明 細 書

複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、糖尿病等の予防または治療に有用な、グルカゴン拮抗作用を有する複素環化合物に関する。

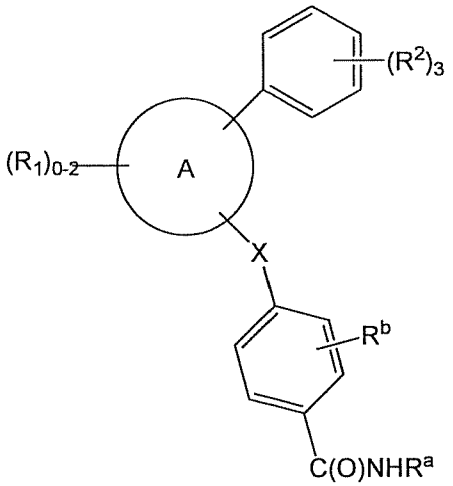
[0002] (発明の背景)

グルカゴンは、膵α細胞から分泌されるアミノ酸29個からなる直鎖のペプチドホルモンであり、肝臓においてグリコーゲン分解と糖新生を促進する。糖尿病患者では、一般的に、グルカゴンの分泌および反応性が亢進しており、これが高血糖の一因となっている。従って、グルカゴン受容体拮抗薬は、グルカゴンの作用を遮断することにより、肝からの過剰な糖産生を抑制することが可能であり、糖尿病治療薬として有用である。

[0003] グルカゴン拮抗剤としては、以下の化合物が知られている。

1)下式:

[0004] [化1]

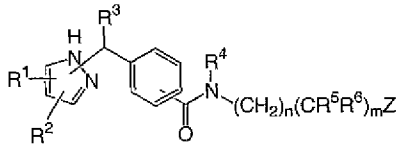


[0005] [式中、環Aは、6～10員のアリール、6～10員の芳香族複素環基、5または6員の炭素環に縮合した6員のアリールであり;R_1は、存在する場合、(a)ハロゲン、OH、CO_2R^4、SO_pR^5、CN、NO_2、$C(O)NR^6R^7$またはNR^6R^7、(b)C_{1-6}アルキル、$C(O)C_{1-6}$アルキルまたは$C(O)C_{1-6}$アルキル((a)で置換可能)、(c)6～10員のアリール、ア

リールオキシまたはアリールチオ、あるいは5～10員の芳香族複素環基、芳香族複素環－オキシまたは芳香族複素環－チオ（各々、(a)または(b)で置換可能；さらにこれらの基は、ピラゾール、イミダゾール、テトラゾール、ピロール、トリアゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、チアジアゾールまたはオキサゾール（各々、(a)または(b)で置換可能）で置換可能）であり；R^2は、H、または(a)もしくは(b)の置換基であり；Xは、－O－、－S－、－$(C(R^3)_2)_{1-2}$－、－$OC(R^3)_2$－または－$C(R^3)_2O$－であり；R^3は、H、あるいはC_{1-10}アルキル、C_{2-4}アルケニル、アリールまたは芳香族複素環基（(a)または(b)で置換可能；R^3の1つは、H、C_{1-10}アルキル以外である）であり；R^4は、HまたはC_{1-6}アルキルであり；R^5は、C_{1-10}アルキル、アリールまたはアリール－C_{1-10}アルキルであり；R^6およびR^7は、各々、HまたはC_{1-3}アルキルであり；pは、0～2であり；R^aは、$CH_2CH_2CO_2R^4$、$CH_2CH(OH)CO_2R^4$または5－テトラゾリルであり；R^bは、H、あるいは(a)または(b)の置換基である。］で表される化合物（特許文献1：WO2006／102067）。

[0006] 2）下式：

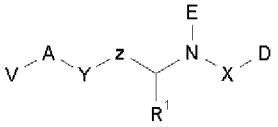
[0007] ［化2］



[0008] ［式中、R^1は、(a)C_{1-10}アルキル、C_{2-10}アルケニルまたはC_{2-10}アルキニル（各々置換可能）、(b)アリール、芳香族複素環基または非芳香族複素環基（各々置換可能）であり；R^2は、HまたはR^1であり；R^3およびR^4は、各々、HまたはC_{1-10}アルキルであり；R^5は、HまたはFであり；R^6は、H、OH、FまたはC_{1-3}アルキルであるか、あるいはR^5とR^6でオキソを形成し；R^8は、H、またはC_{1-10}アルキル（フェニル、OH、OC_{1-6}アルキル、CO_2H、CO_2C_{1-6}アルキル、ハロで置換可能）であり；mは、0～2であり；nは、1～6であり；m又はnのいずれか1つが0以外の場合、ZがCOR^8、5－テトラゾリルまたは5－（2－オキソ－1，3，4－オキサジアゾリル）であり、m及びnの両方が0の場合、Zが5－テトラゾリルまたは5－（2－オキソ－1，3，4－オキサジアゾリル）である。］で表される化合物（特許文献2：WO2004／069158）。

[0009] 3)下式:

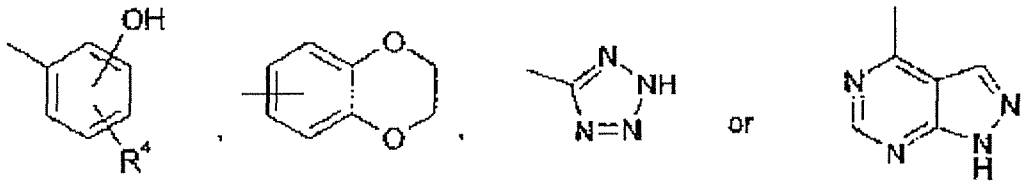
[0010] [化3]



(I)

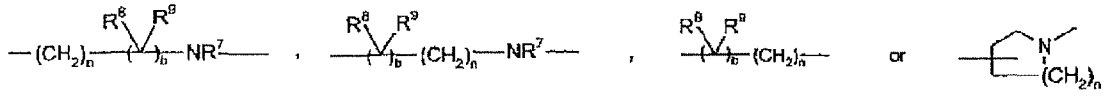
[0011] [式中、Vは、－C(O)OR^2、－C(O)NR^{2}R^3、－C(O)NR^{2}OR^3、－S(O)$_2$OR^2、

[0012] [化4]



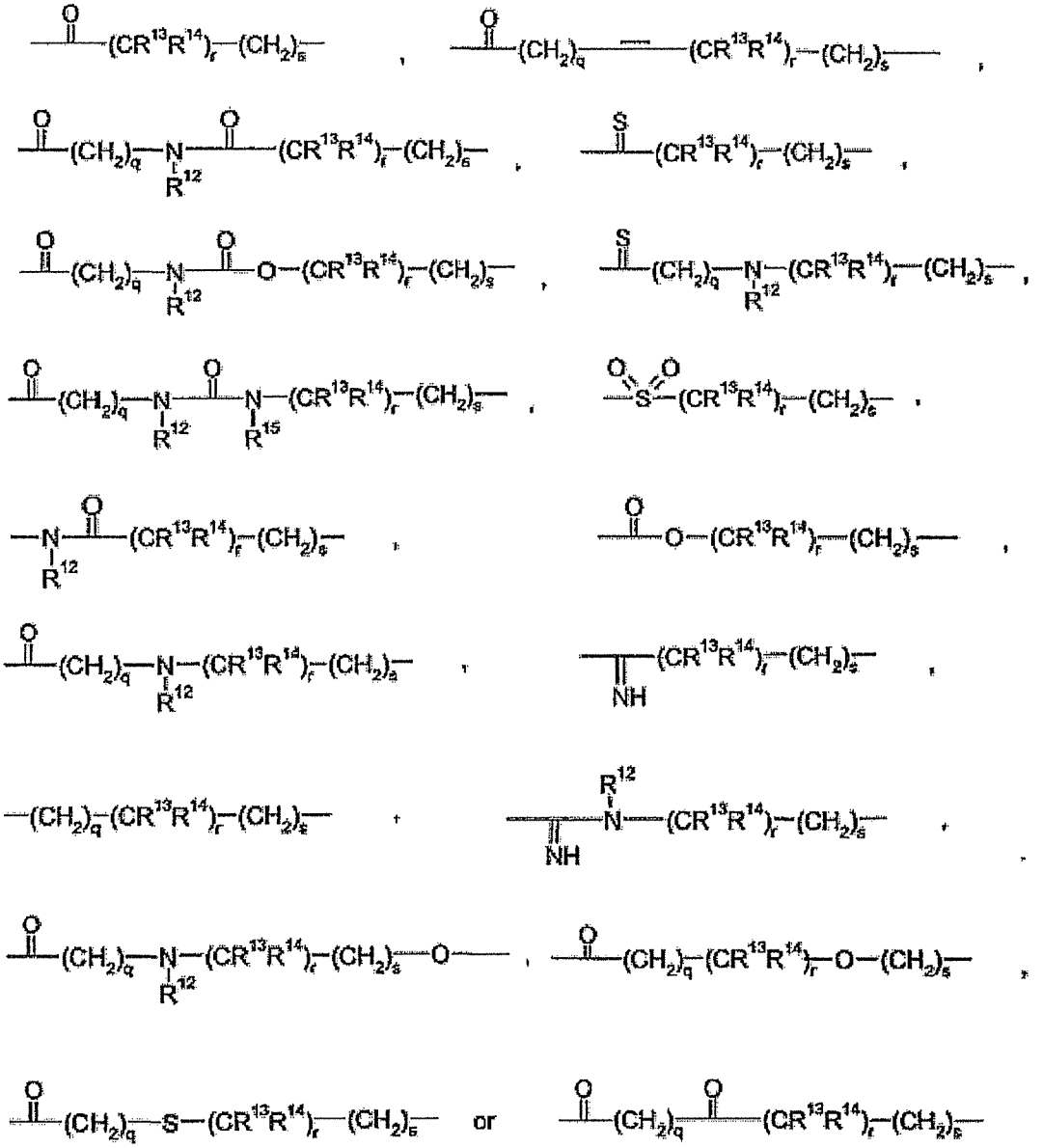
[0013] であり;R^{2}およびR^{3}は、独立して、HまたはC$_{1-6}$アルキルであり;R^{4}は、H、ハロゲン等であり;Aは、

[0014] [化5]



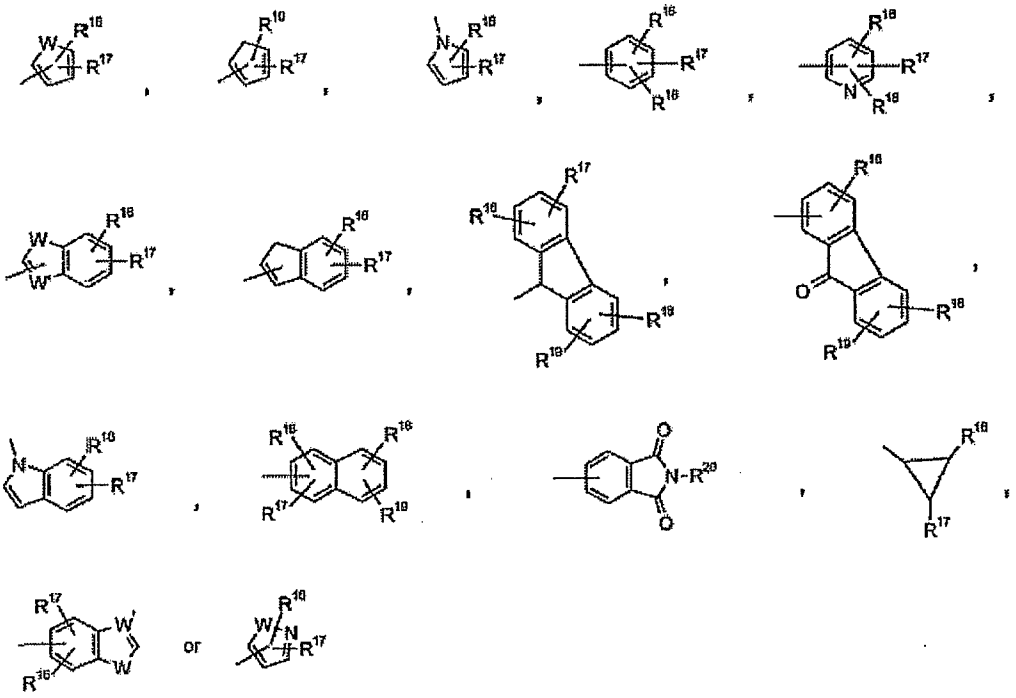
[0015] であり;bは、0または1であり;nは、0～3であり;R^{7}は、H、C$_{1-6}$アルキル等であり;R^{8}およびR^{9}は、独立して、HまたはC$_{1-6}$アルキルであり;Yは、－C(O)－、－S(O)$_2$－、－O－または結合手であり;Zは、フェニル、5～6員芳香族複素環(各々、ハロ等で置換可能)であり;R^{1}は、HまたはC$_{1-6}$アルキルであり;Xは、

[0016] [化6]



[0017] であり;rは、0または1であり;qおよびsは、0～3であり;R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{15}は、独立して、HまたはC_{1-6}アルキルであり;Dは、

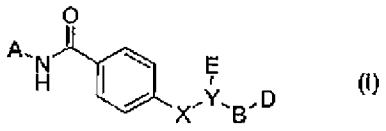
[0018] [化7]



[0019] であり;Wは、－O－、－S－、－S(O)$_2$－または－NR^{20}－であり;W'は、＝CR$^{20'}$－または－N＝であり;R^{16}、R^{17}、R^{18}およびR^{19}は、独立して、H、－C(O)NR^{21}R^{22}、－C(O)R^{21}等であり;R^{20}およびR$^{20'}$は、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{3-8}$シクロアルキルまたはC$_{3-8}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキルであり;R^{21}およびR^{22}は、H、－CF$_3$、C$_{1-6}$アルキル、アリール、芳香族複素環基等であり;Eは、置換されていてもよい3～9員の単環又は2環式環である。]で表される化合物(特許文献3:WO00／69810)。

[0020] 4)下式:

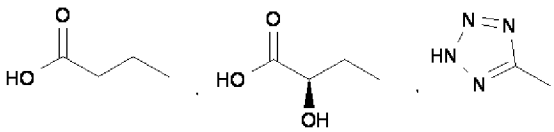
[0021] [化8]



(I)

[0022] [式中、Aは、

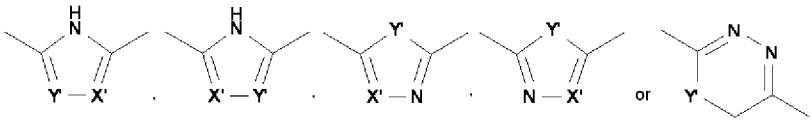
[0023] [化9]



[0024] であり;Xは、結合、－CR^{1}R^2－または－NR^1－であり;Yは、＞CR^3－または＞N－

であり;R^1、R^2およびR^3は、独立して、HまたはC_{1-6}アルキルであるか、あるいはR^1とR^2で二重結合を形成してもよく;Eは、C_{1-10}アルキル、あるいはC_{3-10}シクロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル、アリール、芳香族複素環基またはアリール－C_{1-6}アルキル(これらは、各々、ハロゲン、C_{1-6}アルキル等で置換可能)等であり;Bは、

[0025] [化10]

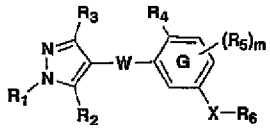


[0026] であり;X'は、－N＝または－CR^8＝であり;Y'は、－S－、－O－またはNR^8－であり;R^8は、H、あるいはC_{1-6}アルキルまたはアリール(これらは各々、ハロゲン、C_{1-6}アルキル等で置換可能)であり;R^9は、HまたはC_{1-6}アルキルであり;Dは、アリールまたは芳香族複素環基(各々、ハロゲン、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルキル、アリール(これらの環部分は、ハロゲン、C_{1-10}アルキル等で置換可能)等で置換可能)である。]で表される化合物(特許文献4:WO2004／002480)。

[0027] また、以下の化合物が知られている。

5)炎症性疾患の治療剤として有用な、下式

[0028] [化11]

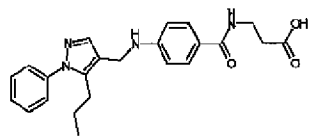


(I),

[0029] [式中、Gは、フェニルまたはピリジルであり;Wは、－NH(C＝O)$(CHR_8)_r$－、－CH(R_8)NH－、－NHCH(R_8)－、－CH_2－O－または－(C＝O)O－であり;R_8は、Hまたはアルキルであり;rは、0、1または2であり;R_1は、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基等であり;R_2は、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アミノ等であり;R_3は、H、－CF_3、－OCF_3、ハロゲン、置換されていてもよいC_{1-4}アルキル、－OR_{11}等であり;R_4は、H、置換されていてもよいC_{1-4}アルキル、ハロゲン、－

CF_3、－OCF_3、－OR_{13}等であり;R_5は、－CF_3、－OCF_3、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、－OR_{13}、－C(＝O)R_{13}、－C(＝O)$NR_{13}R_{14}$等であり;Xは、－(C＝O)NH－、－NH(C＝O)－、－NH(C＝O)O－、－SO_2NH－、－CO_2－または結合であり;R_6は、H、置換されていてもよいC_{1-4}アルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいフェノキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基等であり;R_6とR_5は、互いに結合して、5または6員環を形成してもよく;R_{11}、R_{13}およびR_{14}は、独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環であり;mは、0、1、2または3である。]で表される化合物、具体的には以下の化合物

[0030] [化12]



[0031] (特許文献5:WO2004／098528)。

[0032] 特許文献1:国際公開2006／102067号パンフレット

特許文献2:国際公開2004／069158号パンフレット

特許文献3:国際公開00／69810号パンフレット

特許文献4:国際公開2004／002480号パンフレット

特許文献5:国際公開2004／098528号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0033] 糖尿病等の予防または治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

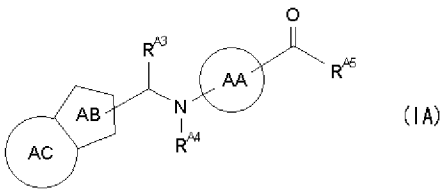
課題を解決するための手段

[0034] 本発明者らは、以下の式(I)で表される化合物またはその塩(本明細書中「化合物(I)」と略記する場合がある)および式(IA)で表される化合物またはその塩(本明細書中「化合物(IA)」と略記する場合がある)が、優れたグルカゴン拮抗作用を有し、糖尿病等の予防または治療剤として優れた薬効を有することを見出した。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0035] 即ち、本発明は、

(1) 下式:

[0036] [化13]



(IA)

[0037] [式中、環AAは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を;

環ABは、置換されていてもよい5員の芳香族複素環を;

環ACは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を;

R^{A3}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基を;

R^{A4}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^{A5}は、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$を;

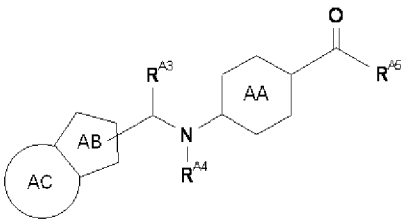
R^{A6}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}およびR^{A11}は、独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^{A10}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩;

(2) 式(IA)が、下式

[0038] [化14]



(IA')

[0039] であり、環AAがベンゼン環または6員の芳香族複素環である、上記(1)記載の化合物;

(3) R^{A3}が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、または置換されていてもよい5～6員の複素環基であり;

R^{A4}が、水素原子であり;

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$であり;

R^{A6}が、水素原子またはメチルであり;

R^{A11}が、水素原子、メチルまたはエチルである、上記(2)記載の化合物;

(4) 3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩;

(5) 3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩;

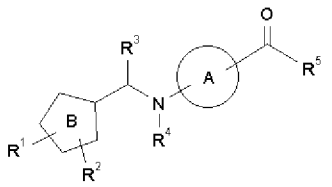
(6) 3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩;

(7) 3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩;

(8) 3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩;

(9) 下式:

[0040] [化15]



(I)

[0041] [式中、環Aは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を;

環Bは、ピラゾールを;

R^1およびR^2は、独立して、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはアシルを;

R^3は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基を;

R^4は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^5は、$-(CH_2)_{2-3}-COOR^{11}$または$-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$を;

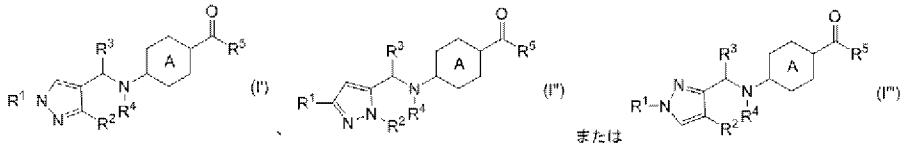
R^6、R^7、R^8、R^9およびR^{11}は、独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^{10}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物(但し、N-[4-[[(1-フェニル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]ベンゾイル]-β-アラニンを除く)またはその塩;

(10) 式(I)が、下式

[0042] [化16]



(I')、(I'')または(I''')

[0043] であり、環Aがベンゼン環または6員の芳香族複素環である、上記(9)記載の化合物;

(11) R^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基であり;

R^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、または置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基であり;

R^3が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、または置換されていてもよい5～6員の複素環基であり;

R^4が、水素原子であり;

R^5が、$-(CH_2)_{2-3}-COOR^{11}$または$-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$であり;

R^6が、水素原子またはメチルであり;

R^9が、水素原子、メチルまたはエチルであり;

R^{10}が、水素原子、メチルまたはエチルであり;

R^{11}が、水素原子、メチルまたはエチルである、上記(9)記載の化合物;

(12) 3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸またはその塩;

(13) 3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩;

(14) 3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩;

(15) 上記(1)または(9)記載の化合物のプロドラッグ;

(16) 上記(1)または(9)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬;

(17) グルカゴン拮抗剤である、上記(16)記載の医薬;

(18) 糖産生抑制剤である、上記(16)記載の医薬;

(19) 糖尿病の予防または治療剤である、上記(16)記載の医薬;

(20) 上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは上記(9)記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖産生抑制方法;

(21) 上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは上記(9)記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法;

(22) 糖産生を抑制する医薬を製造するための、上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは上記(9)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用;

(23) 糖尿病の予防または治療剤を製造するための、上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは上記(9)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用;

等に関する。

発明の効果

[0044] 本発明化合物は、グルカゴン拮抗作用を有し、かつ優れた薬効(血糖上昇抑制、血糖低下作用など)を有するので、糖尿病等の予防または治療に有用である。

[0045] (発明の詳細な説明)

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中の「C_{1-10}アルキル基」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、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、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{1-6}アルキル基」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、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－エチルブチル等が挙げられる。

本明細書中の「分枝したC_{1-6}アルキル基」としては、例えば、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1－エチルプロピル、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－エチルブチル等が挙げられる。

[0046] 本明細書中の「C_{2-10}アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1－プロペニル、2－プロペニル、2－メチル－1－プロペニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－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、3－ヘキセニル、5－ヘキセニル、1－ヘプテニル、1－オクテニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{2-6}アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1－プロペニル、2－プロペニル、2－メチル－1－プロペニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－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、3－ヘキセニル、5－ヘキセニル等が挙げられる。

[0047] 本明細書中の「C_{2-10}アルキニル基」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、1－ヘプチニル、1－オクチニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{2-6}アルキニル基」としては、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－ヘキシニル等が挙げられる。

[0048] 本明細書中の「C_{1-6}アルコキシ基」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、イソブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C_{2-6}アルケニルオキシ基」としては、例えば、エテニルオキシ等が挙げられる。

[0049] 本明細書中の「C_{3-10}シクロアルキル基」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、ビシクロ[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、アダマンチル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{3-6}シクロアルキル基」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、シクロヘキシル等が挙げられる。

C_{3-6}シクロアルキル基やC_{3-10}シクロアルキル基は、ベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{3-10}シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル（例、2－シクロプロペン－1－イル）、シクロブテニル（例、2－シクロブテン－1－イル）、シクロペンテニル（例、2－シクロペンテン－1－イル、3－シクロペンテン－1－イル）、シクロヘキセニル（例、2－シクロヘキセン－1－イル、3－シクロヘキセン－1－イル）、シクロヘプテニル（例、2－シクロヘプテン－1－イル）、シクロオクテニル（例、2－シクロオクテン－1－イル）等が挙げられる。

本明細書中の「C_{3-6}シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル（例、2－シクロプロペン－1－イル）、シクロブテニル（例、2－シクロブテン－1－イル）、シクロペンテニル（例、2－シクロペンテン－1－イル、3－シクロペンテン－1－イル）、シクロヘキセニル（例、2－シクロヘキセン－1－イル、3－シクロヘキセン－1－イル）等が挙げられる。

C_{3-6}シクロアルケニル基やC_{3-10}シクロアルケニル基は、ベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、ジヒドロナフチル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{4-10}シクロアルカジエニル基」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－イル等が挙げられる。

該C_{4-10}シクロアルカジエニル基は、ベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、フルオレニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-14}アリール基」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、ビフェニリル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-10}アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-14}アリールオキシ基」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシが挙げられる。

本明細書中の「C_{7-13}アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフ

チルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{7-13}アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C_{8-13}アリールアルケニル基」としては、例えば、スチリル等が挙げられる。

[0050] 本明細書中の「複素環基」としては、以下の芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

本明細書中の「芳香族複素環基」としては、4ないし12員の芳香族複素環基、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(該硫黄原子は酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、4ないし7員(好ましくは5または6員)の単環式芳香族複素環基および8ないし12員の縮合芳香族複素環基が挙げられる。

該縮合芳香族複素環基としては、例えば、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環(例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン)、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環(例、チオフェン)およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環と、4ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とが縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0051] 芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル(例、2－フリル、3－フリル)、チエニル(例、2－チエニル、3－チエニル)、ピリジル(例、2－ピリジル、3－ピリジル、4－ピリジル)、ピリミジニル(例、2－ピリミジニル、4－ピリミジニル、5－ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3－ピリダジニル、4－ピリダジニル)、ピラジニル(例、2－ピラジニル)、ピロリル(例、1－ピロリル、2－ピロリル、3－ピロリル)、イミダゾリル(例、1－イミダゾリル、2－イミダゾリル、4－イミダゾリル、5－イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1－ピラゾリル、3－ピラゾリル、4－ピラゾリル)、チアゾリル(例、2－チアゾリル、4－チアゾリル、5－チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3－イソチアゾリル、4－イソチアゾリル、5－イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2－オキサゾリル、4－オキサゾリル、5－オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、3－イソオキサゾリル、4－イソオキサゾリル、5－イソオキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1，2，4

－オキサジアゾール－5－イル、1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）、チアジアゾリル（例、1，3，4－チアジアゾール－2－イル）、トリアゾリル（例、1，2，4－トリアゾール－1－イル、1，2，4－トリアゾール－3－イル、1，2，3－トリアゾール－1－イル、1，2，3－トリアゾール－2－イル、1，2，3－トリアゾール－4－イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール－1－イル、テトラゾール－5－イル）、トリアジニル（例、1，2，4－トリアジン－1－イル、1，2，4－トリアジン－3－イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2－キノリル、3－キノリル、4－キノリル、6－キノリル）、イソキノリル（例、3－イソキノリル）、キナゾリル（例、2－キナゾリル、4－キナゾリル）、キノキサリル（例、2－キノキサリル、6－キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2－ベンゾフラニル、3－ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例、2－ベンゾチエニル、3－ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、2－ベンズオキサゾリル）、ベンズイソオキサゾリル（例、7－ベンズイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、2－ベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール－1－イル、ベンズイミダゾール－2－イル、ベンズイミダゾール－5－イル）、ベンゾトリアゾリル（例、1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－5－イル）、インドリル（例、インドール－1－イル、インドール－2－イル、インドール－3－イル、インドール－5－イル）、インダゾリル（例、1H－インダゾール－3－イル）、ピロロピラジニル（例、1H－ピロロ[2，3－b]ピラジン－2－イル、1H－ピロロ[2，3－b]ピラジン－6－イル）、イミダゾピリジニル（例、1H－イミダゾ[4，5－b]ピリジン－2－イル、1H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル、2H－イミダゾ[1，2－a]ピリジン－3－イル）、チエノピリジニル（例、チエノ[2，3－b]ピリジン－3－イル）、イミダゾピラジニル（例、1H－イミダゾ[4，5－b]ピラジン－2－イル）、ピラゾロピリジニル（例、1H－ピラゾロ[4，3－c]ピリジン－3－イル）、ピラゾロチエニル（例、2H－ピラゾロ[3，4－b]チオフェン－2－イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5，1－c][1，2，4]トリアジン－3－イル）等の縮合芳香族複素環基；等が挙げられる。

[0052] 本明細書中の「非芳香族複素環基」としては、4ないし12員の非芳香族複素環基、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式非芳香族複素環基および8～12

員の縮合非芳香族複素環基が挙げられる。

該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、1または2個の窒素原子を含む5～6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環と、4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環とが縮合した環（該環はさらに部分飽和してもよい）から誘導される基等が挙げられる。

[0053] 非芳香族複素環基の好適な例としては、

オキセタニル（例、3－オキセタニル）、ピロリジニル（例、1－ピロリジニル、2－ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、2－ピペリジニル、3－ピペリジニル、4－ピペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1－ピペラジニル、2－ピペラジニル、3－ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン－1－イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン－2－イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン－2－イル）、ジヒドロチオピラニル（例、ジヒドロチオピラン－3－イル、ジヒドロチオピラン－4－イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン－2－イル、イミダゾリジン－3－イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン－2－イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン－2－イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン－2－イル、イミダゾリン－3－イル）、ジオキソリル（例、1，3－ジオキソール－4－イル）、ジオキソラニル（例、1，3－ジオキソラン－4－イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4，5－ジヒドロ－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）、ピラニル（例、4－ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2－テトラヒドロピラニル、3－テトラヒドロピラニル、4－テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4－チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2－テトラヒドロチオピラニル、3－テトラヒドロチオピラニル、4－テトラヒドロチオピラニル）、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1－オキシドテトラヒドロチオピラン－4－イル）、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラン－4－イル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン－3－イル、テトラヒドロフラン－2－イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン－1－イル、ピラゾリジン－3－イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン－1－イル）、テトラヒドロピリミジニ

ル（例、テトラヒドロピリミジン－１－イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）等の単環式非芳香族複素環基；ジヒドロインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）、ジヒドロイソインドリル（例、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、４，５，６，７－テトラヒドロ－１－ベンゾフラン－３－イル）、クロメニル（例、４Ｈ－クロメン－２－イル、２Ｈ－クロメン－３－イル）、ジヒドロクロメニル（例、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－２－イル）、ジヒドロキノリニル（例、１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）、テトラヒドロキノリニル（例、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－４－イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、１，２－ジヒドロイソキノリン－４－イル）、テトラヒドロイソキノリニル（例、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル）、ジヒドロフタラジニル（例、１，４－ジヒドロフタラジン－４－イル）等の縮合非芳香族複素環基；

等が挙げられる。

[0054] 本明細書中の「５～６員の複素環基」とは、上記単環式芳香族複素環基および単環式非芳香族複素環基の中の５～６員環のものが挙げられる。

[0055] 本明細書中の「５～６員の芳香族複素環」の具体例としては、上記芳香族複素環基の中の５～６員環基に対応する環、例えば、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジン等が挙げられる。

本明細書中の「５員の芳香族複素環」の具体例としては、上記芳香族複素環基の中の５員環基に対応する環、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール等が挙げられる。

[0056] 本明細書中の「４ないし１２員の芳香族複素環－オキシ基」としては、上記４ないし１

2員の芳香族複素環基にオキシ基が結合した基、例えば、ピリジルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基」としては、上記4ないし12員の非芳香族複素環基にオキシ基が結合した基、例えば、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「4ないし12員の芳香族複素環－カルボニル基」としては、上記4ないし12員の芳香族複素環基にカルボニル基が結合した基、例えば、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「4ないし12員の非芳香族複素環－カルボニル基」としては、上記4ないし12員の非芳香族複素環基にカルボニル基が結合した基、例えば、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル等が挙げられる。

[0057] 本明細書中の「C_{1-6}アルキル－カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、tert－ブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ基」としては、例えば、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、tert－ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、イソペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{3-10}シクロアルキル－カルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-14}アリール－カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル等が

挙げられる。

本明細書中の「C_{1-6}アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-14}アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

本明細書中の「C_{7-13}アラルキルチオ基」としては、例えば、ベンジルチオ等が挙げられる。

本明細書中の「C_{1-6}アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-14}アリールスルホニル基」としては、例えば、ベンゼンスルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{1-3}アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等が挙げられる。

[0058] 本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{2-10}アルケニル基、置換されていてもよいC_{2-10}アルキニル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルケニル基、置換されていてもよいC_{4-10}シクロアルカジエニル基、および置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、置換されていてもよいC_{8-13}アリールアルケニル基等が挙げられる。

[0059] 本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、

(1) 置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基(好ましくは、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基)、

(2) 置換されていてもよいC_{2-10}アルケニル基、

(3) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、

(4) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルケニル基、

(5) 置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、

(6) 置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、

(7) 置換されていてもよいC_{8-13}アリールアルケニル基、

(8) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(9) 置換されていてもよい複素環基

等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0060] 本明細書中の「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基」、「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」、「置換されていてもよいC_{2-10}アルケニル基」、「置換されていてもよいC_{2-10}アルキニル基」、および「置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基」における、C_{1-6}アルキル基、C_{1-10}アルキル基、C_{2-10}アルケニル基、C_{2-10}アルキニル基、およびC_{1-6}アルキルーカルボニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、以下の置換基A群が挙げられる:

(置換基A群)

(1) C_{3-10}シクロアルキル基;

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基;

(3)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基;

(4)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子、および

(e) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基;

(5)(a)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基、

(e) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 4ないし12員の芳香族複素環基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基;

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基;

(7)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6}アルコキシ基、および

(c) C_{6-14}アリール基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基;

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基;

(9) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基;

(10) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基;

(11) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまた

はジ置換されていてもよいスルファモイル基;

(12) カルボキシ基;

(13) ヒドロキシ基;

(14)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6}アルコキシ基、

(d) C_{3-6}シクロアルキル基、

(e) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(f) C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(g)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基、

(h) 1ないし3個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基、

(i) C_{1-6}アルキルスルホニル基、

(j) C_{1-6}アルキルチオ基、および

(k) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基;

(15) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニルオキシ基;

(16) C_{7-13}アラルキルオキシ基;

(17) C_{6-14}アリールオキシ基;

(18) C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基;

(19)(i) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および

(ii) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複

素環－オキシ基;

(20) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基;

(21)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル基;

(22) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環－カルボニル基;

(23) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環－カルボニル基;

(24) メルカプト基;

(25)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6}アルコキシカルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ基;

(26) C_{7-13}アラルキルチオ基;

(27) C_{6-14}アリールチオ基;

(28) シアノ基;

(29) ニトロ基;

(30) ハロゲン原子;

(31) C_{1-3}アルキレンジオキシ基。

置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0061] 本明細書中の「置換されていてもよいベンゼン環」、「置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」、「置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルケニル基」、「置換されていてもよいC_{4-10}シクロアルカジエニル基」、「置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基」、および「置換されていてもよいC_{8-13}アリールアルケニル基」における、ベンゼン環、C_{6-14}アリール基、C_{3-10}シクロアルケニル基、C_{4-10}シクロアルカジエニル基、C_{7-13}アラル

キル基、およびC_{8-13}アリールアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、以下の置換基B群が挙げられる:

(置換基B群)

(1) C_{3-10}シクロアルキル基;

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基;

(3)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基;

(4)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子、および

(e) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基;

(5)(a)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基、

(e) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) 4ないし12員の芳香族複素環基、

(g) C_{6-14}アリールーカルボニル基(例、ベンゾイル)、

(h) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、および

(i) C_{7-13}アラルキル基(例、ベンジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基;

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基;

(7)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6}アルコキシ基、および

(c) C_{6-14}アリール基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基;

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基;

(9) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基;

(10) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基;

(11) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基;

(12) カルボキシ基;

(13) ヒドロキシ基;

(14)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6}アルコキシ基、

(d) C_{3-6}シクロアルキル基、

(e) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(f) C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(g)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基、

(h) 1ないし3個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基、

(i) C_{1-6}アルキルスルホニル基、

(j) C_{1-6}アルキルチオ基、および

(k) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基;

(15) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニルオキシ基;

(16) C_{7-13}アラルキルオキシ基;

(17) C_{6-14}アリールオキシ基;

(18) C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基;

(19)(i) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および

(ii) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環ーオキシ基;

(20) 4ないし12員の非芳香族複素環ーオキシ基;

(21)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル基;

(22) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環－カルボニル基;

(23) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環－カルボニル基;

(24) メルカプト基;

(25)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6}アルコキシカルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ基;

(26) C_{7-13}アラルキルチオ基;

(27) C_{6-14}アリールチオ基;

(28) シアノ基;

(29) ニトロ基;

(30) ハロゲン原子;

(31) C_{1-3}アルキレンジオキシ基;

(32)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、

(e) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(f) C_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基;

(33)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(e) C_{1-6}アルコキシ基、および

(f) C_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基;および

(34)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6}アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基。

置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0062] 本明細書中の「置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基」における、C_{3-10}シクロアルキル基は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基B群およびオキソ基が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0063] 本明細書中の「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよい5～6員の複素環基」において、「複素環基」および「5～6員の複素環基」が芳香族複素環基である場合、この芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、上記置換基B群が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

本明細書中の「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよい5～6員の複素環基」において、「複素環基」および「5～6員の複素環基」が非芳香族複素環基である場合、この非芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、上記置換基B群およびオキソ基が挙げられる。

置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0064] 本明細書中の「置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環」および「置換されていてもよい5員の芳香族複素環」における、5～6員の芳香族複素環および5員の芳香族複素環は、それぞれ置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基B群が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0065] 本明細書中の「アシル」としては、例えば、式：－CO－R^A、－CO－OR^A、－S(O)$_3$－R^A、－S(O)$_2$－R^A、－S(O)－R^A、－CO－$NR^{A'}R^{B'}$、－CS－$NR^{A'}R^{B'}$、－S(O)$_2$－$NR^{A'}R^{B'}$で表される基等が挙げられる。

式中、R^Aは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。$R^{A'}$および$R^{B'}$は、独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは$R^{A'}$および$R^{B'}$は、隣接する窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成する。

$R^{A'}$および$R^{B'}$が、隣接する窒素原子と共に形成する、「置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環」における「含窒素非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含有していてもよい、5ないし7員の含窒素非芳香族複素環が挙げられる。このような含窒素非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

該含窒素非芳香族複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記置換基B群およびオキソ基が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0066] 「アシル基」の好適な例としては、

(1) ホルミル基；

(2) カルボキシ基；

(3)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(c) C_{6-14}アリール基、および

(d) C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基;

(4)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{6-14}アリール基、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基;

(5) C_{3-10}シクロアルキルーカルボニル基;

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基;

(7)(a)(i) ハロゲン原子、

(ii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(iii) C_{6-14}アリール基、

(iv) C_{1-6}アルコキシ基、および

(v) 4ないし12員の芳香族複素環基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基、

(c)(i) ハロゲン原子、

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および

(iii) C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、および

(d) 4ないし12員の芳香族複素環基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基;

(8)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{6-14}アリール基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基;

(9) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル基;

(10)(a) ハロゲン原子、および

(b) オキソ基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基;

(11) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基;

(12) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環－カルボニル基;

(13) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環－カルボニル基;

等が挙げられる。

[0067] 化合物(I)について説明する。

環Aは、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を示す。

環Aで表される5～6員の芳香族複素環は、好ましくはピリジンである。

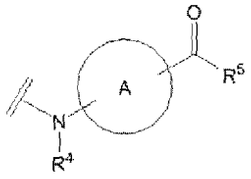
環Aで表される「置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環」の「ベンゼン環」または「5～6員の芳香族複素環」は、「$-NR^4-$基」および「$-CO-R^5$基」以外に、置換可能な位置にさらに1ないし4個の置換基を有していてもよい。

環Aは、好ましくは、「$-NR^4-$基」および「$-CO-R^5$基」以外に置換基を有さない、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり、より好ましくはベンゼンまたは6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり、とくに好ましくはベンゼン環で

ある。

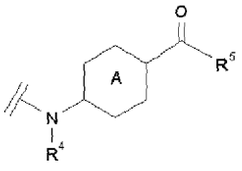
環Aがベンゼンまたは6員の芳香族複素環である場合、式(I)における環Aを含む以下の部分

[0068] [化17]



[0069] は、好ましくは

[0070] [化18]

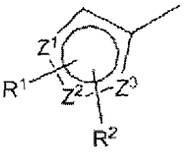


[0071] である(各式中の環A以外の記号は前記と同意義を示す)。

[0072] 環Bは、ピラゾールを示す。

環Bで表されるピラゾールの具体例としては、

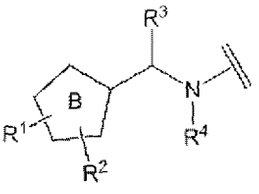
[0073] [化19]



[0074] [式中、Z^1、Z^2およびZ^3は、1)Z^1およびZ^2が窒素原子を示しかつZ^3が炭素原子を示すか、または2)Z^2およびZ^3が窒素原子を示しかつZ^1が炭素原子示し;R^1およびR^2は前記と同意義を示し、これらの基は、ピラゾール環の置換可能な任意の部位に置換される]が挙げられる。

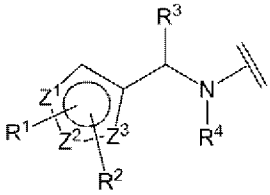
式(I)における環Bを含む以下の部分

[0075] [化20]



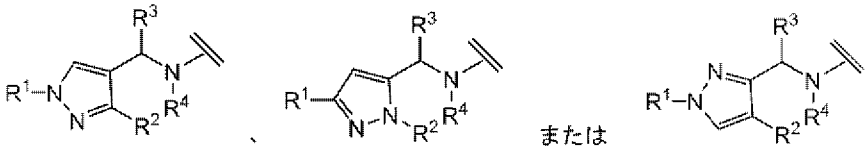
[0076] は、具体的には

[0077] [化21]



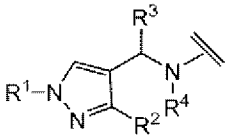
[0078] であり、好ましくは

[0079] [化22]



[0080] であり、より好ましくは

[0081] [化23]



[0082] である(各式中の記号は前記と同意義を示す)。

[0083] R^1およびR^2は、独立して、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはアシルを示す。

[0084] R^1は、好ましくは、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、1,1−ジメチルプロピル)、

(2) 置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル)、または

(3) 置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)

であり、より好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、1,1−ジメチルプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル)、または

(3)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)

