドメチル) ベンゼンスルホンアミド

実施例 26 からのニトリル (2.71 g, 6.23 mmol)、無水エタノール (65 ml)、微粉砕 K_2CO_3 (5.17 g, 37.4 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.17 g, 31.2 mmol) の混合物を 6 時間還流した。エタノールを減圧下に除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水で 3 回洗った。有機相を減圧下に濃縮して表記化合物 2.87 g (98%) を白色粉末として得たが、それは続く工程で用いるのに十分に純粋であった。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 5.02 (s, 2H), 3.25 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=6.7$ Hz)。

実施例 28

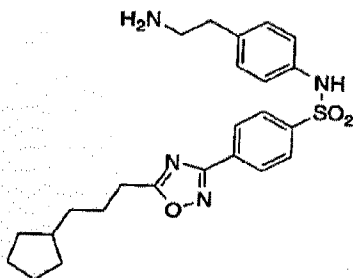


(N) - [4 - [2 - [(フェニルメトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [5 - (3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

実施例 27 からの化合物 (0.468 g, 1.00 mmol) の乾燥ピリジン (5.0 ml) 中溶液に、4-シクロペンチルブチリルクロライド (0.175 g, 1.00 mmol) を添加した。混合物を 3.5 時間還流した。ピリジンを減圧下に除去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%ヘキサン中酢酸エチル) により精製して表記化合物 0.152 g (26%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.81 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.31 (m, 5H), 7.03 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.67 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.70 (t, br, 1H), 3.37 (q, 2H, J=6.5 Hz), 2.91 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.72 (t, 2H, J=7.0 Hz), 1.90~1.70 (m, 5H), 1.65~1.30 (m, 6H), 1.06 (m, 2H)。

実施例 29

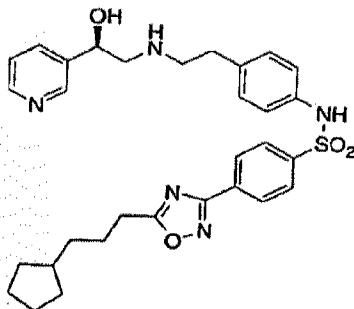


N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-4-[5-(3-シクロペンチル
プロピル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル]ベンゼンスルホン
アミド

実施例28からのCbzアミン(0.145g, 0.246mmol)、炭素担持水酸化パラジウム(0.02g)および水酢酸(5.0ml)の混合物を2時間水素化した。酢酸を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:9のメタノール中10%水酸化アンモニウム:塩化メチレン)により精製して表記化合物0.058g(52%)を得た:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 2.97 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.84 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.90~1.75 (m, 5H), 1.70~1.40 (m, 6H), 1.12 (m, 2H)。

実施例 30

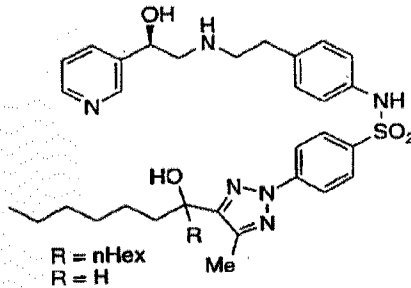


(R)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[5-(3-シクロペンチルプロピル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

実施例29からのアミン(0.053g, 0.117mmol)の乾燥メタノール(30.0ml)中溶液に、実施例16からの3-ピリジンエポキシド(0.021g, 0.175mmol)を添加した。得られた溶液を一晩還流した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(13%塩化メチレン中メタノール)により精製して表記化合物0.01g(15%)を得た:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 8.42 (dd, 1H, $J=1.5, 4.8$ Hz), 8.13 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.85 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, $J=4.8, 7.8$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 4.81 (dd, 1H, $J=4.9, 8.1$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.93~2.70 (m, 6H), 1.90~1.72 (m, 5H), 1.68~2.48 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。

実施例 31



(R) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[4-(1-ヒドロキシ-1-ヘキシルヘプチル) -5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド および (R) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-[4-(1-(R; S)-ヒドロキシヘプチル) -5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

(R) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(4-メトキシカルボニル-5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 14~19 に概略された手順に従って調製) 180 mg の蒸留 THF 2 ml 中溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、2.0 M エーテル中 n-ヘキシルマグネシウムプロミド溶液 2 ml を滴下した。5分後、反応液を塩化アンモニウム水溶液 5 ml を注意深く添加することによりクエンチし、続いて水層を酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過

し、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。2×0.5 mm厚シリカゲルプレート上で 9:1 (v/v) ジクロロメタン:メタノールで溶離する分取クロマトグラフィーにより二つのバンド A (20 mg) および B (60 mg) を得た。

Aの¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.41 (dd, 1H, J = 1.5, 5 Hz), 8.01 (dd

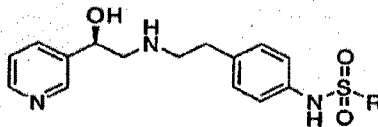
, 2H, $J=2.5, 6.5$ Hz), 7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.37 (m, 1H), 7.07; 7.02 (ABq, 4H, $J_{ab}=8.5$ Hz), 4.86 (s, CD_3OH), 4.79 (dd, 1H, $J=7.5, 8$ Hz), 2.9~2.7 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.40~1.15 (m, 16H), 0.83 (t, 6H, $J=7$ Hz), これはジヘキシル第3アルコール付加物を示している。マススペクトル; 予想677, 実測677。

Bの 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8.41 (dd, 1H, $J=1.5, 5$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J=9$ Hz),

7.78 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=4.8, 7.7$ Hz), 7.07; 7.02 (ABq, 4H, $J_{ab}=8$ Hz), 4.86 (s, CD_3OH), 4.80 (m, 2H), 2.9~2.7 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.4~1.2 (m, 7H), 0.87 (t, 3H, $J=7$ Hz), これはモノヘキシル付加物を示している。マススペクトル; 予想591 (ヘキシルケトンについて), 実測593 (ヘキシルアルコール, 中間体ケトンをその場でグリニア試薬により還元)。