である。

[0085] R^2は、好ましくは、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、t－ブチル、n－プロピル、イソプロピル)、

(2) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基で置換されたヒドロキシ基、すなわち、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、イソプロポキシ)、または

(3) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)

であり、より好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(d) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、モルホリノ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチ

ル、エチル、t－ブチル、n－プロピル、イソプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、イソプロポキシ)、または

(3) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)

である。

[0086] R^3は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基を示す。

[0087] R^3で表される「置換されていてもよい複素環基」は、好ましくは、置換されていてもよい5～6員の複素環基である。

[0088] R^3は、好ましくは、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、または

(3) 置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)

であり、より好ましくは、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、および

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、または

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)

である。

[0089] R^4は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す。

R^4は、好ましくは、水素原子である。

[0090] R^5は、$-(CH_2)_3-COOR^{11}$または$-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$で表される基を示す。式中、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$および$R^{11}$は、独立して、水素原子または$C_{1-6}$アルキル基を示し、$R^{10}$は、水素原子、$C_{1-6}$アルキル基またはヒドロキシ基を示す。

R^6は、好ましくは水素原子またはメチルであり、より好ましくは水素原子である。

R^7は、好ましくは水素原子である。

R^8は、好ましくは水素原子である。

R^9は、好ましくは水素原子、メチルまたはエチルであり、より好ましくは水素原子である。

R^{10}は、好ましくは水素原子、メチルまたはエチルであり、より好ましくは水素原子である。

R^{11}は、好ましくは水素原子、メチルまたはエチルであり、より好ましくは水素原子である。

R^5は、好ましくは$-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$である。

[0091] 化合物(I)のうち、

R^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基であり;

R^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、または置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基であり;

R^3が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、または置換されていてもよい5～6員の複素環基であり;

R^4が、水素原子であり;

R^5が、$-(CH_2)_3-COOR^{11}$または$-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$であり;

R^6が、水素原子またはメチルであり;

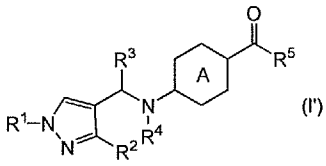
R^9が、水素原子、メチルまたはエチルであり;

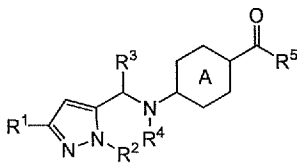
R^{10}が、水素原子、メチルまたはエチルであり;

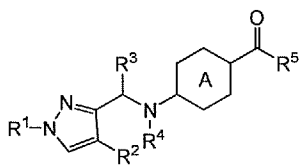
R^{11}が、水素原子、メチルまたはエチルである、化合物が好ましい。

[0092] 環Aがベンゼン環または6員の芳香族複素環である場合、式(I)の好適な具体例としては、以下の式(I')、(I'')または(I''')

[0093] [化24]


(I')、


(I'')または


(I''')

[0094] が挙げられる(各式中の環A以外の記号は前記と同意義を示す;上記式(I')、(I'')および(I''')で表される化合物またはその塩は、化合物(I)に包含される)。

式(I)は、より好ましくは、式(I')である。

[0095] 化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(化合物A)

式(I)において、環Aが、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環(好ましくは、ピリジン)であり;

環Bが、ピラゾールであり;

R^1が、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、1,1－ジメチルプロピル)、

(2) 置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル)、または

(3) 置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)

であり;

R^2が、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、t－ブチル、n－プロピル、イソプロピル)、

(2) 置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、イソプロポキシ)、または

(3) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)

であり;

R^3が、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、または

(3) 置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)

であり;

R^4が、水素原子であり;および

R^5が、$-(CH_2)_3-COOR^{11}$または$-NR^6-(CH_2)_2-COOR^{11}$(好ましくは、$-NR^6-(CH_2)_2-COOR^{11}$)である

(式中、R^6が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^{11}が、水素原子、メチルまたはエチル(好ましくは、水素原子)である);

化合物またはその塩。

[0096] (化合物A－1)

式(I)が、式(I')または(I'')(好ましくは、式(I'))であり、

式中、環Aが、ベンゼン環または6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり;

R^1が、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、1,1−ジメチルプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル)、または

(3)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5〜6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)

であり;

R^2が、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、t−ブチル、n−プロピル、イソプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、イソプロポキシ)、または

(3) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)であり;

R^3が、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、および

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、または

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)であり;

R^4が、水素原子であり;および

R^5が、$-(CH_2)_3-COOH$または$-NR^6-(CH_2)_2-COOH$であり、好ましくは、$-NR^6-(CH_2)_2-COOH$である

(式中、R^6が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)

である);

化合物またはその塩。

[0097] (化合物A－2)

式(I)が、式(I')、(I'')または(I''')(好ましくは、式(I'))であり、

式中、環Aが、ベンゼン環または6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり;

R^1が、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、1, 1－ジメチルプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル)、または

(3)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)

であり;

R^2が、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(d) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、モルホリノ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、t－ブチル、n－プロピル、イソプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(b) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、および

(c) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、イソプロポキシ)、または

(3) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)であり;

R^3が、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、および

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、または

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1, 1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)であり;

R^4が、水素原子であり;および

R^5が、$-(CH_2)_3-COOR^{11}$または$-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$であり、好ましくは、$-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$である

(式中、R^6が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^9が、水素原子、メチルまたはエチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^{10}が、水素原子、メチルまたはエチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^{11}が、水素原子、メチルまたはエチル（好ましくは、水素原子）である）；

化合物またはその塩。

[0098] （化合物A－3）

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸またはその塩（実施例1）；

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩（実施例70）；または

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩（実施例76）。

[0099] 以下、化合物（IA）について説明する。

[0100] 環AAは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を示す。

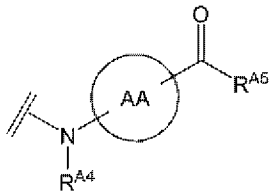
環AAで表される5～6員の芳香族複素環は、好ましくは、ピリジンである。

環AAで表される「置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環」の「ベンゼン環」または「5～6員の芳香族複素環」は、「－NR^{A4}－基」および「－CO－R^{A5}基」以外に、置換可能な位置にさらに1ないし4個の置換基を有していてもよい。

環AAは、好ましくは、「－NR^{A4}－基」および「－CO－R^{A5}基」以外に置換基を有さない、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環（例、ピリジン）であり、より好ましくはベンゼン環または6員の芳香族複素環（例、ピリジン）であり、とくに好ましくはベンゼン環である。

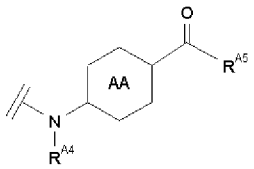
環AAがベンゼン環または6員の芳香族複素環である場合、式（IA）における環AAを含む以下の部分

[0101] [化25]



[0102] は、好ましくは

[0103] [化26]



[0104] である(各式中の環AA以外の記号は前記と同意義を示す)。

[0105] 環ABは、置換されていてもよい5員の芳香族複素環を示す。

環ABで表される5員の芳香族複素環は、好ましくは、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾールである。

環ABで表される「置換されていてもよい5員の芳香族複素環」の「5員の芳香族複素環」は、「－CH(R^{A3})－基」以外に、置換可能な位置にさらに1または2個の置換基を有していてもよい。

環ABは、好ましくは、

(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)を1ないし3個有していてもよい、C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、

(d) シアノ基、

(e) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(f) ハロゲン原子(例、臭素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員の芳香族複素環(例、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、ピロール)である。

[0106] 環ACは、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を示す。

環ACで表される5～6員の芳香族複素環は、好ましくは、ピリジンである。

環ACで表される「置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環」の「ベンゼン環」または「5～6員の芳香族複素環」は、置換可能な位置にさらに1ないし4個の置換基を有していてもよい。

環ACは、好ましくは、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(c)(i) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

(ii) C_{3-6}シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(iii)(i') ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、および

(ii') C_{1-6}アルキル基(例、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基(例、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル)、

(iv) 1ないし3個のC_{1-6}アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフリル)、

(v) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、

(vi) C_{1-6}アルキルチオ基(例、メチルチオ)、および

(vii) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブトキシ)、

(d) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(e) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(f) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ)、

(g)(i) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル

基(例、メチル)、および

(ii) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環－オキシ基(例、ピリジルオキシ)、

(h) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、

(i)(i) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)、および

(ii) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基(例、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル)、

(j) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、モルホリノ、チオモルホリノ)、

(k) C_{7-13}アラルキル基(例、ベンジル)、

(l) シアノ基、

(m)(i) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(ii) C_{1-6}アルキル－カルボニル基(例、アセチル)、

(iii) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、

(iv) C_{1-6}アルキル基(例、エチル)でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(v) C_{6-14}アリール－カルボニル基(例、ベンゾイル)、

(vi) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、および

(vii) C_{7-13}アラルキル基(例、ベンジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(n) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、または

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

(c)(i) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(ii) C_{3-6}シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

(d) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素)、

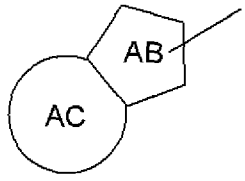
(e) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、および

(f) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環(例、ピリジン)である。

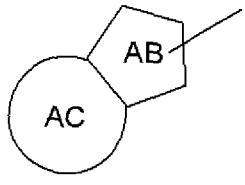
[0107] 式(IA)において、

[0108] [化27]



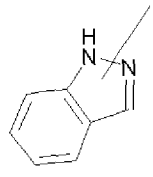
[0109] で表される部分は、環ABと環ACとがそれぞれの環の辺を互いに1つ共有して(即ち、縮合して)形成する二環式環から誘導される基を意味する。ここで、該二環式環の形成に関与する環ABの辺と環ACの辺は、同じ多重度の結合とする。例えば、式(IA)の

[0110] [化28]



[0111] で表される部分が、以下

[0112] [化29]



[0113] で表される基である場合は、環ABは「ピラゾール」であり、環ACは「ベンゼン」である。

環ACと環ABで形成される縮合環において、「－CH(R^{A3})－基」は、環AB上の結合可能な任意の部位に存在する。

[0114] R^{A3}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基を示す。

[0115] R^{A3}で表される「置換されていてもよい複素環基」は、好ましくは、置換されていてもよい5～6員の複素環基である。

[0116] R^{A3}は、好ましくは、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、または

(3) 置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)

であり、より好ましくは、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、および

(h) C_{1-6}アルキルチオ基(例、メチルチオ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、ブチル、ヘキシル、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)、または

(4) C_{6-14}アリール(例、フェニル)

である。

[0117] R^{A4}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す。

R^{A4}は、好ましくは、水素原子である。

[0118] R^{A5}は、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$で表される基を示す。式中、$R^{A6}$、$R^{A7}$、$R^{A8}$、$R^{A9}$および$R^{A11}$は、独立して、水素原子または$C_{1-6}$アルキル基を示し、$R^{A10}$は、水素原子、$C_{1-6}$アルキル基またはヒドロキシ基を示す。

R^{A6}は、好ましくは水素原子またはメチルであり、より好ましくは水素原子である。

R^{A7}は、好ましくは水素原子である。

R^{A8}は、好ましくは水素原子である。

R^{A9}は、好ましくは水素原子である。

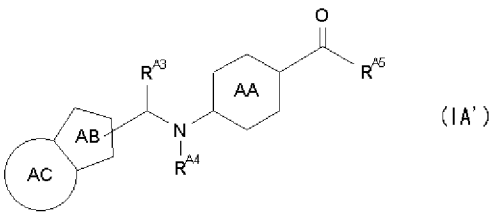
R^{A10}は、好ましくは水素原子である。

R^{A11}は、好ましくは水素原子、メチルまたはエチルであり、より好ましくは水素原子である。

R^{A5}は、好ましくは$-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$である。

[0119] 環AAがベンゼン環または6員の芳香族複素環である場合、式(I)の好適な具体例としては、以下の式(IA')

[0120] [化30]



(IA')

[0121] が挙げられる(式中の環AA以外の各記号は前記と同意義を示す)。

上記式(IA')で表される化合物またはその塩は、化合物(IA)に包含される。

上記式(IA')で表される化合物のうち、

R^{A3}が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、または置換されていてもよい5～6員の複素環基であり;

R^{A4}が、水素原子であり;

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$であり;

R^{A6}が、水素原子またはメチルであり;

R^{A11}が、水素原子、メチルまたはエチルである、化合物が好ましい。

[0122] 化合物(IA)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0123] (化合物AA)

式(IA)において、

環AAが、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり;

環ABが、置換されていてもよい5員の芳香族複素環(例、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール)であり;

環ACが、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり;

R^{A3}が、

(1) 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) 置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、または

(3) 置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1,1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)

であり;

R^{A4}が、水素原子であり;および

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$であり、好ましくは、$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$である

(式中、R^{A6}が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^{A11}が、水素原子、メチルまたはエチル（好ましくは、水素原子）である）；

化合物またはその塩。

[0124] （化合物AA－1）

式（IA）が、式（IA’）であり、

式中、環AAが、ベンゼン環または6員の芳香族複素環（例、ピリジン）であり；

環ABが、

(a) C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、および

(c) C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員の芳香族複素環（例、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール）であり；

環ACが、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

(c) C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(d) ハロゲン原子（例、フッ素）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、または

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

(c) C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(d) ハロゲン原子（例、フッ素）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環（例、ピリジン）

であり；

R^{A3}が、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{1-6}ア

ルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、

および

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、または

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)であり;

R^{A4}が、水素原子であり;および

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOH$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOH$であり、好ましくは、$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOH$である

(式中、R^{A6}が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)である);

化合物またはその塩。

[0125] (化合物AA－2)

式(IA)が、式(IA')であり、

式中、環AAが、ベンゼン環または6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり;

環ABが、

(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、および

(c) C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員の芳香族複素環(例

、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール)であり;

環ACが、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

(c)(i) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(ii) C_{3-6}シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

(d) ハロゲン原子(例、フッ素)、

(e) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、および

(f) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、または

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

(c)(i) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(ii) C_{3-6}シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

(d) ハロゲン原子(例、フッ素)、

(e) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、および

(f) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環(例、ピリジン)

であり;

R^{A3}が、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}ア

ルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、および

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、または

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)であり;

R^{A4}が、水素原子であり;および

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$であり、好ましくは、$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$である

(式中、R^{A6}が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^{A11}が、水素原子、メチルまたはエチル(好ましくは、水素原子)である);

化合物またはその塩。

[0126] (化合物AA－3)

式(IA)が、式(IA')であり、

式中、環AAが、ベンゼン環または6員の芳香族複素環(例、ピリジン)であり;

環ABが、

(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)を1ないし3個有していてもよい、C_{6-14}アリール基(例、フェニル)、

(d) シアノ基、

(e) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(f) ハロゲン原子(例、臭素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員の芳香族複素環(例、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、ピロール)であり;

環ACが、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素)で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル)、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(c)(i) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

(ii) C_{3-6}シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(iii)(i') ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、および

(ii') C_{1-6}アルキル基(例、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基(例、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル)、

(iv) 1ないし3個のC_{1-6}アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフリル)、

(v) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、

(vi) C_{1-6}アルキルチオ基(例、メチルチオ)、および

(vii) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブトキシ)、

(d) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、

(e) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(f) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ、テ

トラヒドロチオピラニルオキシ、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ）、

(g)(i) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、および

(ii) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環－オキシ基（例、ピリジルオキシ）、

(h) C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(i)(i) C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、および

(ii) C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基（例、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル）、

(j) 4ないし12員の非芳香族複素環基（例、モルホリノ、チオモルホリノ）、

(k) C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル）、

(l) シアノ基、

(m)(i) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、

(ii) C_{1-6}アルキル－カルボニル基（例、アセチル）、

(iii) C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(iv) C_{1-6}アルキル基（例、エチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(v) C_{6-14}アリール－カルボニル基（例、ベンゾイル）、

(vi) C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、および

(vii) C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(n) C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、または

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(b) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

(c)(i) C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(ii) C_{3-6}シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

(d) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素)、

(e) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、および

(f) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環(例、ピリジン)

であり;

R^{A3}が、

(1)(a) 1ないし3個のC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(b) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、

(c) C_{7-13}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、

(d) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) 4ないし12員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル、モルホニル)、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)、

(g) C_{6-14}アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル)、および

(h) C_{1-6}アルキルチオ基(例、メチルチオ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、ブチル、ヘキシル、分枝したC_{1-6}アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、1－エチルプロピル))、

(2) C_{3-10}シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(3) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい5～6員の複素環基(例、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロチオピラニル、1－オキシドテトラヒドロチオピラニル、1，1－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)、または

(4) C_{6-14}アリール(例、フェニル)

であり;

R^{A4}が、水素原子であり;および

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$であり、好ましくは、$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$である

(式中、R^{A6}が、水素原子またはメチル(好ましくは、水素原子)であり、

R^{A11}が、水素原子、メチルまたはエチル(好ましくは、水素原子)である);

化合物またはその塩。

[0127] (化合物AA－4)

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩(実施例A41);

3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩(実施例A53);

3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩(実施例A73);

3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩(実施例A78);または

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩(実施例A83)。

[0128] 化合物(I)および(IA)における塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、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等が挙げられる。

[0129] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩;アンモニウ

ム塩等が挙げられる。

[0130] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、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、トロメタミン[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン]、tertーブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, Nージベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0131] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0132] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0133] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0134] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0135] 化合物(I)および(IA)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により、活性本体である化合物(I)または(IA)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)または(IA)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)または(IA)に変化する化合物である。

[0136] 化合物(I)および(IA)のプロドラッグとしては、

化合物(I)および(IA)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物(例、化合物(I)および(IA)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5ーメチルー2ーオキソー1, 3ージオキソレンー4ーイル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtertーブチル化された化合物);

化合物(I)および(IA)のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物(例、化合物(I)および(IA)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイ

ル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（I）および（IA）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）および（IA）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）等が挙げられる。

これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（I）または（IA）から製造することができる。

[0137] また、化合物（I）および（IA）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件において化合物（I）または（IA）に変化するものであってもよい。

化合物（I）および（IA）ならびにそれらのプロドラッグ（本明細書中、これらをまとめて「本発明化合物」と略記することがある）には、シス、トランス異性体などの立体異性体、ラセミ体の他、R体及びS体などの光学活性体も含まれる。また、A環などの環の種類によっては、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体も本発明化合物に含まれる。

[0138] また、本発明化合物は、同位元素（例、^{2}H、^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I）等で標識されていてもよい。さらに、本発明化合物は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれでもよい。

[0139] 本発明化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0140] ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機また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、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0141] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D－マンニトール、D－ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0142] 滑沢剤の好適な例としては、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、コロイドシリカが挙げられる。

[0143] 結合剤の好適な例としては、α化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、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ナトリウム、結晶セルロース、白糖、D－マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、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が挙げられる。

[0144] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、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、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0145] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0146] 溶解補助剤の好適な例としては、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、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0147] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤;ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリ

ドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子;ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0148] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0149] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0150] 防腐剤の好適な例としては、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、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0151] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素(例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素)、水不溶性レーキ色素(例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩)、天然色素(例、β－カロチン、クロロフィル、ベンガラ)が挙げられる。

[0152] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0153] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム)等の経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤)、外用剤(例、経皮製剤、軟膏剤)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらはそれぞれ経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与)に安全に投与できる。

[0154] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセル)であってもよい。

[0155] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0156] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0．1～100重量％である。

[0157] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性または持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0158] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

[0159] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

[0160] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

[0161] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL－30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0162] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル－メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0163] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい

。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0164] 本発明化合物は、毒性(例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性)が低く、副作用も少なく、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット)に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0165] 本発明化合物は、優れたグルカゴン拮抗作用を有する。

本発明化合物は、例えば、グルカゴンの作用を遮断することにより、グルカゴンの機能亢進が関与する状態(例えば、肝からの過剰な糖産生、成長ホルモンの過剰分泌、消化管運動の過剰抑制など)を改善することができる。従って、本発明化合物は、グルカゴン拮抗剤、糖産生抑制剤、グルカゴンの作用亢進が関与する疾患の予防または治療剤などとして有用であり得る。

[0166] 具体的には、本発明化合物は、肥満症、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病)、高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症)、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症(例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害]、メタボリックシンドローム(高トリグリセライド(TG)血症、低HDLコレステロール(HDL－C)血症、高血圧、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態)、筋肉減少症などの予防または治療剤として用いることができる。

[0167] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

[0168] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg／dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg／dl以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg／dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に

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

[0169] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

[0170] これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg／dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg／dl以上を示す状態である。

[0171] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg／dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg／dl以上200mg／dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg／dl以上126mg／dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg／dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

[0172] 本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防または治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0173] さらに、本発明化合物は、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質、心疾患性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、虚血、冠動脈疾患、非Q波梗塞（non-Q wav

e MI)、うっ血性心不全、心室肥大、新不整脈、間欠性跛行、末梢性閉塞性動脈疾患(例、末梢動脈障害)、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌、上皮癌、腺癌)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、痛風性関節炎、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患(炎症性大腸疾患を含む)、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)、ライム病、風疹性関節炎(rubella arthritis)、乾癬性関節炎(psoriatic arthritis)、結膜炎、胃炎、橋本病、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis)、クローン病、滑膜炎、強直性脊椎炎)、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症、黄斑変性、再生不良貧血、血小板減少症、多発性硬化症、歯周病、ケロイド形成、肺サルコイドーシス、重症筋無力症、ライター症候群、インフルエンザ、脳マラリア、珪肺、骨吸収性疾患(bone resorption disease)、発熱、筋肉痛、多発性骨髄腫に関連する骨疾患、外傷による神経変性疾患、外傷性脳損傷、巨人症、移植片対宿主反応、移植片拒絶反応、皮膚状態(例、瘢痕組織形成、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、強皮症、乾癬)、アレルギーまたは呼吸器疾患(例、喘息、呼吸窮迫症候群、枯草熱、アレルギー性鼻炎、慢性の肺炎症疾患(例、慢性閉塞性肺疾患(COPD))、自己免疫疾患に関わる炎症(例、全身性エリテマトーデス、アジソン病、多内分泌腺機能低下症候群(polyglandular deficiency syndrome)、グレーブス病)、感染性疾患(例、敗血病、敗血性ショック、細菌性赤痢、ヘリコバクターピロリ)、ウイルス性疾患(例、単純ヘルペスウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、エプスタインバーウイルス感染、ヒト免疫不全ウイルス感染、A型、B型およびC型の肝炎ウイルス感染)、血管新生性の疾患(例、固形癌、眼の新血管形成(ocular neovasculization)、血管腫)、浮腫、無痛覚症、疼痛(例、神経筋疼痛、頭痛、癌または手術による疼痛、歯痛、関節痛)、過敏性腸症候群、白血病、中枢神経系疾患(例えば、脳虚血、脳梗塞、脳浮腫等によるもの)、腎線維症、肝線維症、前立腺線維症、肺線維症などの予防または治療剤としても用いること

ができる。

[0174] さらに、本発明化合物は、消化器運動機能改善剤としても用いることができる。

本発明化合物は、上記した各種疾患の2次予防および進展抑制(例、心筋梗塞等の心血管イベントの2次予防および進展抑制)にも用いられる。

[0175] 本発明化合物の投与対象は特に限定されないが、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)が好ましい。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg／kg体重、好ましくは0．05～30mg／kg体重、さらに好ましくは0．1～10mg／kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0176] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤等の薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0177] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0．01～100重量部用いればよい。

[0178] なお、糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1)、経口インスリン製剤)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、TAK-379、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、テサグリタザール(Tesaglitazar)、ラガグリタザール(Ragagli

tazar)、ムラグリタザール(Muraglitazar)、エダグリタゾン(Edaglitazone)、メタグリダセン(Metaglidasen)、ナベグリタザール(Naveglitazar)、AMG-131、THR-0921)、α－グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、ビグアナイド剤(例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、グルコース依存性インスリン分泌促進薬(例、TAK-875)]、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、アログリプチン(Alogliptin)、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサグリプチン(Saxagliptin)、T-6666、TS-021)、β3アゴニスト(例、AJ-9677)、GPR40アゴニスト、GLP－1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2、CJC-1131]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース－6－ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095)、11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)、GIP(Glucose-dependent insulinotropic peptide)等が挙げられる。

[0179] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール))、TAK-583、神経再生促進薬(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N－フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリ

ドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ－1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

[0180] 高脂血症治療剤としては、例えば、スタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、ラパキスタットアセテート(lapaquistat acetate)またはその塩)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ-oryzanol))等が挙げられる。

[0181] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、TAK-491)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121)、クロニジン等が挙げられる。

[0182] 抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778);グレリン拮抗薬;11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498))、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、セティリスタット)、β3アゴニスト(例、AJ-9677、AZ40140)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛

様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)、摂食抑制薬(例、P-57)等が挙げられる。

[0183] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0184] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)、ダビガトラン(dabigatran))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)、E5555、SHC 530348、プラスグレル(prasugrel))、FXa阻害薬(例、TAK-442、リバロキサバン(rivaroxaban)、アピキサバン(apixaban)、DU-176b、YM150)等が挙げられる。

[0185] 上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0186] 以下、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する方法、あるいはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、例えば、化合物(I)および化合物(IA)の塩と同様のものが挙げられる。

以下の式中の各工程で得られた化合物は、反応液のままか粗生成物として、次の反応に用いてもよいし、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、反応液から単離精製して次の反応に用いてもよい。

また、以下の式中の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることもできる。

また、以下の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基またはヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて保護基を除去することにより、目的化合物を得ることができる。

本明細書中、アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキル－カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、C_{7-14}アラルキルオキシ－カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9－フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、N, N－ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、1－アリル）などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、C_{7-11}アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、1－アリル）等が挙げられる。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、フェニル基、トリチル基、C_{7-10}アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキル－カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2－テトラヒドロピラニル基、2－テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、1－アリル）などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1

ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

上記保護基の除去方法としては、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法などが挙げられる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

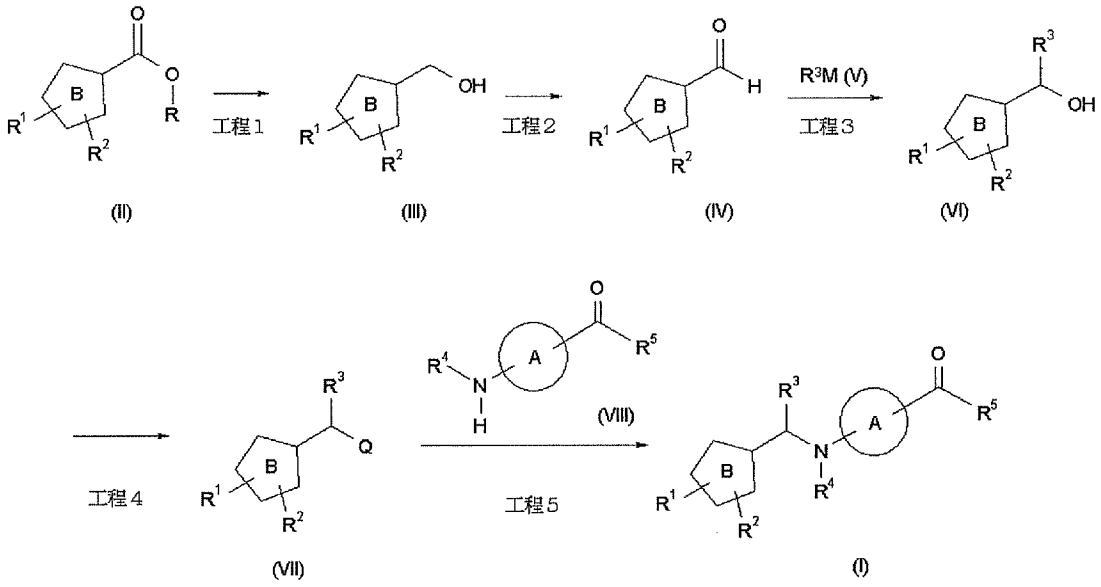
[0187] 以下の各反応において、原料、中間体および／または生成物に自体公知の手段を適用してさらに置換基の導入や官能基変換反応を行ってもよい。

このような置換基変換反応としては、自体公知の方法、例えば、エステルの加水分解によるカルボキシへの変換;カルボキシのアミド化によるカルバモイルへの変換;カルボキシの還元によるヒドロキシメチルへの変換;カルボニルの還元やアルキル化によるアルコール体への変換;カルボニルの還元的アミノ化;カルボニルのオキシム化;アミノのアシル化、ウレア化、スルホニル化またはアルキル化;アミンによる活性ハロゲンの置換またはアミノ化;ニトロの還元によるアミノ化;ヒドロキシのアルキル化;ヒドロキシの置換またはアミノ化;含窒素複素環の環窒素原子のアルキル化、カップリング反応(例、アリールカップリング反応)による置換基の導入;アミン、アルコールまたはチオールによるハロゲンの置換;などが挙げられる。

[0188] 化合物(I)は、例えば、以下の反応式1に示す方法により製造することができる。

反応式1

[0189] [化31]



[0190] [式中、Rは、C_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、n－ヘキシル)を;Qは、脱離基(例えば、メタンスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基、ハロゲン原子(例、塩素、臭素))を;R^3Mは有機金属化合物(後述)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0191] 工程1

化合物(III)は、原料化合物(II)を還元反応に付すことにより製造することができる。本還元反応は、還元剤を用いて、常法に従って行われ得る。

還元剤としては、例えば、水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBALH)等の金属水素化合物;水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常、1～20モルである。

[0192] 本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert－ブタノール等のアルコール類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類;ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert－ブチル

メチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類;塩酸、硫酸等の鉱酸;ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸類;水;等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0193] 反応時間は、通常、10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常、－100～150℃、好ましくは－20～100℃である。

[0194] 原料として用いられる化合物(II)は、自体公知の方法、例えば、WO2007／89031、EP94154、WO2003／99793、EP1176140に記載された合成法、またはそれらに準じた方法によって合成することができる。

[0195] 工程2

化合物(IV)は、化合物(III)を酸化反応に付すことにより製造することができる。本酸化反応では、酸化剤を用いて、常法に従って行われ得る。

酸化剤としては、例えば、活性二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、デス－マーチンペルヨージナン、ジメチルスルホキシド－酸無水物(例、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸)、ジメチルスルホキシド－塩化チオニル、ジメチルスルホキシド－塩化スルフリル、ジメチルスルホキシド－塩化オキサリル、ジメチルスルホキシド－塩素、および酸(例、リン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸)存在下のジメチルスルホキシド－ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物(III)1モルに対して、通常、1～20モルである。

[0196] 本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類;シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類;N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類;塩酸、硫酸等の鉱酸;ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢

酸、メタンスルホン酸等の有機酸類;水;等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0197] 反応時間は、通常、10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常、－100～150℃、好ましくは－20～100℃である。

[0198] 工程3

化合物(VI)は、化合物(IV)に有機金属化合物(V)を反応させることにより製造することができる。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサンなどのエーテル類;ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類;等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0199] 有機金属化合物(V)としては、グリニャール試薬(例、式:R^3MgBrで表される化合物)、有機リチウム試薬(例、式:R^3Liで表される化合物)、有機亜鉛試薬(例、式:$(R^3)_2Zn$で表される化合物)(各式中、R^3は前記と同意義を示す)等が挙げられる。このような化合物は、自体公知の方法、例えば、丸善出版1992年刊「第4版実験化学講座(日本化学会編)第25巻有機金属試薬による合成」9頁－449頁に記載の方法、またはそれに準じた方法で製造することができる。

有機金属化合物(V)の使用量は、化合物(IV)1モルに対して、通常、約1～10モル、好ましくは約1～2モルである。

[0200] 反応温度は、通常、－80～100℃、好ましくは－20～50℃である。

反応時間は、通常、0．5～20時間である。

[0201] 工程4

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

このような脱離基への変換は、常法に従って、例えば、適切な塩基の存在下、メタンスルホニルクロリドと反応させることによってか、あるいは、塩化チオニルと反応させることにより、実施することができる。

本反応に用いる塩基としては、例えば、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、トリエチルアミン（TEA）、ピリジン、N，N－ジメチルアニリンなどが挙げられる。

メタンスルホニルクロリドまたは塩化チオニルの使用量は、化合物（VI）1モルに対して、通常、約1～50モル、好ましくは約1～10モルである。

塩基の使用量は、化合物（VI）1モルに対して、通常、約1～50モル、好ましくは約1～10モルである。

[0202] 本反応は、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0203] 反応温度は、通常、－50～150℃、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～20時間である。

[0204] 工程5

化合物（I）は、化合物（VII）に、化合物（VIII）（例えば、3－{（（4－アミノフェニル）カルボニル）アミノ}プロパン酸エチル）を、塩基の存在下で反応させることで製造することができる。さらに必要に応じて、得られた付加体のエステル基を加水分解してもよい。

[0205] 本反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属ヒドリド等が挙げられる。

[0206] 本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、tert－ブチルアルコールなどのアルコール類；1，4－ジオキサン

、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類;ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n－ブチル等のエステル類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;スルホラン;ヘキサメチルホスホルアミド;等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0207] また、本反応は、反応促進剤として、ヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を、化合物(VII)に対して、1当量ないし大過剰量(好ましくは1～10当量)加えてもよい。

[0208] 化合物(VIII)の使用量は、化合物(VII)1モルに対して、通常、約1～10モル、好ましくは約1～2モルである。

塩基の使用量は、化合物(VII)1モルに対して、通常、1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

[0209] 反応温度は、通常、－30～200℃、好ましくは0～150℃である。

反応時間は、通常、0．5～20時間である。

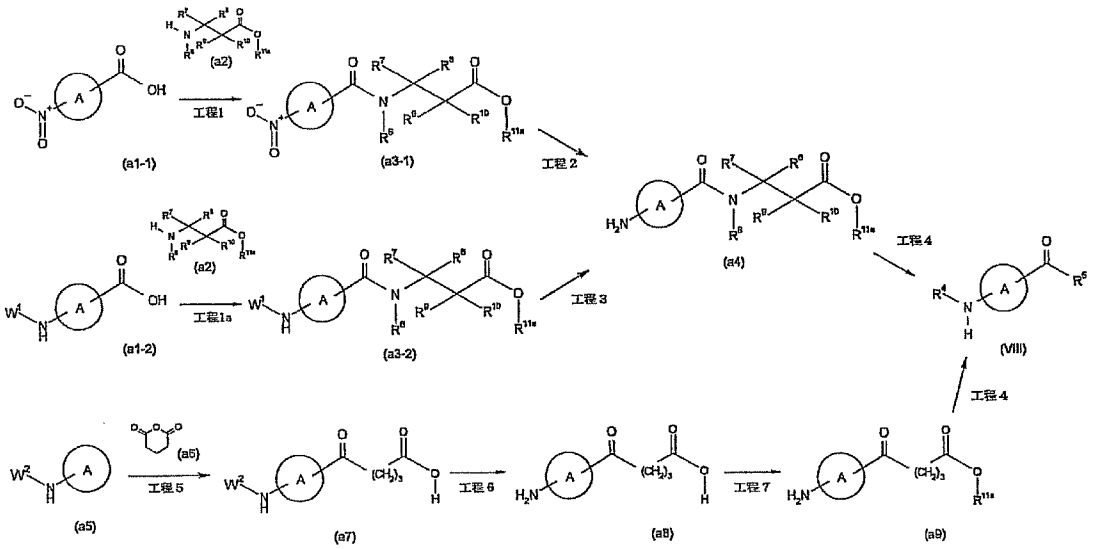
エステル基の加水分解は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999)に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って行われ得る。

[0210] 上記方法に用いられる原料化合物およびその反応性誘導体を製造する方法について、以下に説明する。

[0211] 化合物(VIII)は、例えば、以下の反応式2に従って製造することができる。

反応式2

[0212] [化32]



[0213] [式中、W^1およびW^2は、独立して、アミノ基の保護基を、R^{11a}はC_{1-6}アルキル基を示し、その他各記号は、前記と同意義を示す。]

[0214] 工程1

本反応では、化合物(a1－1)と化合物(a2)とを縮合することにより、化合物(a3－1)を製造する。

縮合反応は、常法に従って、例えば、一般的なペプチドカップリング法により、行うことができる。このような方法としては、例えば、化合物(a1－1)と化合物(a2)とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物(a1－1)の反応性誘導体と化合物(a2)とを反応させる方法などが挙げられる。

縮合剤としては、例えば，ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、またはその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬;シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのリン酸系縮合試薬;カルボニルジイミダゾール、2－クロロ－1，3－ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート、2－(7－アザ－1H－ベンゾトリアゾール－1－イル)－1，1，3，3－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロリン酸塩(HATU)などが挙げられる。

[0215] 縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類;クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類;ベンゼ

ン、トルエンなどの芳香族炭化水素類;テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル類;酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類;アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類;水;などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0216] 化合物(a2)の使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

[0217] 縮合剤の使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、0．1～10モル、好ましくは0．3～3モルである。

[0218] 縮合剤としてカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて、適当な縮合促進剤(例、1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、N－ヒドロキシこはく酸イミド、N－ヒドロキシフタルイミド)を用いることにより、反応効率を向上させることができる。

また、縮合剤としてHATUやリン酸系縮合試薬を用いる場合、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン性塩基を用いることにより反応効率を向上させることができる。

これらの縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(a1－1)1モルに対して、それぞれ、通常、0．1～10モル、好ましくは0．3～3モルである。

[0219] 反応温度は、通常、－30～120℃であり、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～60時間である。

[0220] 化合物(a1－1)の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリド、混合酸無水物(例、メチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物)などが挙げられる。

[0221] 例えば、酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、N，N－ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジン等のアミン類;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩;などが挙げられる。

[0222] 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類;クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類;テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル類;酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類;アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類;水;などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

なお、溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。

[0223] 化合物(a2)の使用量は、1モルの化合物(a1－1)の酸ハライドに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

[0224] 塩基の使用量は、1モルの化合物(a1－1)の酸ハライドに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

[0225] 反応温度は、通常、－30℃～120℃であり、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～30時間である。

[0226] 混合酸無水物を用いる場合、化合物(a1－1)とクロロ炭酸エステル(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル)を塩基の存在下に反応させ、さらに化合物(a2)と反応させる。

本反応で用いる塩基としては、例えば、前述の、化合物(a1－1)の酸ハライドと化合物(a2)との反応で用いる塩基として例示したものなどが挙げられる。

[0227] 化合物(a2)の使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

クロロ炭酸エステルの使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

塩基の使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

反応温度は、通常、－30℃～120℃であり、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～20時間である。

[0228] イミダゾリドを用いる場合、化合物(a1－1)と、例えば、N, N'－カルボニルジイミダゾール(CDI)を反応させて、対応するイミダゾリドを得た後、これをさらに化合物(a2)と反応させる。

化合物(a2)の使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

N, N'－カルボニルジイミダゾール(CDI)の使用量は、1モルの化合物(a1－1)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

反応温度は、通常、－30℃～120℃であり、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～20時間である。

[0229] 化合物(a1－1)および化合物(a2)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0230] 工程1a

化合物(a3－2)は、化合物(a1－2)と化合物(a2)を用いて、工程1と同様の方法で製造することができる。

化合物(a1－2)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0231] 工程2

化合物(a4)は、化合物(a3－1)を金属触媒および水素源の存在下で還元反応に付すことにより製造することができる。このような還元反応は、常法に従って、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ得る。

[0232] 本反応に用いる金属触媒としては、例えば、パラジウム－炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金－パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどが挙げられる。

[0233] 水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N－ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。

[0234] 金属触媒の使用量は、1モルの化合物(a3－1)に対して、通常、0．001～1000

モル、好ましくは0．01～100モルである。

[0235] 反応温度は、通常、－70～150℃、好ましくは－20～100℃である。

反応時間は、通常、0．1～100時間、好ましくは0．1～40時間である。

[0236] また本反応は、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うこともできる。

還元剤としては、例えば、酸化第二鉄、亜鉛、スズなどが挙げられ、丸善出版1992年刊「第4版実験化学講座（日本化学会編）第20巻有機合成II アルコールとアミン」279頁－280頁に記載の反応、またはそれに準ずる方法により化合物（a4）を製造することができる。

[0237] 工程3

化合物（a4）は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience （1999）に記載の方法またはそれに準ずる方法により、化合物（a3－2）の保護基（W^1）を脱保護することにより製造することができる。

[0238] 工程4

化合物（VIII）は、化合物（a4）または化合物（a9）を還元アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

還元アミノ化反応は、自体公知の方法、例えば、丸善出版1992年刊「第4版実験化学講座（日本化学会編）第20巻有機合成II アルコールとアミン」300頁－302頁に記載の方法；Reductions in Organic Chemistry Second Edition、American Chemical Society刊（1996），187-189頁に記載の方法；またはそれらに準ずる方法に従って行うことができる。

[0239] 工程5

化合物（a7）は、化合物（a5）と無水グルタル酸（a6）を用いて、例えば、WO2004／45616に記載される合成法、またはそれに準じた方法によって、Friedel－Crafts反応を行うことにより合成することができる。

[0240] 工程6

化合物（a8）は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesi

s, Third Edition, Wiley-Interscience (1999)に記載の方法またはそれに準ずる方法により、化合物(a7)の保護基を除去することにより製造することができる。

[0241] 工程7

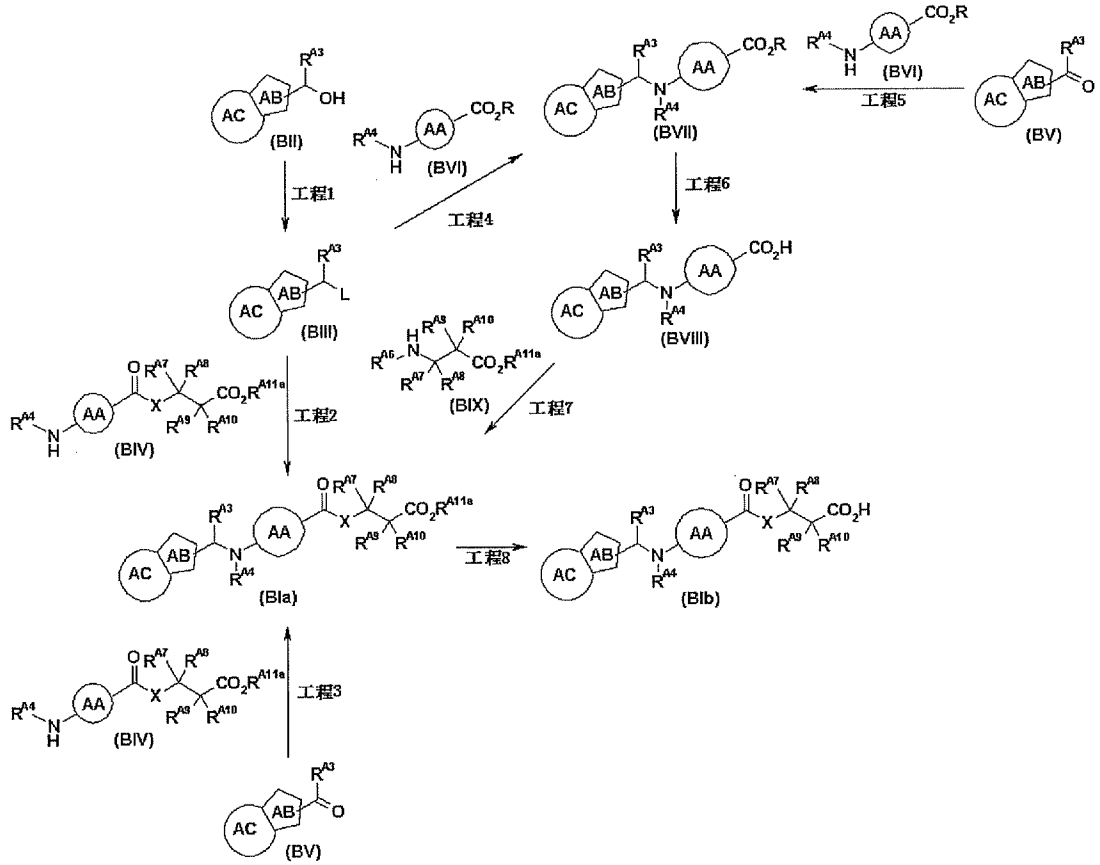
化合物(a9)は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999)に記載の方法またはそれに準ずる方法により、化合物(a8)をエステル化することにより製造することができる。