実施例14~31に概略した手順に従って、表2に挙げる化合物を調製した。

表 2



実施例	R	選択された $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) データ
32	4-イソプロピルフェニル	7.64 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 4.80 (m, 1H), 2.95~2.70 (m, 7H), 1.22 (d, 6H, $J=6.7$ Hz)
33	4-ヨードフェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.84 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 5.19 (dd, 1H, $J=10.1, 3.0$ Hz), 3.40~3.20 (m, 4H), 2.96 (m, 2H)
34	2-ナフチル	8.28 (s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, $J=8.7, 1.9$ Hz), 7.60 (m, 2H)
35	3-キノリニル, ビストリフルオロ酢酸塩	9.01 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.93 (m, 1H), 7.73 (m, 1H)
36	4 [(N-ヘキシル, N-メチル- α -アミノカルボニル)- α -アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	5.12 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 3.40~3.10 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.88 (m, 3H)
37	4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	5.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40~3.15 (6H), 2.94 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.89 (m, 3H)

38	4- [(1-オキソヘプチル)-アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	2.35 (tr, 2H, J=7.5 Hz), 1.65 (五重線, 2H, J=7.1 Hz), 1.32 (m, 6H), 0.892 (tr, 3H, J=6.8 Hz)
39	4- [(1-オキソ-4-フェニル-ブチル)アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.34~7.25 (m, 4H), 7.15~ 7.05 (m, 5H), 2.71 (tr, 2H, J=7.7 Hz), 2.36 (tr, 2H, J=7.4 Hz), 1.96 (m, 2H)
40	4- [(プロボキシカルボニル)-アミノ]フェニル	4.07 (tr, 2H, J=6.6 Hz), 1.67 (六重線, 2H, J=7.0 Hz), 0.968 (tr, 3H, J=7.4 Hz)
41	4- [[[(フル-2-イ ルメチル)アミノ]カルボ ニル]アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.40 (d, 1H, J=0.9 Hz), 6.32 (dd, 1H, J=2.9, 1.8 Hz), 6.23 (d, 1H, J=2.9 Hz), 4.34 (s, 2H)
42	4- [[[(2-フェニル エチル)アミノ]カルボニ ル]アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.38~7.02 (m, 9H), 3.50~ 3.15 (m, 6H), 2.80 (m, 2H)
43	4- [[[(2-インド ル-3-イルエチル)アミ ノ]カルボニル]アミノ] フェニル	7.58~7.53 (m, 3H), 7.42~ 7.30 (m, 4H), 7.08~6.94 (m, 7H), 3.48 (tr, 2H, J=6.9 Hz), 2.94 (tr, 2H, J=6.8 Hz)
44	4- [[(オクチルアミ ノ)カルボニル]アミノ] フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	2.94 (m, 2H), 1.51 (tr, 2H, J=6.8 Hz), 1.30 (m, 10H), 0.884 (tr, 3H, J=6.9 Hz)
45	1- [(ヘキシルアミノ) カルボニル]インドリン- 5-イル	7.83 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J=8.8 Hz), 3.1~3.2 (二つが重複しているt, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 6 H), 0.90 (t, 3H, J=6.8 Hz)

46	1- [(オクチルアミノ)カルボニル] インドリン-5-イル	7. 83 (d, 2H, J=9. 2 Hz), 7. 48 (m, 2H), 3. 92 (t, 2H, J=8. 8 Hz), 3. 1~3. 2 (二つが重複している t, 4H), 1. 63 (m, 2H), 1. 30 (m, 10H), 0. 89 (t, 3H, J=6. 9 Hz)
47	1- [(N-メチル-N-オクチルアミノ)カルボニル] -インドリン-5-イル	7. 53 (m, 2H), 6. 90 (d, 1H, J=8. 3 Hz), 3. 89 (t, 2H, J=8. 4 Hz), 3. 26 (t, 2H, J=7. 6 Hz), 3. 04 (t, 2H, J=8. 4 Hz), 2. 91 (s, 3H), 1. 60 (m, 2H), 1. 27 (m, 10H), 0. 87 (t, 3H, J=6. 8)
48	1- (1-オキシノニル) インドリン-5-イル	7. 49 (m, 2H), 8. 09 (d, 1H, J=9. 1), 4. 04 (t, 2H, J=8. 5), 3. 07 (t, 2H, J=8. 5), 2. 41 (t, 2H, J=7. 5), 1. 62 (m, 2H), 1. 30 (m, 10H), 0. 88 (t, 3H, J=6. 8)
49	1- (4-メチルチアゾール-2-イル) インドリン-5-イル	7. 87 (d, 1H, J=8. 6 Hz), 7. 58 (1H, dd, J=2. 0, 8. 6 Hz), 7. 52 (d, 1H, J=2. 0 Hz), 6. 48 (s, 1H), 4. 08 (t, 2H, J=8. 7 Hz), 3. 25 (t, 2H, J=8. 7 Hz), 2. 30 (s, 3H)
50	1- (4-オクチルチアゾール-2-イル) インドリン-5-イル	7. 97 (d, 1H, J=8. 6 Hz), 7. 57 (1H, dd, J=2. 0, 8. 6 Hz), 7. 53 (d, 1H, J=2. 0 Hz), 6. 49 (s, 1H), 4. 06 (t, 2H, J=8. 8 Hz), 3. 24 (t, 2H, J=8. 8 Hz), 2. 62 (t, 2H, J=7. 5 Hz), 1. 68 (m, 2H), 1. 2~1. 4 (m, 10H), 0. 88 (t, 3H, J=7. 0 Hz)
51	1- (4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル) インドリン-5-イル	7. 87 (d, 1H, J=8. 5 Hz), 7. 54 (1H, dd, J=2. 0, 8. 5 Hz), 7. 50 (d, 1H, J=2. 0 Hz), 4. 02 (t, 2H, J=8. 7 Hz), 3. 20 (t, 2H, J=8. 7 Hz), 2. 56 (q, 2H, J=7. 7 Hz), 2. 26 (s, 3H), 1. 20 (t, 3H, J=7. 7 Hz)

52	4-(3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル	4.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, 8Hz), 1.60~1.51 (m, 2H), 1.35~1.25 (m, 10H), 0.88 (t, 2H, 8Hz)
53	4-[3-(4,4,4-トリフルオロプロチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.86 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.40~3.20 (m, 6H), 2.19 (m, 2H), 1.82 (五重線, J=7.9 Hz, 2H)
54	4-[3-(3-フェニルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.20 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H, 9.6, 4Hz), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.36~3.20 (m, 6H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, 8Hz), 1.90 (qu, 2H, 8Hz)
55	4-[3-(4,4,5,5-ペンタフルオロペンチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.40~3.20 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.86 (五重線, J=7.8 Hz, 2H)
56	4-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.82 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.87~2.70 (m, 6H), 1.78~1.63 (m, 5H), 1.41 (五重線, 2H, J=7.2 Hz), 1.30~1.18 (m, 4H), 0.949 (m, 2H)
57	4-[3-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	7.19 (s, 4H), 4.79 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, 7.6Hz), 1.91~1.83 (m, 2H)
58	4-(3-ペンチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.82 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.57 (五重線, 2H, J=7.4 Hz), 1.39~1.28 (m, 4H), 0.916 (tr, 3H, J=7.1Hz)

59	4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	3.81 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.23 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.57 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)
60	4-[3-(2-シクロペンチルエチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ピストリフルオロ酢酸塩	3.83 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.65~1.53 (m, 5H), 1.16 (m, 2H)
61	4-[3-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	3.83 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.22 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.20 (m, 6H), 0.88 (m, 2H)
62	4-[3-(2,2-ジメチルヘキシル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.93 (m, 3H), 0.91 (s, 6H)
63	4-(3-ヘキシル-2-イミダゾン-1-イル)フェニル	6.93 (d, 1H, 4Hz), 6.70 (d, 1H, 4Hz), 4.79 (m, 1H), 3.64 (t, 2H, 8Hz), 1.71~1.61 (m, 2H), 1.35~1.28 (m, 6H), 0.91~0.86 (m, 3H)
64	4-[3-(4,4,4-トリフルオロプロチル)-2-イミダゾン-1-イル]フェニル	6.97 (d, 1H, 3Hz), 6.73 (d, 1H, 3Hz), 3.73 (t, 2H, 7Hz), 2.23~2.19 (m, 2H), 1.98~ 1.92 (m, 2H)
65	4-(3-オクチル-2-イミダゾン-1-イル)フェニル	6.93 (d, 1H, 4Hz), 6.69 (d, 1H, 4Hz), 3.64 (t, 2H, 7Hz), 1.70~1.63 (m, 2H), 1.33~ 1.23 (m, 10H), 0.90~0.85 (m, 3H)
66	4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2-イミダゾン-1-イル]フェニル	6.93 (d, 1H, 3Hz), 6.69 (d, 1H, 3Hz), 3.63 (t, 2H, 7Hz), 1.80~1.47 (m, 11H), 1.35~ 1.29 (m, 2H), 1.13~1.02 (m, 2H)

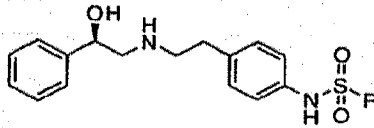
67	4-(2-オクチル-3-オキソ-[1,2,4]-トリアゾール-4-イル)フェニル	8.25 (s, 1H), 3.79 (t, 2H, 7 Hz), 1.80~1.70 (m, 2H), 1.36~1.25 (m, 10H), 0.91~0.86 (m, 3H)
68	4-(4-ヘキシル-5-テトラゾロン-1-イル)フェニル	3.98 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.9~2.7 (m, 6H), 1.82 (q, 2H, J=7 Hz), 1.4~1.27 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, J=7 Hz)
69	4-(4-オクチル-5-テトラゾロン-1-イル)フェニル	3.98 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.9~2.7 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.4~1.2 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz)
70	4-[(3-シクロペンチルプロピル)-5-テトラゾロン-1-イル]フェニル	3.97 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.9~2.7 (m, 9H), 1.9~1.7 (m, 5H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.07 (m, 1H)
71	4-(2-ペンチルオキサゾール-5-イル)フェニル	7.48 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 2.92~2.70 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 4H)
72	4-(2-オクチルオキサゾール-5-イル)フェニル	7.52 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.01~2.82 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 1.37~1.27 (m, 10H), 0.87 (m, 1H)
73	4-[2-(2-シクロペンチルエチル)オキサゾール-5-イル]フェニル	7.52 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.94~2.70 (m, 8H), 1.79 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)
74	4-[(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]フェニル	7.62 (d, 2H, J=9 Hz), 7.58 (d, 2H, J=9 Hz), 2.53 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J=7.5 Hz)
75	4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]フェニル	7.54 (d, 2H, J=9 Hz), 7.48 (d, 2H, J=9 Hz), 2.54 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)