[0242] 化合物(IA)は、例えば、以下の反応式A1に示す方法により製造することができる。

以下の反応式A1において、化合物(BIa)は、化合物(IA)のR^{A11}がC_{1-6}アルキル基である化合物を含み、化合物(BIb)は、化合物(IA)のR^{A11}が水素原子である化合物を含む。

反応式A1

[0243] [化33]



[0244] [式中、XはCH$_2$あるいはNR^{A6}を、R^{A11a}はC_{1-6}アルキル基を、Lは脱離基(例、メタ

ンスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基、ハロゲン原子（例、塩素、臭素））を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す］

[0245] 工程1

化合物（BIII）は、例えば、化合物（BII）のヒドロキシ基を脱離基に変換することにより製造することができる。このような脱離基への変換は、常法に従って、例えば、適切な塩基の存在下、メタンスルホニルクロリド、塩化ホスホリルまたは塩化チオニルと反応させることにより、実施することができる。

塩基としては、例えば、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、トリエチルアミン（TEA）、ピリジン、N，N－ジメチルアニリンなどが挙げられる。

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

メタンスルホニルクロリド、塩化ホスホリルまたは塩化チオニルの使用量は、化合物（BII）1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行われ得る。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－80～200℃、好ましくは－10～150℃である。

反応時間は、通常、10分間～20時間、好ましくは15分間～24時間である。

化合物（BII）は、後述する反応により製造することができる。

[0246] 工程2

化合物（BIa）は、例えば、化合物（BIII）に化合物（BIV）を、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナ

トリウムエトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属ヒドリド；等が挙げられる。

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

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、tert－ブチルアルコールなどのアルコール類；1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n－ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

また、本反応は、反応促進剤として、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどのヨウ化アルカリ金属を、化合物(BIII)1モルに対して、通常、1～20モル、好ましくは1～10モルを加えてもよい。

化合物(BIV)の使用量は、化合物(BIII)1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

反応温度は、通常、－80℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

化合物(BIV)は、後述する反応により製造することができる。

[0247] 工程3

化合物(BIa)は、自体公知の方法、例えば、Reductions in Organic Chemistry Second Edition、American Chemical Society刊(1996)，187-189頁；Journal of Chemical

Society Perkin Transactions 1, (2000年), 145-146頁などに記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(BV)と化合物(BIV)を還元アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(BV)は、後述する反応により製造することができる。

[0248] 工程4

化合物(BVII)は、例えば、化合物(BIII)から化合物(BIa)の製造方法に準じて、塩基の存在下、化合物(BIII)と化合物(BVI)を反応させることにより製造することができる。

化合物(BVI)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0249] 工程5

化合物(BVII)は、例えば、化合物(BV)から化合物(BIa)の製造方法に準じて、化合物(BV)と化合物(BVI)を還元アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

[0250] 工程6

化合物(BVIII)は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999)に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(BVII)のエステルを加水分解することにより製造することができる。

[0251] 工程7

化合物(BIa)は、例えば、化合物(BVIII)と化合物(BIX)を縮合することにより製造することができる。

縮合反応は、常法に従って、例えば、一般的なペプチドカップリング法により、行われ得る。このような方法としては、例えば、化合物(BVIII)と化合物(BIX)とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物(BVIII)の反応性誘導体と化合物(BIX)とを反応させる方法などが挙げられる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

（EDC）及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのリン酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2－クロロ－1，3－ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート、ヘキサフルオロリン酸O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウム（HATU）などが挙げられる。

縮合剤を用いて直接縮合させる場合に用いられる溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n－ブチルなどのエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；水；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

縮合剤の使用量は、1モルの化合物（BVIII）に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

縮合剤としてカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて、適当な縮合促進剤（例、1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、N－ヒドロキシこはく酸イミド、N－ヒドロキシフタルイミド）を用いることにより、反応効率を向上させることができる。

また、縮合剤としてHATUやリン酸系縮合試薬を用いる場合、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン性塩基を用いることにより反応効率を向上させることができる。

縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、1モルの化合物（BVIII）に対して、通常、それぞれ1～10モル、好ましくは1～5モルである。

化合物（BIX）の使用量は、1モルの化合物（BVIII）に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

反応時間は、通常、10分～60時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常、－50～150℃、好ましくは－10～100℃である。

[0252] 化合物(BVIII)の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリド、混合酸無水物(例、メチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など)などが挙げられる。

化合物(BVIII)の反応性誘導体として酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N, N－ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジン等のアミン類;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩;などが挙げられる。

塩基の使用量は、1モルの化合物(BVIII)の酸ハライドに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応に用いる溶媒としては、例えば、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類;クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類;ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類;テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテルなどのエーテル類;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n－ブチルなどのエステル類;アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類;水;などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。なお、反応に不活性な溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。

化合物(BIX)の使用量は、1モルの化合物(BVIII)の酸ハライドに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

反応温度は、通常、－30℃～150℃、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

[0253] 化合物(BVIII)の反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合は、化合物(BVIII)とクロロ炭酸エステル(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブ

チル)を塩基の存在下に反応させた後、さらに化合物(BIX)と反応させる。

本反応に用いる塩基としては、例えば、前述の、化合物(BVIII)の酸ハライドと化合物(BIX)との反応で用いる塩基として例示したものが挙げられる。

クロロ炭酸エステルの使用量は、1モルの化合物(BVIII)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

塩基の使用量は、1モルの化合物(BVIII)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

化合物(BIX)の使用量は、1モルの化合物(BVIII)に対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

反応温度は、通常、－30℃～120℃、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

化合物(BIX)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

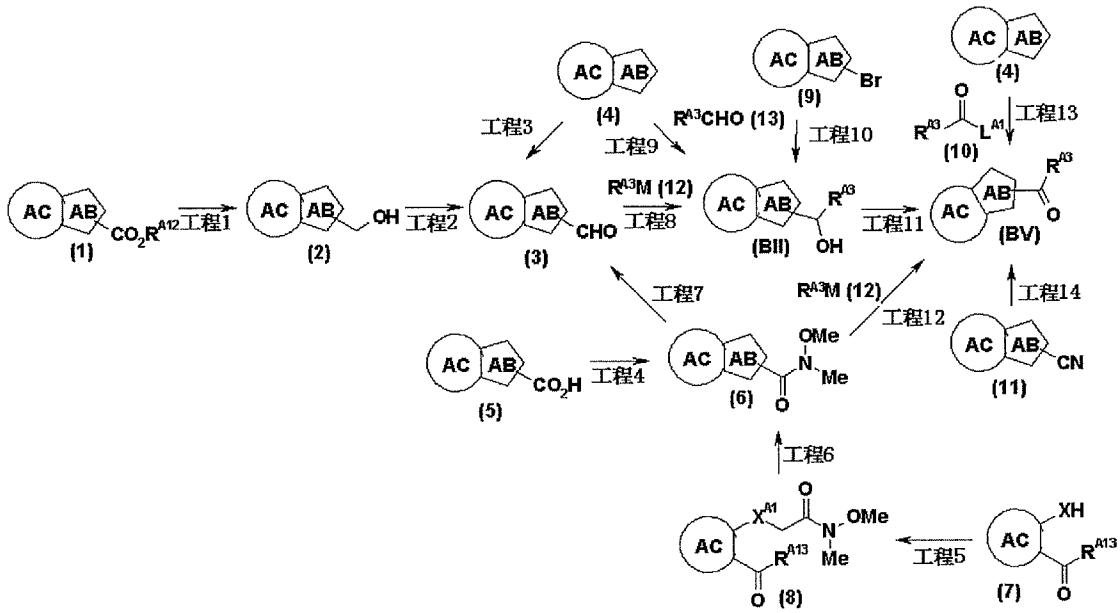
[0254] 工程8

化合物(BIb)は、例えば、化合物(BVIII)の製造方法に準じて、化合物(BIa)のエステルを加水分解することにより製造することができる。

[0255] 反応式A1における原料化合物である化合物(BII)および化合物(BV)は、例えば、以下の反応式A2に示す方法により製造することができる。

反応式A2

[0256] [化34]



[0257] [式中、X^{A1}は、NR^{A14}、O、もしくはSを;R^{A12}はC_{1-6}アルキル基を;R^{A13}およびR^{A14}は、独立して、水素原子、または前述の環ABが有していてもよい置換基を;$R^{A3}M$は有機金属化合物(後述)を;L^{A1}は脱離基(例えば、塩素、臭素などのハロゲン原子)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

工程1

化合物(2)は、例えば、化合物(1)を還元反応に付すことにより製造することができる。還元反応は、還元剤を用いて、常法に従って行われ得る。

還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBALH)等の金属水素化合物;水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素カルシウム等の金属水素錯化合物;等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(1)1モルに対して、通常、1～20モル、好ましくは1～10モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類;ヘキサン、ヘプタン

等の脂肪族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類;水;等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

反応温度は、通常、－100℃～150℃、好ましくは－20℃～100℃である。

化合物(1)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0258] 工程2

化合物(3)は、例えば、化合物(2)を酸化反応に付すことにより製造することができる。該酸化反応は、酸化剤を用いて、常法に従って行われ得る。

該酸化剤としては、例えば、活性二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、デス－マーチンペルヨージナン、ジメチルスルホキシド－酸無水物(例、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸)、ジメチルスルホキシド－塩化チオニル、ジメチルスルホキシド－塩化スルフリル、ジメチルスルホキシド－塩化オキサリル、ジメチルスルホキシド－塩素、および酸(例、リン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸)存在下のジメチルスルホキシド－ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物(2)1モルに対して、通常、1～100モル、好ましくは1～50モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル等のエーテル類;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類;シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類;N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類;アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類;塩酸、硫酸等の鉱酸;ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタ

ンスルホン酸等の有機酸類、水;等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

反応温度は、通常、－100～150℃、好ましくは－20～100℃である。

[0259] 工程3

化合物(3)は、例えば、化合物(4)を塩基で処理した後、ホルミル化剤と反応させることにより製造することができる。

本反応に用いられる塩基としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム等の有機リチウム化合物やリチウムジイソプロピルアミド、リチウムトリス(トリメチルシリル)アミド等のアルカリアミドが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(4)1モルに対し、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

ホルミル化剤として、N, N－ジメチルホルムアミド、N－ホルミルピペリジン、オルソギ酸エチル等が挙げられる。

ホルミル化剤の使用量は、化合物(4)1モルに対し、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、1, 4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類;n－ヘキサン、n－ペンタン等の炭化水素類;等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常－100～100℃、好ましくは－80～50℃である。

化合物(4)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0260] 工程4

化合物(6)は、例えば、化合物(BVIII)から化合物(B1a)の製造方法に準じて、化

合物(5)とN, O－ジメチルヒドロキシルアミンを縮合することにより製造することができる。

化合物(5)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0261] 工程5

化合物(8)は、例えば、化合物(BIII)から化合物(B1a)の製造方法に準じて、塩基の存在下、化合物(7)と2－クロロ－N－メトキシ－N－メチルアセトアミドを反応させることにより製造することができる。

化合物(7)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0262] 工程6

化合物(6)は、例えば、化合物(8)に塩基を作用させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属;水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド;水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属ヒドリド;1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ－7－エン(DBU)、1, 5－ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ－5－エン(DBN)、1, 4－ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)などの有機塩基;等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(8)1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、tert－ブチルアルコールなどのアルコール類;1, 4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメ

チルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類;ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n－ブチル等のエステル類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;スルホラン;ヘキサメチルホスホルアミド;等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－80℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

[0263] 工程7

化合物(3)は、例えば、化合物(2)の製造方法に準じて、化合物(6)を還元反応に付すことにより製造することができる。

[0264] 工程8

化合物(BII)は、例えば、化合物(3)に有機金属化合物(12)を反応させることにより製造することができる。

有機金属化合物(12)としては、グリニャール試薬(例、式:R^3MgBrで表される化合物)、有機リチウム試薬(例、式:R^3Liで表される化合物)、有機亜鉛試薬(例、式:$(R^3)_2Zn$で表される化合物)(各式中、R^3は前記と同意義を示す)等が挙げられる。

このような有機金属化合物は、自体公知の方法、例えば、丸善出版1992年刊「第4版実験化学講座(日本化学会編)第25巻有機金属試薬による合成」9頁－449頁に記載の方法、またはそれに準じた方法で製造することができる。

有機金属化合物(12)の使用量は、化合物(3)1モルに対し、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサンなどのエーテル類;ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類;等が挙げられる。これらの溶媒は2

種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常－100～200℃、好ましくは－80～150℃である。

[0265] 工程9

化合物(BII)は、例えば、化合物(4)を塩基で処理した後、化合物(13)と反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、工程3で述べた塩基と同様のものが挙げられる。

塩基および化合物(13)の使用量は、それぞれ、化合物(4)1モルに対し、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、工程3で述べた溶媒と同様なものが挙げられる。

反応時間は、通常、10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常、－100～100℃、好ましくは－80～50℃である。

化合物(13)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0266] 工程10

化合物(BII)は、例えば、化合物(9)を塩基で処理した後、化合物(13)と反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム等の有機リチウム化合物が挙げられる。

塩基および化合物(13)の使用量は、それぞれ、化合物(9)1モルに対し、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類;n－ヘキサン、n－ペンタン等の炭化水素類;等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常－100～100℃、好ましくは－80～50℃である。

化合物(9)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0267] 工程11

化合物(BV)は、例えば、工程2に準じて、化合物(BII)を酸化反応に付すことにより製造することができる。

[0268] 工程12

化合物(BV)は、例えば、工程8に準じて、化合物(6)に有機金属化合物(12)を反応させることにより製造することができる。

[0269] 工程13

化合物(BV)は、化合物(4)と化合物(10)とのフリーデルークラフツ反応により製造することができる。

本反応は、好ましくは酸触媒を添加して行うが、必要に応じて、酸触媒を添加せずに行ってよい。

反応に用いられる酸触媒としては、例えば、硫酸、無水リン酸、ポリリン酸等の鉱酸、塩化アルミニウム、四塩化スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、トリエチルアルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド、塩化亜鉛等のルイス酸等が挙げられる。好ましくは、ポリリン酸、塩化アルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド、塩化亜鉛等が酸触媒として用いられる。

酸触媒は、任意の当量を用いることができるが、通常、化合物(4)1モルに対して0．1～50モル、好ましくは1～20モルである。また、場合によっては、酸触媒を溶媒として用いることもできる。

化合物(10)の使用量は、化合物(4)1モルに対して、通常、1～20モル、好ましくは1～10モルである。

本反応は、無溶媒、あるいは反応に不活性な溶媒に溶解または懸濁させて行うことができる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;1，4－ジオキサン、テトラヒドロ

フラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1，2－ジクロロエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；ニトロメタン、ニトロベンゼン等のニトロ炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；二硫化炭素；等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常、10分～48時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は、通常、－100～300℃、好ましくは0～200℃である。

化合物（10）は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0270] 工程14

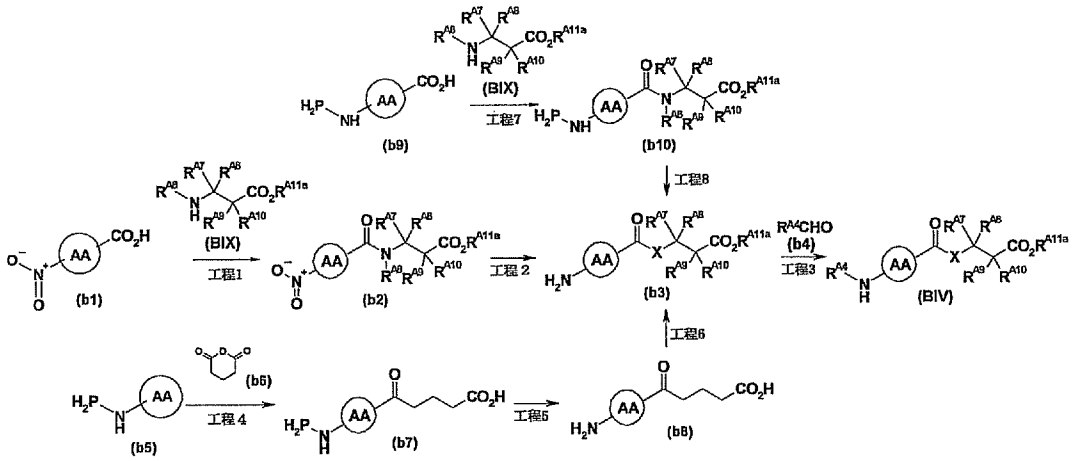
化合物（BV）は、例えば、工程8に準じて、化合物（11）に有機金属試薬を反応させることにより製造することができる。

化合物（11）は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0271] 反応式A1における原料化合物である化合物（BIV）は、例えば、以下の反応式A3に示す方法により製造することができる。

反応式A3

[0272] [化35]



[0273] [式中、Pはアミノ基の保護基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

[0274] 工程1

化合物(b2)は、例えば、化合物(BVIII)から化合物(B1a)の製造方法に準じて、化合物(b1)と化合物(BIX)を縮合することにより製造することができる。

化合物(b1)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0275] 工程2

化合物(b3)は、化合物(b2)を金属触媒および水素源の存在下還元反応に付すことにより製造することができる。このような還元反応は、常法に従って、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ得る。

金属触媒としては、例えば、パラジウム－炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金－パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどが挙げられる。

水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、N,N－ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。

金属触媒の使用量は、1モルの化合物(b2)に対して、通常、0.001～1000モル、好ましくは0.01～100モルである。

反応温度は、通常、－70～150℃、好ましくは－20～100℃である。

反応時間は、通常、0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

また本反応は、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うこともできる。

還元剤としては、酸化第二鉄、亜鉛、スズなどが挙げられ、丸善出版1992年刊「第4版実験化学講座(日本化学会編)第20巻有機合成IIアルコールとアミン」279頁－280頁に記載の反応、またはそれに準ずる方法により化合物(b3)を製造することができる。

還元剤の使用量は、1モルの化合物(b2)に対して、通常、0.1～20モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert－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；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert－ブチル等のエステル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン等のアミド類；などが用いられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－70～150℃、好ましくは－20～100℃である。

反応時間は、通常、0．1～100時間、好ましくは0．1～40時間である。

[0276] 工程3

化合物（BIV）は、例えば、化合物（BV）から化合物（B1a）の製造方法に準じて、化合物（b3）と化合物（b4）との還元アミノ化反応を行うことにより製造することができる。

化合物（b4）は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0277] 工程4

化合物（b7）は、WO2004／45616に記載された合成法、またはそれに準じた方法によって、化合物（b5）と無水グルタル酸（b6）とのフリーデル－クラフツ反応により製造することができる。

化合物（b5）は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0278] 工程5

化合物（b8）は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999)に記載の方法またはそれに準ずる方法により、化合物（b7）の保護基を除去することにより製造することができる。

[0279] 工程6

化合物（b3）（R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}およびR^{A10}が水素原子の場合）は、自体公知の方法、

例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999)に記載の方法またはそれに準ずる方法により、化合物(b8)をエステル化することにより製造することができる。

[0280] 工程7

化合物(b10)は、例えば、化合物(BVIII)から化合物(B1a)の製造方法に準じて、化合物(b9)と化合物(BIX)を縮合することにより製造することができる。

化合物(b9)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

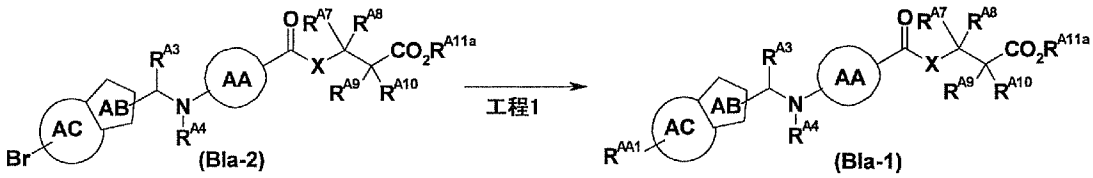
[0281] 工程8

化合物(b3)は、例えば、工程5の方法に準じて、化合物(b10)の保護基を除去することにより製造することができる。

[0282] 化合物(IA)のうち以下の式(BIa－1)で表される化合物[化合物(BIa－1)]は、以下の反応式A4に従って製造することができる。

反応式A4

[0283] [化36]



[0284] [式中、R^{AA1}は、C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}アリール基、4ないし12員の芳香族複素環基(但し、環上の炭素原子を介して結合する基)、4ないし12員の非芳香族複素環基(但し、環上の炭素原子を介して結合する基)、またはシアノ基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

[0285] 工程1

化合物(BIa－1)は、例えば、金属触媒の存在下、化合物(BIa－2)を有機金属試薬または金属シアン化物と反応させることにより製造することができる。

金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)2パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム ジクロロメタン付加体(II)、ビス(トリス－tert－ブチルホスフィン)パラジウム(0)等);ニッケル触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、ジクロロ[1, 2－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ニッケル(II)、ジクロロ[1, 3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)、ジクロロ[1, 4－ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]ニッケル(II)等)が挙げられる。

金属触媒の使用量は、化合物(BIa－2)1モルに対して、通常、0. 01～1モル、好ましくは0. 03～0. 5モルである。

[0286] 有機金属試薬としては、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、グリニャール試薬、有機スズ試薬、有機亜鉛試薬等が挙げられる。

金属シアン化物としては、例えば、シアン化亜鉛等が挙げられる。

有機金属試薬または金属シアン化物の使用量は、化合物(BIa－2)1モルに対して、通常、1～100モル、好ましくは1～10モルである。

[0287] 本反応は、必要に応じて、塩基の存在下で行なってもよい。

このような塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属;水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の炭素数1～6のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(BIa－2)1モルに対して、通常、1～100モル、好ましくは1～10モルである。

[0288] さらに本反応は、必要に応じて、配位子の存在下で行ってもよい。

このような配位子としては、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、1, 3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2, 2'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1, 1'－ビナフチルや4, 5－ビス(ジフェニルホスフィノ)－9, 9－ジメチルキサンテン等)が挙げられる。

配位子の使用量は、化合物(BIa－2)1モルに対して、通常、0. 01～2モル、好ま

しくは0．02～1モルである。

[0289] 本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。

このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert－ブタノール等のアルコール類;1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類;ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n－ブチル等のエステル類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;スルホラン;ヘキサメチルホスホルアミド;水等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0290] 反応温度は、通常、－100～180℃である。好ましくは－80℃～150℃である。

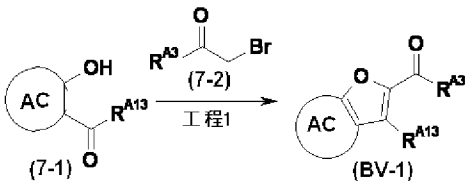
反応時間は、通常、0．1時間～48時間であり、好ましくは0．1時間～24時間である。

化合物(BIa－2)は、例えば、反応式A1における化合物(BIa)の製造方法に従って製造することができる。

[0291] 反応式A2に記載される化合物(BV)のうち以下の式(BV－1)で表される化合物[化合物(BV－1)]は、以下の反応式A5に従って製造することができる。

反応式A5

[0292] [化37]



[0293] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0294] 工程1

化合物(BV－1)は、例えば、塩基の存在下、化合物(7－1)に化合物(7－2)を作

用させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムといった金属ヒドリド；1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン（DBN）、1，4－ジアザビシクロ[2．2．2]オクタン（DABCO）などの有機塩基等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（7－1）1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～20モルである。

化合物（7－2）の使用量は、化合物（7－1）1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～5モルである。

[0295] 本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、tert－ブチルアルコールなどのアルコール類；1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n－ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0296] 反応温度は、通常、－80℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは15分間～24時間である。

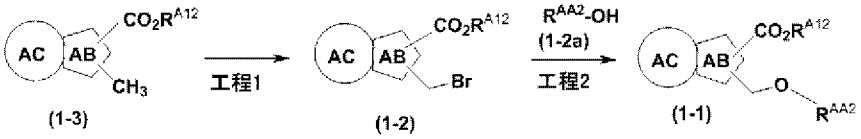
化合物(7－1)は、自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(7－2)は、自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

[0297] 化合物(1)のうち以下の式(1－1)で表される化合物[化合物(1－1)]は、以下の反応式A6に従って製造することができる。

反応式A6

[0298] [化38]



[0299] [式中、R^{AA2}はC_{1-6}アルキル基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

[0300] 工程1

化合物(1－2)は、例えば、化合物(1－3)を臭素化することにより製造することができる。

臭素化剤としては、例えば、N－ブロモスクシンイミド、1，3－ジブロモ－5，5－ジメチルヒダントイン等のN－ブロモアミド類が挙げられる。

臭素化剤の使用量は、化合物(1－3)1モルに対して、通常、1～100モル、好ましくは1～10モルである。

本反応は所望により、ラジカル開始剤の共存下で行ってもよい。

このようなラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等が挙げられる。

ラジカル開始剤の使用量は、化合物(1－3)1モルに対して、通常、0．001～10モル、好ましくは0．01～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n－ブチル等のエステル類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0301] 反応温度は、通常、－100～180℃である。好ましくは－80℃～150℃である。

反応時間は、通常、0．1時間～48時間であり、好ましくは0．1時間～24時間である。

化合物(1－3)は、自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

[0302] 工程2

化合物(1－1)は、例えば、化合物(1－2)にアルカリ金属アルコキシドを作用させることにより製造することができる。

あるいは、化合物(1－1)は、例えば、塩基の存在下、化合物(1－2)に化合物(1－2a)を作用させることにより製造することもできる。

[0303] アルカリ金属アルコキシドとしては、例えば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド等が挙げられる。

アルカリ金属アルコキシドの使用量は、化合物(1－2)1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～10モルである。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムといった金属ヒドリド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(1－2)1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～10モルである。

化合物(1－2a)の使用量は、化合物(1－2)1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～10モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、tert－ブチルアルコールなどのアルコール類；1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n－ブチル等のエス

テル類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;n－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;スルホラン;ヘキサメチルホスホルアミド等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどのヨウ化アルカリ金属を、化合物(1－2)1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～10モルを加えてもよい。

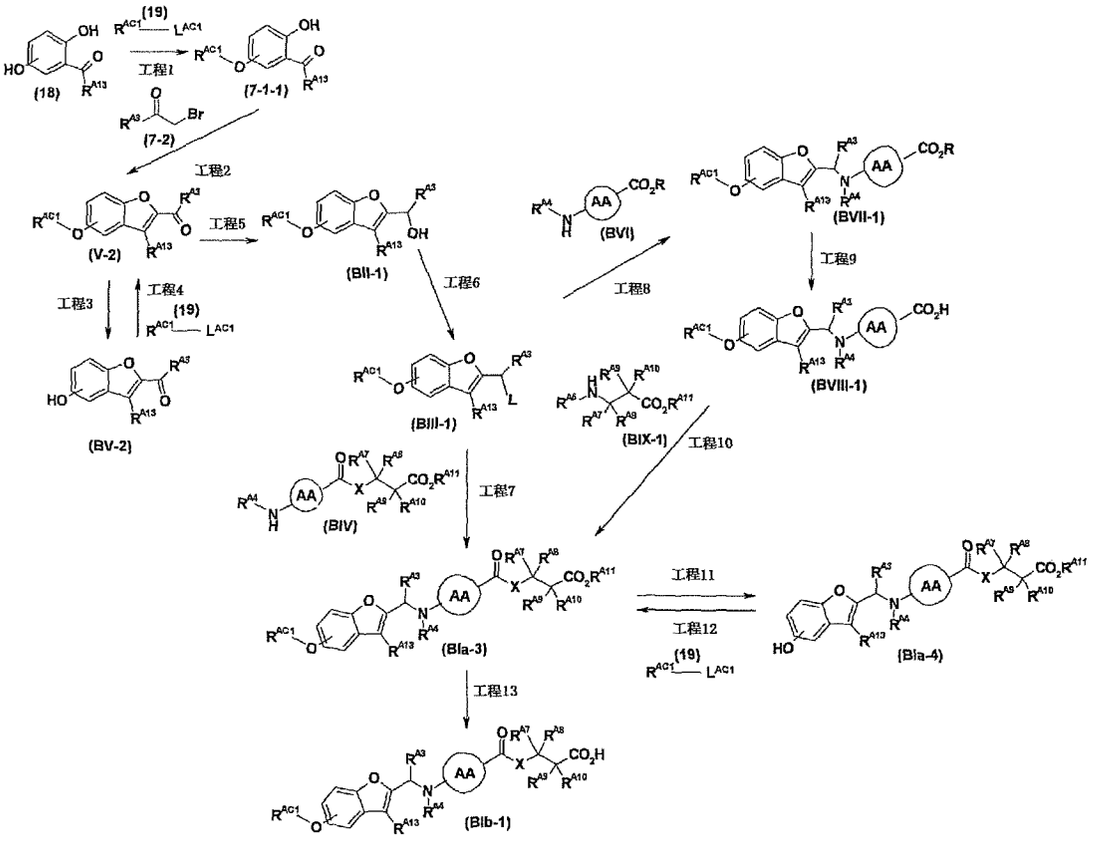
反応温度は、通常、－80℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。反応時間は、通常、0．1時間～48時間であり、好ましくは0．1時間～24時間である。

化合物(1－2a)は、自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

[0304] 反応式A1の化合物(BIa)において以下の式(BIa－3)で表される化合物[化合物(BIa－3)]および式(BIa－4)で表される化合物[化合物(BIa－4)]、ならびに反応式A1の化合物(BIb)において以下の式(BIb－1)で表される化合物[化合物(BIb－1)]は、例えば、以下の反応式A7に示す方法により製造することができる。

反応式A7

[0305] [化39]



[0306] [式中、R^{AC1}は、

(1)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6}アルコキシ基、

(d) C_{3-6}シクロアルキル基、

(e) 1ないし3個のC_{6-14}アリール基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(f) C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(g)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6}アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基、

(h) 1ないし3個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい4ないし12員の非芳香

族複素環基、

(i) C_{1-6}アルキルスルホニル基、

(j) C_{1-6}アルキルチオ基、および

(k) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル;

(2) C_{7-13}アラルキル基;

(3) C_{6-14}アリール基;

(4) C_{1-6}アルキル－カルボニル基;

(5)(i) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および

(ii) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし12員の芳香族複素環基;

(6) 4ないし12員の非芳香族複素環－オキシ基

を示し、

L^{AC1}は脱離基またはヒドロキシ基を示し、

その他の記号は前記と同意義を示す。]

L^{AC1}で示される「脱離基」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0307] 工程1

本工程では、例えば、化合物(18)と化合物(19)とを反応させることにより、化合物(7－1－1)を製造することができる。

L^{AC1}が脱離基である場合、本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N, N－ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジンなどのアミン類;炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウムなどのアルカリ金属塩;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金

属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ土類金属；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert－ブトキシドなどのアルカリ金属C_{1-6}アルコキシド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（18）1モルに対し、通常1～1000モル、好ましくは1～5モルである。

化合物（19）の使用量は、化合物（18）1モルに対し、通常1～1000モル、好ましくは1～10モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトン等のケトン類；アセトニトリル；水が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－80～150℃、好ましくは－10～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～20時間である。

[0308] また、L^{AC1}がヒドロキシ基である場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス（Synthesis）1頁（1981年）に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

有機リン化合物としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

親電子剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1，1’－アゾジカルボニルジピペリジン等が挙げられる。

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、それぞれ、化合物（18）1モルに対して、通常1～1000モル、好ましくは1～5モルである。

化合物（19）の使用量は、化合物（18）1モルに対して、通常1～1000モル、好ましくは1～5モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、前記と同様のものが挙げられる。

反応温度は、通常、－80～150℃、好ましくは－10～100℃である。

[0309] 化合物(18)および化合物(19)は、それぞれ、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0310] 工程2

本工程では、例えば、化合物(7－1－1)に化合物(7－2)を、塩基の存在下、反応させることにより化合物(V－2)を製造することができる。

本反応は、反応式A5の工程1と同様に行われる。

化合物(7－2)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0311] 工程3

本工程では、例えば、化合物(V－2)のR^{AC1}を脱保護することにより化合物(BV－2)を製造することができる。

R^{AC1}がベンジル基の場合、本反応は、例えば、パラジウム－炭素、パラジウム黒、パラジウム－炭素エチレンジアミン錯体、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金－パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うことができる。

金属触媒の使用量は、化合物(V－2)1モルに対して、通常、0．001～1000モル、好ましくは0．01～100モルである。

水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2－プロパノール、2－メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、tert－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;ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類;ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン、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;N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン等のアミド類;酢酸エチル、酢酸等が

挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0～120℃、好ましくは10～80℃である。

反応時間は、通常、0．5～100時間である。

[0312] 工程4

本工程では、例えば、化合物(BV－2)と化合物(19)とを反応させることにより、化合物(V－2)を製造することができる。本工程は、本反応の工程1と同様に行われる。

[0313] 工程5

本工程では、例えば、化合物(V－2)を還元反応に付すことにより化合物(BII－1)を製造することができる。本反応は、反応式1の工程1と同様に行われる。

[0314] 工程6

本工程では、例えば、化合物(BII－1)のヒドロキシ基を脱離基(L)に変換することにより化合物(BIII－1)を製造することができる。本反応は、反応式A1の工程1と同様に行われる。

[0315] 工程7

本工程では、例えば、化合物(BIII－1)に化合物(BIV)を塩基の存在下反応させることにより化合物(BIa－3)を製造することができる。本反応は、反応式A1の工程2と同様に行われる。

[0316] 工程8

本工程では、例えば、化合物(BIII－1)に化合物(BVI)を塩基の存在下反応させることにより化合物(BVII－1)を製造することができる。本反応は、反応式A1の工程4と同様に行われる。

[0317] 工程9

本工程では、例えば、化合物(BVII－1)のエステルを加水分解することにより化合物(BVIII－1)を製造することができる。本反応は、反応式A1の工程6と同様に行われる。

[0318] 工程10

本工程では、例えば、化合物(BVIII－1)と化合物(BIX－1)を縮合することにより化合物(BIa－3)を製造することができる。本反応は、反応式A1の工程7と同様に行

われる。

化合物(BIX－1)は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物から自体公知の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0319] 工程11

本工程では、例えば、化合物(BIa－3)のR^{AC1}を脱保護することにより、化合物(BIa－4)を製造することができる。本工程は、本反応の工程3と同様に行われる。

[0320] 工程12

本工程では、例えば、(BIa－4)と化合物(19)とを反応させることにより化合物(BIa－3)を製造することができる。本工程は、本反応の工程1と同様に行われる。

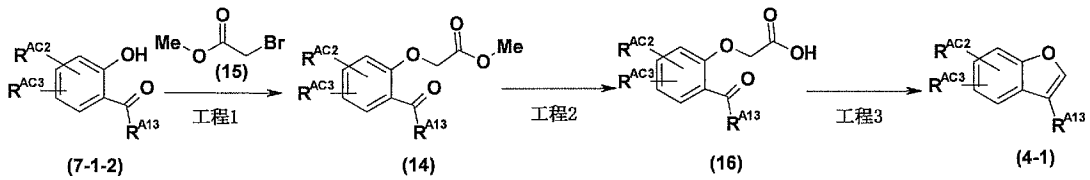
[0321] 工程13

本工程では、例えば、化合物(BVIII)の製造方法に準じて、化合物(BIa－3)のエステルを加水分解することにより化合物(BIb－1)を製造することができる。

[0322] 反応式A2における原材料化合物である化合物(4－1)は例えば、以下の反応式A8に示す方法により製造することができる。

反応式A8

[0323] [化40]



[0324] [式中、R^{AC2}、R^{AC3}は、それぞれ、前記環ACが有していてもよい置換基を示す。その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0325] 工程1

本工程では、例えば化合物(7－1－2)と化合物(15)を塩基性条件下反応させることにより、化合物(14)を製造することができる。本反応は、反応式A5の工程1と同様に行われる。

[0326] 工程2

本工程では、例えば、反応式A1における化合物(BVIII)の製造方法に準じて、化

合物(14)のエステルを加水分解することにより化合物(16)を製造することができる。

[0327] 工程3

本工程では、例えば化合物(16)を無水酢酸中で反応させることにより、化合物(4－1)を製造することができる。

本工程では、添加剤として酢酸ナトリウムを用いてもよい。

酢酸ナトリウムの使用量は、化合物(16)1モルに対し、通常1～1000モル、好ましくは1～10モルである。

反応温度は、通常、－80～200℃、好ましくは－10～150℃である。

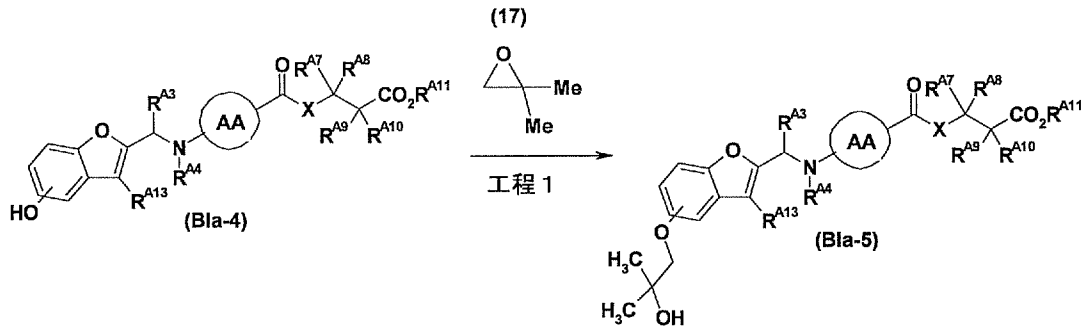
反応時間は、通常、0．5～20時間である。

化合物(7－1－2)および化合物(15)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0328] 反応式A7の化合物(BIa－3)において以下の式(BIa－5)で表される化合物[化合物(BIa－5)]は、例えば、以下の反応式A9に示す方法により製造することができる。

反応式A9

[0329] [化41]



[0330] [式中の記号は前記と同意義を示す。]

[0331] 工程1

本工程では、例えば化合物(BIa－4)と化合物(17)との反応により、化合物(BIa－5)を製造することができる。

本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－

メチルモルホリン、N，N－ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ土類金属；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert－ブトキシドなどのアルカリ金属C_{1-6}アルコキシド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（BIa－4）1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～5モルである。

化合物（17）の使用量は、化合物（BIa－4）1モルに対して、通常、1～50モル、好ましくは1～5モルである。

本反応は、さらに、溶媒に、よう化ナトリウム、よう化カリウムを添加してもよい。

よう化ナトリウム、よう化カリウムの使用量は、化合物（BIa－4）1モルに対し、通常、1～100モル、好ましくは1～10モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N－ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトン等のケトン類；アセトニトリル；水が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0～150℃、好ましくは0～100℃である。

反応時間は、通常、0．5～100時間である。

化合物（BIa－4）は反応式A7に従って製造することができる。

化合物（17）は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0332] このようにして得られる化合物（I）および化合物（IA）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。

また、化合物（I）および化合物（IA）が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法またはそれに準ずる方法により、目的とする塩に変換することができ、逆に

、塩で得られた場合には、自体公知の方法またはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

化合物(I)および化合物(IA)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)および化合物(IA)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)および化合物(IA)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)および化合物(IA)に包含される。

光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いるか、または、最終物のラセミ体を、常法に従って、光学分割することにより、光学異性体を得ることができる。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)－マンデル酸、(－)－マンデル酸、(+)－酒石酸、(－)－酒石酸、(+)－1－フェネチルアミン、(－)－1－フェネチルアミン、シンコニン、(－)－シンコニジン、ブルシン)との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2)キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO－OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP－Chirasil－DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬との化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）または化合物（IA）が分子内にヒドロキシ基または1級もしくは2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔α－メトキシ－α－（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（－）－メントキシ酢酸）などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボキシ基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコールとを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

実施例

[0333] 以下に、実施例、実験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0334] ^{1}H－NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200（200MHz）型、300（300MHz）型、ブルカー300（300MHz）スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合比である。％は、特に断らない限り重量％を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温（常温）とは約20℃から約30℃の温度を表す。

[0335] なお、実施例中の各記号は次の意味を表す。

DMSO：ジメチルスルホキシド、

$CDCl_3$：重クロロホルム、

s：シングレット、

d：ダブレット、

t：トリプレット、

q：クアルテット、

dd:ダブルダブレット、

dt:ダブルトリプレット、

quint:クインテット、

m:マルチプレット、

brs:幅広い、

J:カップリング定数

[0336] 実施例のLC／MS分析は以下の条件により実施した。

測定機器:ウォーターズ社 LC／MSシステム

HPLC部:アジレント社 HP1100

MS部:マイクロマス社 ZMD

カラム:CAPCELL PAK c18UG120 S－3μm、1．5×35mm(資生堂社製)

溶媒:A液;0．05%トリフルオロ酢酸水溶液、B液;0．04%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

グラジェントサイクル:0分(A液／B液＝90／10)、2．00分(A液／B液＝5／95)、2．75分(A液／B液＝5／95)、2．76分(A液／B液＝90／10)、3．60分(A液／B液＝90／10)

注入量:2μL、

流速:0．5mL／min、

検出法:UV 220nm、

MS条件 イオン化法:ESI

[0337] 実施例の分取HLPCによる精製は以下の条件により実施した。

機器:ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム:YMC CombiPrep ODS－A S－5μm、50×20 mm、もしくはCombi Prep Hydrosphere C18 S－5μm、50×20mm

溶媒:A液;0．1% トリフルオロ酢酸水溶液、B液;0．1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

グラジェントサイクル:0分(A液／B液＝95／5)、1．00分(A液／B液＝95／5)、5．20分(A液／B液＝5／95)、6．40分(A液／B液＝5／95)、6．50分(A液／B

液＝95／5)、6．60分(A液／B液＝95／5)、もしくは、0分(A液／B液＝98／2)、1．00分(A液／B液＝98／2)、5．00分(A液／B液＝0／100)、6．40分(A液／B液＝0／100)、6．50分(A液／B液＝98／2)、6．60分(A液／B液＝98／2)

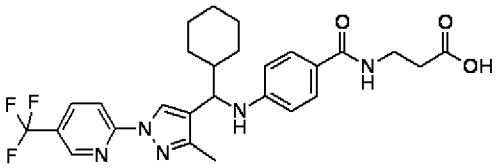
流速:20mL／min、

検出法:UV 220nm

[0338] 実施例1

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0339] [化42]



[0340] (1)3－[(4－ニトロベンゾイル)アミノ]プロパン酸エチル

4－ニトロ安息香酸(16．7g)、β－アラニン エチルエステル塩酸塩(18．4g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(18．4g)、トリエチルアミン(16．7mL)およびN，N－ジメチルホルムアミド(200mL)の混合物に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(23．0g)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸および飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して白色固体を得た。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、標記目的化合物(26．6g，100%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.68 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.76 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.03 (br. s., 1 H), 7.93 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.29 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0341] (2)3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した3－[(4－ニトロベンゾイル)アミノ]プロパン酸エチル(26．6g)、5%パラジウム－カーボン(8．9g)、テトラヒドロフラン(150mL)およびエタノール(150mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。5%パラジウム－カーボンを

濾別し、濾液を減圧下濃縮して白色固体を得た。酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶し、標記目的化合物（22．6g，95％）を白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.63 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.70 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.94 (br. s., 2 H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0342] （3）3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

アセト酢酸メチル（30．0g）とジメチルホルムアミドジメチルアセタール（34．7mL）の混合物を100℃で12時間攪拌後、放冷した。反応液にエタノール（500mL）とヒドラジン一水和物（12．6mL）を室温で加え、12時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、標記目的化合物（22．3g、61％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.96 (s, 1H).