76	4-(2-ヘキシルイミダゾール-4-イル)フェニル	7.75 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.29~3.20 (m, 4H), 2.97~ 2.90 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.40~1.30 (m, 6H), 0.9 (m, 3H)
77	4-(1-メチル-2-オクチルイミダゾール-5-イル)-フェニル	7.92 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.48~3.25 (m, 4H), 3.05~2.95 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.50~1.26 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
78	4-[1-メチル-2-(2-シクロペンチルエチル)-イミダゾール-5-イル]フェニル	7.41 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96~2.68 (m, 8H), 1.90~ 1.79 (m, 9H), 1.16 (m, 2H)
79	4-[1-メチル-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-イミダゾール-5-イル]フェニル	7.40 (s, 1H), 7.10~6.95 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.0 (b s, 4H)
80	4-(5-ベンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)フェニル	2.96 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.84 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.39 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, J=7.1)
81	4-[5-(2-シクロペンチルエチル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル]フェニル	2.98 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.84 (m, 5H), 1.70~1.50 (m, 4H), 1.16 (m, 2H)
82	4-(5-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)フェニル	2.96 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.84 (五重線, 2H, J=7.4 Hz), 1.48~1.28 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=7.0 Hz)
83	4-(5-ヘプチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)フェニル	2.96 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.84 (五重線, 2H, J=7.0 Hz), 1.46~1.26 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz)

84	4-(5-ヘキシルチオール-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イル)フェニル	3.11 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.98~2.84 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.65 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.37 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.28~1.23 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J=6.9 Hz)
85	4-[[4-(4-プロピルピペリジン-1-イル)-1, 1-ジオキソ-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル]アミノ]フェニル	8.84 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, J=5.07 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8 Hz), 7.15および7.08;それぞれ (d, 2H, J=8 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7 Hz)
86	4-[[4-ヘキシルメチルアミノ]-1, 1-ジオキソ-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル]アミノ]フェニル	7.15 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.19 (dd, 1H, 3.1 Hz, 9 Hz), 2.93 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, 6.8 Hz)
87	4-[[4-ヘプチルメチルアミノ]-1, 1-ジオキソ-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル]アミノ]フェニル	7.16 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 5.01 (dd, J=3.2 Hz, 9.9 Hz), 2.92 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)
88	4-(1-オクチル-2, 4-イミダゾリジンシオン-3-イル)フェニル	4.09 (s, 2H), 3.41 (t, 2H, 7 Hz), 1.65~1.56 (m, 2H), 1.30~1.25 (m, 10H), 0.91~0.86 (m, 3H)
89	4-[3-(3-ニトロフェニル)-5-ピラゾロン-1-イル]フェニル	8.55 (t, 1H, 1.9 Hz), 8.47 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.37 (dd, 1H, J=3.2 Hz), 8.14 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.08 (t, 2H, J=8.5 Hz), 7.74 (d, 3H, J=8.9 Hz), 7.56 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=4.8 Hz), 7.04 (dd, 4H, J=6.6 Hz), 4.75 (t, 1H, J=2.1 Hz), 2.83~2.69 (m, 6H)

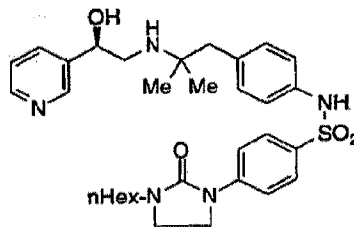
市販の(R)-スチレンエポキシドから出発し、実施例17、18および25に概略された手順に従って表3に挙げる化合物を調製した。

表 3



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
90	4-ヨードフェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.84 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.5$ Hz)
91	2-ナフチル, トリフルオロ酢酸塩	8.31 (s, 1H), 7.96~7.90 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H, $J=1.8$, 8.7 Hz), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H)
92	3-キノリニル, トリフルオロ酢酸塩	9.01 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.75 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.92 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.72 (t, 1H, $J=7.1$ Hz)

実施例 93



(R) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル) エチル] アミノ] -2-メチルプロピル] フェニル] -4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド

実施例16からのピリジンエポキシド (160mg, 1.32mmol) およ

びJ. Biol. Chem. 1981, 256, 11944~50に従って調製した4-アミノ-a, a-ジメチルフェネチルアミン(1.2g, 7.3mmol)のメタノール(8ml)中溶液を還流下に16時間温めた。冷却後、反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5 CH₂Cl₂:10%NH₄OH/CH₃OH)により精製して生成物23mg(0.080mmol)

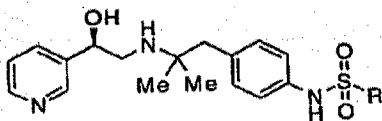
o1)を油状物として得た。

前記生成物(18mg, 0.063mmol)をCH₂Cl₂(1ml)およびピリジン(0.05ml)に溶解した。得られる溶液を0℃に冷却し、4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル)ペンゼンスルホニルクロライド(22mg, 0.063mmol)で処理した。混合物を0℃で20時間攪拌し、次にフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5 CH₂Cl₂:10%NH₄OH/CH₃OH)により精製して所望の生成物(21mg, 0.035mmol)を油状物として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.63 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H, J=5.0, 7.9), 6.98 (m, 4H), 4.72 (dd, 1H, J=4.0, 8.4), 3.80 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J=7.2), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (m, 3H)。

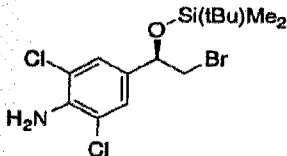
前述の概略手順に従って表4に挙げる化合物を調製した。

表 4



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
94	4-ヨードフェニル	7.82 (d, 2H, $J=8.6$), 7.42 (d, 2H, $J=8.6$)
95	4-[[[ヘキシルアミノ]カルボニル]アミノ]フェニル	7.55 (d, 2H, $J=8.8$), 7.42 (d, 2H, $J=8.8$), 3.11 (t, 2H, $J=7.0$), 1.49 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 0.89 (m, 3H)

実施例 96



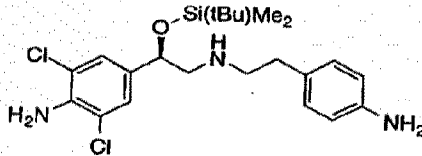
(R) - 4-アミノ- α -(プロモメチル)-3,5-ジクロロベンゼンメタノール, ジメチル-1,1-ジメチルエチルシリルエーテル

t-ブチルジメチルシリルクロライド (1.67 g, 11.1 mmol) の DMF (15 ml) 中溶液を、(R) - 4-アミノ- α -(プロモメチル)-3,5-ジクロロベンゼンメタノール (2.1 g, 7.4 mmol, ジュキンス (Judkins) らの欧州特許出願 0460924 を参照) およびイミダゾール (0.75 g, 11.1 mmol) の DMF (6 ml) 中溶液に、水-水浴を冷却しながら攪拌下、ゆっくりと添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合液を水 (300 ml) に注ぎ、生成物をエーテルで抽出した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗い、乾燥 (MgSO_4) し、蒸発により乾燥させた。粗生成物をシリカ (95/5ヘキサン/酢酸エチル) で精製して表記化

化合物 (2.73 g, 93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 2H), 4.67 (dd, 1H, $J=2.1, 6.4$ Hz), 3.33 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 6H)。

実施例 97

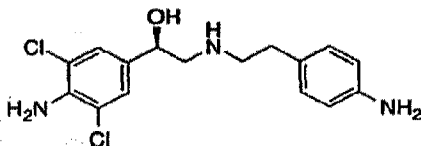


(R)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-[(ジメチル-1,1-ジメチルエチルシリル)オキシ]-2-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)エチルアミン

実施例96からのO-TBDMSプロモ化合物 (2.73 g, 6.86 mmol) を CH_3CN (50 ml) に溶解し、4-アミノフェニルアミン (1.86 g, 13.72 mmol) を添加し、続いてN, N'-ジイソプロピルエチルアミン (3.58 ml, 20.6 mmol) およびナトリウムヨード (1.03 g, 6.86 mmol) を添加した。48時間加熱還流した後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカによるクロマトグラフィー (50/50 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて表記化合物 (2.3 g, 75%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (s, 2H), 6.94 (AA', 2H, $J=8.4$ Hz), 6.60 (BB', 2H, $J=8.4$ Hz), 4.63 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.87~2.60 (m, 6H), 0.80 (s, 9H), -0.03 (s, 6H)。

実施例 98



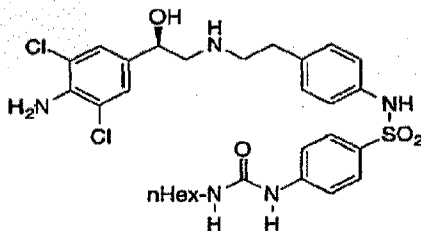
(R)-N-[2-[4-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-hydroxyethyl]-2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethylamine

実施例97からのシリル化合物(2.2g, 4.8mmol)のTHF(20ml)中溶液に、攪拌下、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0MのTHF溶液1.0ml)を一度に加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮

し、シリカによるクロマトグラフィー(10/90 CH₃OH/CH₂Cl₂)にかけて表記化合物(1.59g, 97%)を得た:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (s, 2H), 6.92 (AA', 2H, J=8.3 Hz), 6.60 (BB', 2H, J=8.3 Hz), 4.58 (m, 1H), 2.83~2.65 (m, 6H)。

実施例 99



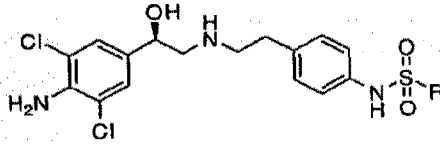
(R)-N-[4-[2-[2-hydroxyethyl]-2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]ethyl-N-sulfonylbenzamide

実施例18および25に概略された手順に従って、実施例98からのアニリン誘導体から表記化合物を調製した。

NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.57 (AA', 2H, J=2.7 Hz), 7.42 (BB', 2H, J=2.7 Hz), 7.16 (s, 2H), 7.04 (AA', 2H, J=2.0 Hz), 7.00 (BB', 2H, J=2.0 Hz), 4.58 (t, 1H, J=7.1 Hz), 3.14 (t, 1H, J=7.0 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=6.7 Hz). ESI MS m/z 622 (M).

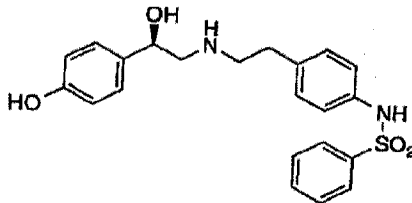
実施例96~99に概略された手順に従って、表5に挙げる化合物を調製した。

表 5



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
100	1- [(オクチルアミノ)カルボニル] -インドリン-5-イル	7.82 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.47 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, $J=9.0$ Hz), 3.18 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)
101	4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル	7.68~7.60 (AA' BB', 4H), 3.82 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.52 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.30 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J=6.0$ Hz)
102	4-(3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル	7.65~7.60 (AA' BB', 4H), 3.82 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.52 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.29 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.54, (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, $J=6.1$ Hz)

実施例 103



(R) -N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-ベンゼンスルホンアミド

4-アミノフェネチルアルコール5 gのDMF 50 ml中溶液を、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド (TBDMS-C1) 5.5 gおよびイミダゾール2.5 gで室温において一晩かけてシリル化した。塩化アンモニア水溶液での処理に続いて生成物を抽出することによりO-TBDMSエーテル6.6 gを得た。このアニリン誘導体を次にピリジーン-ジクロロメタン中、ベンゼンスルホンクロライドにカップリングして、クロマトグラフィーによる精製後に80%を越える収率でスルホンアミドを得た。スルホンアミドのTBDMS基を、室温においてメタノール性HC1により30分間除去した。粗アルコール