[0343] （4）3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

上記で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル（5．3g）のジメチルホルムアミド（70mL）溶液に0℃で水素化ナトリウム（1．9g、60％油性）を加えて10分攪拌後、2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン（7．5g）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10，容積比）で精製し、標記目的化合物（3．3g，31％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.97 - 8.17 (m, 2 H), 8.63 - 8.74 (m, 1 H), 9.00 (s, 1 H).

[0344] （5）3－メチル－1－[5－（トリフルオロメチル）ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル（3．3g）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解した後、0℃で水素化リチウムアルミニウム（0．45g）のテトラヒドロフラン溶液（20mL）に滴下して加えた。反応液を0℃で30分間かき混ぜた後、水（0．45mL）を注意深く滴下し、さらに1規定水酸化ナトリウム

水溶液(2．3mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、残渣をテトラヒドロフラン(30mL)で洗浄した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をトルエン(50mL)に溶解させ、二酸化マンガン(8．8g)を加え、脱水条件下1時間加熱還流した。放冷後、二酸化マンガンを濾過し、残渣を減圧下留去し、標記目的化合物(2．6g, 87%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.57 (s, 3 H), 7.97 - 8.17 (m, 2 H), 8.63 - 8.74 (m, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H).

[0345] (6)シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．6g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に0℃で1Mシクロヘキシルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(15mL)を滴下した。0℃で1時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4, 容積比)で精製し、標記目的化合物(2．0g, 36%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.93 (m, 11 H), 2.36 (s, 3 H), 3.62 (br. s., 1 H), 4.44 (dd, J=7.2, 3.4 Hz, 1 H), 7.91 - 8.07 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0346] (7)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．75g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、室温で塩化チオニル(0．24mL)を加え、30分間攪拌した。反応液を0℃の炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．63g)、炭酸ナトリウム(0．45g)および実

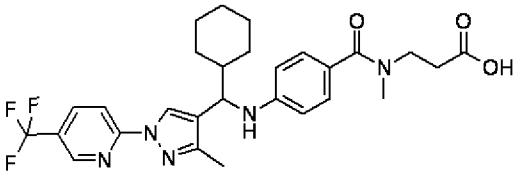
施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．75g)を加えて80℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し、標記目的化合物のエチルエステル体(876mg)を得た。これをエタノール(4mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加えて1時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(4mL)を加え、析出物を水洗することで標記目的化合物(0．78g，70％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 2.23 (m, 11 H), 2.34 (s, 3 H), 2.50 - 2.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.74 (m, 2 H), 4.20 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.68 (br. s., 1 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.86 - 8.05 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H).

[0347] 実施例2

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0348] [化43]



[0349] (1)3－[メチル(4－ニトロベンゾイル)アミノ]プロパン酸エチル

3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(13．1g)を用い、実施例1の(1)と同様な操作を行い、標記目的化合物(28．0g，100％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.51-2.78 (m, 2 H), 2.99-3.10 (m, 3H), 3.46-3.86 (m, 2 H), 4.03-4.28 (m, 2 H), 7.50-7.65 (m, 2 H), 8.28 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0350] (2)3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例1の(2)と同様な操作を行い、標記目的化合物(26．6g，90％)を油状物と

して得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.64 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.74 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.85 (br. s., 2 H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.59-6.72 (m, 2 H), 7.23-7.28 (m, 2 H).

[0351] (3)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

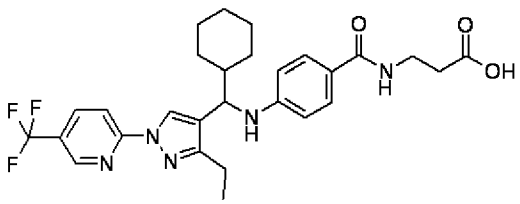
実施例1の(6)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．75g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．80g)を用い、実施例1の(7)と同様の操作を行い、標記目的化合物(0．74g，65％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 2.23 (m, 11 H), 2.37 (s, 3 H), 2.62 - 2.78 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.58 - 3.84 (m, 2 H), 4.21 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.90 - 8.00 (m, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H).

[0352] 実施例3

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0353] [化44]



[0354] (1)3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－オキソペンタン酸メチル(2．6g)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2．8mL)の混合物を100℃で12時間攪拌後、放冷した。反応液にエタノール(50mL)

とヒドラジン一水和物(1．1mL)を加え、以下実施例1の(3)と同様な操作により3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物を得た。これをジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させ、炭酸カリウム(4．2g)および2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(3．6g)を加え、100℃で2時間攪拌した。以下実施例1の(4)と同様な操作により、標記目的化合物(4．7g，79%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 3.00 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.99 - 8.18 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H).

[0355] (2)3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4．7g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．1g，26%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 3.00 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 7.98 - 8.23 (m, 2 H), 8.71 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

[0356] (3)シクロヘキシル{3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．1g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．1g，79%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 2.21 (m, 14 H), 2.73 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 4.44 (dd, J=7.2, 3.4 Hz, 1 H), 7.87 - 8.16 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0357] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル{3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．55g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．37g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．32g，38%)を白色

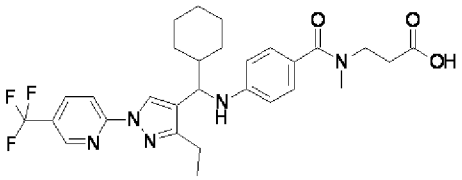
固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.00 (m, 11 H), 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.38 - 2.58 (m, 2 H), 2.70 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.39 - 3.69 (m, 2 H), 4.22 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.68 (br. s., 1 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.85 - 8.08 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H).

[0358] 実施例4

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0359] [化45]



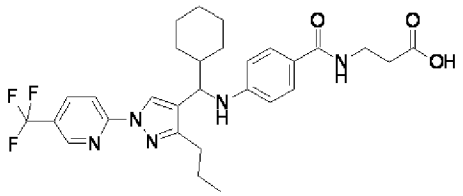
[0360] 実施例3の(3)で合成したシクロヘキシル{3－エチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．55g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．39g)を用い、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．35g，41％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 2.06 (m, 11 H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.60 - 2.81 (m, 4 H), 3.05 (s, 3 H), 3.72 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 4.24 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.91 - 8.09 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H).

[0361] 実施例5

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0362] [化46]



[0363] (1)3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－オキソヘキサン酸メチル(2．1g)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2．1mL)の混合物を100℃で12時間攪拌後、放冷した。反応液にエタノール(50mL)とヒドラジン一水和物(0．75mL)を加え、実施例1の(3)と同様な操作により3－プロピル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物を得た。これをジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、炭酸カリウム(3．0g)および2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(2．7g)を加え、100℃で2時間攪拌した。以下実施例1の(4)と同様な操作により、標記目的化合物(3．3g，71％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.69 - 1.88 (m, 2 H), 2.93 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.98 - 8.19 (m, 2 H), 8.69 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H).

[0364] (2)3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3．3g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．1g，35％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 2.94 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 8.00 - 8.23 (m, 2 H), 8.71 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

[0365] (3)シクロヘキシル{3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．1g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．3g，95％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 2.21 (m, 16 H), 2.67 (q, J=7.8 Hz, 2 H),

4.44 (dd, J=7.5, 3.4 Hz, 1 H), 7.90 - 8.16 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0366] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

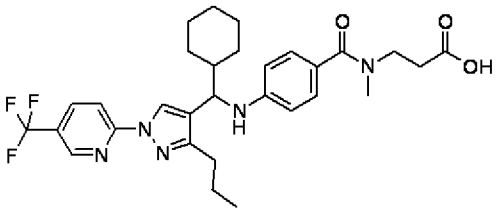
上記で合成したシクロヘキシル{3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．65g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．42g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．38g，39%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.07 - 2.04 (m, 13 H), 2.49 - 2.74 (m, 4 H), 3.52 - 3.72 (m, 2 H), 4.24 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.55 - 6.68 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.86 - 8.08 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H).

[0367] 実施例6

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0368] [化47]



[0369] 実施例5の(3)で合成したシクロヘキシル{3－プロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．65g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．44g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．34g，34%)を白色固体として得た。

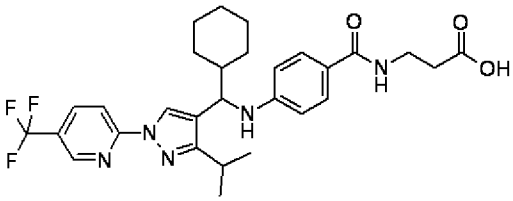
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.08 - 2.13 (m, 13 H),

2.54 - 2.78 (m, 4 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 4.24 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.87 - 8.12 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H).

[0370] 実施例7

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0371] [化48]



[0372] (1)3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4－メチル－3－オキソペンタン酸メチル(2．9g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2．8mL)およびヒドラジン一水和物(1．1mL)を用い、実施例1の(3)と同様な操作により3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物を得た。これをジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させ、炭酸カリウム(4．2g)および2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(3．6g)を加え、100℃で2時間攪拌した。以下実施例1の(4)と同様な操作により、標記目的化合物(4．6g，73%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 3.60 (quint, J=6.8 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 7.99 - 8.99 (m, 4 H).

[0373] (2)3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4．6g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．7g，40%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 3.41 - 3.64 (m, 1 H), 8

.01 - 8.28 (m, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

[0374] (3)シクロヘキシル{3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．7g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．5g，71％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 2.21 (m, 17 H), 3.01 (quint, J=6.9 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J=7.5, 3.6 Hz, 1 H), 7.90 - 8.10 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).

[0375] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

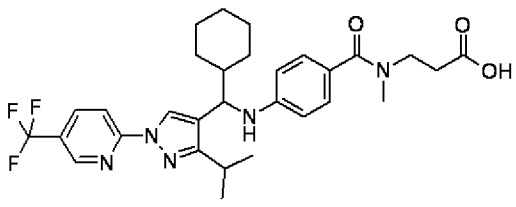
上記で合成したシクロヘキシル{3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．32g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．11g，14％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 2.06 (m, 11 H), 1.28 - 1.40 (m, 6 H), 2.64 (t, J=4.5 Hz, 2 H), 2.91 - 3.17 (m, 1 H), 3.54 - 3.79 (m, 2 H), 4.29 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 6.43 - 6.65 (m, 3 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.86 - 8.11 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H).

[0376] 実施例8

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0377] [化49]



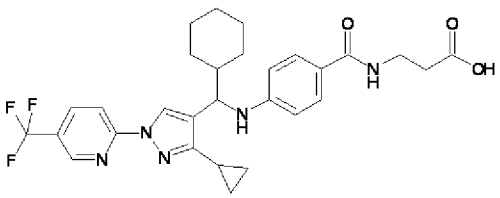
[0378] 実施例7の(3)で合成したシクロヘキシル{3－(1－メチルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0.65g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.34g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0.16g, 21%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 2.05 (m, 11 H), 1.32 - 1.37 (m, 6 H), 2.59 - 2.79 (m, 2 H), 2.96 - 3.20 (m, 4 H), 3.73 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.28 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.88 - 8.11 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H).

[0379] 実施例9

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0380] [化50]



[0381] (1)3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－シクロプロピル－3－オキソプロパン酸メチル(2.8g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.8mL)およびヒドラジン一水和物(1.1mL)を用い、実施例1の(3)と同様な操作により3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物を得た。これをジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させ、炭酸カリウム(4.2g)および2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(3.6g)を加え、100℃で2時間攪拌した。以下実施例1の(4)と同様な操作により、標記目的化合物(4.8g, 77%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.10 (m, 4 H), 2.55 - 2.70 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 8.00 - 8.03 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H).

[0382] (2)3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4．8g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．5g，36％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.15 (m, 4 H), 2.50 - 2.70 (m, 1 H), 8.00 - 8.10 (m, 2 H), 8.69 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

[0383] (3)シクロヘキシル{3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．5g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．1g，99％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 2.10 (m, 16 H), 4.48 (dd, J=7.3, 3.0 Hz, 1 H), 7.90 - 8.10 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H).

[0384] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル{3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．32g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．15g，21％)を白色固体として得た。

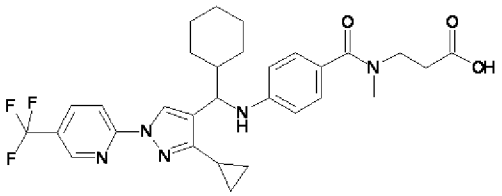
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.07 (m, 16 H), 2.64 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=5.9 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.54 - 6.70 (m, 3 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.93 (s, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H).

[0385] 実施例10

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)

(メチル)アミノ]プロパン酸

[0386] [化51]



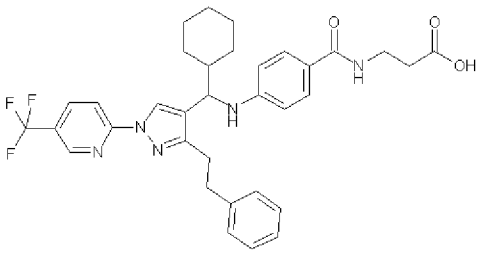
[0387] 実施例9の(3)で合成したシクロヘキシル{3－シクロプロピル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．34g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．19g，25%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.09 (m, 16 H), 2.71 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.94 (s, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H).

[0388] 実施例11

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0389] [化52]



[0390] (1)3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル

3－オキソ－5－フェニルペンタン酸エチル(5．8g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3．6mL)およびヒドラジン一水和物(1．3mL)を用い、実施例1の(3)と同様な操作により3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エ

チルの粗生成物を得た。これをジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させ、炭酸カリウム(5．5g)および2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(4．8g)を加え、100℃で終夜攪拌した。以下実施例1の(4)と同様な操作により、標記目的化合物(5．2g，50%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.00 - 3.15 (m, 2 H), 3.22 - 3.39 (m, 2 H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.15 - 7.38 (m, 10 H), 7.99 - 8.17 (m, 2 H), 8.69 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H).

[0391] (2)3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル(5．2g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．0g，65%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.98 - 3.17 (m, 2 H), 3.22 - 3.41 (m, 2 H), 7.11 - 7.47 (m, 5 H), 7.99 - 8.22 (m, 2 H), 8.71 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

[0392] (3)シクロヘキシル{3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．5g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．7g，95%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 2.02 (m, 12 H), 2.92 - 3.23 (m, 4 H), 4.28 (dd, J=7.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.15 - 7.40 (m, 5 H), 7.93 - 8.13 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H).

[0393] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル{3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチ

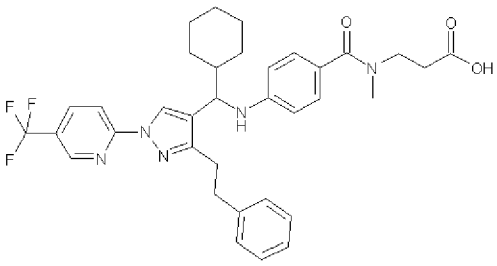
ル(0．28g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．20g，28％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.97 (m, 11 H), 2.45 - 2.64 (m, 2 H), 2.87 - 3.18 (m, 4 H), 3.49 - 3.67 (m, 2 H), 4.16 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.41 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.61 (br. s., 1 H), 7.15 - 7.34 (m, 5 H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.87 - 8.10 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H).

[0394] 実施例12

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0395] [化53]



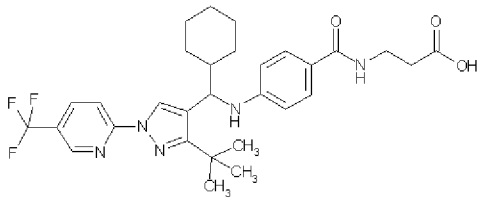
[0396] 実施例11の(3)で合成したシクロヘキシル{3－(2－フェニルエチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．35g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．30g，41％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 2.01 (m, 11 H), 2.59 - 2.74 (m, 2 H), 2.89 - 3.20 (m, 7 H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 4.18 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.43 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.16 - 7.37 (m, 5 H), 7.90 - 8.13 (m, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H).

[0397] 実施例13

3－{[(4－{[{3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0398] [化54]



[0399] (1)3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4, 4－ジメチル－3－オキソペンタン酸エチル(3. 4g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2. 8mL)およびヒドラジン一水和物(1. 1mL)を用い、実施例1の(3)と同様な操作により3－tert－ブチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物を得た。これをジメチルホルムアミド(15ml)に溶解させ、炭酸カリウム(1. 2g)および2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(1. 7g)を加え、室温で終夜攪拌した。以下実施例1の(4)と同様な操作により、標記目的化合物(2. 8g, 43%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 4.32 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.98 - 8.21 (m, 2 H), 8.68 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H).

[0400] (2)3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(2. 8g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1. 7g, 93%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 7.98 - 8.21 (m, 2 H), 8.68 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

[0401] (3)シクロヘキシル{3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1. 7g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1. 1g, 49%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.79 - 2.20 (m, 12 H), 1.43 (s, 9 H), 4.65 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.91 - 8.15 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).

[0402] (4)3－{[(4－{[{3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

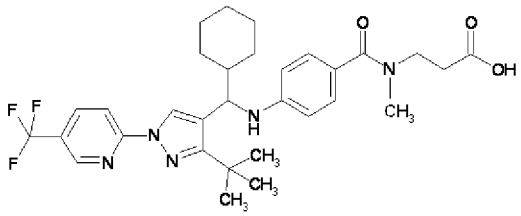
上記で合成したシクロヘキシル{3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．53g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．32g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．12g，15%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.00 (m, 11 H), 1.27 (s, 9 H), 2.57 - 2.61 (m, 2 H), 3.17 - 3.59 (m, 2 H), 4.44 (br. s., 1 H), 6.31 - 6.51 (m, 2 H), 7.33 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.62 (m, 2 H), 7.74 - 8.07 (m, 2 H), 8.32 - 8.57 (m, 2 H).

[0403] 実施例14

3－{[(4－{[{3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0404] [化55]



[0405] 実施例13の(3)で合成したシクロヘキシル{3－tert－ブチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．52g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．34g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．13g，16%)を白色固体として得た。

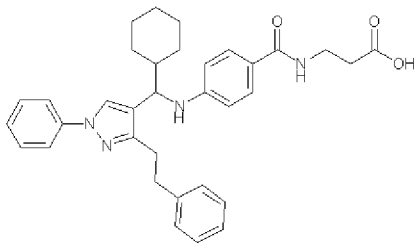
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 2.00 (m, 11 H), 1.42 (s, 9 H), 2.61 - 2.81 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.89 - 8.13 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.59 (s,

1 H).

[0406] 実施例15

3－({[4－({シクロヘキシル[1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0407] [化56]



[0408] (1)1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル

3－オキソ－5－フェニルペンタン酸エチル(5．8g)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3．6mL)の混合物を100℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応液にエタノール(30mL)とフェニルヒドラジン(2．9g)を加え、さらに100℃で8時間攪拌した。放冷後エタノールを減圧下留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:10，容積比)で精製し、標記目的化合物(7．1g，84％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.87 (dd, J=9.0, 6.6 Hz, 2 H), 3.15 - 3.32 (m, 2 H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.92 - 7.53 (m, J=7.5, 3.8, 3.8, 3.5 Hz, 10 H), 8.05 (s, 1 H).

[0409] (2)1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル(7．1g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4．6g，75％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.87 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.23 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 6.84 - 7.58 (m, 10 H), 8.07 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H).

[0410] (3)シクロヘキシル[1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．6g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．9g，85％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 - 2.19 (m, 12 H), 2.46 - 3.17 (m, 4 H), 4.16 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1 H), 6.83 - 7.54 (m, 10 H), 7.58 (s, 1 H).

[0411] (4)3－({[4－({シクロヘキシル[1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

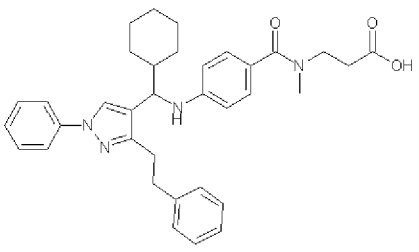
上記で合成したシクロヘキシル[1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．33g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．31g，41％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.03 (m, 11 H), 2.40 - 2.56 (m, 2 H), 2.67 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.91 - 3.07 (m, 2 H), 3.68 (q, J=5.9 Hz, 2 H), 4.20 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.52 - 6.58 (m, J=8.7 Hz, 3 H), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 4 H), 7.35 - 7.65 (m, 11 H).

[0412] 実施例16

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0413] [化57]



[0414] 実施例15の(3)で合成したシクロヘキシル[1－フェニル－3－(2－フェニルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．50g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．35g)を

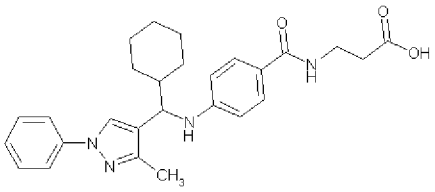
用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．37g，47%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.08 (m, 11 H), 2.44 - 2.59 (m, 2 H), 2.73 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 2.91 - 3.05 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.73 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.19 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 7.12 - 7.58 (m, 11 H).

[0415] 実施例17

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0416] [化58]



[0417] (1)3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(14．4g)をジメチルアセトアミド(200mL)に溶解させ、フェニルボロン酸(25．0g)、酢酸銅(36．4g)およびピリジン(32mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、濾液に1規定塩酸(100mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝10:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(11．4g，53%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.26-7.70 (m, 5H), 8.34 (s, 1H).

[0418] (2)3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(11．4g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．8g，39%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3H), 7.27-7.72 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 1

0.00 (s, 1H).

[0419] (3)シクロヘキシル(3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メタノール

上記で合成した3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(3．8g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4．4g，79％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80-2.20 (m, 11H), 2.34 (s, 3H), 3.61 (br s, 1 H), 4.44 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.20-7.80 (m, 6H).

[0420] (4)3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

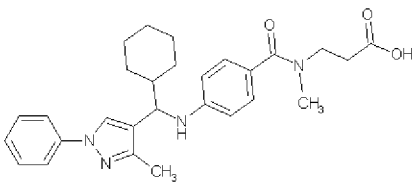
上記で合成したシクロヘキシル(3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メタノール(0．14g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．15g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．05g，31％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 2.21 (m, 12 H), 2.36 (s, 3 H), 2.65 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 4.20 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 6.55 - 6.71 (m, 1 H), 7.14 - 7.74 (m, 8 H).

[0421] 実施例18

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0422] [化59]



[0423] 実施例17の(3)で合成したシクロヘキシル(3－メチル－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メタノール(0．14g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．15g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．04g，23％)を白色固体として得た

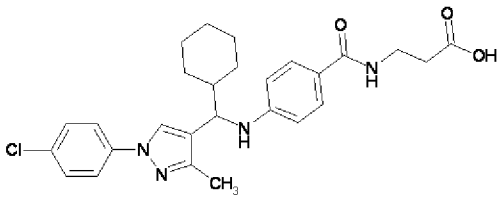
。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.87 - 2.10 (m, 12 H), 2.25 (s, 3 H), 2.47 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.51 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.16 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.22 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.22 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 1 H).

[0424] 実施例19

3－({[4－({[1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0425] [化60]



[0426] (1)1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6.25g)、4－クロロフェニルボロン酸(13.9g)、酢酸銅(16.3g)およびピリジン(14.4mL)を用い、実施例17の(1)と同様な操作によって標記目的化合物(6.9g, 62%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 2.54 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H).

[0427] (2)1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6.9g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4.1g, 68%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0428] (3)[1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カ

ルバルデヒド(4．2g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4．9g，85%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.00 (m, 11 H), 2.32 (s, 3 H), 3.59 (br. s., 1 H), 4.43 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H).

[0429] (4)3－({[4－({[1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

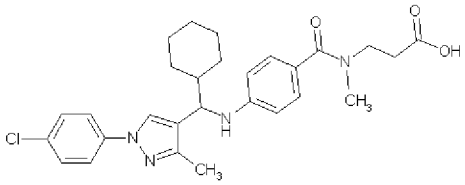
上記で合成した[1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メタノール(0．46g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．35g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．42g，57%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 - 2.09 (m, 12 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.28 - 3.44 (m, 2 H), 4.20 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.39 - 7.60 (m, 4 H), 7.73 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.92 - 8.09 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H).

[0430] 実施例20

3－[({[4－({[1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0431] [化61]



[0432] 実施例19の(3)で合成した[1－(4－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メタノール(0．46g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．25g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．41g，57%)を白色固体として得た。

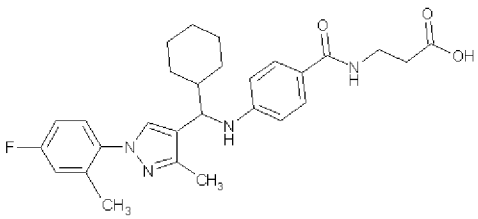
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 - 2.07 (m, 12 H), 2.23 (s, 5 H), 2.85 (b

r. s., 3 H), 3.39 - 3.57 (m, 2 H), 4.13 (br. s., 1 H), 6.20 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.28 (s, 1 H).

[0433] 実施例21

3－({[4－({[1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0434] [化62]



[0435] (1)1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6.25g)と4－フルオロ－2－メチルフェニルボロン酸(13.9g)を用い実施例17の(1)と同様な操作によって標記目的化合物(7.5g, 68%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.80 - 7.35 (m, 3 H), 7.97 (s, 1 H).

[0436] (2)1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(7.5g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4.3g, 83%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 6.90 - 7.39 (m, 3 H), 7.99 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0437] (3)シクロヘキシル[1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(4．3g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(6．1g，98％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.00 (m, 11 H), 2.22 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 4.44 (dd, J=7.3, 3.3 Hz, 1 H), 6.91 - 7.30 (m, 3 H), 7.41 (s, 1 H).

[0438] (4)3－({[4－({[1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

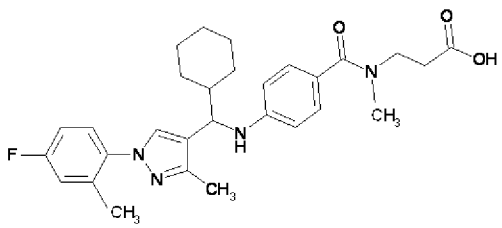
上記で合成したシクロヘキシル[1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．52g，70％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 - 2.00 (m, 12 H), 2.12 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.34 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.22 - 3.45 (m, 2 H), 4.21 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 6.31 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.10 - 7.31 (m, 3 H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

[0439] 実施例22

3－[{[4－({[1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0440] [化63]



[0441] 実施例21の(3)で合成したシクロヘキシル[1－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．50g)と実施例2の(2)で

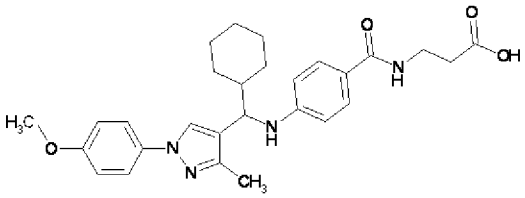
合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．39g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．48g，60％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.87 - 1.84 (m, 12 H), 2.10 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.48 - 2.50 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.52 (m, 2 H), 4.16 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.00 - 7.32 (m, 6 H), 7.75 (s, 1 H).

[0442] 実施例23

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0443] [化64]



[0444] (1)1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(5．7g)と4－メトキシフェニルボロン酸(12．4g)を用い、実施例17の(1)と同様な操作によって標記目的化合物(6．5g，65％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H).

[0445] (2)1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6．6g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4．1g，78％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H).

[0446] (3)シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(4．3g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(7．1g，98%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.97 (m, 11 H), 2.33 (s, 3 H), 3.59 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.43 (dd, J=7.3, 3.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H).

[0447] (4)3－({[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

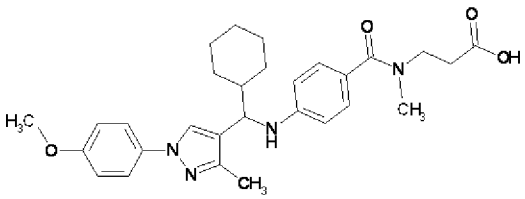
上記で合成したシクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．68g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．44g，39%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 - 2.08 (m, 12 H), 2.22 (s, 3 H), 2.34 - 2.45 (m, 2 H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3 H), 4.07 - 4.27 (m, 1 H), 6.30 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 8.03 (br. s., 1 H), 8.14 (s, 1 H).

[0448] 実施例24

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0449] [化65]



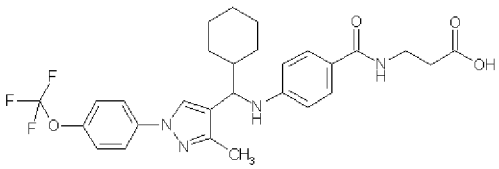
[0450] 実施例23の(3)で合成したシクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．68g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．42g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．28g，24%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 - 2.10 (m, 12 H), 2.23 (s, 3 H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.90 (s, 3 H), 3.44 - 3.60 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.13-4.15 (m, 1 H), 6.21 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.14 (s, 1 H).

[0451] 実施例25

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0452] [化66]



[0453] (1)3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6.8g)および4－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(20.0g)を用い、実施例17の(1)と同様な操作によって標記目的化合物(3.9g, 27%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.32 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 8.32 (s, 1 H).

[0454] (2)3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3.9g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2.3g, 66%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H).

[0455] (3)シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．6g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．2g，72％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 1.91 (m, 11 H), 2.33 (s, 3 H), 4.44 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H).

[0456] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

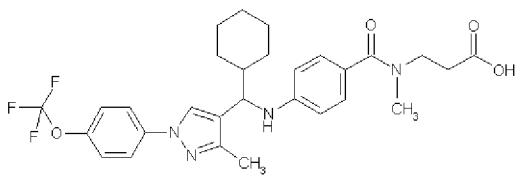
上記で合成したシクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．59g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．50g，55％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 - 2.11 (m, 11 H), 2.24 (s, 3 H), 2.39 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.30 - 3.43 (m, 2 H), 4.20 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.34 - 7.61 (m, 4 H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.02 (br. s., 1H).

[0457] 実施例26

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0458] [化67]



[0459] 実施例25の(3)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．97g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

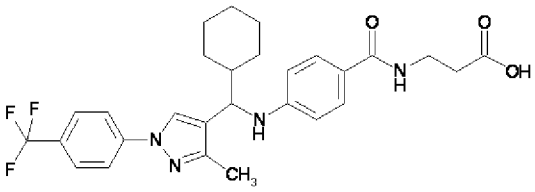
(0．63g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．3g，63％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.89 - 2.06 (m, 11 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.28 - 3.45 (m, 5 H), 4.20 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.35 - 7.57 (m, 4 H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.01 (br s, 1 H).

[0460] 実施例27

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0461] [化68]



[0462] (1)3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物(8．9g)および4－トリフルオロメチルフェニルボロン酸(13．3g)を用い、実施例17の(1)と同様な操作によって標記目的化合物(2．0g，11％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.72 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.82 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 8.41 (s, 1 H).

[0463] (2)3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(2．0g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．6g，30％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 7.72 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H).

[0464] (3)シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(0．6g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．7g，93%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 1.98 (m, 11 H), 2.34 (s, 3 H), 3.53 - 3.69 (m, 1 H), 4.46 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H).

[0465] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

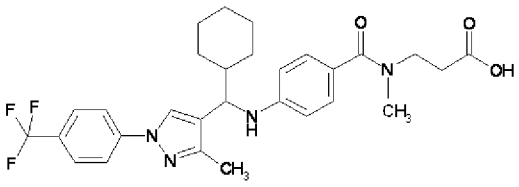
上記で合成したシクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．36g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．38g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(77．5mg，7%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 - 2.12 (m, 11 H), 2.26 (s, 3 H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.23 - 3.44 (m, 2 H), 4.22 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.52 - 7.80 (m, 4 H), 7.93 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 7.97 - 8.10 (s, 1H).

[0466] 実施例28

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0467] [化69]



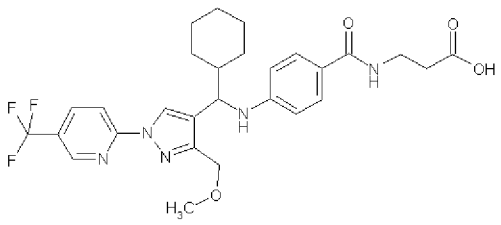
[0468] 実施例27の(3)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．36g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．40g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．20g，35％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.81 - 2.10 (m, 11 H), 2.28 (s, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.52 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.18 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.26 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.80 (d, 2 H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H).

[0469] 実施例29

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0470] [化70]



[0471] (1)3－(メトキシメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4－メトキシアセト酢酸メチル(25．0g)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(22．9mL)の混合物を100℃で2時間攪拌後、室温まで放冷した。反応液にエタノール(250mL)とヒドラジン一水和物(8．3mL)を加え、12時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチルの粗生成物(25．08g)を微黄色固体として得た。本化合物はそのまま次の反応に用いた。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 3.51 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

[0472] (2)3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－

ピラゾール－4－カルボン酸メチル

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(7．4g)と2－クロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(5．8g)を用い、実施例1の(4)と同様な操作を行い、標記目的化合物(5．2g，38%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.54 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.90 - 8.36 (m, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H).

[0473] (3)3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(5．2g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．9g，40%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.53 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 8.05 - 8.25 (m, 2 H), 8.72 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

[0474] (4)シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．9g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標的目的化合物(2．4g、99%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.25 (m, 11 H), 3.02 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 4.43 (dd, J=7.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.52 - 4.69 (m, 2 H), 7.93 - 8.11 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H).

[0475] (5)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(1．2g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．94g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．19g，10%)

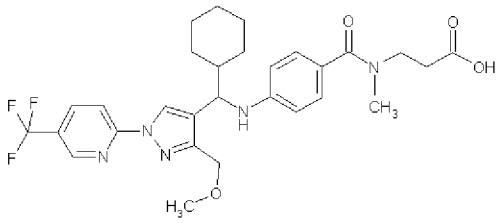
を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 1.90 - 2.10 (m, 11 H), 2.40 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.24 - 3.45 (m, 5 H), 4.28 - 4.71 (m, 3 H), 6.37 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.00 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.33 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H).

[0476] 実施例30

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0477] [化71]



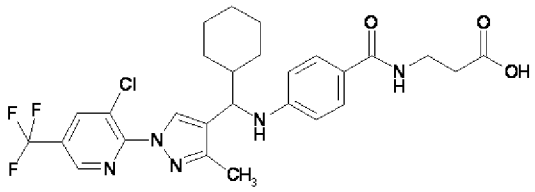
[0478] 実施例29の(4)で合成したシクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(1．2g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(1．0g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．17g，8％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.89 - 2.09 (m, 11 H), 2.40 - 2.52 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.51 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.28 - 4.74 (m, 3 H), 6.27 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).

[0479] 実施例31

3－{[(4－{[{1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0480] [化72]



[0481] (1)1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3.8g)と2,3－ジクロロ－5－トリフルオロメチルピリジン(5.8g)を用い、実施例1の(4)と同様な操作を行い、標記目的化合物(7.0g, 78%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 8.16 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H).

[0482] (2)1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(7.0g)のテトラヒドロフラン溶液(150mL)に水素化ジイソブチルアルミニウム(1.5Mトルエン溶液、58.4mL)を0℃で滴下した。30分攪拌後、反応液を0℃の2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残存物に対して実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1.7g, 27%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.63 (s, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.70 - 8.73 (m, 2 H), 10.07 (s, 1 H).

[0483] (3){1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1.7g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標的目的化合物(1.5g、66%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.02 (m, 11 H), 2.39 (s, 3 H), 4.47 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.05 - 8.14 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.66 (s, 2 H).

[0484] (4)3－{[(4－{[{1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

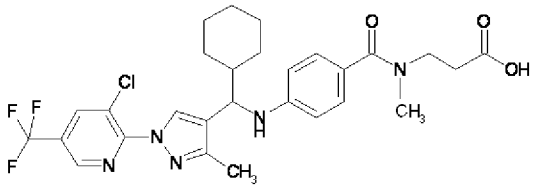
上記で合成した{1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メタノール(0．74g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．57g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．11g，10%)をアモルファス状の微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 1.98 (m, 11 H), 2.37 (s, 3 H), 2.50 - 2.72 (m, 2 H), 3.44 - 3.75 (m, 2 H), 4.24 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.66 (br. s., 1 H), 6.89 (br. s., 1 H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.98 - 8.20 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H).

[0485] 実施例32

3－{[(4－{[{1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0486] [化73]



[0487] 実施例31の(3)で合成した{1－[3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メタノール(0．74g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．60g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(54．4mg，5%)をアモルファス状の微黄色固体として得た。

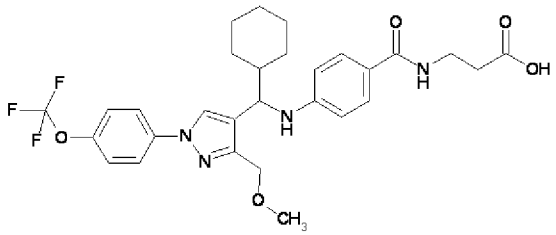
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.98 (m, 11 H), 2.36 (s, 3 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.59 - 3.82 (m, 2 H), 4.23 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.01 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H),

8.63 (s, 1 H).

[0488] 実施例33

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0489] [化74]



[0490] (1)3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4－メトキシアセト酢酸メチル(3．2g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2．9mL)および4－トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(5．0g)を用いて、実施例15の(1)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．4g，47%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.46 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.08 (s, 1 H).

[0491] (2)3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3．4g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．9g，93%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.41 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 7.37 - 8.08 (m, 5 H), 10.00 (s, 1 H).

[0492] (3)シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1

Ｈ－ピラゾール－４－カルバルデヒド（２．９ｇ）に実施例１の（６）と同様な操作を行い、標記目的化合物（２．８ｇ、７７％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.73 - 2.28 (m, 11 H), 3.41 (s, 3 H), 4.30 - 4.53 (m, 3 H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.55 - 7.75 (m, 3 H).

[0493] （４）３－［（｛４－［（シクロヘキシル｛３－（メトキシメチル）－１－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝メチル）アミノ］フェニル｝カルボニル）アミノ］プロパン酸

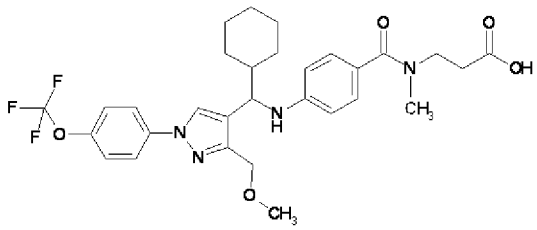
上記で合成したシクロヘキシル｛３－（メトキシメチル）－１－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝メタノール（０．７５ｇ）と実施例１の（２）で合成した３－｛［（４－アミノフェニル）カルボニル］アミノ｝プロパン酸エチル（０．５５ｇ）を用いて実施例１の（７）と同様な操作を行い、標記目的化合物（０．４３ｇ、３９％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 - 2.08 (m, 11 H), 2.43 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.25 - 3.49 (m, 5 H), 4.29 - 4.31 (m, 1 H), 4.39 - 4.59 (m, 2 H), 6.43 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.45 - 7.58 (m, 4 H), 7.63 - 7.77 (m, 3 H), 7.94 - 8.09 (m, 1 H).

[0494] 実施例３４

３－［（｛４－［（シクロヘキシル｛３－（メトキシメチル）－１－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝メチル）アミノ］フェニル｝カルボニル）（メチル）アミノ］プロパン酸

[0495] ［化７５］



[0496] 実施例３３の（３）で合成したシクロヘキシル｛３－（メトキシメチル）－１－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝メタノール（０．７５ｇ）と実施例２の（２）で合成した３－｛［（４－アミノフェニル）カルボニル］（メチル）アミノ｝プロパン

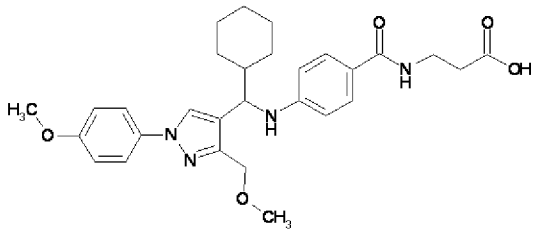
酸エチル(0．59g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．42g、39%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.87 - 2.12 (m, 11 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.52 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.21 - 4.36 (m, 1 H), 4.36 - 4.59 (m, 2 H), 6.32 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.64 - 7.79 (m, 3 H).

[0497] 実施例35

3－({[4－({シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0498] [化76]



[0499] (1)3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4－メトキシアセト酢酸メチル(5．8g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(5．4mL)および4－メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(7．0g)を用いて、実施例15の(1)と同様な操作を行い、標記目的化合物(5．5g，50%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 3.42 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1 H).

[0500] (2)3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(2．8g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．0g，83%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 3.42 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 7.00 - 8.05 (m, 5 H), 10.00 (s, 1 H).

[0501] (3)シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．0g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．1g、77%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.73 - 2.28 (m, 11 H), 3.36 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.30 - 4.53 (m, 3 H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1H).

[0502] (4)3－({[4－({シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

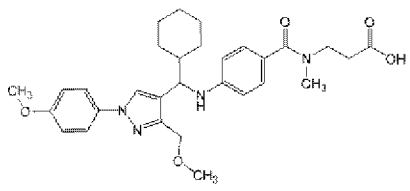
上記で合成したシクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．75g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．54g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．39g、33%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 - 2.11 (m, 11 H), 2.44 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.22 - 4.56 (m, 3 H), 6.40 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.36 - 7.55 (m, 4 H), 7.57 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H).

[0503] 実施例36

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0504] [化77]



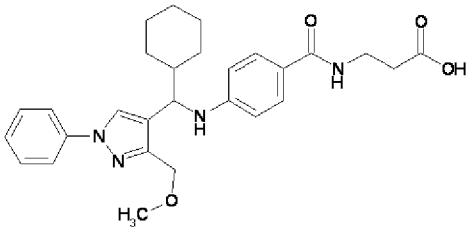
[0505] 実施例35の(3)で合成したシクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．75g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．57g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．44g、36％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.90 - 2.12 (m, 11 H), 2.42 - 2.50 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.52 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.14 - 4.54 (m, 3 H), 6.29 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.97 - 7.19 (m, 4 H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H).

[0506] 実施例37

3－({[4－({シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0507] [化78]



[0508] (1)3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4－メトキシアセト酢酸メチル(7．9g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(7．2mL)およびフェニルヒドラジン塩酸塩(5．8g)を用いて、実施例15の(1)と同様な操作を行い、標記目的化合物(7．3g，55％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 3.44 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 7.30 - 7.70 (m, 5 H), 8.08 (s, 1 H).

[0509] (2)3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3．5g)に実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．5g，82％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 3.45 (s, 3 H), 4.67 (s, 2 H), 7.40 - 8.20 (m 6 H)

, 10.08 (s, 1 H).

[0510] (3)シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．5g)に実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．1g、75%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.73 - 2.40 (m, 11 H), 3.38 (s, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 4.42 - 4.55 (m, 1 H), 7.27 - 7.70 (m, 6H).

[0511] (4)3－({[4－({シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

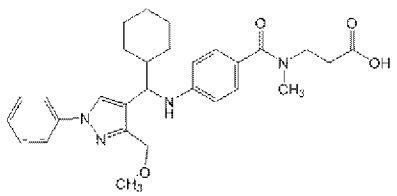
上記で合成したシクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．39g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．37g、46%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 2.17 (m, 11 H), 2.58 - 2.78 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.58 - 3.76 (m, 2 H), 4.21 - 4.51 (m, 3 H), 6.51 - 6.71 (m, 3 H), 7.36 - 7.74 (m, 8 H).

[0512] 実施例38

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0513] [化79]



[0514] 実施例37の(3)で合成したシクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．50g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．42g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．33g、39%)を白色固体と

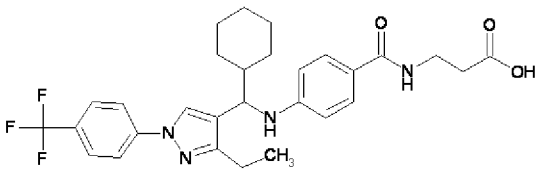
して得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 2.11 (m, 11 H), 2.61 - 2.79 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.25 - 4.46 (m, 3 H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.35 - 7.61 (m, 8 H).

[0515] 実施例39

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0516] [化80]



[0517] (1)3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－オキソペンタン酸メチル(6.5g)を用い、実施例1の(3)と同様な操作を行い、標記目的化合物(7.0g, 91%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 3.02 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 11.28 (br. s., 1 H).

[0518] (2)3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

上記で合成した3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4.6g)を用い、実施例17の(1)と同様な操作を行い、標記目的化合物(6.0g, 67%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 2.99 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.82-7.85 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H).

[0519] (3)3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6.0g)を用い、実施例1の(5)と同様な操作を行い、

標記目的化合物(4．2g，78％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 3.00 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.84-7.87 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

[0520] (4)シクロヘキシル{3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．6g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．9g，91％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86-1.43 (m, 8 H), 1.52-1.90 (m, 5 H), 2.05 (br.s, 1 H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 4.46 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1 H), 7.60-7.71 (m, 2 H), 7.71-7.82 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H).

[0521] (5)3－({4－[(シクロヘキシル{3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]ベンゾイル}アミノ)プロパン酸

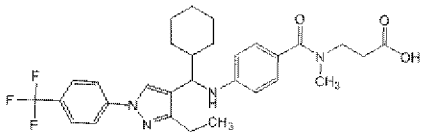
上記で合成したシクロヘキシル{3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．90g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．75g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(82mg，6％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.09-1.32 (m, 8 H), 1.45-1.83 (m, 5 H), 1.93-2.11 (m, 1 H), 2.37 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.68 (qd, J=7.5, 4.0 Hz, 2 H), 3.35 (q, J=5.7 Hz, 2 H), 4.23 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.87-7.98 (m, 2 H), 7.98-8.12 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H).

[0522] 実施例40

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0523] [化81]



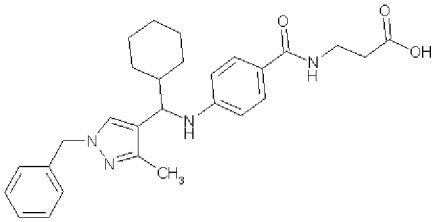
[0524] 実施例39の(4)で合成したシクロヘキシル{3－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．90g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．75g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(85mg，6％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88-1.24 (m, 8 H), 1.46-1.80 (m, 5 H), 1.92-2.09 (m, 1 H), 2.46 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.68 (qd, J=7.5, 3.3 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.50 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.20 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.22 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.86-8.05 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H).

[0525] 実施例41

3－{[(4－{[(1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0526] [化82]



[0527] (1)1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(5．1g)をジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させ、室温で炭酸カリウム(5．3g)とベンジルブロミド(4．6mL)を加え、終夜攪拌した。反応液を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(5．9g、71％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.96

- 7.45 (m, 5 H), 7.77 (s, 1 H).

[0528] (2)1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(5．9g)を用い、実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(5．0g，96%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.50 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 6.96 - 7.45 (m, 5 H), 7.76 (s, 1 H), 9.85 (s, 1H).

(3)(1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)(シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(5．0g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．3g，47%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 - 1.97 (m, 11 H), 2.25 (s, 3 H), 4.34 (d, J=7.4, 3.3 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2H), 7.00 - 7.50 (m, 6 H).

[0529] (4)3－{[(4－{[(1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

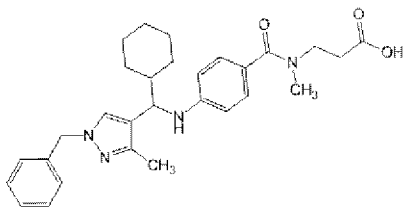
上記で合成した(1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)(シクロヘキシル)メタノール(1．0g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．62g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(28．6mg，4%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77 - 2.01 (m, 11 H), 2.12 (s, 3 H), 2.38 - 2.46 (m, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.99 - 4.21 (m, 1 H), 5.11 - 5.19 (m, 2 H), 6.25 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.04 (dd, J=7.5, 1.9 Hz, 2 H), 7.25 - 7.60 (m, 6 H), 7.99 (s, 1 H).

[0530] 実施例42

3－{[(4－{[(1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0531] [化83]



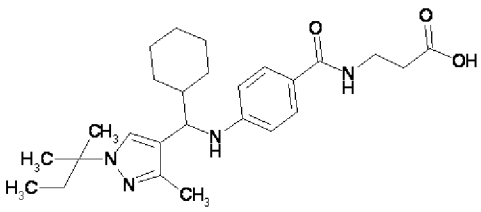
[0532] 実施例41の(3)で合成した(1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)(シクロヘキシル)メタノール(0．65g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．65g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(18．2mg，2%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 1.14 - 2.00 (br. s., 11 H), 2.13 (s, 3 H), 2.38 - 2.46 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.42 - 3.60 (m, 2 H), 4.00 - 4.17 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 6.17 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.95 - 7.36 (m, 7 H), 7.52 (s, 1 H).

[0533] 実施例43

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(1，1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0534] [化84]



[0535] (1)1－(1，1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(10．8g)をアセトニトリル(100mL)に溶解させ、2－メチル－2－ブテン(16．3mL)およびp－トルエンスルホン酸一水和物(4．4g)を加え、封管中120℃で4時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4，容積比)で精製し、標記目的化合物(4．6g、29%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 1.88 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 7.90 (s, 1 H).

[0536] (2)1－(1, 1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－(1, 1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4. 6g)を用い、実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3. 0g, 73%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 1.88 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 7.90 (s, 1 H), 9.85 (s, 1H).

[0537] (3)シクロヘキシル[1－(1, 1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した1－(1, 1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(3. 0g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1. 4g, 32%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.67 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.88 - 2.00 (m, 13 H), 1.52 (s, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.61 (br. s., 1 H), 4.34 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H).

[0538] (4)3－({[4－({シクロヘキシル[1－(1, 1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

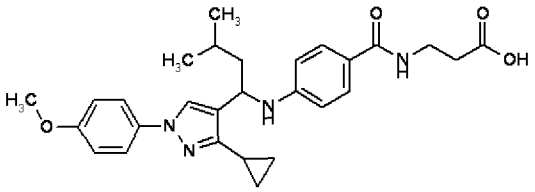
上記で合成したシクロヘキシル[1－(1, 1－ジメチルプロピル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(1. 0g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0. 67g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0. 41g, 46%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.56 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 0.88 - 1.35 (m, 5 H), 1.48 (s, 6 H), 1.55 - 1.98 (m, 8 H), 2.26 (s, 3 H), 2.67 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.68 (q, J=5.8 Hz, 2 H), 4.12 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.66 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.53 (d, J=9.1 Hz, 2 H).

[0539] 実施例44

3－({[4－({1－[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0540] [化85]



[0541] (1)3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－シクロプロピル－3－オキソプロパン酸メチル(3．7g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3．6mL)およびp－メトキシフェニルヒドラジン一水和物(4．7g)を用い、実施例15の(1)と同様な操作により標記目的化合物(5．9g、84%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.60 - 1.01 (m, 4 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H).

[0542] (2)3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(5．9g)を用い、実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．6g，68%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.73 - 1.10 (m, 4 H), 1.87 - 2.07 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 7.01 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

[0543] (3)1－[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール

上記で合成した3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．8g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、0℃でイソブチルマグネシウムブロミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、12mL)を滴下した。以下、実

施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．8g，82%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.36 - 0.91 (m, 5 H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.48 - 1.97 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.89 - 5.05 (m, 1 H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.60 (s, 1 H).

[0544] (4)3－({[4－({1－[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

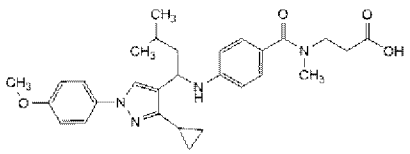
上記で合成した1－[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．5g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．31g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(23mg，3%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.42 - 0.84 (m, 4 H), 0.99 (dd, J=13.8, 5.7 Hz, 6 H), 1.60 -1.80 (m, 4 H), 2.60 - 2.65 (m., 2 H), 3.64 - 3.66 (m., 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.69 (s, 1 H), 6.55 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.70 (br. s., 1 H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2 H).

[0545] 実施例45

3－[{[4－({1－[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0546] [化86]



[0547] 実施例44の(3)で合成した1－[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．5g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．33g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(80mg，

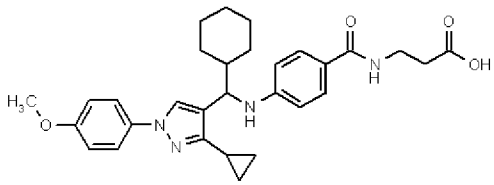
9%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.34 - 0.90 (m, 4 H), 0.99 (dd, J=14.0, 4.8 Hz, 6 H), 1.70 - 2.00 (m, 4 H), 2.71 (br. s., 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.68 (br. s., 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.95 (dd, J=8.7, 1.3 Hz, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 4 H), 7.50 (s, 1 H).

[0548] 実施例46

3－({[4－({シクロヘキシル[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0549] [化87]



[0550] (1)シクロヘキシル[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

実施例44の(2)で合成した3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．8g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2．1mg，85%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.29 - 2.27 (m, 16 H), 3.86 (s, 3 H), 4.57 (dd, J=8.1, 4.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H).

[0551] (2)3－({[4－({シクロヘキシル[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．5g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．36g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(43mg，5%)を白色固体として得た。

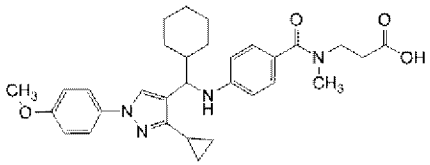
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.30 - 2.20 (m., 16 H), 2.65 (br. s., 2 H), 3.66 (br. s., 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.45 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.60 - 6.69 (m, 1 H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.56 (

d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0552] 実施例47

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0553] [化88]



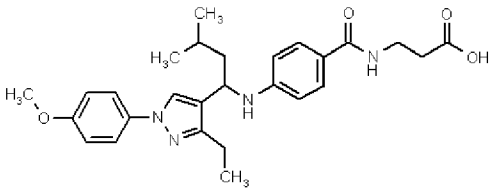
[0554] 実施例46の(1)で合成したシクロヘキシル[3－シクロプロピル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．5g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．38g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．11g，14%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.31 - 2.00 (m, 16 H), 2.70 - 2.74 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.74 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.45 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 4 H), 7.47 (s, 1 H).

[0555] 実施例48

3－({[4－({1－[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0556] [化89]



[0557] (1)3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－オキソペンタン酸メチル(3．3g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3．6mL)およびp－メトキシフェニルヒドラジン一水和物(4．7g)を用い、実施例15の(1

)と同様な操作により標記目的化合物(6．0g、84％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.92 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

[0558] (2)3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6．0g)を用い、実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4．0g，76％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.92 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.91 - 7.08 (m, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 7.33 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H).

[0559] (3)1－[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール

上記で合成した3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．1g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．2g，47％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.06 (3 H, t, J=7.6 Hz), 1.50 (1 H, d, J=4.3 Hz), 1.59 - 1.96 (3 H, m), 2.70 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.77 (1 H, dt, J=8.1, 5.1 Hz), 6.97 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.60 (1 H, s).

[0560] (4)3－({[4－({1－[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

上記で合成した1－[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．5g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．41g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．2g，25％)を白色固体として得た。

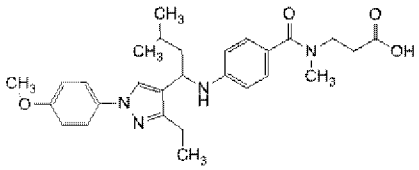
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.20 (m, 9 H), 1.70 - 1.90 (m, 3 H), 2.63

(d, J=6.0 Hz, 4 H), 3.67 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.48 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.65 - 6.80 (m, 1 H), 6.95 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.25 - 7.79 (m, 5 H).

[0561] 実施例49

3－[{[4－({1－[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0562] [化90]



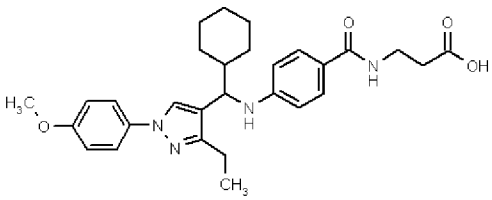
[0563] 実施例48の(3)で合成した1－[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0.5g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.44g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0.1g, 12%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 1.09 (m, 9 H), 1.70 - 1.80 (m, 3 H), 2.59 - 2.81 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 3.74 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.41 - 4.57 (m, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.25 - 7.36 (m, 4 H), 7.53 (s, 1 H).

[0564] 実施例50

3－({[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0565] [化91]



[0566] (1)シクロヘキシル[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

実施例48の(2)で合成した3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．1g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．9g，65％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 2.18 (m., 12H), 2.66 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.34 (dd, J=8.2, 3.7 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H).

[0567] (2)3－({[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

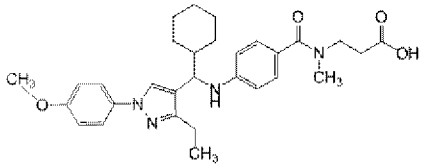
上記で合成したシクロヘキシル[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．5g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．38g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．35mg，43％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.02 - 2.07 (m, 11 H), 2.64 (t, J=7.3 Hz, 4 H), 3.58 - 3.74 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.20 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.61 - 6.72 (m, 1 H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.25 - 7.55 (m, 5 H).

[0568] 実施例51

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0569] [化92]



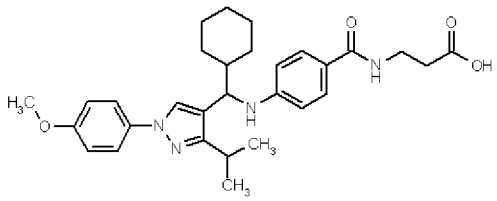
[0570] 実施例50の(1)で合成したシクロヘキシル[3－エチル－1－(4－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．5g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．40g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．15mg，18％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.01 - 2.11 (m, 12 H), 2.56 - 2.83 (m, 4 H), 3.09 (s, 3 H), 3.73 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.19 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.96 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.27 - 7.37 (m, 4 H), 7.48 (s, 1 H).

[0571] 実施例52

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0572] [化93]



[0573] (1)1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

4－メチル－3－オキソペンタン酸メチル(3.6g)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.5mL)およびp－メトキシフェニルヒドラジン一塩酸塩(4.5g)を用い、実施例15の(1)と同様な操作により、標記目的化合物(3.5g, 51%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (d, J=6.0 Hz, 6 H), 3.20 - 3.40 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H).

[0574] (2)1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3.5g)を用い、実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2.6g, 84%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (d, J=7.0 Hz, 6 H), 3.12 - 3.25 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 10.06 (

s, 1 H).

[0575] (3)シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．3g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．4g，84%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 2.21 (m., 18 H), 3.08 (quint, J=7.2 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.52 (dd, J=8.7, 3.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H).

[0576] (4)3－({[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

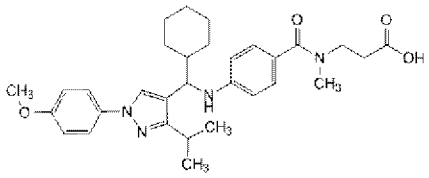
上記で合成したシクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．70g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．52g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．34g，30%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.18 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.20 - 2.06 (m, 12 H), 2.64 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.10 (quint, J=7.3 Hz, 1 H), 3.66 (q, J=5.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.37 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.61 - 6.74 (m, 1 H), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.20 - 7.58 (m, 5 H).

[0577] 実施例53

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0578] [化94]



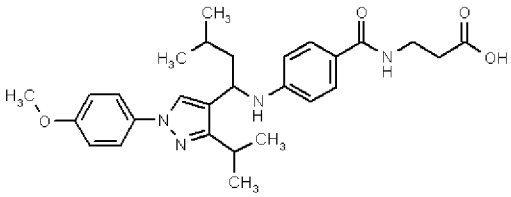
[0579] 実施例52の(3)で合成したシクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．70g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．28g，24％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.20 - 2.13 (m, 11 H), 2.72 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.03 - 3.23 (m, 4 H), 3.73 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.36 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.95 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.21 - 7.35 (m, 4 H), 7.50 (s, 1 H).

[0580] 実施例54

3－({[4－({1－[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0581] [化95]



[0582] (1)1－[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール

実施例52の(2)で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．3g)を用い、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．6g，98％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (d, J=5.7 Hz, 6 H), 1.28 (dd, J=17.0, 7.2 Hz, 6 H), 1.75 - 1.98 (m, 2 H), 2.99 - 3.19 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.96 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H).

[0583] (2)3－({[4－({1－[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

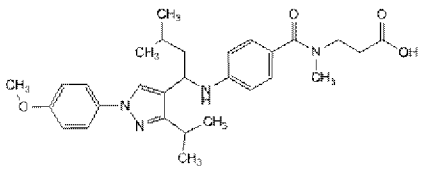
上記で合成した1－[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．57g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．45g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(28．0mg，3%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.11 - 1.98 (m, 9 H), 2.67 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.98 - 3.19 (m, 1 H), 3.68 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.66 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.51 - 6.77 (m, 3 H), 6.95 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.26 - 7.59 (m, 5 H).

[0584] 実施例55

3－[{[4－({1－[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0585] [化96]



[0586] 実施例54の(1)で合成した1－[1－(4－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．57g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．48g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(8．0mg，1%)を白色固体として得た。

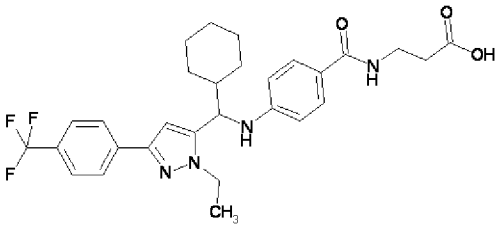
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.11 - 2.01 (m, 9 H), 2.72 (br. s., J=6.0 Hz, 2 H), 2.96 - 3.24 (m, 4 H), 3.74 (br. s., J=6.0 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.63 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.50 - 6.70 (m, 2 H), 6.9

6 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.21 - 7.38 (m, 4 H), 7.59 (br. s., 1 H).

[0587] 実施例56

3－[({4－[(シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0588] [化97]



[0589] (1)1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルボン酸エチル

1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン(12．0g)をエタノール(100mL)に溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム(60％、油性、2．8g)を注意深く加えた。5分間攪拌後、シュウ酸ジエチル(8．7mL)を加え、室温で終夜攪拌した。析出物(18．6g)を集め、この内7．3gにエタノール(16mL)、6規定塩酸(4．3mL)およびエチルヒドラジン(1．6g)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(5．7g，78％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.66 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2 H).

[0590] (2)1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルバルデヒド

上記で合成した1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルボン酸エチル(5．7g)を用いて実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(3．2g，68％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 4.25 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 10.01 (s, 1 H).

(3)シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メタノール

上記で合成した1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルバルデヒド(2．28g)を用いて実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．2g，41％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.00 (m, 11 H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.27 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 4.00 - 4.25 (m, 2 H), 4.53 (dd, J=6.4, 4.7 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 2 H).

[0591] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

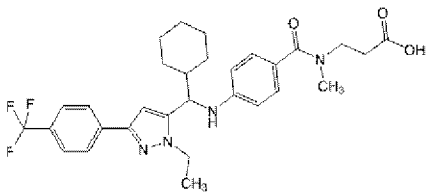
上記で合成したシクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メタノール(0．6g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．42g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．18g，20％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 1.27 (m, 11 H), 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 2.68 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.59 - 3.80 (m, 2 H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.39 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 6.64 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.70 - 6.83 (m, 1 H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2 H).

[0592] 実施例57

3－[({4－[(シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0593] [化98]



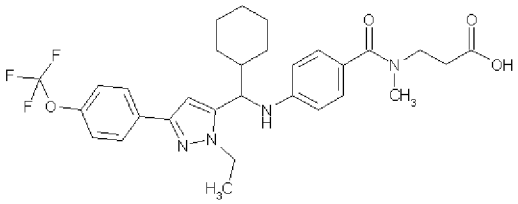
[0594] 実施例56の(3)で合成したシクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メタノール(0．6g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．48g)を用いて実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．19g，19％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.00 (m, 11 H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.62 - 2.78 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.75 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.39 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 6.61 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2 H).

[0595] 実施例58

3－[({4－[(シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0596] [化99]



[0597] (1)1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルボン酸エチル

1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタノン(13．0g)、水素化ナトリウム(60％、油性、2．8g)、シュウ酸ジエチル(8．7mL)およびエチルヒドラジン(4．2g)を用いて実施例56の(1)と同様な操作を行い、標記目的化合物(19．4g，92％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 - 1.53 (m, 6 H), 4.24 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4

.23 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.45 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 7.33 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[0598] (2)1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルバルデヒド

上記で合成した1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルボン酸エチル(5．0g)を用いて実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(4．9g，38％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 4.23 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.30 - 7.58 (m, 4 H), 10.00 (s, 1 H).

[0599] (3)シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メタノール

上記で合成した1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルバルデヒド(2．5g)を用いて実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．7g，54％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 -2.00 (m, 11 H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.52 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0600] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}メタノール(0．39g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．32g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．06g，11％)を白色固体として得た。

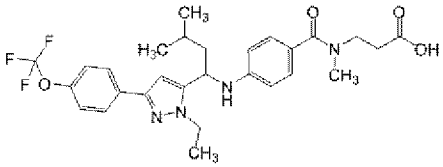
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 2.00 (m, 11 H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.74 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.74 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 6.63 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 - 7.46 (m,

6 H).

[0601] 実施例59

3－[({4－[(1－{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}－3－メチルブチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0602] [化100]



[0603] (1)1－{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}－3－メチルブタン－1－オール

実施例58の(2)で合成した1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－カルバルデヒド(2．5g)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、0℃で1Mイソブチルマグネシウムブロミド　テトラヒドロフラン溶液(12mL)を滴下した。以下、実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．9g，31％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.56 - 1.98 (m, 3 H), 2.21 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.10 - 4.30 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.86 (ddd, J=8.9, 4.7, 4.3 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 4 H).

[0604] (2)3－[({4－[(1－{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}－3－メチルブチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記で合成したシクロヘキシル1－{1－エチル－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－5－イル}－3－メチルブタン－1－オール(0．39g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．28g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．02g，4％)を白色固体として得た。

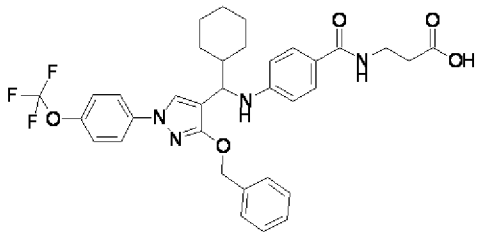
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (dd, J=19.1, 6.2 Hz, 6 H), 1.34 (t, J=7.2 H

z, 3 H), 1.55 - 1.97 (m, 3 H), 2.70 (br. s., 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.73 (br. s., 2 H), 4.10 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.61 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.34 - 7.49 (m, 6 H).

[0605] 実施例60

3－{[(4－{[{3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0606] [化101]



[0607] (1)3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

EP1394154記載の方法で合成した3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル(3.1g)を用いて実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(2.1g, 75%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.50 (s, 2 H), 7.27 - 7.70 (m, 9 H), 8.24 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0608] (2){3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2.1g)を用いて実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1.9g, 76%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.00 (m, 12 H), 4.44 (dd, J=6.8, 5.3 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.26 - 7.51 (m, 9 H), 7.66 (s, 1 H).

[0609] (3)3－{[(4－{[{3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]

－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

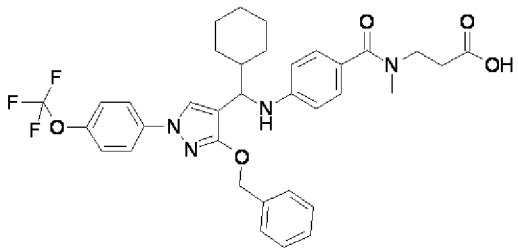
上記で合成した{3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メタノール(0．50g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．26g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．39g，56％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.78 - 2.00 (m, 11 H), 2.12 - 2.42 (m, 2 H), 3.30 - 3.57 (m, 2 H), 4.14 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 6.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.77 (br. s., 1 H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.29 - 7.67 (m, 10 H).

[0610] 実施例61

3－{[(4－{[{3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0611] [化102]



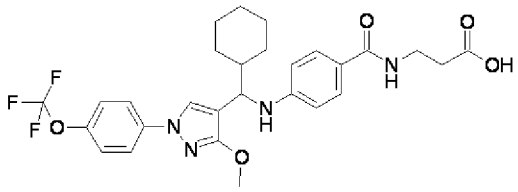
[0612] 実施例60の(2)で合成した{3－(ベンジルオキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}(シクロヘキシル)メタノール(0．50g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．28g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．37g，52％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 2.05 (m, 11 H), 2.52 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.50 - 3.78 (m, 2 H), 4.20 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 5.25 - 5.46 (m, 2 H), 6.47 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.12 - 7.62 (m, 12 H).

[0613] 実施例62

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0614] [化103]



[0615] (1)3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

WO2007／89031記載の方法で合成した3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル(4．8g)を用いて実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．0g，35%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10 (s, 3 H), 7.33 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル{3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．0g)を用いて実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．5g，75%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.02 (m, 11 H), 3.62 (br. s., 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.40 (dd, J=7.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.24 - 7.62 (m, 4 H), 7.64 (s, 1 H).

[0616] (3)3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル

上記で合成したシクロヘキシル{3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．75g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．47g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．10g，9%)を白色固体と

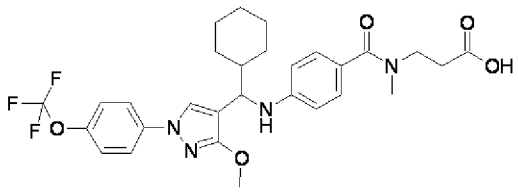
して得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.00 (m, 11 H), 2.58 (t., J=6.0 Hz, 2 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.56 - 6.68 (m, 1 H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.48 - 7.59 (m, 5 H).

[0617] 実施例63

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0618] [化104]



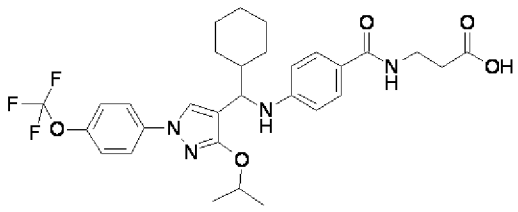
[0619] 実施例62の(2)で合成したシクロヘキシル{3－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．75g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．50g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．13g，12％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.02 (m, 11 H), 2.68 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.19 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.17 - 7.28 (m, 4 H), 7.47 - 7.61 (m, 3 H).

[0620] 実施例64

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0621] [化105]



[0622] (1)3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

WO2007／89031記載の方法で合成した3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル(1．3g)を用いて実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．43g，37％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (d, J=6.2 Hz, 6 H), 5.20 (quint, J=6.2 Hz, 1 H), 7.03 - 7.76 (m, 4 H), 7.98 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H).

[0623] (2)シクロヘキシル{3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記で合成した3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(0．43g)を用いて実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．40g，74％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 - 2.20 (m, 17 H), 3.61 (br, s. 1 H), 4.20 - 4.40 (m, 2 H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0624] (3)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

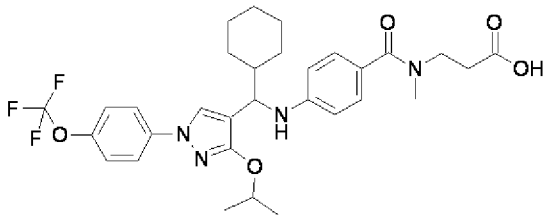
上記で合成したシクロヘキシル{3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．20g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．12g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．11g，36％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.08 (m, 11 H), 1.11 - 1.18 (m, 6 H), 2.50 - 2.66 (m, 2 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 4.11 - 4.30 (m, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.69 (br. s., 1 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0625] 実施例65

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0626] [化106]



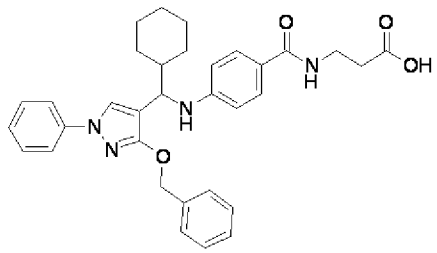
[0627] 実施例64の(2)で合成したシクロヘキシル{3－(1－メチルエトキシ)－1－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．20g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．13g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．11g，36％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 2.00 (m, 11 H), 1.12 - 1.19 (m, 6 H), 2.53 - 2.70 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.63 - 3.78 (m, 2 H), 4.13 - 4.29 (m, 2 H), 6.57 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 7.46 (s, 1 H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0628] 実施例66

3－({[4－({[3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0629] [化107]



[0630] (1)3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

EP1394154記載の方法で合成した3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル(1．8g)を用いて実施例1の(5)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．4g，90％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.50 (s, 2 H), 7.29 - 7.78 (m, 10 H), 8.26 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H).

[0631] (2)[3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．4g)を用いて実施例1の(6)と同様な操作を行い、標記目的化合物(1．6g，91％)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 2.20 (m, 12 H), 4.44 (dd, J=7.2, 5.3 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.10 - 7.62 (m, 10 H), 7.69 (s, 1 H).

[0632] (3)3－({[4－({[3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

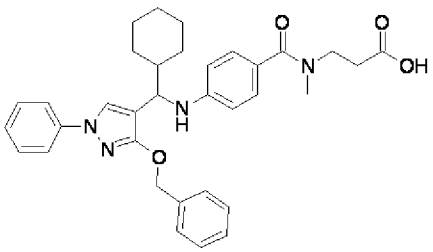
上記で合成した[3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メタノール(0．79g)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．51g)を用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．51g，43％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.97 (m, 11 H), 2.30 - 2.48 (m, 2 H), 3.37 - 3.58 (m, 2 H), 4.18 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.24 - 5.42 (m, 2 H), 6.44 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.66 (br. s., 1 H), 7.02 - 7.63 (m, 13 H).

[0633] 実施例67

3－[{[4－({[3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0634] [化108]



[0635] 実施例66の(2)で合成した[3－(ベンジルオキシ)－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メタノール(0．79g)と実施例2の(2)で合成した3－{

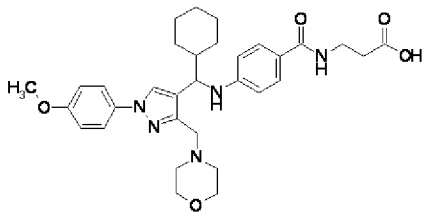
[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチルを用いて、実施例1の(7)と同様な操作を行い、標記目的化合物(0．68g，55％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 2.01 (m, 11 H), 2.71 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.23 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.28 - 5.47 (m, 2 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.10 - 7.64 (m, 13 H).

[0636] 実施例68

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0637] [化109]



[0638] (1)4－(モルホリン－4－イル)－3－オキソブタン酸メチル

4－クロロ－3－オキソブタン酸メチル(27．1g)のテトラヒドロフラン溶液(300mL)に、氷冷下モルフォリン(34．5g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、1規定塩酸(100mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：10，容積比)で精製し、標記目的化合物(12．8g，35％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.37 - 2.55 (m, 4 H), 3.26 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.70 - 3.76 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H).

[0639] (2)1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

上記(1)で合成した4－(モルホリン－4－イル)－3－オキソブタン酸メチル(7．0g)にジメチルホルムアミドージメチルアセタール(4．9mL)を加え、100℃で2時間攪

拌した。反応液を室温まで放冷し、エタノール(200mL)と4－メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(6．3g)を加えて100℃で3時間攪拌した。室温まで放冷後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(10．6g，93%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.44 - 2.50 (m, 4 H), 3.60 - 3.65 (m, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.97 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H).

[0640] (3)1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(2)で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(11．3g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(1．4g)のテトラヒドロフラン溶液(80mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(3．7mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(18．5mL)、水(3．7mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(8．5g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(150mL)に溶解させ、二酸化マンガン(15g)を加え、30分間ディーン・スターク装置を付けて加熱した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(7．2g、70%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.44 - 2.50 (m, 4 H), 3.60 - 3.65 (m, 4 H), 3.72 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.99 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

[0641] (4)シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(3)で合成した1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．0g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に

氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(10mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(1.3g, 51%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.20 (m, 11 H), 2.24 - 2.50 (m, 4 H), 3.47 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.58 - 3.73 (m, 5 H), 3.87 (s, 3 H), 4.43 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.10 (s、1 H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H).

[0642] (5)3-({[4-({シクロヘキシル[1-(4-メトキシフェニル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

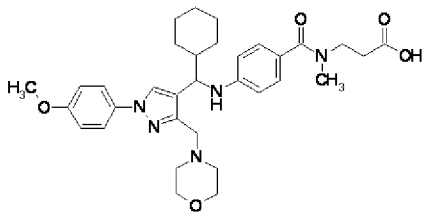
上記(4)で合成したシクロヘキシル[1-(4-メトキシフェニル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(0.65g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に、室温で塩化チオニル(0.37mL)を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0.37g)、炭酸ナトリウム(0.27g)、実施例1の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0.39g)を加えて70℃で12時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1, 容積比)で精製し3-({[4-({シクロヘキシル[1-(4-メトキシフェニル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0.35g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を加え室温で0.5時間撹拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1.5mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0.22g、22%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.00 (m, 11 H), 2.24 - 2.50 (m, 4 H), 2.66 (br s., 2 H), 3.44 (s, 2 H), 3.58 - 3.73 (m, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 4.47 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.47 - 6.79 (m、3 H), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.50 - 7.60 (m, 3 H).

[0643] 実施例69

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0644] [化110]



[0645] 実施例68(4)で合成したシクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．65g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に、室温で塩化チオニル(0．37mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．37g)、炭酸ナトリウム(0．27g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．42g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．38g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減

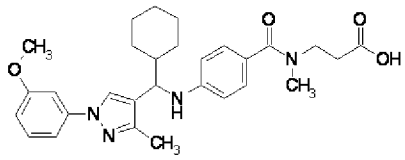
圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．12g、12%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 2.10 (m, 11 H), 2.50 - 2.75 (m, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 3.50 - 3.85 (m, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 4.17 - 4.25 (m, 2 H), 4.70 - 4.78 (m, 1 H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.35 (m, 4 H), 7.77 (s, 1 H).

[0646] 実施例70

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0647] [化111]



[0648] (1)1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4．6g)をN，N－ジメチルアセトアミド(50mL)に溶解させ、3－メトキシフェニルボロン酸(10．0g)、酢酸銅(12．0g)およびピリジン(10．6mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、濾液に1規定塩酸(100mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4，容積比)で精製し、標記目的化合物(3．9g，48%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.80 - 8.33 (m, 5 H).

[0649] (2)1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(3．9g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミ

ニウム(0．6g)のテトラヒドロフラン溶液(80mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1．6mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(7．8mL)、水(1．6mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(1．9g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(30mL)に溶解させ、二酸化マンガン(3．0g)を加え、30分間ディーン・スターク装置を付けて加熱した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(1．2g、64%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.80 - 7.40 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0650] (3)シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(0．62g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(4．3mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．60g，70%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.10 (m, 12 H), 2.34 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.43 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.70 - 7.40 (m, 4 H), 7.78 (s, 1 H).

[0651] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．30g)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)に、室温で塩化チオニル(0．11mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで

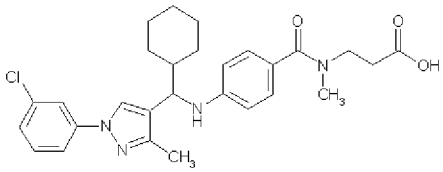
乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．23g)、炭酸ナトリウム(0．16g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．25g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．38g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．5mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．17g、34％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 2.03 (m, 11 H), 2.35 (s, 3 H), 2.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.19 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 6.76 (dd, J=7.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.09 - 7.37 (m, 5 H), 7.67 (br. s., 1 H).

[0652] 実施例71

3－[{[4－({[1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0653] [化112]



[0654] (1)1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(1．6g)をN，N－ジメチルアセトアミド(30mL)に溶解させ、3－クロロフェニルボロン酸(3．58g)、酢酸銅(5．0g)およびピリジン(4．0mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、濾液に1規定塩酸(50mL)を加え、ジエチル

エーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4, 容積比)で精製し、標記目的化合物(1．9g, 67%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.70 - 8.35 (m, 5 H).

[0655] (2)1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(1．9g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．29g)のテトラヒドロフラン溶液(80mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(0．80mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4．0mL)、水(0．80mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(0．65g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(30mL)に溶解させ、二酸化マンガン(2．0g)を加え、30分間ディーン・スターク装置を付けて加熱した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(0．35g、23%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.20 - 7.80 (m, 4 H), 8.34 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0656] (3)シクロヘキシル[1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(0．35g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(2．4mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(0．25g, 51%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 1.97 (m, 12 H), 2.33 (s, 3 H), 4.44 (d, J=

7.2 Hz, 1 H), 7.20 -7.78 (m, 5 H).

[0657] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

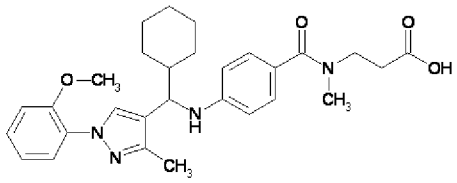
上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．25g)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)に、室温で塩化チオニル(0．10mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．19g)、炭酸ナトリウム(0．13g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．20g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．35g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．5mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．24g、58％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 2.07 (m, 11 H), 2.36 (s, 3 H), 2.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.19 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.12 - 7.73 (m, 7 H).

[0658] 実施例72

3－[{[4－({[1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0659] [化113]



[0660] (1)1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(7.3g)をN,N－ジメチルアセトアミド(150mL)に溶解させ、2－メトキシフェニルボロン酸(15.9g)、酢酸銅(18.2g)およびピリジン(16.2mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(100mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4,容積比)で精製し、標記目的化合物(10.3g,80%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.80 - 8.50 (m, 5 H).

[0661] (2)1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(10.3g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(1.6g)のテトラヒドロフラン溶液(350mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(4.2mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(21.0mL)、水(4.2mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(2.5g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(50mL)に溶解させ、二酸化マンガン(1.0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(2.2g、87%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.00 - 7.80 (m, 4 H), 8.50 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

[0662] (3)シクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．5g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(11．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．1g，53%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.10 (m, 12 H), 2.34 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.43 (dd, J=7.6, 3.0 Hz, 1 H), 7.00 - 7.75 (m, 4 H), 7.92 (s, 1 H).

[0663] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．40g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．15mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．30g)、炭酸ナトリウム(0．21g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．33g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．10g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加

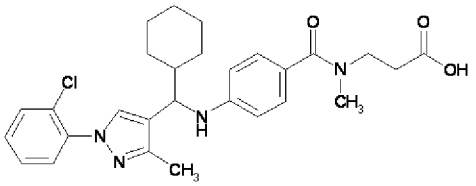
え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．04g、6％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 1.97 (m, 11 H), 2.26 (s, 3 H), 2.69 (br. s., 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.62 - 3.78 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.93 - 7.70 (m, 9 H).