ルをアセトン中、ジョーンズ試薬により酸化して対応するカルボン酸を得た(室温で30分間、酢酸エチル抽出)。

(R)-オクトパミン180 mgおよび得られた4-N-ベンゼンスルホンアミドフェニル酢酸300 mgのDMF 7 ml中溶液に、トリエチルアミン0.5 mlおよびベンゾトリアゾリル-N-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート490 mgを添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、シリカゲルによるクロマトグラフィーにおいて9.5:5クロロホルム-メタノールで溶離することにより精製アミド322 mgを得た。

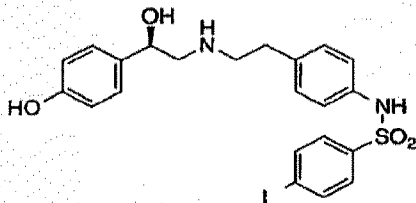
このアミド220 mgの1.0Mボラン-THF 13 ml中溶液を、アルゴン雰囲気下に2時間還流し、続いてN,N-ジメチルアミノエタノール3 mlを添加し、さらに1時間還流した。溶媒および過剰の揮発成分を減圧下に除去し、残留固体をアセトン中に取り、シリカゲルによるPLC(9:1酢酸エチル:メタノール)により精製して表記化合物61 mgを得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dt, 2H, J=2.1, 8.2 Hz), 7.53 (tt, 1H,

J=1.4, 7.6 Hz), 7.44 (t, 2H, J=8 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.05 (ABq, 4H, J_{ab}=8.5 H

z), 6.76 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=7.5, 7.6 Hz), 3.05~2.90 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, J=7.6 Hz)。マススペクトル; 計算値412.5, 実測値413.2。

実施例 104



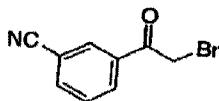
(R)-N-[4-[2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]エチル]フェニル-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

実施例103に概略した手順に従って、表記化合物を調製した。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d,

2H, J=8.5 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.02 (ABq, 4H, J_{ab}=8.7 Hz), 6.75 (d, 2H, J=8.5 Hz), 4.67 (dd, 1H, J=4.4, 6.6 Hz), 2.90~2.66 (m, 6H)。マススペクトル; 計算値538.4, 実測値538.9。

実施例 105



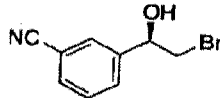
3-(2-ブロモエチル)ベンゾニトリル

3-アセチルベンゾニトリル1.02g (7.04mmol)のエチルエーテル70ml中溶液に、ジプロモバルビツル酸1.02g (3.52mmol, 0

5当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。得られた白色スラリーを濾過し濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより表記化合物1.28g(81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (t, 1H, $J=1.4$ Hz), 8.20 (td, 1H, $J=1.5, 8.0$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=1.3, 7.8$ Hz), 7.64 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 4.40 (s, 2H)。

実施例 106



(R)- α -プロモメチル-3-シアノフェニルメタノール

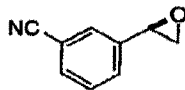
(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2c][1,3,2]オキサザポロール-ボラン(R-OAB触媒)181mg(0.623mmol)のTHF6ml中懸濁液に、0℃で、THF中1Mのボラン溶液6.24ml(6.24mmol)を滴下した。得られた透明溶液を5分間攪拌し、次に実施例105からのプロモケトン1.27g(5.67mmol)のTHF6ml中溶液を1時間かかってゆっくりと添加した。反応液を30分間以

上攪拌した後、メタノール6mlを滴下することによりクエンチし濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20~25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより表記化合物944mg(74%)を透明油状物として得、それを結晶化した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.48 (t, 1H, $J=7.7$

H z), 4.95 (d d, 1H, J=3.4, 8.4 Hz), 3.63 (d, 1H, J=3.4 Hz), 3.49 (d d, 1H, J=8.4 Hz)。

実施例 107



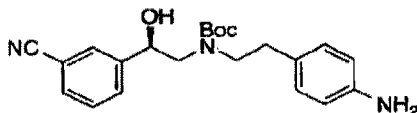
(R) - (3-シアノフェニル) オキシラン

実施例106からのプロモヒドリン937mg (4.14mmol) のメタノール8ml中溶液に、炭酸カリウム601mg (4.35mmol, 1.05当量) を添加した。反応混合

物を室温で7時間攪拌した。それを次に酢酸エチルで希釈し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより表記化合物573mg (95%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (d d, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.44 (t, 1H, J=7.7 Hz), 3.87 (d d, 1H, J=2.5, 4.0 Hz), 3.17 (d d, 1H, J=4.1, 5.5 Hz), 2.74 (d d, 1H, J=2.5, 5.4 Hz)。

実施例 108



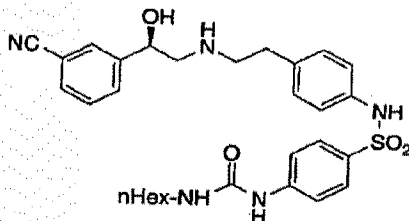
(R) - N - [2 - [4 - (アミノフェニル) エチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3-シアノフェニル) エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例17および18に概略された手順に従って、実施例107からのエポキ

シドから表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.52 (br m, 3H), 7.41 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.89 (br d, 2H, $J=7.6$ Hz), 6.65 (br d, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.82 (br dd, 1H, $J=2.7, 7.9$ Hz), 3.42~3.05 (br m, 4H), 2.75~2.55 (br m, 2H)。

実施例 109

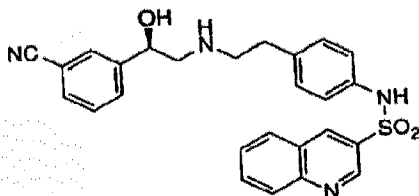


(R)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

実施例25に概略された手順に従って、実施例108からのBocアニリン誘導体から表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $J=3.9, 8.5$ Hz), 3.15 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.86~2.69 (m, 6H), 1.49 (br m, 2H), 1.31 (br m, 6H), 0.90 (br t, 3H)。