[0664] 実施例73

3－[{[4－({[1－(2－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0665] [化114]



[0666] (1)1－(2－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例1の(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(4．5g)をN，N－ジメチルアセトアミド(100mL)に溶解させ、2－クロロフェニルボロン酸(10．0g)、酢酸銅(11．7g)およびピリジン(10．4mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(100mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4，容積比)で精製し、標記目的化合物(2．0g，25％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.79 - 7.40 (m, 5 H).

[0667] (2)1－(2－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(2．0g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．30g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(0．80mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(

4．0mL）、水（0．80mL）を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－（2－クロロフェニル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物（0．36g）を微黄色油状物として得た。これをトルエン（10mL）に溶解させ、二酸化マンガン（2．0g）を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物（0．27g、15％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 7.00 - 7.70 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0668] （3）シクロヘキシル[1－（2－クロロフェニル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記（2）で合成した1－（2－クロロフェニル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド（0．27g）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド（2．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液）を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比）で精製し、標記目的化合物（0．29g，79％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.20 (m, 12 H), 2.35 (s, 3 H), 4.45 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.60 (m, 4 H), 7.76 (s, 1 H).

[0669] （4）3－[{[4－({シクロヘキシル[1－（2－クロロフェニル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸

上記（3）で合成したシクロヘキシル[1－（2－クロロフェニル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール（0．29g）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）に、室温で塩化チオニル（0．11mL）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（3mL）を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド（5.0mL）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．21g）、炭酸ナトリウム（0．15g）、実施例2の（2）で合成した3－{[（4－ア

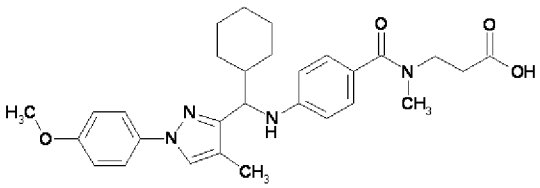
ミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．24g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(2－クロロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．24g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．18g、37%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.08 (m, 11 H), 2.34 (s, 3 H), 2.65 - 2.80 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.73 (br. s., 2 H), 4.23 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.54 (br. s., 2 H), 7.29 - 7.79 (m, 7 H).

[0670] 実施例74

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0671] [化115]



[0672] (1)1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル

4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル(2．58g)をN，N－ジメチルアセトアミド(50mL)に溶解させ、4－メトキシフェニルボロン酸(5．0g)、酢酸銅(6．0g)およびピリジン(5．3mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(50mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記

目的化合物(2．7g，66％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H).

[0673] (2)1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル(2．7g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．40g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1．0mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5．0mL)、水(1．0mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－メタノールの粗生成物(1．38g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(30mL)に溶解させ、二酸化マンガン(2．0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(0．96g、43％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.41 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H).

[0674] (3)シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルバルデヒド(0．96g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(6．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．70g，53％)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.61 - 1.87 (m, 12 H), 2.19 (s, 3 H), 3.86 (s, 3

H), 4.34 (dd, J=9.7, 4.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H).

[0675] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

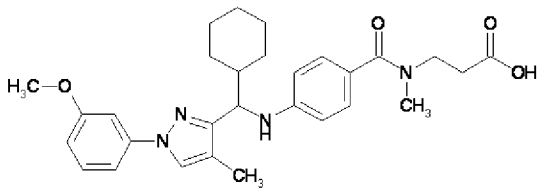
上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メタノール(0．40g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．15mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．30g)、炭酸ナトリウム(0．21g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．34g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(4－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸酸エチル(0．06g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．04g、6％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 2.07 (m, 11 H), 2.18 (s, 3 H), 2.71 (br. s., 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.24 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.30 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.10 - 7.26 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H).

[0676] 実施例75

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0677] [化116]



[0678] (1)1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル

4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル(2．58g)をN，N－ジメチルアセトアミド(50mL)に溶解させ、3－メトキシフェニルボロン酸(5．0g)、酢酸銅(6．0g)およびピリジン(5．3mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(50mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．9g，46％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.94 -7.50 (m, 5 H).

[0679] (2)1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル(1．9g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．29g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(0．76mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．8mL)、水(0．76mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－メタノールの粗生成物(0．99g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(15mL)に溶解させ、二酸化マンガン(0．32g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、濾液を減圧下留去し、標記目的化合物(0．84g、54％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.80 - 7.45 (m, 4 H

), 7.74 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H).

[0680] (3)シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルバルデヒド(0．84g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(7．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．62g，52%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 2.00 (m, 12 H), 2.12 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.52 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 6.75 - 7.32 (m, 4 H), 7.64 (s, 1 H).

[0681] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メタノール(0．52g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．19mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．39g)、炭酸ナトリウム(0．28g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．38g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸酸エチル(0．16g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え室

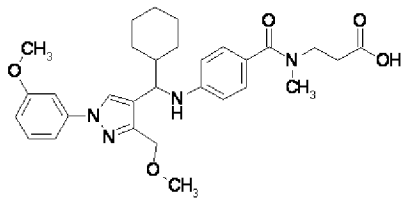
温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．5mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．09g、11％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 2.06 (m, 11 H), 2.09 (s, 3 H), 2.73 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.40 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 (dd, J=7.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.10 - 7.50 (m, 5 H), 7.57 (s, 1 H).

[0682] 実施例76

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－（3－メトキシフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸

[0683] [化117]



[0684] （1）3－（メトキシメチル）－1－（3－メトキシフェニル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例37（1）で合成した3－（メトキシメチル）－1－フェニル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル（2．8g）のN、N－ジメチルアセトアミド（50mL）溶液に3－メトキシフェニルボロン酸（5．0g）、酢酸銅（6．0g）およびピリジン（5．3mL）を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸（50mL）を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比）で精製し、標記目的化合物（1．1g，23％）を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.51 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 7.29 - 7.93 (m, 4 H), 8.37 (s, 1 H).

[0685] （2）3－（メトキシメチル）－1－（3－メトキシフェニル）－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した3－(メトキシメチル)－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(1．1g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．25g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(0．38mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．9mL)、水(0．38mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、3－(メトキシメチル)－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(0．68g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(15mL)に溶解させ、二酸化マンガン(1．0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(0．30g、32％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.50 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 6.91 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.16 - 7.49 (m, 3 H), 8.40 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H).

[0686] (3)シクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した3－(メトキシメチル)－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(0．30g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(2．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．40g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 2.21 (m, 11 H), 3.04 (br.s, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.41 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.61 (d, J=3.6 Hz, 2 H), 6.82 (ddd, J=8.1, 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.14 - 7.40 (m, 3 H), 7.77 (s, 1 H).

[0687] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[3－(メトキシメチル)－1－(3－メトキシフェニ

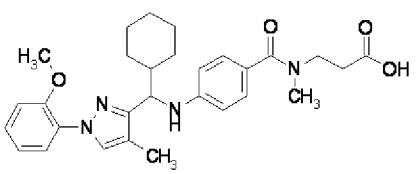
ル）－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール（0．40g）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）に、室温で塩化チオニル（0．14mL）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（3mL）を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド（5.0mL）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．23g）、炭酸ナトリウム（0．18g）、実施例2の（2）で合成した3－{[（4－アミノフェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．25g）を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比）で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－（3－メトキシフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸エチル（0．11g）を微黄色油状物として得た。これをエタノール（3．0mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．0mL）を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．0mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．07g、10％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.12 (m, 11 H), 2.73 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.34 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 (dt, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.38 (m, 5 H), 7.72 (s, 1 H).

[0688] 実施例77

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－（2－メトキシフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸

[0689] [化118]



[0690] （1）1－（2－メトキシフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチ

ル

4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル(4．0g)をN，N－ジメチルアセトアミド(30mL)に溶解させ、2－メトキシフェニルボロン酸(7．9g)、酢酸銅(9．5g)およびピリジン(8．4mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(50mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．6g，25％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.00 - 7.45 (m, 4 H), 7.78 (s, 1 H).

[0691] (2)1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル(1．6g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．50g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1．3mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(6．5mL)、水(1．3mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－メタノールの粗生成物(0．79g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(20mL)に溶解させ、二酸化マンガン(2．0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(0．97g、70％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.00 - 7.45 (m, 3 H), 7.64 - 7.84 (m, 2 H), 10.13 (s, 1 H).

[0692] (3)シクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－カルバルデヒド(0．97g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に氷冷下、シクロヘキシ

ルマグネシウムブロミド(5．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．56g，40%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 2.00 (m, 12 H), 2.12 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.52 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 6.75 - 7.32 (m, 4 H), 7.64 (s, 1 H).

[0693] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メタノール(0．45g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．17mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．33g)、炭酸ナトリウム(0．24g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．38g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(2－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．09g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．06g、8%)を微黄色固体として得た。

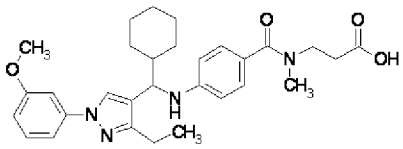
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 2.07 (m, 11 H), 2.10 (s, 3 H), 2.73 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.41 (d, J=7.2 Hz

, 1 H), 6.62 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.96 - 7.37 (m, 5 H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H).

[0694] 実施例78

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0695] [化119]



[0696] (1)3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例39(1)で合成した3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(2.5g)をN,N－ジメチルアセトアミド(50mL)に溶解させ、3－メトキシフェニルボロン酸(5.0g)、酢酸銅(6.0g)およびピリジン(5.3mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(50mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2,容積比)で精製し、標記目的化合物(2.3g, 54%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.98 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.86 (ddd, J=8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.16 - 7.46 (m, 3 H), 8.32 (s, 1 H).

[0697] (2)3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(2.3g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0.34g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(0.88mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4.4mL)、水(0.88mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、3－エチル－1－(3－メトキシフェニ

ル)－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(2．3g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(50mL)に溶解させ、二酸化マンガン(4．0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(1．9g、94%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.99 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.89 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.11 - 7.50 (m, 3 H), 8.33 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0698] (3)シクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．9g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(12．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、標記目的化合物の粗生成物(2．6g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 1.98 (m, 14 H), 2.71 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.60 (br,s., 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.44 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.78 (ddd, J=8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.38 (m, 3 H), 7.78 (s, 1 H).

[0699] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．31g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．13mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．23g)、炭酸ナトリウム(0．15g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4

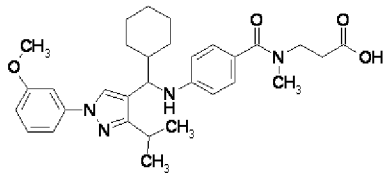
－アミノフェニル）カルボニル］（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．25g）を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1:1，容積比）で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－（3－メトキシフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸エチル（0．16g）を微黄色油状物として得た。これをエタノール（3．0mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．0mL）を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．0mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．12g、23％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 2.07 (m, 14 H), 2.62 - 2.81 (m, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.22 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.76 (dt, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.10 - 7.37 (m, 5 H), 7.65 (s, 1 H).

[0700] 実施例79

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－（3－メトキシフェニル）－3－（1－メチルエチル）－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸

[0701] [化120]



[0702] （1）1－（3－メトキシフェニル）－3－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例7（1）で合成した3－（1－メチルエチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル（2．8g）をN，N－ジメチルアセトアミド（50mL）に溶解させ、3－メトキシフェニルボロン酸（5．0g）、酢酸銅（6．0g）およびピリジン（5．3mL）を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸（50mL）を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し

、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(3. 4g, 75%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (d, J=7.0 Hz, 6 H), 3.56 - 3.59 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.85 (ddd, J=8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.18 - 7.45 (m, 3 H), 8.31 (s, 1 H).

[0703] (2)1－(3－メトキシフェニル)－3－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1－(3－メトキシフェニル)－3－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(3. 4g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0. 48g)のテトラヒドロフラン溶液(35mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1. 25mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(6. 3mL)、水(1. 25mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(3－メトキシフェニル)－3－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(2. 7g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(50mL)に溶解させ、二酸化マンガン(3. 0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(2. 6g、84%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 3.48 - 3.52 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 6.88 (dd, J=7.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.09 - 7.45 (m, 3 H), 8.33 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0704] (3)シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(3－メトキシフェニル)－3－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2. 6g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(15. 0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水

溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、標記目的化合物の粗生成物(2．6g，75%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.15 (m, 17 H), 3.00 - 3.20 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.46 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.63 - 7.48 (m, 4 H), 7.77 (s, 1 H).

[0705] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

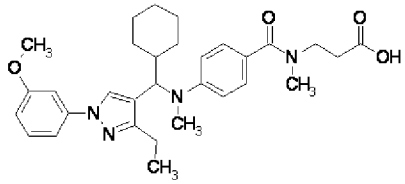
上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．45g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．18mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．30g)、炭酸ナトリウム(0．21g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．34g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－(1－メチルエチル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．37g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(5．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．28g、38%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.27 (m, 11 H), 1.30 - 1.40 (m, 6 H), 2.73 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 2.94 - 3.17 (m, 4 H), 3.73 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.26 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.75 (ddd, J=8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.10 - 7.32 (m, 5 H), 7.62 (s, 1 H).

[0706] 実施例80

3－[({4－[{シクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}(メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0707] [化121]



[0708] 実施例78(4)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．1g)のN，N－ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(0．16g)を加え30分間攪拌後、ヨウ化メチル(0．37mL)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、3－[({4－[{シクロヘキシル[3－エチル－1－(3－メトキシフェニル)－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}(メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．23g，75%)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝10:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．10g、10%)を微黄色固体として得た。

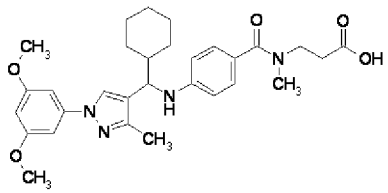
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.99 (m, 14 H), 2.17 (s, 3 H), 2.72 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 2.76 - 2.90 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.75 - 3.85 (m, 5 H), 4.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.07 - 7.43 (m, 5 H), 7.65 (s, 1 H).

[0709] 実施例81

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3，5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－

ピラゾール－４－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0710] [化122]



[0711] (1)１－(3, 5－ジメトキシフェニル)－３－メチル－1H－ピラゾール－４－カルボン酸メチル

実施例1(3)で合成した3－メチル－1H－ピラゾール－４－カルボン酸メチル(3.9g)をN, N－ジメチルアセトアミド(50mL)に溶解させ、3、5－ジメトキシフェニルボロン酸(10.0g)、酢酸銅(10.0g)およびピリジン(8.9mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(50mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4, 容積比)で精製し、標記目的化合物(3.0g, 40%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.85 (s, 6 H), 6.41 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 8.30 (s, 1 H).

[0712] (2)１－(3, 5－ジメトキシフェニル)－３－メチル－1H－ピラゾール－４－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－３－メチル－1H－ピラゾール－４－カルボン酸メチル(3.0g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0.42g)のテトラヒドロフラン溶液(35mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1.1mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5mL)、水(1.1mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－３－メチル－1H－ピラゾール－４－メタノールの粗生成物(2.7g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(30mL)に溶解させ、二酸化マンガン(2.0g)を加え、

ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(2．0g、74%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.85 (s, 6 H), 6.44 (s, 1 H), 6.82 - 6.84 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H).

[0713] (3)シクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(2．0g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(15．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(2．6g, 40%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 2.00 (m, 12 H), 2.33 (s, 3 H), 3.84 (s, 6 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 6.34 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H).

[0714] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(1．0g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に、室温で塩化チオニル(0．40mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．67g)、炭酸ナトリウム(0．45g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．75g)を加え

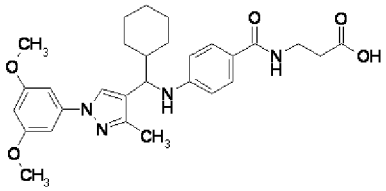
て70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0. 74g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(5. 0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3. 0mL)を加え室温で0. 5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3. 0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0. 46g、29%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 2.02 (m, 11 H), 2.35 (s, 3 H), 2.70 (br. s., 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 4.18 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 6.32 (t, J=2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.77 (s, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 7.64 (s, 1 H).

[0715] 実施例82

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0716] [化123]



[0717] 実施例81(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(1. 0g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に、室温で塩化チオニル(0. 40mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0. 67g)、炭酸ナトリウム(0. 45g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0. 70g)を加えて7

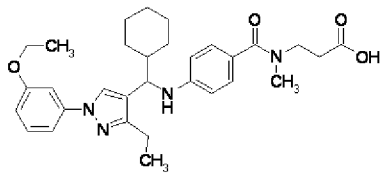
0℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジメトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(1. 3g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(5. 0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3. 0mL)を加え室温で0. 5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3. 0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0. 65g、42%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.98 (m, 11 H), 2.35 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.66 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 4.20 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.31 (t, J=2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.60 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H).

[0718] 実施例83

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0719] [化124]



[0720] (1)1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例39(1)で合成した3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6. 9g)をN, N－ジメチルアセトアミド(150mL)に溶解させ、3－エトキシフェニルボロン酸(15. 0g)、酢酸銅(16. 4g)およびピリジン(14. 5mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濾液に1規定塩酸(70mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン

＝1:2，容積比）で精製し、標記目的化合物（4．4g，36％）を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 2.98 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.14 - 7.43 (m, 3 H), 8.31 (s, 1 H).

[0721] （2）1－（3－エトキシフェニル）－3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記（1）で合成した1－（3－エトキシフェニル）－3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル（4．4g）のテトラヒドロフラン溶液（15mL）を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム（0．61g）のテトラヒドロフラン溶液（35mL）に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水（1．6mL）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（8．0mL）、水（1．6mL）を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－（3－エトキシフェニル）－3－エチル－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物（3．5g）を微黄色油状物として得た。これをトルエン（100mL）に溶解させ、二酸化マンガン（4．0g）を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物（3．4g、87％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 - 1.50 (m, 6 H), 2.99 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 6.88 (ddd, J=8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1 H), 7.15 - 7.45 (m, 3 H), 8.32 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0722] （3）シクロヘキシル[1－（3－エトキシフェニル）－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記（2）で合成した1－（3－エトキシフェニル）－3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド（1．7g）のテトラヒドロフラン溶液（20mL）に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド（12．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液）を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1:2，容積比）で精製し、標記目的化合物（2．2

g，96％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.79 - 1.97 (m, 18 H), 2.71 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 4.07 - 4.21 (m, 2 H), 4.44 (dd, J=7.3, 2.6 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.13 - 7.37 (m, 3 H), 7.78 (s, 1 H).

[0723] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

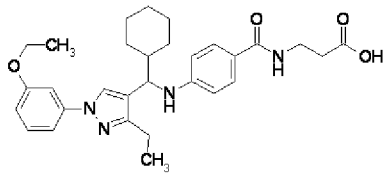
上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．60g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、室温で塩化チオニル(0．24mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．27g)、炭酸ナトリウム(0．29g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．45g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．7g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．66g、69％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.30 (m, 17 H), 2.60 - 2.75 (m, 4 H), 3.06 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 4.22 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.74 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.09 - 7.34 (m, 5 H), 7.64 (s, 1 H).

[0724] 実施例84

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0725] [化125]



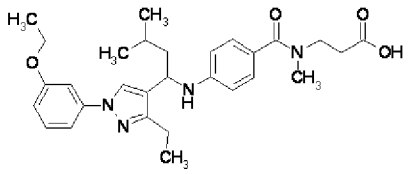
[0726] 実施例83(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．60g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、室温で塩化チオニル(0．24mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．27g)、炭酸ナトリウム(0．29g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．43g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0．6g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．59g、63%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 2.00 (m, 17 H), 2.56 - 2.81 (m, 4 H), 3.64 (q, J=5.8 Hz, 2 H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.24 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.54 - 6.62 (m, 1 H), 6.73 (dd, J=7.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.07 - 7.32 (m, 3 H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H).

[0727] 実施例85

3－[{[4－({1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0728] [化126]



[0729] (1)1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール

実施例83(2)で合成した1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1．7g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に氷冷下、イソブチルマグネシウムブロミド(12．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．4g，67%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 6 H), 1.18 - 1.90 (m, 9 H), 2.75 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.81 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 6.77 (ddd, J=8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.11 - 7.38 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H).

[0730] (2)3－[{[4－({1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(1)で合成した1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．71g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、室温で塩化チオニル(0．39mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15.0mL)に溶

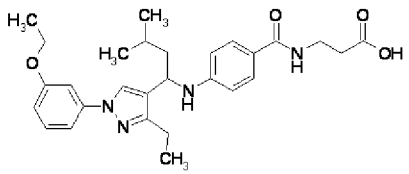
解させ、ヨウ化ナトリウム(0．53g)、炭酸ナトリウム(0．35g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．59g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．55g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．46g、39%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 2.00 (m, 15 H), 2.56 - 2.82 (m, 4 H), 3.06 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.08 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.05 - 7.38 (m, 5 H), 7.72 (br. s., 1 H).

[0731] 実施例86

3－({[4－({1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0732] [化127]



[0733] 実施例85(1)で合成した1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブタン－1－オール(0．71g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、室温で塩化チオニル(0．39mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15.0m

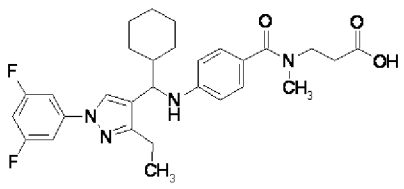
L)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．53g)、炭酸ナトリウム(0．35g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－({[4－({1－[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0．56g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．54g、47%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.10 (m, 6 H), 1.32 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 - 1.87 (m, 3 H), 2.58 - 2.80 (m, 4 H), 3.67 (q, J=5.9 Hz, 2 H), 4.07 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 4.75 (br. s., 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.66 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.07 - 7.33 (m, 3 H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H).

[0734] 実施例87

3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3，5－ジフルオロフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0735] [化128]



[0736] (1)1－(3，5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

3－オキソペンタン酸メチル(5．2g)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(5．6mL)の混合物を100℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応液にエタノール(1

00mL)と3, 5－ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(7. 9g)を加え、さらに100℃で15時間攪拌した。放冷後エタノールを減圧下留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:10, 容積比)で精製し、標記目的化合物(6. 5g, 62%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 3.03 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 6.87 - 7.11 (m, 3 H), 8.02 (s, 1 H).

[0737] (2)1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6. 5g)のテトラヒドロフラン溶液(35mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0. 94g)のテトラヒドロフラン溶液(65mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(2. 5mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(12. 5mL)、水(2. 5mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(3. 3g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(100mL)に溶解させ、二酸化マンガン(6. 0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(3. 1g、51%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 3.03 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 6.85 - 7.11 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

[0738] (3)シクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール

上記(2)で合成した1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(1. 5g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(12. 0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加

え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(1.9g, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.32 - 2.14 (m, 12 H), 2.78 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.35 (dd, J=8.2, 2.9 Hz, 1 H), 6.80 - 7.12 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H).

[0739] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0.96g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に、室温で塩化チオニル(0.40mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0.68g)、炭酸ナトリウム(0.48g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.75g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0.90g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3.0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)を加え室温で0.5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3.0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0.70g、44%)を無色固体として得た。

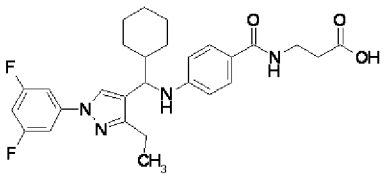
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.08 (m, 14 H), 2.59 - 2.89 (m, 4 H), 3.08 (s, 3 H), 3.73 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.19 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.5 Hz, 2 H),

6.77 - 7.30 (m, 5 H), 7.52 (s, 1 H).

[0740] 実施例88

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0741] [化129]



[0742] 実施例87(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0. 96g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に、室温で塩化チオニル(0. 40mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0. 68g)、炭酸ナトリウム(0. 48g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0. 70g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3, 5－ジフルオロフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0. 80g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3. 0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3. 0mL)を加え室温で0. 5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3. 0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0. 50g、33%)を無色固体として得た。

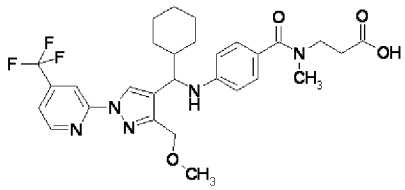
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.06 - 2.08 (m, 11 H), 2.65 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.78 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.67 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.20 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.57 - 6.68 (m, 1 H), 6.77 - 7.10 (m, 3 H),

7.51 (s, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0743] 実施例89

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0744] [化130]



[0745] (1)3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例37(1)で合成した3－(メトキシメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(1．8g)のN、N－ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に2－クロロ－4－トリフルオロメチルピリジン(2．0g)、炭酸カリウム(2．3g)を加えた後、100℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、セライト濾過後、濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．62g，18％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.54 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.47 (dd, J=5.1, 0.9 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.61 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H).

[0746] (2)3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(0．62g)のテトラヒドロフラン溶液(2mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．10g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(0．2mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)、水(0．2mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、3－(メト

キシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(0．53g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(30mL)に溶解させ、二酸化マンガン(2．0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(0．59g、定量的)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.53 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.50 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

[0747] (3)シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記(2)で合成した3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(0．59g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(4．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．23g，30％)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.96 (m, 12 H), 3.45 (s, 3 H), 4.43 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.58 - 4.65 (m, 2 H), 7.38 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 8.15 - 8.60 (m, 3 H).

[0748] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．23g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．10mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．14g)、炭酸ナトリウム(0．10g)、実施例

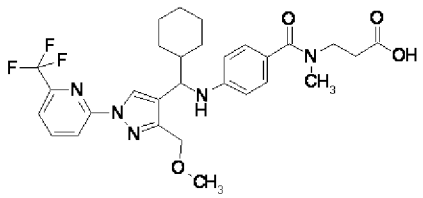
2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．17g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．10g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．04g、10％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 2.18 (m, 11 H), 2.70 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=2.1 Hz, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[0749] 実施例90

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[0750] [化131]



[0751] (1)3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル

実施例37(1)で合成した3－(メトキシメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(5．1g)のN、N－ジメチルホルムアミド(70mL)溶液に2－クロロ－6－トリフルオロメチルピリジン(5．0g)、炭酸カリウム(6．2g)を加えた後、100℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、セライト濾過後、濾液に水を加え、ジエチルエーテ

ルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4, 容積比)で精製し、標記目的化合物(6．5g, 69%)を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.54 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.00 - 8.02 (m, 1 H), 8.25 - 8.30 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H).

[0752] (2)3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド

上記(1)で合成した3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルボン酸メチル(6．5g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．79g)のテトラヒドロフラン溶液(25mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(2．0mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(10。0mL)、水(2．0mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－メタノールの粗生成物(6．0g)を微黄色油状物として得た。これをトルエン(100mL)に溶解させ、二酸化マンガン(3．0g)を加え、ディーン・スターク装置を付けて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、二酸化マンガンを濾別した後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(5．3g、90%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.53 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.05 - 8.08 (m, 1 H), 8.27 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

[0753] (3)シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール

上記(2)で合成した3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－カルバルデヒド(5．3g)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(25．0mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)

で精製し、標記目的化合物(4．6g，67%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.22 (m, 11 H), 2.95 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 4.44 (dd, J=7.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.50 - 4.65 (m, 2 H), 7.53 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H).

[0754] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

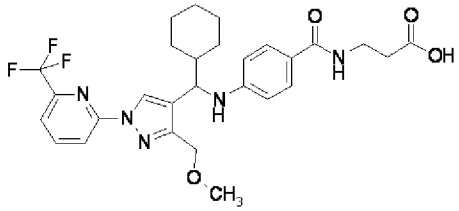
上記(3)で合成したシクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．15mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．37g)、炭酸ナトリウム(0．26g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．34g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．08g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．06g、7%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.19 (m, 11 H), 2.73 (br. s., 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=2.1 Hz, 2 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 2 H), 7.51 - 8.12 (m, 3 H), 8.40 (s, 1 H).

[0755] 実施例91

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[0756] [化132]



[0757] 実施例90(3)で合成したシクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メタノール(0．50g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．15mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．37g)、炭酸ナトリウム(0．26g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．32g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[({4－[(シクロヘキシル{3－(メトキシメチル)－1－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(0．07g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(3．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．06g、8％)を無色固体として得た。

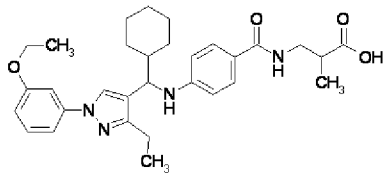
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 2.17 (m, 11 H), 2.67 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.56 - 3.77 (m, 2 H), 4.38 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=2.3 Hz, 2 H)

, 6.47 - 6.71 (m, 3 H), 7.46 - 8.11 (m, 5 H), 8.40 (s, 1 H).

[0758] 実施例92

3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)－2－メチルプロパン酸

[0759] [化133]



[0760] (1)4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)安息香酸メチル

実施例83(3)で合成したシクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メタノール(0．64g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．22mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10.0mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．44g)、炭酸ナトリウム(0．30g)、4－アミノ安息香酸メチル(0．35g)を加えて70℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．34g、38％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.76 - 1.85 (m, 17 H), 2.63 - 2.82 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.02 - 4.11 (m, 2 H), 4.27 (br. s., 1 H), 6.51 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.09 - 7.26 (m, 3 H), 7.64 (s, 1 H), 7.80 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0761] (2)4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)安息香酸

上記(1)で合成した4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル

－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)安息香酸メチル(0．34g)のエタノール(6．0mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(6．0mL)を加え、60℃で6時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(8．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、標記目的化合物の粗生成物(0．33g、定量的)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.00 (m, 17 H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 4.28 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.74 (ddd, J=8.1, 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 3 H), 7.65 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0762] (3)3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)－2－メチルプロパン酸

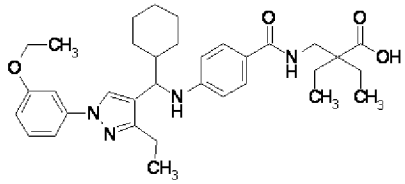
上記(2)で合成した4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)安息香酸(0．18g)をN，N－ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(0．11g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(0．09g)、3－アミノ－2－メチルプロパン酸メチル(0．07g)を室温で加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比)で精製し3－({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)－2－メチルプロパン酸メチル(0．03g)を黄色油状物として得た。これをエタノール(2．0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(0．5mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(0．5mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．02g、9％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 2.00 (m, 20 H), 2.62 - 2.91 (m, 3 H), 3.59 - 3.75 (m, 2 H), 4.07 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.24 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.43 - 6.59 (m, 3 H), 6.74 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 - 7.66 (m, 6 H).

[0763] 実施例93

2－[({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－エチルブタン酸

[0764] [化134]



[0765] 実施例92(2)で合成した4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)安息香酸(0.18g)をN,N－ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、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(0.11g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(0.09g)、2－(アミノメチル)－2－エチルブタン酸エチル塩酸塩(0.12g)、トリエチルアミン(0.09mL)を室温で加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2,容積比)で精製し2－[({[4－({シクロヘキシル[1－(3－エトキシフェニル)－3－エチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)メチル]－2－エチルブタン酸エチル(0.18g)を黄色油状物として得た。これをエタノール(2.0mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.0mL)を加え60℃で終夜攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(2.0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0.17g、74%)を無色固体として得た。

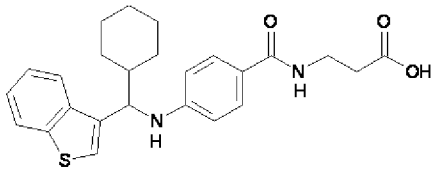
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, J=7.4 Hz, 6 H), 1.00 - 1.99 (m, 21 H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.62 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.24 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.38 - 6.47 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.73 (ddd, J=7.1, 1.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 3 H), 7.54 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H).

[0766] 実施例A1

3－{[(4－{[1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニ

ル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0767] [化135]



[0768] (1)1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メタノール

1－ベンゾチオフェン－3－カルバルデヒド(2．25g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に1．0Mシクロヘキシルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(20．9mL)を0℃で滴下して加え、1．5時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:17，容積比)で精製し、標記目的化合物(2．37g，69%)を燈色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.31 (m, 5 H), 1.43 - 1.52 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 4.83 (dd, J=6.8, 3.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 3 H), 7.82 - 7.93 (m, 2 H).

[0769] (2)3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－ベンゾチオフェン

上記で合成した1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メタノール(2．32g)のトルエン(25mL)溶液に塩化チオニル(824μL)を滴下して加え、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(2．42g，97%)を燈色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.34 (m, 5 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 2.10 - 2.28 (m, 2 H), 5.03 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 3 H), 7.82 - 7.93 (m, 2 H).

[0770] (3)4－{[1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－ベンゾチオフェン(2．42g)、4－アミノ安息香酸メチル(2．77g)、ヨウ化ナトリウム(2．74g)およびN，N－ジ

メチルアセトアミド(50mL)の混合物に炭酸ナトリウム(1．94g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:3，容積比)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を水(40mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(20mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(1．80g，54%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.35 (m, 5 H), 1.60 - 2.03 (m, 6 H), 4.69 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.43 - 6.53 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.32 - 7.47 (m, 2 H), 7.73 - 7.91 (m, 4 H).

[0771] (4)3－{[(4－{[1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した4－{[1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)、β－アラニン エチルエステル塩酸塩(126mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(126mg)、トリエチルアミン(114μL)およびN，N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(157mg)を加え、室温で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を水(10mL)に溶解し、1規定塩酸(1mL)を0℃で加えた。生じた析出物をろ過で集め、標記目的化合物(201mg，67%)を白色固体として得た。

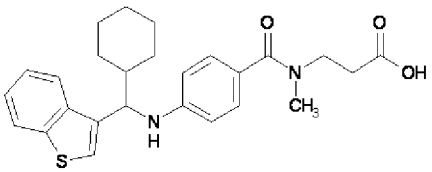
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.32 (m, 5 H), 1.57 - 1.81 (m, 4 H), 1.81

－1.99 (m, 2 H), 2.57 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.53－3.63 (m, 2 H), 4.63 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.62 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.31－7.46 (m, 4 H), 7.80－7.89 (m, 2 H).

[0772] 実施例A2

3－{[(4－{[1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0773] [化136]



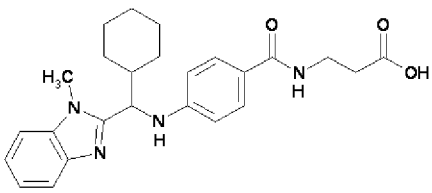
[0774] 実施例A1の(3)で合成した4－{[1－ベンゾチオフェン－3－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(108mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(220mg, 71%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02－1.34 (m, 5 H), 1.61－1.83 (m, 4 H), 1.83－2.00 (m, 2 H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.33－7.45 (m, 2 H), 7.82－7.91 (m, 2 H).

[0775] 実施例A3

3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0776] [化137]



[0777] (1)シクロヘキシル(1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)メタノール

1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－カルバルデヒド(1．03g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(0．58g, 37%)を褐色油状物と

して得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.30 (m, 5 H), 1.36 - 1.46 (m, 1 H), 1.58 - 2.03 (m, 5 H), 3.77 (s, 3 H), 4.65 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H).

(2)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール

上記で合成したシクロヘキシル(1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)メタノール(0．58g)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(605mg，97％)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 1.45 (m, 5 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.75 (m, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.33 - 2.49 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.88 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 3 H), 7.74 - 7.79 (m, 1 H).

(3)4－{[シクロヘキシル(1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール(605mg)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(87．0mg，10％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.32 (m, 5 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.60 - 1.84 (m, 3 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 5.90 - 6.04 (m, 1 H), 6.69 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

(4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した4－{[シクロヘキシル(1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(78．3mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(39．5mg，42％)を白色固体として得た。

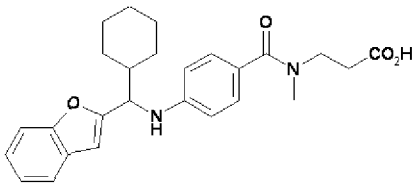
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.40 (m, 6 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.71 - 1.84 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 1 H), 2.13 - 2.26 (m, 1 H), 2.71 (t, J=5.3 Hz, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2 H),

7.20 - 7.40 (m, 4 H), 7.59 - 7.70 (m, 3 H).

[0778] 実施例A4

3－{[(4－{[1－ベンゾフラン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0779] [化138]



[0780] (1)1－ベンゾフラン－2－イル(シクロヘキシル)メタノール

1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(2．52g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(2．38g，60%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.36 (m, 5 H), 1.49 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 2.03 (m, 6 H), 4.50 - 4.57 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H).

(2)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－ベンゾフラン

上記で合成した1－ベンゾフラン－2－イル(シクロヘキシル)メタノール(1．20g)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．17g，90%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.38 (m, 5 H), 1.50 - 1.86 (m, 4 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 4.78 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.12 - 7.32 (m, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H).

(3)4－{[1－ベンゾフラン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－ベンゾフラン(1．17g)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(523mg，32%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.38 (m, 5 H), 1.57 - 1.86 (m, 4 H), 1.88 - 2.03 (m, 2 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 2 H), 7.85 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

(4)3－{[(4－{[1－ベンゾフラン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

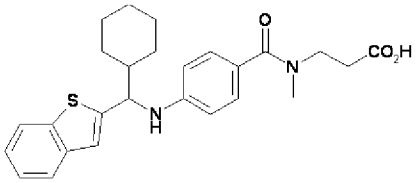
上記で合成した4－{[1－ベンゾフラン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(113mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(226mg, 73%)を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.98 - 1.29 (m, 5 H), 1.39 - 1.50 (m, 1 H), 1.55 - 1.78 (m, 3 H), 1.83 - 2.03 (m, 2 H), 2.43 - 2.54 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.51 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.38 - 4.49 (m, 1 H), 6.46 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H).

[0781] 実施例A5

3－{[(4－{[1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0782] [化139]



[0783] (1)1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メタノール

1－ベンゾチオフェン－2－カルバルデヒド(2.00g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1.93g, 64%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 0.96 - 1.35 (m, 5 H), 1.50 - 1.84 (m, 5 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 4.70 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 2 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 1 H).

(2)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－ベンゾチオフェン

上記で合成した1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メタノール(1.93g)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1.94g, 94%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.38 (m, 5 H), 1.50 - 2.01 (m, 5 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 4.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 2 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.74 - 7.82 (m, 1 H).

(3)4－{[1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－ベンゾチオフェン(1．93g)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(719mg，27％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 - 1.37 (m, 5 H), 1.61 - 1.90 (m, 5 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 4.51 - 4.67 (m, 1 H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 7.67 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

(4)3－{[(4－{[1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

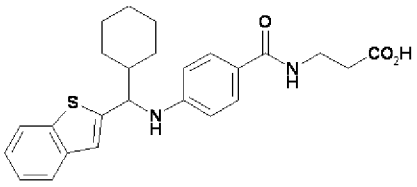
上記で合成した4－{[1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(108mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(277mg，90％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.36 (m, 5 H), 1.62 - 1.87 (m, 5 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.49 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H).

[0784] 実施例A6

3－{[(4－{[1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0785] [化140]



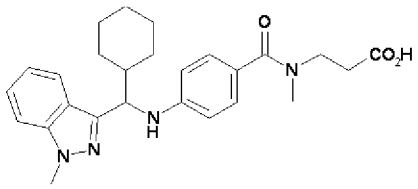
[0786] 実施例A5の(3)で合成した4－{[1－ベンゾチオフェン－2－イル(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(275mg, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 - 1.35 (m, 5 H), 1.61 - 1.87 (m, 5 H), 1.89 - 2.01 (m, 1 H), 2.60 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 4.50 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 6.53 - 6.64 (m, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 2 H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1 H).

[0787] 実施例A7

3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－メチル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0788] [化141]



[0789] (1)シクロヘキシル(1－メチル－1H－インダゾール－3－イル)メタノール

1－メチル－1H－インダゾール－3－カルバルデヒド(1.00g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(799mg, 52%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.37 (m, 5 H), 1.45 - 1.54 (m, 1 H), 1.60 - 1.82 (m, 3 H), 1.84 - 2.03 (m, 2 H), 2.37 - 2.43 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.83 - 4.89 (m, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 1 H).

(2)3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－メチル－1H－インダゾール

上記で合成したシクロヘキシル(1－メチル－1H－インダゾール－3－イル)メタノール(799mg)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(818mg, 95%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.38 (m, 5 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.18 - 2.40 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 5.06 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1 H).

(3)3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－メチル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

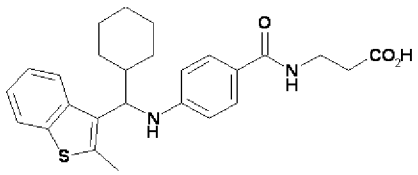
上記で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－メチル－1H－インダゾール(465mg)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(531mg)、ヨウ化ナトリウム(531mg)およびN, N－ジメチルアセトアミド(10mL)の混合物に炭酸ナトリウム(375mg)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:2, 容積比)で精製し、白色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2. 00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2. 00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(356mg, 45%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 1.34 (m, 5 H), 1.47 - 1.82 (m, 4 H), 1.89 - 2.10 (m, 2 H), 2.66 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.70 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.74 (d, J=8.1 Hz, 1 H).

[0790] 実施例A8

3－{[(4－{[シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0791] [化142]



[0792] (1)3－ブロモ－2－メチル－1－ベンゾチオフェン

2－メチル－1－ベンゾチオフェン(5. 00g)の酢酸溶液(50mL)に0℃で臭素(1. 90mL)を滴下して加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮し

た後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し、標記目的化合物(8．02g, 定量的)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 2 H).

(2)シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メタノール

上記で合成した3－ブロモ－2－メチル－1－ベンゾチオフェン(2．00g)をテトラヒドロフラン(40mL)に溶解した後、－78℃で1．6M n－ブチルリチウムヘキサン溶液(6．63mL)を滴下して加えた。窒素雰囲気下で10分間かき混ぜた後、シクロヘキサンカルバルデヒド(2．50mL)を加え、－78℃で30分間、室温で30分間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:17, 容積比)で精製し、標記目的化合物(1．95g, 85%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.42 (m, 5 H), 1.51 - 1.70 (m, 2 H), 1.71 - 1.92 (m, 3 H), 1.97 - 2.13 (m, 1 H), 2.24 - 2.35 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 4.74 (dd, J=9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.21 - 7.35 (m, 2 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 1 H).

(3)3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－2－メチル－1－ベンゾチオフェン

上記で合成したシクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メタノール(1．95g)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．98g, 95%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.70 - 0.85 (m, 1 H), 0.96 - 1.40 (m, 4 H), 1.49 - 1.91 (m, 4 H), 2.24 - 2.32 (m, 1 H), 2.46 - 2.58 (m, 4 H), 4.94 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 2 H), 7.70 - 7.75 (m, 1 H), 7.99 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

(4)4－{[シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－2－メチル－1－ベンゾチオフェン(1．98g)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．69g，63%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.34 (m, 5 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.62 - 1.71 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 4.56 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 7.69 - 7.84 (m, 4 H).

(5)3－{[(4－{[シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

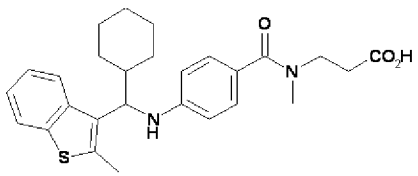
上記で合成した4－{[シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(323mg，91%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.34 (m, 5 H), 1.40 - 1.51 (m, 1 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.92 - 2.07 (m, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 5 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 4.52 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.39 - 6.55 (m, 3 H), 7.20 - 7.34 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1 H).

[0793] 実施例A9

3－{[(4－{[シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0794] [化143]



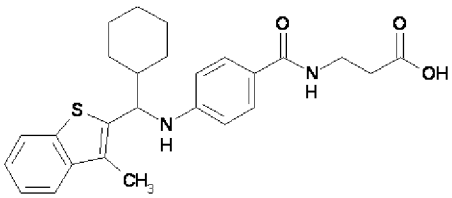
[0795] 実施例A8の(4)で合成した4－{[シクロヘキシル(2－メチル－1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(124mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(312mg，85%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.35 (m, 5 H), 1.39 - 1.50 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.91 - 2.06 (m, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.58 - 2.67 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.67 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 4.50 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.35 (m, 2 H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1 H).

[0796] 実施例A10

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0797] [化144]



[0798] (1)シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メタノール

3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルバルデヒド(2．00g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．65g，56％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.36 (m, 5 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.60 - 1.86 (m, 4 H), 2.01 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 4.83 (dd, J=8.1, 3.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 1 H).

(2)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－1－ベンゾチオフェン

上記で合成したシクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メタノール(1．65g)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．68g，95％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.99 (m, 1 H), 1.04 - 1.39 (m, 4 H), 1.56 - 1.71 (m, 3 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 1.88 - 2.03 (m, 1 H), 2.32 - 2.45 (m, 4 H), 5.09 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H).

(3)4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－1－ベンゾチオフェン(1．68g)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．63g，71％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.34 (m, 5 H), 1.53 - 1.87 (m, 5 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 6.46 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2 H).

(4)3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

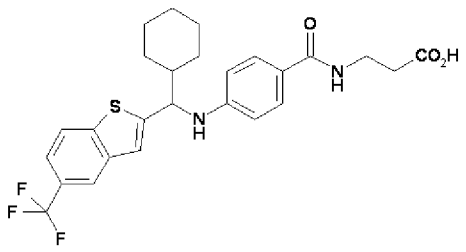
上記で合成した4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(275mg，77％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.34 (m, 5 H), 1.53 - 1.85 (m, 5 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.53 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 4.54 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.58 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

[0799] 実施例A11

3－({[4－({シクロヘキシル[5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0800] [化145]



[0801] (1)3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－カルバルデヒ

ド

3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸メチル(2．00g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で水素化アルミニウムリチウム(292mg)を加えた後、1時間かき混ぜた。水(300μL)を加えて反応を停止した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(300μL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。生じた不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮して白色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に活性二酸化マンガン(9．00g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮し、標記目的化合物(1．15g，65%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 8.00 - 8.06 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.21 - 8.25 (m, 1 H), 10.14 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル[3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メタノール

上記で合成した3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－カルバルデヒド(1．15g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(860mg，55%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.35 (m, 5 H), 1.50 - 1.59 (m, 1 H), 1.62 - 1.85 (m, 4 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.12 - 2.18 (m, 1 H), 4.75 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H).

(3)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン

上記で合成したシクロヘキシル[3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メタノール(860mg)のトルエン(20mL)溶液に塩化チオニル(239μL)を加えた後、100℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(806mg，89%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.37 (m, 5 H), 1.58 - 2.01 (m, 5 H), 2.13

－2.23 (m, 1 H), 4.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.51 － 7.56 (m, 1 H), 7.86 － 7.91 (m, 1 H), 7.96 － 7.99 (m, 1 H).

(4)4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸

上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン(806mg)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(68．7mg，7%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 － 1.37 (m, 5 H), 1.62 － 1.89 (m, 5 H), 1.90 － 2.00 (m, 1 H), 4.58 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.45 － 7.50 (m, 1 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.93 － 7.96 (m, 1 H).

(5)3－({[4－({シクロヘキシル[5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

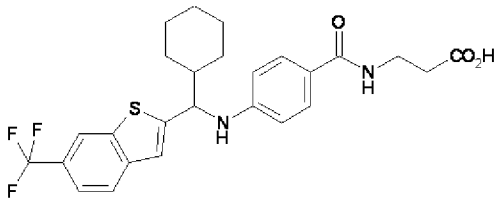
上記で合成した4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸(68．7mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(57．8mg，73%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 － 1.36 (m, 5 H), 1.59 － 1.87 (m, 5 H), 1.88 － 1.99 (m, 1 H), 2.58 (t, J=5.3 Hz, 2 H), 3.54 － 3.66 (m, 2 H), 4.51 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.63 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.43 － 7.49 (m, 1 H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H).

[0802] 実施例A12

3－({[4－({シクロヘキシル[6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0803] [化146]



[0804] (1)3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－カルバルデヒド

3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸メチル(2．07g)を用いて実施例A11の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．38g，75%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.18 - 8.22 (m, 1 H), 10.15 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル[3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メタノール

上記で合成した3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－カルバルデヒド(1．38g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(668mg，35%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.35 (m, 5 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.84 (m, 4 H), 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 2.15 - 2.20 (m, 1 H), 4.76 (dd, J=6.9, 3.6 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.06 - 8.10 (m, 1 H).

(3)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン

上記で合成したシクロヘキシル[3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メタノール(668mg)を用いて実施例A11の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(659mg，93%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.37 (m, 5 H), 1.58 - 1.86 (m, 4 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 4.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.05 - 8.08 (m, 1 H).

(4)4－({シクロヘキシル[3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸

上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン(659mg)を用いて実施例A1の(3)と同様の操作

を行い、標記目的化合物(82．5mg，10%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.37 (m, 5 H), 1.62 - 1.88 (m, 5 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 4.58 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.99 - 8.02 (m, 1 H).

(5)3－({[4－({シクロヘキシル[6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

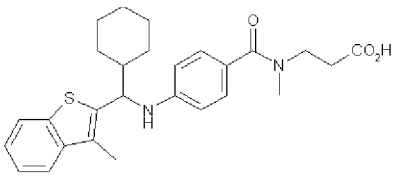
上記で合成した4－({シクロヘキシル[3－メチル－6－(トリフルオロメチル)－1－ベンゾチオフェン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸(82．5mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(54．0mg，56%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.35 (m, 5 H), 1.58 - 1.87 (m, 5 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 2 H), 3.54 - 3.66 (m, 2 H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.58 - 6.66 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 3 H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H).

[0805] 実施例A13

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0806] [化147]



[0807] 実施例A10の(3)で合成した4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(124mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(269mg，73%)を白色固体として得た。

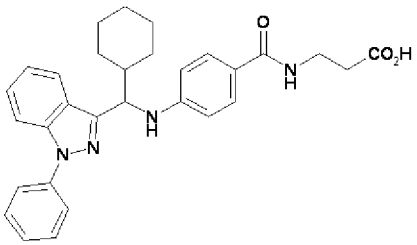
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.34 (m, 5 H), 1.53 - 1.87 (m, 5 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.59 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.65 (t, J=6.4

Hz, 2 H), 4.53 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1 H).

[0808] 実施例A14

3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－フェニル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0809] [化148]



[0810] (1)1－フェニル－1H－インダゾール－3－カルボン酸メチル

1H－インダゾール－3－カルボン酸メチル(3．44g)、フェニルボロン酸(4．76g)、ピリジン(2．84mL)およびN，N－ジメチルホルムアミド(70mL)の混合物に酢酸銅(II)(5．32g)を加えた後、30℃で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．58g，32%)を淡黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.07 (s, 3 H), 7.35 - 7.60 (m, 5 H), 7.70 - 7.77 (m, 3 H), 8.30 - 8.35 (m, 1 H).

(2)1－フェニル－1H－インダゾール－3－カルバルデヒド

上記で合成した1－フェニル－1H－インダゾール－3－カルボン酸メチル(2．25g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で1．5M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(26．7mL)を滴下して加えた後、1時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に活性二酸化マンガン(8．00g)を加え

、50℃で5時間かき混ぜた。追加で活性二酸化マンガン(1．00g)を加えた後、50℃で1時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:17，容積比)で精製し、標記目的化合物(926mg，47%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 - 7.80 (m, 3 H), 8.37 - 8.42 (m, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

(3)シクロヘキシル(1－フェニル－1H－インダゾール－3－イル)メタノール

上記で合成した1－フェニル－1H－インダゾール－3－カルバルデヒド(926mg)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(716mg，56%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 - 1.31 (m, 5 H), 1.51 - 1.84 (m, 4 H), 1.94 - 2.08 (m, 2 H), 2.52 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 4.93 - 5.00 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.68 - 7.74 (m, 3 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H).

(4)3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－フェニル－1H－インダゾール

上記で合成したシクロヘキシル(1－フェニル－1H－インダゾール－3－イル)メタノール(716mg)、ピリジン(284μL)およびトルエン(20mL)の混合物に塩化チオニル(256μL)を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(767mg，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.38 (m, 5 H), 1.46 - 1.55 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 2.24 - 2.44 (m, 2 H), 5.15 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.67 - 7.74 (m, 3 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H).

(5)3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－フェニル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－フェニル－1H－インダ

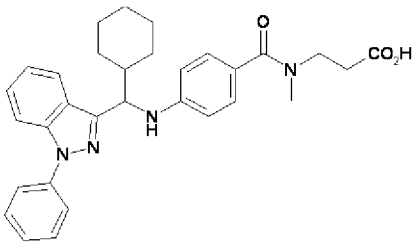
ゾール(370mg)および実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(269mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(79．1mg，14%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.36 (m, 5 H), 1.54 - 1.84 (m, 4 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 3.53 - 3.66 (m, 2 H), 4.81 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.52 - 6.71 (m, 3 H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.29 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 4 H), 7.62 - 7.71 (m, 3 H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

[0811] 実施例A15

3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－フェニル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0812] [化149]



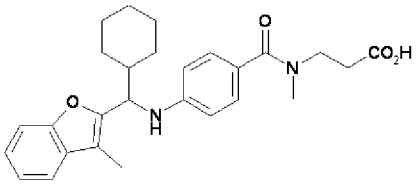
[0813] 実施例A14の(4)で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－フェニル－1H－インダゾール(397mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(305mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(76．9mg，12%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.35 (m, 5 H), 1.54 - 1.84 (m, 4 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.56 - 2.67 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.67 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.80 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

[0814] 実施例A16

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0815] [化150]



[0816] (1)3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸エチル(2．00g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で1．5M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(19．6mL)を滴下して加えた後、2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して白色固体を得た。得られた固体のジクロロメタン溶液(40mL)に0℃でデス－マーチンペルヨージナン(4．96g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:9，容積比)で精製し、標記目的化合物(753mg，48%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.63 (s, 3 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記で合成した3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(753mg)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(843mg，73%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.03 (m, 1 H), 1.03 - 1.34 (m, 4 H), 1.34 - 1.44 (m, 1 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.75 - 1.99 (m, 3 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 4.49 - 4.56 (m, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.39 - 7.49 (m, 2 H).

(3)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－1－ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(843mg)とトルエン(20mL)の混合物に塩化チオニル(256μL)を加えた後、室温で2．5時間、50℃で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え

て反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(862mg, 95%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.98 (m, 1 H), 1.00 - 1.37 (m, 4 H), 1.42 - 1.53 (m, 1 H), 1.57 - 1.77 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 2.12 - 2.28 (m, 4 H), 2.08 - 2.38 (m, 1 H), 4.82 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.14 - 7.33 (m, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H).

(4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

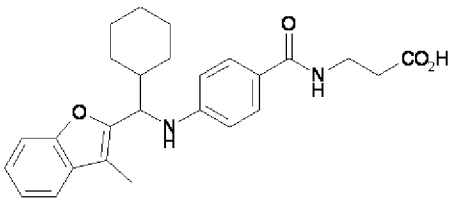
上記で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン(429mg)と実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(408mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(247mg, 34%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.37 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 1.84 - 1.98 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 3.68 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.16 - 7.27 (m, 4 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H).

[0817] 実施例A17

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0818] [化151]



[0819] 実施例A16の(3)で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン(433mg)および実施例1の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(390mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の

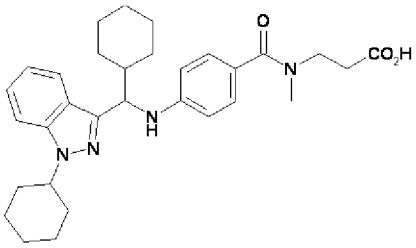
操作を行い、標記目的化合物(268mg, 37%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.59 - 1.74 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 1 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 4.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.65 (m, 3 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0820] 実施例A18

3-{[(4-{[シクロヘキシル(1-シクロヘキシル-1H-インダゾール-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0821] [化152]



[0822] (1)1-シクロヘキシル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル

1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル(5.00g)、シクロヘキサノール(9.00mL)、トリフェニルホスフィン(14.9g)およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物に40%アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(25.6mL)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物にジエチルエーテルを加え、0℃でかき混ぜた。析出物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9, 容積比)で精製し、標記目的化合物(6.84g, 93%)を淡赤色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 - 1.43 (m, 1 H), 1.45 - 1.62 (m, 2 H), 1.72 - 1.82 (m, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 2.01 - 2.16 (m, 4 H), 4.03 (s, 3 H), 5.50 - 5.62 (m, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 2 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 7.99 - 8.04 (m, 1 H).

(2)1-シクロヘキシル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド

上記で合成した1-シクロヘキシル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル(3.08g)を用いて実施例A14の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1.98g

，73％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 - 1.43 (m, 1 H), 1.45 - 1.63 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 4 H), 5.24 - 5.36 (m, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 10.32 (s, 1 H).

(3)シクロヘキシル(1－シクロヘキシル－1H－インダゾール－3－イル)メタノール

上記で合成した1－シクロヘキシル－1H－インダゾール－3－カルバルデヒド(980mg)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(984mg，73％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 1.00 (m, 1 H), 1.05 - 2.07 (m, 17 H), 2.07 - 2.33 (m, 4 H), 4.48 - 4.62 (m, 1 H), 4.93 (dd, J=8.9, 3.6 Hz, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H).

(4)3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－シクロヘキシル－1H－インダゾール

上記で合成したシクロヘキシル(1－シクロヘキシル－1H－インダゾール－3－イル)メタノール(934mg)を用いて実施例A14の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．05g，定量的)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 - 0.89 (m, 1 H), 1.06 - 2.08 (m, 16 H), 2.09 - 2.38 (m, 3 H), 2.45 - 2.56 (m, 1 H), 4.41 - 4.54 (m, 1 H), 5.09 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 2 H).

(5)3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－シクロヘキシル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

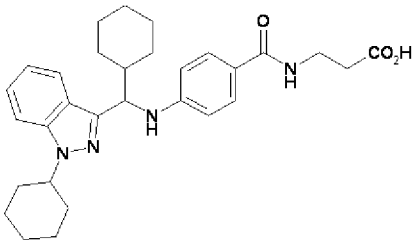
上記で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－シクロヘキシル－1H－インダゾール(400mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(303mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(451mg，72％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.50 (m, 9 H), 1.61 - 2.04 (m, 9 H), 2.06 - 2.29 (m, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.43 - 4.57 (m, 1 H), 4.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.20 - 7.29 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 4 H).

[0823] 実施例A19

3－{[(4－{[シクロヘキシル(1－シクロヘキシル－1H－インダゾール－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0824] [化153]



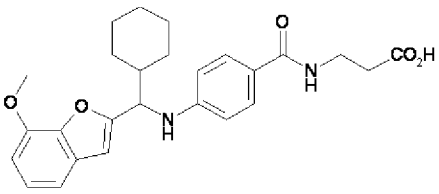
[0825] 実施例A18の(4)で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－1－シクロヘキシル－1H－インダゾール(400mg)および実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(286mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(441mg, 72%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.48 (m, 9 H), 1.61 - 2.04 (m, 9 H), 2.03 - 2.29 (m, 3 H), 2.61 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.54 - 3.69 (m, 2 H), 4.43 - 4.55 (m, 1 H), 4.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.67 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=9.4 Hz, 2 H).

[0826] 実施例A20

3－{[(4－{[シクロヘキシル(7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0827] [化154]



[0828] (1)7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸エチル(2.00g)を用いて実施例A14の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(950mg, 59%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.04 (s, 3 H), 6.96 - 7.00 (m, 1 H), 7.22 - 7.34

(m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル(7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記で合成した7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(950mg)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(790mg, 56%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.34 (m, 5 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.60 - 1.83 (m, 3 H), 1.84 - 2.02 (m, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.53 - 4.59 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.74 - 6.81 (m, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H).

(3)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－7－メトキシ－1－ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(790mg)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(823mg, 97%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.37 (m, 5 H), 1.55 - 1.84 (m, 4 H), 2.06 - 2.25 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.75 - 6.83 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H).

(4)3－{[(4－{[シクロヘキシル(7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

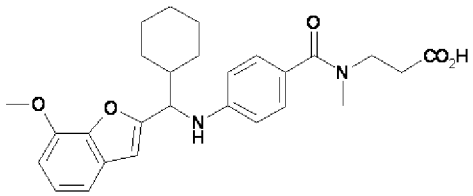
上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－7－メトキシ－1－ベンゾフラン(422mg)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(357mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(64．3mg, 9%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.34 (m, 5 H), 1.54 - 1.82 (m, 4 H), 1.87 - 2.07 (m, 2 H), 2.64 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 4.43 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.53 - 6.61 (m, 3 H), 6.75 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 2 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0829] 実施例A21

3－{[(4－{[シクロヘキシル(7－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0830] [化155]



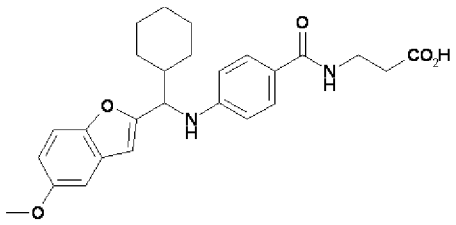
[0831] 実施例A20の(3)で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－7－メトキシ－1－ベンゾフラン(401mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(360mg)を用いて実施例A7の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(48．7mg，7%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.34 (m, 5 H), 1.54 - 1.82 (m, 4 H), 1.88 - 2.08 (m, 2 H), 2.68 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.42 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 2 H), 7.24 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0832] 実施例A22

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0833] [化156]



[0834] (1)5－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

5－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸エチル(2．00g)を用いて実施例A14の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(914mg，57%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.86 (s, 3 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 9.82 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル(5－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記で合成した5－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(914mg)を用

いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(702mg, 52%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.35 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 2.02 (m, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 4.47 - 4.53 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.85 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

(3)2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-5-メトキシ-1-ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール(702mg)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(722mg, 96%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.38 (m, 5 H), 1.51 - 1.86 (m, 4 H), 2.06 - 2.21 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.75 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.59 - 6.61 (m, 1 H), 6.88 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H).

(4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-5-メトキシ-1-ベンゾフラン(360mg)、実施例1の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(305mg)、ヨウ化ナトリウム(291mg)およびN, N-ジメチルアセトアミド(10mL)の混合物に炭酸ナトリウム(206mg)を加え、80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=11:9, 容積比)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(2. 5mL)およびエタノール(2. 5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を水(5mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(96. 0mg, 17%)を黄色固体として得た。

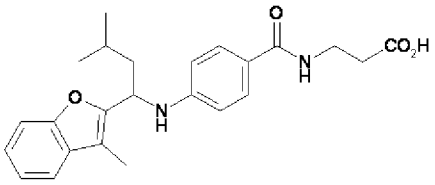
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.35 (m, 5 H), 1.54 - 1.84 (m, 4 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.38 (d,

J=6.4 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.53 - 6.62 (m, 3 H), 6.82 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0835] 実施例A23

3－{[(4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0836] [化157]



[0837] (1)N－メトキシ－N, 3－ジメチル－1－ベンゾフラン－2－カルボキサミド

3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸(15. 0g)、N, O－ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(9. 95g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(15. 6g)、トリエチルアミン(14. 2mL)およびN, N－ジメチルホルムアミド(150mL)の混合物に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(19. 6g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。追加でN, O－ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(4. 16g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(6. 52g)、トリエチルアミン(5. 94mL)および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(8. 17g)を加えた後、室温で4時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:7, 容積比)で精製し、標記目的化合物(16. 2g, 87%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.51 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H).

(2)3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブタン－1－オン

上記で合成したN－メトキシ－N, 3－ジメチル－1－ベンゾフラン－2－カルボキサミド(1. 00g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に1. 0Mイソブチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(6. 84mL)を0℃で滴下して加えた後、1時間かき混ぜた。

追加で1．0Mイソブチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液（6．84mL）を加え、0℃で1時間、室温で2時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9，容積比）で精製し、標記目的化合物（873mg，89％）を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (d, J=6.9 Hz, 6 H), 2.26 - 2.41 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.87 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H).

(3)4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブタン－1－オン（200mg）、4－アミノ安息香酸メチル（140mg）、トリエチルアミン（1．03mL）およびジクロロメタン（5mL）の混合物に0℃で塩化チタン（IV）（122μL）を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体、酢酸（1mL）、メタノール（5mL）およびテトラヒドロフラン（5mL）の混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（175mg）を少しずつ加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4，容積比）で精製し、標記目的化合物（254mg，78％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 1.79 - 1.96 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.48 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 6.58 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.80 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

(4)4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}

安息香酸

上記で合成した4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル(1．38g)、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。追加で1規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、加熱還流下で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物に1規定塩酸(40mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1．06g，80%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 1.79 - 1.97 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 4.77 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

(5)3－{[(4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

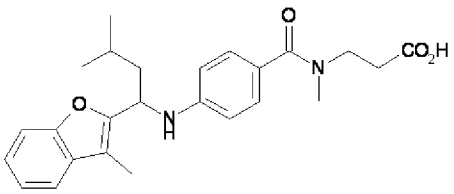
上記で合成した4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸(300mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(289mg，80%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.64 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 4.73 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.54 - 6.65 (m, 3 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0838] 実施例A24

3－{メチル[(4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0839] [化158]



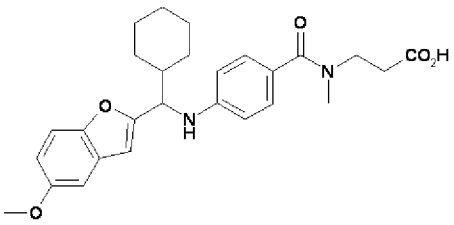
[0840] 実施例A23の(4)で合成した4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸(300mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(140mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(221mg, 59%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.61 - 2.71 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.71 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.16 - 7.29 (m, 6 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H).

[0841] 実施例A25

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0842] [化159]



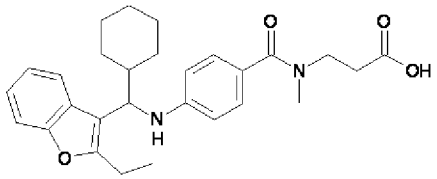
[0843] 実施例A22の(3)で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－メトキシ－1－ベンゾフラン(361mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(325mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(87.0mg, 14%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.36 (m, 5 H), 1.55 - 1.84 (m, 4 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 2.61 - 2.74 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.36 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.9 Hz, 1 H).

[0844] 実施例A26

3－{[(4－{[シクロヘキシル(2－エチル－1－ベンゾフラン－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0845] [化160]



[0846] (1)シクロヘキシル(2－エチル－1－ベンゾフラン－3－イル)メタノール

2－エチル－1－ベンゾフラン－3－カルバルデヒド(1．20g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．76g，99%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.79 - 0.94 (m, 1 H), 1.01 - 1.19 (m, 3 H), 1.20 - 1.34 (m, 4 H), 1.37 - 1.46 (m, 1 H), 1.57 - 1.70 (m, 2 H), 1.77 - 2.02 (m, 3 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 2.70 - 2.85 (m, 2 H), 4.54 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H).

(2)3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－2－エチル－1－ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(2－エチル－1－ベンゾフラン－3－イル)メタノール(763mg)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(765mg，94%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 - 0.89 (m, 1 H), 1.00 - 1.39 (m, 7 H), 1.43 - 1.53 (m, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 2.12 - 2.26 (m, 1 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 2.70 - 2.85 (m, 2 H), 4.78 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.28 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H).

(3)3－{[(4－{[シクロヘキシル(2－エチル－1－ベンゾフラン－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－2－エチル－1－ベンゾフラン(300mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(270mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を

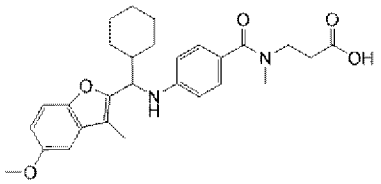
行い、標記目的化合物(287mg, 57%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 1.23 (m, 5 H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.55 - 1.75 (m, 3 H), 1.75 - 1.98 (m, 2 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 2.61 - 2.71 (m, 2 H), 2.75 - 2.90 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.30 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.12 - 7.24 (m, 4 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H).

[0847] 実施例A27

3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0848] [化161]



[0849] (1)5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

1-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エタノン(5.00g)、ブロモ酢酸メチル(3.13mL)およびN, N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物に炭酸カリウム(12.5g)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して褐色油状物を得た。得られた油状物のメタノール溶液(50mL)にナトリウムメトキシド(1.63g)を加えた後、加熱還流下で3時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4, 容積比)で精製し、標記目的化合物(1.25g, 19%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 6.99 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

(2)5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(5.00g)のテト

ラヒドロフラン溶液(100mL)に0℃で水素化アルミニウムリチウム(862mg)を加えた後、1．5時間かき混ぜた。水(860μL)を加えて反応を停止した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(860μL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。生じた不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮して淡黄色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン(80mL)溶液に活性二酸化マンガン(21．2g)を加え、50℃で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮し、標記目的化合物(3．41g，79%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.03 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

(3)シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記で合成した5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(1．50g)を用いて実施例A1の(1)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．54g，71%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.99 (m, 1 H), 1.00 - 1.33 (m, 4 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.74 - 1.99 (m, 3 H), 2.09 - 2.22 (m, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 4.50 (dd, J=8.6, 6.5 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

(4)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(754mg)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(795mg，99%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 0.97 (m, 1 H), 1.00 - 1.40 (m, 4 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.10 - 2.38 (m, 5 H), 3.85 (s, 3 H), 4.80 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H).

(5)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

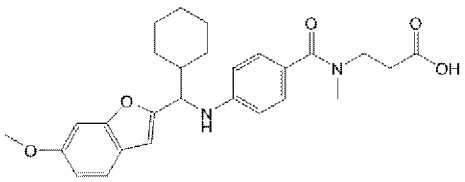
上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン(395mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(338mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(305mg, 47%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.47 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H).

[0850] 実施例A28

3－{[(4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0851] [化162]



[0852] (1)6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルボニトリル

2－ヒドロキシ－4－メトキシベンズアルデヒド(10.0g)、ブロモアセトニトリル(5.04mL)およびアセトン(100mL)の混合物に炭酸カリウム(18.1g)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液を減圧下濃縮して淡褐色固体を得た。得られた固体のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に1, 8－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ－7－エン(9.83mL)を加えた後、140℃で1.5時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えた後、不溶物をろ過により取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:17, 容積比)で精製し、標記目的化合物(5.32g, 47%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 7.39 (d, J=0

.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

(2)シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン

上記で合成した6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－カルボニトリル(1．00g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に1．0Mシクロヘキシルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(11．5mL)を加えた後、50℃で終夜、加熱還流下で1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:9, 容積比)で精製し、標記目的化合物(584mg, 39%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 1.64 (m, 5 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.81 - 1.98 (m, 4 H), 3.09 - 3.21 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 6.93 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.03 - 7.06 (m, 1 H), 7.44 - 7.46 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1 H).

(3)4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(584mg)を用いて実施例A23の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(682mg, 77%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.36 (m, 5 H), 1.56 - 1.84 (m, 4 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.35 - 4.57 (m, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.58 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

(4)4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(682mg)を用いて実施例A23の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(633mg, 96%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.37 (m, 5 H), 1.56 - 1.86 (m, 4 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 - 4.46 (m, 1 H), 4.48 - 4.65 (m, 1 H), 6.45 (s,

1 H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

(5)3－{[(4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

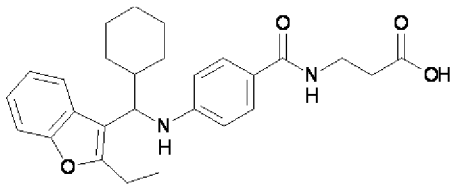
上記で合成した4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(125mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(201mg, 55%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.36 (m, 5 H), 1.55 - 1.84 (m, 4 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.67 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.35 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[0853] 実施例A29

3－{[(4－{[シクロヘキシル(2－エチル－1－ベンゾフラン－3－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0854] [化163]



[0855] 実施例A26の(2)で合成した3－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－2－エチル－1－ベンゾフラン(300mg)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(255mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(374mg, 77%)を淡褐色固体として得た。

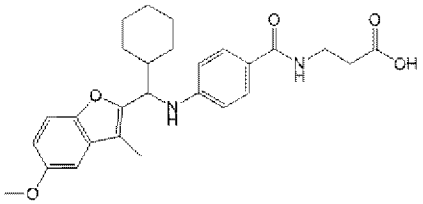
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.23 (m, 5 H), 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.55 - 1.74 (m, 3 H), 1.76 - 1.97 (m, 2 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 2.71 - 2.92 (m, 2 H), 3.56 - 3.66 (m, 2 H), 4.31 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.52 - 6.62 (m, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.47 (d,

J=8.7 Hz, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H).

[0856] 実施例A30

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0857] [化164]



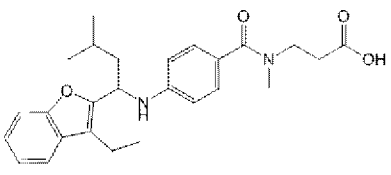
[0858] 実施例A27の(4)で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン(395mg)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(319mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(413mg, 66%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.36 (m, 5 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.61 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0859] 実施例A31

3－{[(4－{[1－(3－エチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－3－メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0860] [化165]



[0861] (1)3－エチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル

1－(2－ヒドロキシフェニル)プロパン－1－オン(10.0g)、ブロモ酢酸メチル(5.11mL)およびアセトン(100mL)の混合物に炭酸カリウム(18.4g)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液を減圧下濃縮した。残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4, 容積比)で精製して無色油状物を得た。得られた油状物のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(150mL)に1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ－7－エン(8. 12mL)を加えた後、120℃で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えた後、不溶物をろ過により取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:9, 容積比)で精製し、標記目的化合物(7. 14g, 52%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (t, J=7.5 Hz, 4 H), 3.12 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H).

(2)3－エチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

上記で合成した3－エチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(3. 00g)を用いて実施例A27の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(2. 27g, 90%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 3.12 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 2 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

(3)1－(3－エチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－3－メチルブタン－1－オール

上記で合成した3－エチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(2. 27g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に1. 0Mイソブチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(19. 5mL)を0℃で滴下して加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:17, 容積比)で精製し、標記目的化合物(1. 55g, 51%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.56 - 1.73 (m, 1 H), 1.74 - 1.86 (m, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.74 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 4.91 - 4.99 (m, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 2 H), 7.41 - 7

.47 (m, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H).

(4)2－(1－クロロ－3－メチルブチル)－3－エチル－1－ベンゾフラン

上記で合成した1－(3－エチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－3－メチルブタン－1－オール(1．00g)を用いて実施例A1の(2)と同様の操作を行い、標記目的化合物(1．03g，96%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 0.97 (m, 6 H), 1.29 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H), 2.14 - 2.21 (m, 2 H), 2.73 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 5.22 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 2 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H).

(5)3－{[(4－{[1－(3－エチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－3－メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

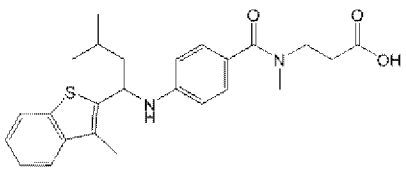
上記で合成した2－(1－クロロ－3－メチルブチル)－3－エチル－1－ベンゾフラン(300mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(97．4mg，19%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.27 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.51 - 1.69 (m, 1 H), 1.82 - 1.89 (m, 2 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.77 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.72 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.28 (m, 4 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H).

[0862] 実施例A32

3－{メチル[(4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0863] [化166]



[0864] (1)3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブタン－1－オン

3－メチル－1－ベンゾチオフェン(5．00g)、塩化イソバレリル(4．52mL)および

ニトロメタン(50mL)の混合物に0℃で塩化アルミニウム(III)(8．98g)を加えた後、0℃で30分間、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:19，容積比)で精製し、標記目的化合物(7．72g，99%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.28 - 2.43 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.80 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H), 7.81 - 7.90 (m, 2 H).

(2)4-{[3-メチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した3-メチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブタン-1-オン(1.00g)を用いて実施例A23の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(923mg，58%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 6.54 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.69 - 7.74 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2 H).

(3)4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル(923mg)を用いて実施例A23の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(817mg，92%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.67 - 1.96 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 4.88 - 4.96 (m, 1 H), 6.55 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.69 - 7.74 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

(4)3－{メチル[(4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イ

ル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

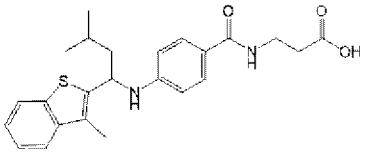
上記で合成した4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸(300mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(134mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(218mg, 59%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.66 - 1.94 (m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.82 - 4.89 (m, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.20 - 7.31 (m, 3 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=7.3 Hz, 1 H).

[0865] 実施例A33

3－{[(4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0866] [化167]



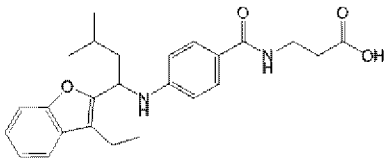
[0867] 実施例A32の(3)で合成した4－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸(300mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(316mg, 88%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.66 - 1.94 (m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.61 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 4.83 - 4.91 (m, 1 H), 6.50 - 6.62 (m, 3 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1 H).

[0868] 実施例A34

3－{[(4－{[1－(3－エチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－3－メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0869] [化168]



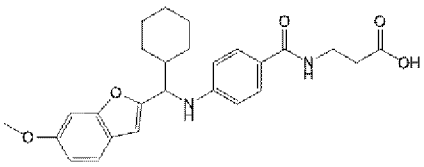
[0870] 実施例A31の(4)で合成した2－(1－クロロ－3－メチルブチル)－3－エチル－1－ベンゾフラン(300mg)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(283mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(162mg, 32%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.51 - 1.68 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.76 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.58 - 3.68 (m, 2 H), 4.73 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.54 - 6.63 (m, 3 H), 7.14 - 7.26 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0871] 実施例A35

3－{[(4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0872] [化169]



[0873] 実施例A28の(4)で合成した4－{[シクロヘキシル(6－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(102mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(40. 0mg, 33%)を淡赤色固体として得た。

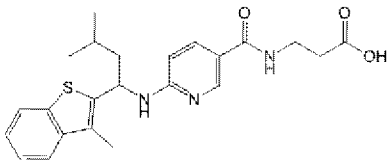
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.35 (m, 5 H), 1.54 - 1.84 (m, 4 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.55 - 2.68 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.36 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.51 - 6.66 (m, 3 H), 6.81 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

[0874] 実施例A36

3－{[(6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル

]アミノ}ピリジン－３－イル）カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0875] [化170]



[0876] （1）６－{[３－メチル－１－（３－メチル－１－ベンゾチオフェン－２－イル）ブチル]アミノ}ピリジン－３－カルボン酸メチル

実施例A32の（1）で合成した３－メチル－１－（３－メチル－１－ベンゾチオフェン－２－イル）ブタン－１－オン（1．00g）、６－アミノピリジン－３－カルボン酸メチル（654mg）、トリエチルアミン（4．79mL）およびジクロロメタン（20mL）の混合物に0℃で塩化チタン（IV）（566μL）を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体、酢酸（2mL）およびテトラヒドロフラン（20mL）の混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（540mg）を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４，容積比）で精製して淡褐色固体を得た。得られた固体、トリフルオロ酢酸（1．00mL）およびエタノール（10mL）の混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（251mg）を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。追加でシアノ水素化ホウ素ナトリウム（251mg）を加えた後、室温で30分間、50℃で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物（743mg，47％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.64 - 1.96 (m, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.25 - 5.40 (m, 2 H), 6.28 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.91 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

(2)6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸

上記で合成した6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸メチル(743mg)を用いて実施例A23の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(236mg, 33%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 0.99 (m, 6 H), 1.58 - 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 5.51 - 5.64 (m, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 2 H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.73 - 7.92 (m, 3 H), 8.50 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 12.29 (br s, 1 H).

(3)3－{[(6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

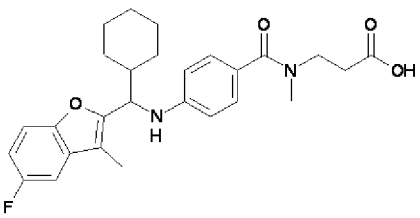
上記で合成した6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸(115mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(112mg, 81%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.95 - 2.11 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.57 - 2.67 (m, 2 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 4.86 - 4.98 (m, 1 H), 6.48 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.61 - 7.75 (m, 3 H), 8.10 - 8.20 (m, 2 H), 8.87 - 8.97 (m, 1 H).

[0877] 実施例A37

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0878] [化171]



[0879] (1)5－フルオロ－N－メトキシ－N, 3－ジメチル－1－ベンゾフラン－2－カルボキ

サミド

1－(5－フルオロ－2－ヒドロキシフェニル)エタノン(10．0g)、2－クロロ－N－メトキシ－N－メチルアセトアミド(9．82g)、ヨウ化ナトリウム(19．5g)およびN，N－ジメチルホルムアミド(200mL)の混合物に炭酸カリウム(18．0g)を加えた後、80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して褐色固体を得た。得られた固体のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(200mL)に1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(9．71mL)を加えた後、120℃で4時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3，容積比)で精製し、標記目的化合物(4．37g，28％)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.98 - 7.16 (m, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H).

(2)シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記で合成した5－フルオロ－N－メトキシ－N，3－ジメチル－1－ベンゾフラン－2－カルボキサミド(4．37g)のテトラヒドロフラン溶液(80mL)に0℃で1．5M水素化ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液(24．5mL)を滴下して加えた後、1時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：9，容積比)で精製し、淡褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に1．0Mシクロヘキシルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(21．8mL)を0℃で滴下して加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝3：17，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．32g，27％)を淡黄色油状物として得た

。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.43 (m, 6 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 1.75 - 1.98 (m, 3 H), 2.09 - 2.21 (m, 4 H), 4.51 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H).

(3)2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(1．01g)を用いて実施例A11の(3)と同様の操作を行い、標記目的化合物(900mg，83％)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 1.40 (m, 5 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 2.10 - 2.25 (m, 4 H), 2.28 - 2.38 (m, 1 H), 4.79 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H).

(4)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

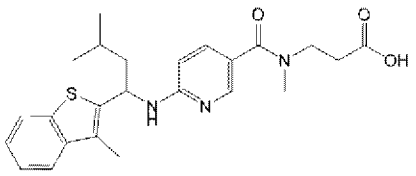
上記で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン(400mg)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(355mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(303mg，46％)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 5 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H).

[0880] 実施例A38

3－{メチル[(6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0881] [化172]



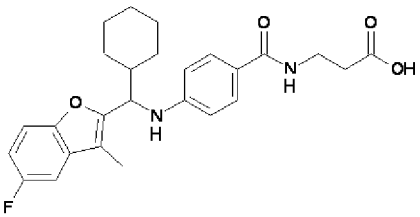
[0882] 実施例A36の(2)で合成した6－{[3－メチル－1－(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)ブチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸(121mg)と3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(67．2mg)を用いて実施例A1の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(115mg，77％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.67 - 1.86 (m, 2 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.84 - 4.95 (m, 1 H), 6.35 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.05 - 8.17 (m, 1 H).

[0883] 実施例A39

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0884] [化173]



[0885] 実施例A37の(3)で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン(400mg)と実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(336mg)を用いて実施例A22の(4)と同様の操作を行い、標記目的化合物(321mg，50％)を淡褐色固体として得た。

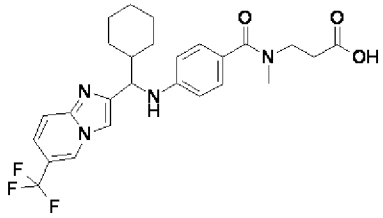
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 1.36 (m, 5 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.59 - 1.95 (m, 4 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.59 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 4.37 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.71 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.87 - 6.95 (m, 1 H), 7.05 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 7.5

2 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[0886] 実施例A40

3－[{[4－({シクロヘキシル[6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0887] [化174]



[0888] (1)6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－カルバルデヒド

5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－アミン(12. 9g)をジメトキシエタン(150mL)に溶解させ、室温で1, 1, 3－トリクロロアセトン(12. 7mL)を加えて終夜攪拌した。析出した固体を集め、エタノール(50mL)中に懸濁し、3時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、残留物に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル－テトラヒドロフラン(1:1、容積比)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、2－(ジクロロメチル)－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン(10. 3g)を白色固体として得た。これを水(100mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合溶媒に懸濁させ、室温で炭酸カルシウム(8. 0g)を加えた後、100℃で1時間攪拌した。室温に放冷し、不溶物を濾別後、濾液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して白色固体を得た。ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(7. 3g, 43%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H).

(2)シクロヘキシル[6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル]メタノール

上記で合成した6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－カルバル

デヒド(2．1g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に0℃でシクロヘキシルマグネシウムブロミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、15mL)を滴下した。0℃で1時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、溶媒を減圧下留去した。析出物をエタノール－ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(0．9g，30%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.96 (m, 11 H), 2.43 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 4.66 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.66 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H).