実施例 110



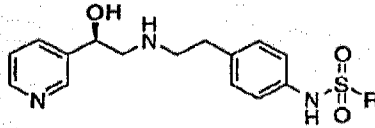
(R)-N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

実施例25に概略された手順に従って、実施例108からのBocアニリン誘導体および3-キノリンスルホンクロライドから表記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.68 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J=1.4, 7.0, 8.4$ Hz), 7.72~7.69 (m, 2H), 7.62~7.58 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $J=4.0, 8.5$ Hz), 2.85~2.68 (m, 6H)。

実施例14~31に概略された手順に従って、表6に挙げる化合物を調製した。

表 6



実施例	R	選択された ¹ H NMR (CD ₃ OD) データ
111	4-(3-ヘキシル-2,4-イミダゾリジンジオン-1-イル)フェニル	4.40 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.68~1.59 (m, 2H), 1.37~1.28 (m, 6H), 0.91 (m, 3H)
112	4-(3-オクチル-2,4-イミダゾリジンジオン-1-イル)フェニル	4.40 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 1.68~1.59 (m, 2H), 1.38~1.23 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
113	4-[2-(4-シクロヘキシルブチル)-オキサゾール-5-イル]フェニル, 三塩酸塩	7.66 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.22~3.32 (m, 5H), 2.95 (m, 2H), 2.90 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 2H)
114	4-[2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-オキサゾール-5-イル]フェニル	7.49 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.70~2.85 (m, 6H)
115	4-[2-(3-シクロペンチルプロピル)-オキサゾール-5-イル]フェニル	7.51 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.65~2.90 (m, 8H), 1.80 (m, 5H), 1.46~1.62 (m, 4H), 1.05 (m, 2H)

116	4-(4-ヘキシル-3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル)フェニル	8.04 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.78~1.69 (m, 2H), 1.39~ 1.28 (m, 6H), 0.90 (m, 3H)
117	4-(4-オクチル-3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル)フェニル	8.03 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.77~1.69 (m, 2H), 1.38~ 1.25 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
118	4-(4-ヘプチル-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イル)フェニル	2.28 (s, 3H), 1.67 (t, 2H, J =6.9 Hz), 1.36~1.34 (m, 4 H), 1.31~1.29 (m, 2H), 1.18 (d, 4H, J=2.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.0 Hz)

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 95/04956					
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D213/30 C07D413/12 C07D401/12 C07D417/14 C07C311/21 C07D417/12 C07D209/08 C07D233/36 C07D215/36 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/18					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D C07C A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X, P	EP-A-0 611 003 (MERCK & CO INC) 17 August 1994 see the whole document ---				1-17
A	EP-A-0 091 749 (BEECHAM GROUP PLC) 19 October 1983 see the whole document -----				1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of text 4.					
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents :					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"E" earlier document than published on or after the international filing date			"M" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or obvious but is considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"J" document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"P" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"S" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 4 August 1995			Date of making of the international search report 11.08.95		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2 NL - 2210 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Bosma, P		

Form PCT/ISA/218 (second sheet) (Sub 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

 Inter-
 national Application No
PCT/US 95/04956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0611003	17-08-94	AU-B- 5498694 CA-A- 2114712 JP-A- 7010827 WD-A- 9418161	29-06-95 10-08-94 13-01-95 18-08-94
EP-A-0091749	19-10-83	JP-A- 58185554	29-10-83

Form PCT/ISA:210 (patent family search) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/44	AAU	9454-4C	A 6 1 K 31/44 AAU
31/445	ADP	9454-4C	31/445 ADP
31/47	ACN	9454-4C	31/47 ACN
C 0 7 D 213/38		9164-4C	C 0 7 D 213/38
213/73		9164-4C	213/73
215/36		7019-4C	215/36
261/20		9639-4C	261/20
263/32		9639-4C	263/32
271/06		9639-4C	271/06
401/12	2 0 9	9159-4C	401/12 2 0 9
	2 3 1	9159-4C	2 3 1
	2 3 3	9159-4C	2 3 3
	2 4 9	9159-4C	2 4 9
	2 5 7	9159-4C	2 5 7
413/12	2 1 3	9159-4C	413/12 2 1 3
417/14	2 0 9	9053-4C	417/14 2 0 9
	2 1 1	9053-4C	2 1 1
471/04	1 0 1	9283-4C	471/04 1 0 1

// C 0 7 M 7:00

(31) 優先権主張番号 4 0 4, 5 6 6

(32) 優先日 1995年3月21日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, C Z, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SC, SI, S K, TJ, TT, UA, US, UZ

(72) 発明者 ネイラー, エリザベス・エム
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
 07065、ローウエイ、イースト・リンカー
 ン・アベニュー・126

(72) 発明者 オク, ドン
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
 07065、ローウエイ、イースト・リンカー
 ン・アベニュー・126

(72) 発明者 ウェーパー, アン・イー
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
 07065、ローウエイ、イースト・リンカー
 ン・アベニュー・126

(72)発明者 シー, トーマス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 オク, ヒュン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

09/529096

SEARCHED	SERIALIZED	INDEXED	FILED
CLASSIFIED	ISSUED	ISSUE CLASSIFICATION	

Best Available Copy
 FILED UNDER 35 U.S.C. 371

PATENT NUMBER
6346532
6346532

U.S. UTILITY Patent Application

CLASSIFIED	DATE	EXAMINER	PATENT DATE
RS	9/20/02	Patel	FEB 13 2002

APPLICATION NO.	CONT/PRIOR	CLASS	SUBCLASS	ART-UNIT	EXAMINER
09/529096	D F	514	252	1649/24	Patel

APPLICANTS
 TATSUYA MARIYAMA
 TAKAYUKI SUZUKI
 KENICHI ONDA
 MASAHIKO HAYAKAWA

TITLE
 AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

Certificate
 JUL 30 2002
 of Correction

PTO-2040
 12/99

ISSUING CLASSIFICATION					
ORIGINAL			CROSS REFERENCE(S)		
CLASS	SUBCLASS	CLASS	SUBCLASS (ONE SUBCLASS PER BLOCK)		
514	252.0	514	256		
INTERNATIONAL CLASSIFICATION			544	330	332
A61K	31/495	546	1	152	
	31/505	548	190	214	186-252-260
C07D	239/02				
	213/06				
	249/00				

Continued on Issue Slip Inside File Jacket

<input type="checkbox"/> TERMINAL DISCLAIMER <input type="checkbox"/> The term of this patent subsequent to _____ (date) has been disclaimed. <input type="checkbox"/> The term of this patent shall not extend beyond the expiration date of U.S. Patent No. _____	DRAWINGS Sheets Drwg. _____ Figs. Drwg. _____ Print Fig. _____	CLAIMS ALLOWED Total Claims _____ Print Claim for O.G. _____
	SUDHAKAR B. BATEL 9/21/02 (Assistant Examiner)	<input type="checkbox"/> NOTICE OF ALLOWANCE MAILED 10-01-01
<input type="checkbox"/> The terminal _____ months of this patent have been disclaimed.	RICHARD L. RAYMOND PRIMARY EXAMINER ART UNIT 1624 9-30-01 (Date)	<input type="checkbox"/> ISSUE/BATCH NUMBER M82

WARNING:
 This information disclosed herein may be restricted. Unauthorized disclosure may be prohibited by the United States Code Title 35, Sections 122, 161 and 399. Possession outside the U.S. Patent & Trademark Office is restricted to authorized employees and contractors only.

Form PTO-438A (Rev. 05/99) FILED WITH: DISK (CRF) FICHE CD-ROM
 (Attached in pocket on right inside flap)

(FACE)

SAWAI EX. 1015

ISSUE SLIP STAPLE AREA (for additional cross references)

POSITION	INITIALS	ID NO.	DATE
FEE DETERMINATION			
O.I.P.E. CLASSIFIER		45	50
FORMALITY REVIEW			
RESPONSE FORMALITY REVIEW			

INDEX OF CLAIMS

✓ Rejected N Non-elected
 = Allowed I Interference
 - (Through numeral)... Canceled A Appeal
 + Restricted O Objected

Claim	Final	Original	Date
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			

Claim	Final	Original	Date
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

Claim	Final	Original	Date
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			

If more than 150 claims or 10 actions
 staple additional sheet here

(LEFT INSIDE)

187

SEARCHED			
Class	Sub.	Date	Exmr.
544	330 332	11/24/81	<u>8/26/81</u>
546	1, 152	↓	↓
548	190 214 186		
	252 260		
514	252-10 256		
	up to date		

SEARCH NOTES (INCLUDING SEARCH STRATEGY)		
	Date	Exmr.
STN CAPLWS	8/16/81	<u>8/26/81</u>

INTERFERENCE SEARCHED			
Class	Sub.	Date	Exmr.
514	252-10 256	4/28/81	<u>8/26/81</u>
544	330 332	↓	↓
546	1, 152		
548	190 214 186		
	252 260		

(RIGHT OUTSIDE)

187

N

529 Rec'd PCT/PTO 25 MAY 2000

PCT

PATENT
Attorney Docket No. 7385.0007

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



11/1/02

In re Application of:

Tatsuya Maruyama et al

Serial No.: 09/529,096

Filed: April 7, 2000

For: AMIDE DERIVATIVES OR
SALTS THEREOF

Group Art Unit: Unassigned

Examiner: Unassigned

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

RECEIVED

JUL 28 2000
TECH CENTER 1600/2900

#B
8/31/00
MN

Sir:

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT UNDER 37 C.F.R. § 1.97(b)

Pursuant to 37 C.F.R. §§ 1.56 and 1.97(b), applicants bring to the attention of the Examiner the documents listed on the attached PTO 1449. This Information Disclosure Statement is being filed within three months of the filing date of the above-referenced application.

Copies of the listed documents are attached.

Applicants respectfully request that the Examiner consider the listed documents and indicate that they were considered by making appropriate notations on the attached form.

This submission does not represent that a search has been made or that no better art exists and does not constitute an admission that each or all of the listed documents are material or constitute "prior art."

LAW OFFICES
FINNEGAN, HENDERSON,
PARABOW, GARRETT,
& DUNNER, L.L.P.
1300 I STREET, N.W.
WASHINGTON, D. C. 20005
202-408-4000

This submission does not represent that a search has been made or that no better art exists and does not constitute an admission that each or all of the listed documents are material or constitute "prior art." If the Examiner applies any of the documents as prior art against any claim in the application and applicants determine that the cited documents do not constitute "prior art" under United States law, applicants reserve the right to present to the Office the relevant facts and law regarding the appropriate status of such documents.

Applicants further reserve the right to take appropriate action to establish the patentability of the disclosed invention over the listed documents, should one or more of the documents be applied against the claims of the present application.

If there is any fee due in connection with the filing of this Statement, please charge the fee to our Deposit Account No. 06-0916.

Respectfully submitted,

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,
GARRETT & DUNNER, L.L.P.

By: 

David W. Hill
Reg. No. 28,220

Date: May 25, 2000

LAW OFFICES
FINNEGAN, HENDERSON,
FARABOW, GARRETT,
& DUNNER, L.L.P.
1300 I STREET, N.W.
WASHINGTON, D. C. 20005
202-408-4000

- 2 -