(3)3－[{[4－({シクロヘキシル[6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1，2－a]ピリジン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

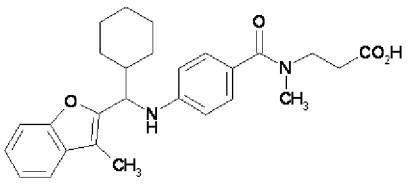
上記で合成したシクロヘキシル[6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1，2－a]ピリジン－2－イル]メタノール(1．1g)と実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．94g)を用いて実施例4と同様の操作を行い、標記目的化合物(3．0mg，2%)を油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 2.16 (m, 11 H), 2.50 - 2.75 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.10 - 3.25 (br s, 1 H), 3.61 - 3.82 (m, 2 H), 4.43 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.84 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H).

[0889] 実施例A41

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0890] [化175]



[0891] 実施例A16で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(9．85g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム：CHIRALPAK AD(50mmID×500

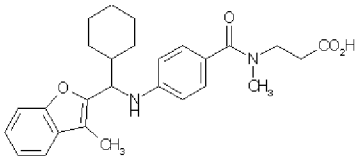
mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン／エタノール（500／500）、流速：60mL／min、カラム温度：室温）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体（4．85g，99．9% ee）を得た。得られた非晶質体、エタノール（20mL）およびテトラヒドロフラン（20mL）の混合物に1規定水酸化リチウム（22mL）を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水（20mL）に溶解した後、0℃で1規定塩酸（20mL）を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物（4．41g，97%，99．9% ee）を白色固体として得た。得られた白色固体（50mg）をエタノール/水から結晶化させることでエタノール含有結晶（41mg）を得た。エタノール含有結晶（35mg）をジエチルエーテルから再結晶することで溶媒を含有しない無色結晶（18mg）を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.97 - 1.28 (m, 5 H) 1.30 - 1.39 (m, 1 H) 1.52 - 1.81 (m, 3 H) 1.81 - 2.00 (m, 1 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.50 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 4.41 (t, J=8.33 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=7.95 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.14 - 7.29 (m, 2 H) 7.36 - 7.55 (m, 2 H) 12.27 (brs, 1 H).

[0892] 実施例A42

3－{[（4－{[シクロヘキシル（3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

[0893] [化176]



[0894] 実施例A16で合成した3－{[（4－{[シクロヘキシル（3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（9．85g）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：CHIRALPAK AD（50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン／エタノール（500／500）、流速：60mL／min、カラム温度：室温）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィ

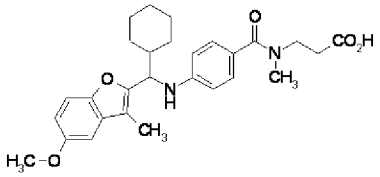
一条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(4．81g，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(20mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(22mL)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(20mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(4．43g，98%，99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.97 - 1.28 (m, 5 H) 1.30 - 1.39 (m, 1 H) 1.52 - 1.81 (m, 3 H) 1.81 - 2.00 (m, 1 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.50 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 4.41 (t, J=8.33 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=7.95 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.14 - 7.29 (m, 2 H) 7.36 - 7.55 (m, 2 H) 12.27 (brs, 1 H).

[0895] 実施例A43

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0896] [化177]



[0897] (1)4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸

実施例A27の(4)で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン(748mg)、4－アミノ安息香酸メチル(385mg)、ヨウ化ナトリウム(764mg)およびN，N－ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物に炭酸ナトリウム(541mg)を加えた後、80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20

mL)を加え、加熱還流下で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(20mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(745mg, 74%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 1.98 (m, 4 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.42 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0898] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(745mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(298mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(348mg)、トリエチルアミン(633μL)およびN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(435mg)を加え、室温で終夜、50℃で3時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(55%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(801mg, 84%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.35 (m, 8 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H).

[0899] (3)3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

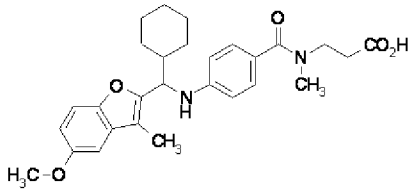
エチル(795mg)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm ID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(400／600)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(413mg, 99. 9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2. 00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2. 00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(355mg, 47%, 99. 9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.47 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H).

[0900] 実施例A44

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0901] [化178]



[0902] 実施例A43の(2)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－メトキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(795mg)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(400／600)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分

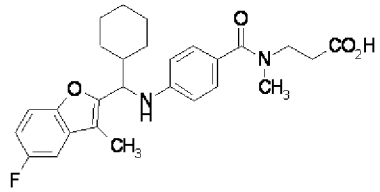
画液を濃縮して非晶質体(418mg, 99. 9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2. 00mL)を加え、室温で1. 5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2. 00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(354mg, 47%, 99. 9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.47 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H).

[0903] 実施例A45

3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0904] [化179]



[0905] (1)4-{[シクロヘキシル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

実施例A37の(3)で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(1. 44g)、4-アミノ安息香酸メチル(776mg)、ヨウ化ナトリウム(1. 54g)およびN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物に炭酸ナトリウム(1. 09g)を加えた後、80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、黄色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(20

mL）およびエタノール（20mL）の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水（40mL）に溶解した後、0℃で1規定塩酸（20mL）を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物（1．06g，54％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 5 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 4.43 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.51 - 4.73 (m, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.87 - 6.98 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 1 H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[0906] （2）3－{[（4－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}安息香酸（1．06g）、3－（メチルアミノ）プロパン酸エチル（438mg）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（512mg）、トリエチルアミン（930μL）およびN，N－ジメチルホルムアミド（20mL）の混合物に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（640mg）を加え、室温で1．5時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（55％酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記目的化合物（564mg，41％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 8 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.98 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 4.28 - 4.41 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H).

[0907] （3）3－{[（4－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－{[（4－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

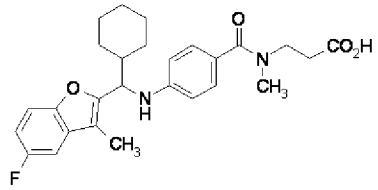
エチル(564mg)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm ID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(400／600)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(274mg, 99. 9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1. 00mL)を加え、室温で1. 5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1. 00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(249mg, 47%, 99. 9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 5 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H).

[0908] 実施例A46

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0909] [化180]



[0910] 実施例A45の(2)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(564mg)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(400／600)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分

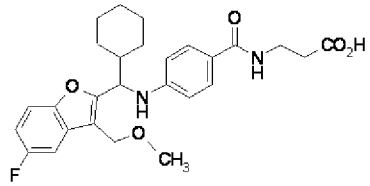
画液を濃縮して非晶質体(273mg, 99. 9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1. 00mL)を加え、室温で1. 5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1. 00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(248mg, 47%, 99. 9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 5 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H).

[0911] 実施例A47

3-({[4-({シクロヘキシル[5-フルオロ-3-(メトキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[0912] [化181]



[0913] (1)5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(100g)、ブロモ酢酸メチル(67. 6mL)およびN, N-ジメチルホルムアミド(500mL)の混合物に炭酸カリウム(135g)を加えた後、50℃で2時間かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(97. 1mL)を加え、120℃で30分間かき混ぜた。反応混合物に0℃で1規定塩酸を加えた後、生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(77. 9g, 58%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H).

[0914] (2)3－(ブロモメチル)－5－フルオロ－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル

上記で合成した5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(15．4g)のアセトニトリル溶液(150mL)にN－ブロモスクシンイミド(19．8g)および2，2'－アゾビス(イソブチロニトリル)(1．21g)を加えた後、アルゴン雰囲気下、50℃で2．5日間かき混ぜた。反応混合物に減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製して白色固体を得た。得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記目的化合物(15．1g，71%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 (s, 3 H), 4.96 (s, 2 H), 7.18 - 7.27 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H).

[0915] (3)5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル

上記で合成した3－(ブロモメチル)－5－フルオロ－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(5．87g)のメタノール溶液(50mL)に28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(8．33mL)を加えた後、加熱還流下で3時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(3．04g，63%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.44 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.99 (s, 2 H), 7.18 (td, J=9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H).

[0916] (4)5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

上記で合成した5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(5．01g)、塩化カルシウム(4．66g)、エタノール(50mL)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(3．18g)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色油状物を得た。得られた油状物、4－メチルモルホリン N－オキシド(3．69g)およびアセトニトリル(50mL)

の混合物に0℃で過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(738mg)を加え、1．5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2．33g，53%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.49 (s, 3 H), 4.94 (s, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 10.08 (s, 1 H).

[0917] (5)シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン

上記で合成した5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(1．07g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(7．71mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、4－メチルモルホリン N－オキシド(841mg)およびアセトニトリル(20mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(126mg)を加え、室温で1．5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(857mg，57%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 1.55 (m, 5 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 1.80 - 2.02 (m, 4 H), 3.25 - 3.39 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 5.00 (s, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H).

[0918] (6)4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン(857mg)、4－アミノ安息香酸メチル(491mg)、トリエチルアミン(3．29mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に塩化チタン(IV)(388μL)

を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(847μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(371mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(454mg, 36%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 1.36 (m, 5 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.48 - 4.64 (m, 4 H), 6.60 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[0919] (7)4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸

上記で合成した4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸メチル(454mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(423mg, 96%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.36 (m, 5 H), 1.40 - 1.55 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 1.99 - 2.13 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 4.49 - 4.77 (m, 4 H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[0920] (8)3－({[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル

上記で合成した4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベ

ンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸(200mg)、β－アラニンエチルエステル塩酸塩(112mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(112mg)、トリエチルアミン(203μL)およびN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(140mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(207mg, 83%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.36 (m, 8 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.61 - 3.70 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.46 - 4.62 (m, 4 H), 6.56 - 6.65 (m, 3 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[0921] (9)3－({[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

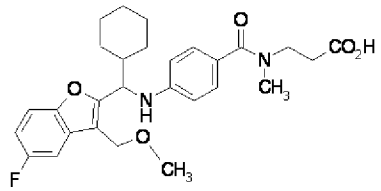
上記で合成した3－({[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(207mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(186mg, 95%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.35 (m, 5 H), 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 4.50 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 6.55 - 6.66 (m, 3 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[0922] 実施例A48

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0923] [化182]



[0924] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A47の(7)で合成した4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)安息香酸(200mg)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(95．6mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(112mg)、トリエチルアミン(203μL)およびN，N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(140mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(197mg，77%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.36 (m, 8 H), 1.42 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 1.97 (m, 4 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.35 - 4.51 (m, 2 H), 4.54 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H).

[0925] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

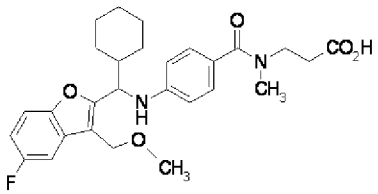
上記で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(197mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．00mL)を加え、室温で7時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1．00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(161mg，87%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.36 (m, 5 H), 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.47 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.89 - 7.00 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H).

[0926] 実施例A49

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0927] [化183]



[0928] 実施例A48の(1)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．20g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム：CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン／エタノール(200／800)、流速：60mL／min、カラム温度：30 ℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(470mg，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリ

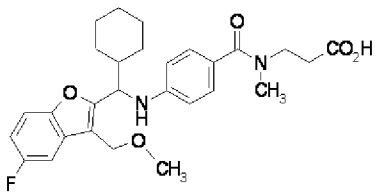
ウム水溶液(2．00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2．00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(433mg，38%，99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.36 (m, 5 H), 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.47 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.89 - 7.00 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H).

[0929] 実施例A50

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[0930] [化184]



[0931] 実施例A48の(1)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[5－フルオロ－3－(メトキシメチル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．20g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(200／800)、流速:60mL／min、カラム温度:30 ℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(465mg，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2．00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2．00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(415mg，37%，99．9% ee)を白色固体と

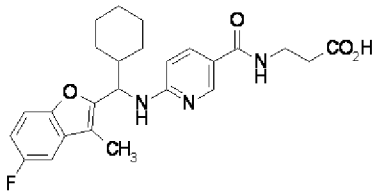
して得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.36 (m, 5 H), 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.47 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.89 - 7.00 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H).

[0932] 実施例A51

3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0933] [化185]



[0934] (1)2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン

1－シクロヘキシルエタノン(25.0g)のメタノール溶液(50mL)に0℃で臭素(10.1mL)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～10%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(25.8g, 63%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 - 1.50 (m, 5 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 1.75 - 1.94 (m, 4 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 3.97 (s, 2 H).

[0935] (2)シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン

5'－フルオロ－2'－ヒドロキシアセトフェノン(5.00g)、上記で合成した2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン(7.98g)およびN,N－ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物に炭酸カリウム(13.4g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫

酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(5．38g，64%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.57 (m, 5 H), 1.70 - 2.01 (m, 5 H), 2.56 (s, 3 H), 3.25 - 3.36 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H).

[0936] (3)6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(3．00g)、6－アミノピリジン－3－カルボン酸メチル(1．93g)、トリエチルアミン(12．8mL)および塩化メチレン(40mL)の混合物に0℃で1．0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(13．8mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で1．5日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを除去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物、エタノール(40mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に酢酸(3．29mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(3．61g)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を除去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(547mg，12%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 1.35 (m, 5 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.56 - 1.86 (m, 3 H), 1.85 - 2.10 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.02 - 5.14 (m, 1 H), 5.42 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

[0937] (4)6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メ

チル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸

上記で合成した6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸メチル(547mg)、エタノール(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。追加で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(15mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、得られた淡褐色固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(478mg, 90%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.41 (m, 5 H), 1.48 - 1.84 (m, 4 H), 2.01 - 2.18 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 4.47 - 4.65 (m, 1 H), 6.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.87 - 6.97 (m, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.70 - 8.74 (m, 1 H).

[0938] (5)3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸(300mg)、β－アラニンエチルエステル塩酸塩(181mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(181mg)、トリエチルアミン(328μL)およびN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(226mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(366mg, 97%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.36 (m, 8 H), 1.43 - 1.55 (m, 1 H), 1.57 - 1.85 (m, 3 H), 1.85 - 2.08 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.62 -

3.72 (m, 2 H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 5.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.65 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.75 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

[0939] (6)3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

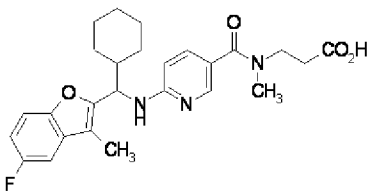
上記で合成した3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(366mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．00mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1．00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(287mg, 83%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.41 (m, 5 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 1.84 (m, 3 H), 1.97 - 2.15 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 3.65 - 3.78 (m, 2 H), 4.46 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 8.13 (dd, J=9.1, 2.1 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.25 - 8.41 (m, 1 H).

[0940] 実施例A52

3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0941] [化186]



[0942] (1)3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチ

ル

実施例A51の(4)で合成した6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－カルボン酸(294mg)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(151mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(176mg)、トリエチルアミン(322μL)およびN,N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(221mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(236mg, 62%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.34 (m, 8 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.58 - 1.83 (m, 3 H), 1.84 - 2.09 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.72 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 4.97 - 5.07 (m, 1 H), 5.08 - 5.18 (m, 1 H), 6.34 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=2.1 Hz, 1 H).

[0943] (2)3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(236mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して淡黄色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、標記目的化合物(143mg, 64%)を無色の結晶として得た。

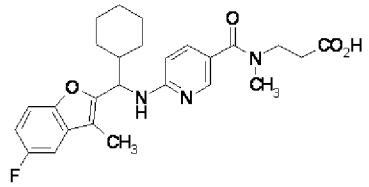
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.37 (m, 5 H), 1.38 - 1.53 (m, 1 H), 1.55 - 1.82 (m, 3 H), 1.87 - 2.12 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.48 - 2.68 (m, 2 H), 2.99 (br

s, 3 H), 3.59 - 3.79 (m, 2 H), 4.54 - 4.76 (m, 1 H), 6.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.97 (m, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.11 (br s, 1 H).

[0944] 実施例A53

3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0945] [化187]



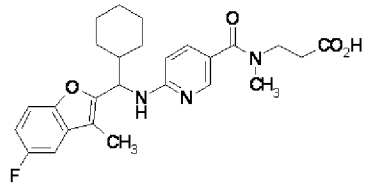
[0946] 実施例A52の(1)で合成した3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(4．06g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／2－プロパノール(700／300－200／800)、流速:60mL／min－50mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(1．94g, 99．9％ ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(8mL)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(8mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(1．81g, 95%, 99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.89 - 1.28 (m, 5 H) 1.34 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 1.49 - 1.80 (m, 3 H) 1.80 - 2.08 (m, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.50 - 2.54 (m, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.53 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 5.15 (t, J=8.90 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 7.05 (td, J=9.28, 2.65 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.71, 2.65 Hz, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 2 H) 8.04 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.22 (brs, 1 H).

[0947] 実施例A54

3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0948] [化188]



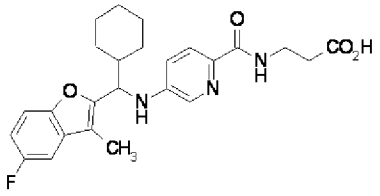
[0949] 実施例A52の(1)で合成した3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(4．06g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／2－プロパノール(700／300－200／800)、流速:60mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(1．96g，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(8mL)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(8mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(1．80g，99%，99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.89 - 1.28 (m, 5 H) 1.34 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 1.49 - 1.80 (m, 3 H) 1.80 - 2.08 (m, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.50 - 2.54 (m, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.53 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 5.15 (t, J=8.90 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 7.05 (td, J=9.28, 2.65 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.71, 2.65 Hz, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 2 H) 8.04 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.22 (brs, 1 H).

[0950] 実施例A55

3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0951] [化189]



[0952] (1)5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸メチル

実施例A37の(2)で合成したシクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(1．50g)のトルエン溶液(15mL)に塩化チオニル(625μL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して褐色油状物を得た。得られた油状物、5－アミノピリジン－2－カルボン酸メチルメチル(957mg)、ヨウ化ナトリウム(1．71g)およびN，N－ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物に炭酸ナトリウム(1．21g)を加え、80℃で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(909mg，40%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.37 (m, 5 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 2.00 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.39 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J=8.6, 3.0 Hz, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1 H).

[0953] (2)5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸

上記で合成した5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸メチル(909mg)、エタノール(20

mL）およびテトラヒドロフラン（20mL）の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加え、加熱還流下で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物に1規定塩酸（20mL）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、標記目的化合物（751mg，86％）を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.39 (m, 5 H), 1.46 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 2.02 (m, 4 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 4.41 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 4.72 - 4.83 (m, 1 H), 6.90 - 7.00 (m, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H).

[0954] （3）3－{[（5－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}ピリジン－2－イル）カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した5－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸（300mg）、β－アラニンエチルエステル塩酸塩（181mg）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（181mg）、トリエチルアミン（328μL）およびN，N－ジメチルホルムアミド（10mL）の混合物に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（226mg）を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30～70％酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記目的化合物（361mg，96％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.39 (m, 8 H), 1.46 - 2.00 (m, 5 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 6.86 - 6.98 (m, 2 H), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H).

[0955] （4）3－{[（5－{[シクロヘキシル（5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}ピリジン－2－イル）カルボニル]アミノ}プロパン酸

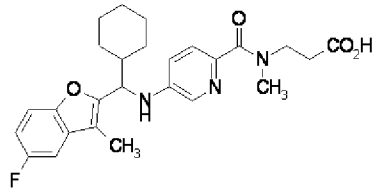
上記で合成した3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(361mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(324mg, 95%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.36 (m, 5 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 2.00 (m, 4 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.64 - 3.75 (m, 2 H), 4.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 2 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 2 H), 8.14 (t, J=6.2 Hz, 1 H).

[0956] 実施例A56

3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0957] [化190]



[0958] (1)3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A55の(2)で合成した5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸(300mg)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(155mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(181mg)、トリエチルアミン(328μL)およびN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(226mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を

停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20～60%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(318mg, 82%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.38 (m, 8 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.63 - 2.78 (m, 2 H), 3.00 - 3.21 (m, 3 H), 3.69 - 3.87 (m, 2 H), 4.01 - 4.19 (m, 2 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 6.84 - 6.98 (m, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 1 H), 7.88 - 7.95 (m, 1 H).

[0959] (2)3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

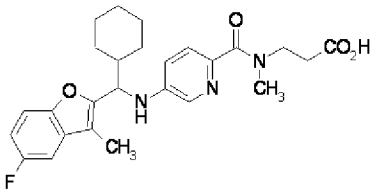
上記で合成した3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(318mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(262mg, 87%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.68 - 2.89 (m, 2 H), 3.09 (br s, 3 H), 3.77 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.87 - 6.99 (m, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 1 H), 7.48 - 7.66 (m, 1 H), 7.90 - 8.00 (m, 1 H).

[0960] 実施例A57

3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0961] [化191]



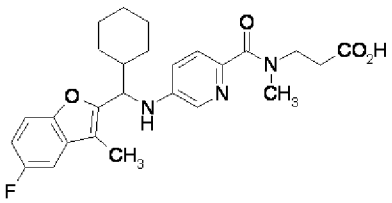
[0962] 実施例A56の(1)で合成した3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(5．83g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(500／500)、流速:60mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(2．90g，99．9%ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(12mL)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水(30mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(12mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(2．67g，99%，99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.98 - 1.29 (m, 5 H) 1.30 - 1.39 (m, 1 H) 1.63 (brs, 2 H) 1.75 (d, J=11.36 Hz, 1 H) 1.82 - 2.00 (m, 1 H) 2.09 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 3 H) 3.32 (br s, 2 H) 4.51 (t, J=8.33 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.71, 2.65 Hz, 1 H) 7.05 (td, J=9.28, 2.65 Hz, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.47 (dd, J=8.90, 3.98 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.26 (br s, 1 H).

[0963] 実施例A58

3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0964] [化192]



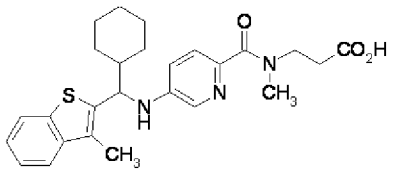
[0965] 実施例A56の(1)で合成した3－{[(5－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(5．83g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(500／500)、流速:60mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(2．82g，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(12mL)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水(30mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(12mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(2．64g，97%，99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.98 - 1.29 (m, 5 H) 1.30 - 1.39 (m, 1 H) 1.63 (brs, 2 H) 1.75 (d, J=11.36 Hz, 1 H) 1.82 - 2.00 (m, 1 H) 2.09 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 3 H) 3.32 (br s, 2 H) 4.51 (t, J=8.33 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.71, 2.65 Hz, 1 H) 7.05 (td, J=9.28, 2.65 Hz, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.47 (dd, J=8.90, 3.98 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.26 (br s, 1 H).

[0966] 実施例A59

3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0967] [化193]



[0968] (1)5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸メチル

実施例A10の(2)で合成した2－[クロロ(シクロヘキシル)メチル]－3－メチル－1－ベンゾチオフェン(664mg)、5－アミノピリジン－2－カルボン酸メチルメチル(36

2mg)、ヨウ化ナトリウム(714mg)およびN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に炭酸ナトリウム(505mg)を加え、80℃で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(460mg, 49%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.37 (m, 5 H), 1.54 - 1.88 (m, 5 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.54 - 4.68 (m, 2 H), 6.78 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

[0969] (2)5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸

上記で合成した5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸メチル(460mg)、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(452mg, 定量的)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.38 (m, 5 H), 1.56 - 1.90 (m, 5 H), 2.08 - 2.18 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 4.56 - 4.64 (m, 1 H), 4.68 - 4.77 (m, 1 H), 6.88 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.66 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 2 H).

[0970] (3)3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸(200mg)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(104mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(121mg)、トリエチルア

ミン(220μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(151mg)を加え、室温で4時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(141mg, 54%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.35 (m, 8 H), 1.55 - 1.88 (m, 5 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.61 - 2.76 (m, 2 H), 2.98 - 3.18 (m, 3 H), 3.69 - 3.87 (m, 2 H), 3.98 - 4.18 (m, 2 H), 4.39 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.51 - 4.58 (m, 1 H), 6.81 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.55 (m, 1 H), 7.63 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H).

[0971] (4)3-{[(5-{[シクロヘキシル(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(5-{[シクロヘキシル(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(141mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で30分間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(112mg, 84%)を白色固体として得た。

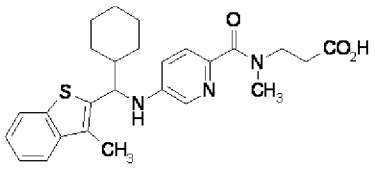
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.37 (m, 5 H), 1.54 - 1.89 (m, 5 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.73 - 2.90 (m, 2 H), 3.08 (br s, 3 H), 3.76 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.55 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.83 - 6.93 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.47 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H).

[0972] 実施例A60

3-{[(5-{[シクロヘキシル(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]

アミノ}ピリジン－２－イル）カルボニル］（メチル）アミノ}プロパン酸

[0973] ［化194］



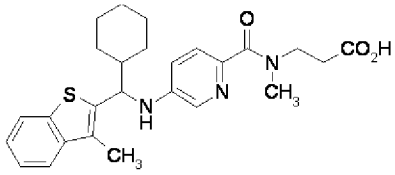
[0974] 実施例A59の（3）で合成した3－{［（5－{［シクロヘキシル（3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル）メチル］アミノ}ピリジン－2－イル）カルボニル］（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（9．31g）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：CHIRALPAK AD（50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン／2－プロパノール（700／300－200／800）、流速：60mL／min－50mL／min、カラム温度：室温）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体（4．67g，99．9% ee）を得た。得られた非晶質体、エタノール（20mL）およびテトラヒドロフラン（20mL）の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液（20mL）を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水（20mL）に溶解した後、0℃で1規定塩酸（20mL）を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物（4．17g，99%，99．9% ee）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 1.00 - 1.32 (m, 5 H) 1.37 - 1.51 (m, 1 H) 1.52 - 1.84 (m, 4 H) 2.07 - 2.20 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.50 - 2.57 (m, 2 H) 2.87 - 3.01 (m, 3 H) 3.27 - 3.36 (m, 5 H) 3.43 - 3.68 (m, 2 H) 4.63 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.19 - 7.41 (m, 3 H) 7.69 (d, J=7.19 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=7.57 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.65 Hz, 1 H) 12.16 (brs, 1 H).

[0975] 実施例A61

3－{［（5－{［シクロヘキシル（3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル）メチル］アミノ}ピリジン－2－イル）カルボニル］（メチル）アミノ}プロパン酸

[0976] ［化195］



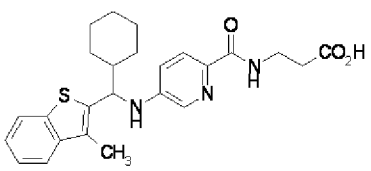
[0977] 実施例A59の(3)で合成した3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(9．31g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／2－プロパノール(700／300－200／800)、流速:60mL／min－50mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(4．52g，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(20mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(20mL)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(20mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(4．12g，98%，99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 1.00 - 1.32 (m, 5 H) 1.37 - 1.51 (m, 1 H) 1.52 - 1.84 (m, 4 H) 2.07 - 2.20 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.50 - 2.57 (m, 2 H) 2.87 - 3.01 (m, 3 H) 3.27 - 3.36 (m, 5 H) 3.43 - 3.68 (m, 2 H) 4.63 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.19 - 7.41 (m, 3 H) 7.69 (d, J=7.19 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=7.57 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.65 Hz, 1 H) 12.16 (brs, 1 H).

[0978] 実施例A62

3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0979] [化196]



[0980] (1)3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

実施例A59の(2)で合成した5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－カルボン酸(247mg)、β－アラニンエチルエステル塩酸塩(149mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(149mg)、トリエチルアミン(270μL)およびN,N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(186mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(274mg, 88%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.35 (m, 8 H), 1.54 - 1.88 (m, 5 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.58 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.48 - 4.60 (m, 2 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2 H), 8.07 (t, J=6.3 Hz, 1 H).

[0981] (2)3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－{[(5－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(274mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(235mg, 91%)を白色固体として得た。

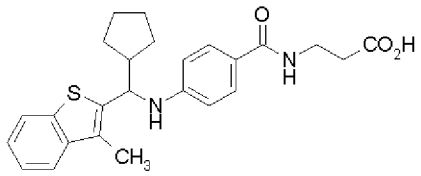
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.36 (m, 5 H), 1.54 - 1.89 (m, 5 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 4.56 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.40 (

m, 1 H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 8.11 (t, J=6.0 Hz, 1 H).

[0982] 実施例A63

3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[0983] [化197]



[0984] (1)シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メタノン

3－メチル－1－ベンゾチオフェン(1．00g)、塩化シクロペンタンカルボニル(903μL)およびニトロメタン(10mL)の混合物に0℃で塩化アルミニウム(1．35g)を加えた後、1．5時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をNH－シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記目的化合物(1．54g，93%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60 - 1.84 (m, 4 H), 1.92 - 2.03 (m, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 2 H), 7.81 - 7.91 (m, 2 H).

[0985] (2)4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メタノン(1．54g)、4－アミノ安息香酸メチル(1．05g)、トリエチルアミン(7．02mL)および塩化メチレン(30mL)の混合物に塩化チタン(IV)(829μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で3日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に酢酸(721μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(792mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1．56g，65%)を燈色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.44 (m, 1 H), 1.45 - 1.82 (m, 6 H), 1.90 - 2.06 (m, 1 H), 2.28 - 2.46 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.47 - 4.56 (m, 1 H), 4.62 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 7.76 (d, J=9.1 Hz, 2 H).

[0986] (3)4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸

[0987] 上記で合成した4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(1．56g)、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20．0mL)を加え、加熱還流下で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(20．0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、得られた淡褐色固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(1．42g，95%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.45 (m, 1 H), 1.45 - 1.82 (m, 6 H), 1.90 - 2.05 (m, 1 H), 2.27 - 2.45 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 4.63 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[0988] (4)3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β－アラニンエチルエステル塩酸塩(189mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(188mg)、トリエチルアミン(343μL)

およびN, N－ジメチルホルムアミド（10mL）の混合物に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（236mg）を加え、室温で5時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30～70%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記目的化合物（331mg, 87%）を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.45 (m, 1 H), 1.45 - 1.81 (m, 6 H), 1.90 - 2.07 (m, 1 H), 2.27 - 2.47 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.56 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.42 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J=9.1, 5.7 Hz, 1 H), 6.48 - 6.60 (m, 3 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H).

[0989] (5)3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル（331mg）、テトラヒドロフラン（5mL）およびエタノール（5mL）の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液（2．00mL）を加え、室温で1．5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水（10mL）に溶解した後、0℃で1規定塩酸（2．00mL）を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物（276mg, 89%）を白色固体として得た。

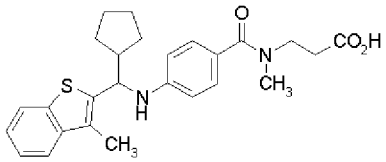
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 - 1.43 (m, 1 H), 1.44 - 1.80 (m, 6 H), 1.89 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 - 2.43 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.56 (t, J=5.3 Hz, 2 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 4.58 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.45 - 6.60 (m, 3 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 1 H).

[0990] 実施例A64

3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]

アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0991] [化198]



[0992] (1)3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A63の(3)で合成した4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(161mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(188mg)、トリエチルアミン(343μL)およびN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(236mg)を加え、室温で5時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(228mg, 58%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.31 - 1.44 (m, 1 H), 1.45 - 1.83 (m, 6 H), 1.89 - 2.04 (m, 1 H), 2.28 - 2.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.59 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.68 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.09 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.53 - 4.61 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H).

[0993] (2)3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(228mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化

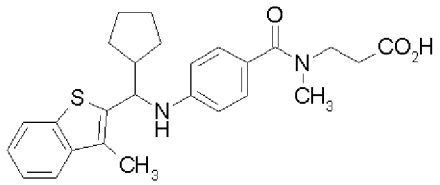
ナトリウム水溶液(2．00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2．00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(198mg，92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.44 - 1.79 (m, 6 H), 1.89 - 2.04 (m, 1 H), 2.26 - 2.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.57 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

[0994] 実施例A65

3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0995] [化199]



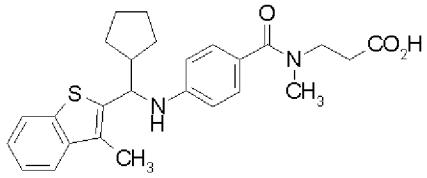
[0996] 実施例A64の(1)で合成した3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(19．7g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(500／500)、流速:60mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(8．75g，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(100mL)およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(200mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(30mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して標記目的化合物(7．54g，41%，99．9% ee)を白色固体として得た。得られた固体をエタノール／水から再結晶し、無色の結晶を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.44 - 1.79 (m, 6 H), 1.89 - 2.04 (m, 1 H), 2.26 - 2.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.57 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

[0997] 実施例A66

3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[0998] [化200]



[0999] 実施例A64の(1)で合成した3－{[(4－{[シクロペンチル(3－メチル－1－ベンゾチオフェン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(19．7g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(500／500)、流速:60mL／min、カラム温度:室温)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して非晶質体(8．95g，99．9% ee)を得た。得られた非晶質体、エタノール(100mL)およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(200mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(35mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して標記目的化合物(8．06g，43%，99．9% ee)を白色固体として得た。

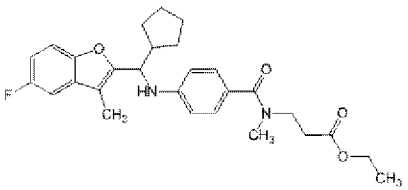
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.44 - 1.79 (m, 6 H), 1.89 - 2.04 (m, 1 H), 2.26 - 2.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.57 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.5 Hz

, 1 H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

[1000] 実施例A67

3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

[1001] [化201]



[1002] (1)(2－アセチル－4－フルオロフェノキシ)酢酸

5'－フルオロ－2'ヒドロキシアセトフェノン(25．0g)、ブロモ酢酸メチル(27．2g)、炭酸カリウム(33．6g)のN，N－ジメチルホルムアミド(250mL)溶液を室温で1．5時間撹拌した。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液に1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して褐色油状物を得た。得られた油状物にテトラヒドロフラン(300mL)、エタノール(300mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(300mL)を加え、混合物を室温で30分撹拌した。溶媒を減圧下濃縮したのちに1規定塩酸(300mL)を加え、得られた結晶をろ取した。結晶を酢酸エチルに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、表題化合物(23．7g，69%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.68 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 6.86 - 7.03 (m, 1 H), 7.13 - 7.30 (m, 1 H), 7.43 - 7.60 (m, 1 H).

[1003] (2)5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン

上記で合成した(2－アセチル－4－フルオロフェノキシ)酢酸(22．94g)、酢酸ナトリウム(44．38g)、無水酢酸(200mL)の混合物を110℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカ、ヘキサン)に付し、表題化合物(14．73g，91%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 7.15 (dd, J=

8.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.7, 4.2 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

[1004] (3)シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン

上記で合成した5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン(2．0g)、シクロペンタンカルボニルクロリド(1．94g)のニトロメタン(40mL)溶液に塩化アルミニウム(無水)(2．66g)を0℃で加え、3時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～95:5、v／v)に付し、表題化合物(2．11g，64％)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 - 2.09 (m, 8 H), 2.57 (s, 3 H), 3.64 - 3.91 (m, 1 H), 7.10 - 7.23 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.38 - 7.53 (m, 1 H).

[1005] (4)シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記で合成したシクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(27．15g)をメタノール(40mL)－テトラヒドロフラン(240mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90％)(5．5g)を加えた。反応混合液を0℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(29．26g，100％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.20 (m, 1 H), 1.42 - 1.77 (m, 6 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.42 - 2.60 (m, 1 H), 4.56 (dd, J=9.3, 5.9 Hz, 1 H), 6.97 (td, J=9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.9, 4.0 Hz, 1 H).

[1006] (5)3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で得られたシクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(27．31g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に室温で塩化チオニル(12．0mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に0℃に氷冷

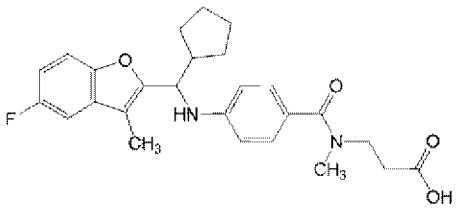
した炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、得られた残渣に、実施例2の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(28．90g)、よう化ナトリウム(16．48g)、炭酸ナトリウム(23．3g)、N，N－ジメチルアセトアミド(200mL)を加え、80℃で18時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v／v)に付し、表題化合物(17．88g，34％)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 3 H), 1.50 - 1.70 (m, 8 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 - 2.55 (m, 1 H), 2.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 4.31 - 4.49 (m, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 3 H), 6.84 - 6.98 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1007] 実施例A68

3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1008] [化202]



[1009] 実施例A67の(5)で得られた3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(460mg)をエタノール(1．9mL)およびテトラヒドロフラン(1．9mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．9mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(6mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸で中和し、1時間撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(352mg，81％)を無色固体として得た。

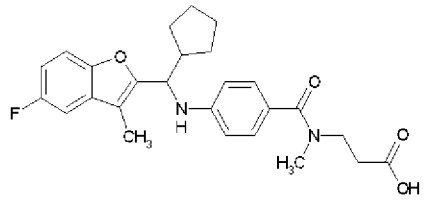
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 - 1.74 (m, 8 H), 1.90 - 2.08 (m, 1 H), 2.24

(s, 3 H), 2.47 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.86 - 6.97 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H).

[1010] 実施例A69

3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1011] [化203]



[1012] 実施例A67の(5)で得られた3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(4．18g)をヘキサン－エタノール(1:1、容積比)に溶解し、CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン－エタノール(1:1、容積比)を用い、30℃下、流速60mL／minで溶出し、保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、非晶質体(2．07g、99．9% ee)を得た。得られた非晶質体をエタノール(9mL)およびテトラヒドロフラン(9mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8．6mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(15mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(8．6mL)で中和し、1時間撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(1．81g，93%，99．9% ee)を無色アモルファスとして得た。得られた無色アモルファス(150mg)を2－プロパノール/水から結晶化させることで無色の2－プロパノール含有結晶(140mg)を得た。また、上記で得られた無色アモルファス(773mg)をエタノール/水から結晶化させることでエタノール含有結晶(756mg)を得た。エタノール含有結晶(756mg)をジエチルエーテルから再結晶することで溶媒を含有しない無色結晶(553mg)を得た。

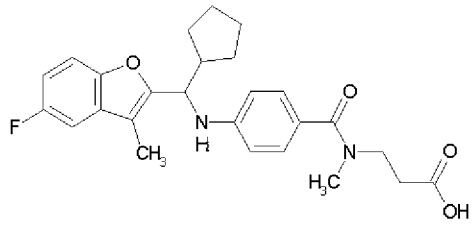
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 1.72 (m, 7 H), 1.86 - 2.09 (m, 1 H), 2.24

(s, 3 H), 2.40 - 2.53 (m, 1 H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.91 (td, J=8.9, 2.6 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 3 H).

[1013] 実施例A70

3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1014] [化204]



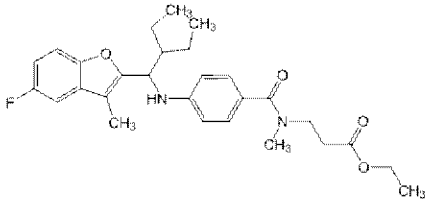
[1015] 実施例A67の(5)で得られた3－{[(4－{[シクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(4．18g)をヘキサン－エタノール(1:1、容積比)に溶解し、CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン－エタノール(1:1、容積比)を用い、30℃下、流速60mL／minで溶出し、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、非晶質体(2．04g、99．9% ee)を得た。得られた非晶質体(2．04g)をエタノール(9mL)およびテトラヒドロフラン(9mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8．5mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(15mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(8．5mL)で中和し、1時間撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(1．88g，98%，99．9% ee)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 - 1.75 (m, 7 H), 1.86 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.39 - 2.54 (m, 1 H), 2.63 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 4.48 (br. s., 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.92 (td, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 3 H).

[1016] 実施例A71

3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

[1017] [化205]



[1018] (1)2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブタン－1－オン

実施例A67の(2)で合成した5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン(12．0g)、2－エチルブチリルクロリド(9．58g)のニトロメタン(240mL)溶液に塩化アルミニウム(無水)(12．94g)を0℃で加え、1．5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～90:10、v／v)に付し、表題化合物(15．02g，93％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, J=7.6 Hz, 6 H), 1.59 - 1.67 (m, 2 H), 1.75 - 1.91 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 3.26 - 3.42 (m, 1 H), 7.11 - 7.35 (m, 2 H), 7.40 - 7.55 (m, 1 H).

[1019] (2)2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブタン－1－オール

上記で合成した2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブタン－1－オン(15．0g)をメタノール(50mL)－テトラヒドロフラン(250mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90％)(5．1g)を加えた。反応混合液を0℃で1．5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(16．17g，100％)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 - 0.86 (m, 3 H), 0.95 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.10 - 1.35 (m, 2 H), 1.66 - 1.94 (m, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 4.66 - 4.81 (m, 1 H), 6.90 -

7.02 (m, 1 H), 7.11 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H).

[1020] (3)4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブタン－1－オール(1．00g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に塩化チオニル(320μL)を加え、室温で3．5時間撹拌した。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色油状物(1．11g)を得た。この黄色油状物(1．11g)、4－アミノ安息香酸メチル(638mg)、ヨウ化ナトリウム(1．20g)、および炭酸ナトリウム(852mg)のN，N－ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を、100℃で20時間撹拌した。水を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル90:10、v／v)で精製し、表題化合物(790mg，52%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.46 - 4.52 (m, 1 H), 4.56 - 4.65 (m, 1 H), 4.68 - 4.76 (m, 1 H), 6.54 - 6.61 (m, 2 H), 6.85 - 7.00 (m, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.80 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1021] (4)4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル(709mg)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．7mL)を加え、加熱還流下で14時間撹拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液(4．0mL)を加え、加熱還流下でさらに2時間撹拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(2．0mL)、エタノール(2mL)を加え、加熱還流下でさらに1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液(4．0mL)、エタノール(4mL)、テトラヒドロフラン(4mL)を加え、加熱還流下でさらに1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、

1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～70:30、v／v)で精製し、表題化合物(412mg, 61%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 1.02 (m, 6 H), 1.32 - 1.72 (m, 4 H), 1.83 - 1.97 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 4.51 - 4.71 (m, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.87 - 6.98 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1022] (5)3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

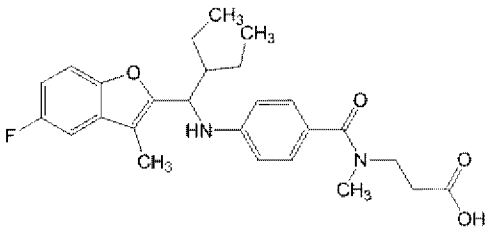
上記で合成した4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}安息香酸(10．77g)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(4．59g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(5．34g)、トリエチルアミン(3．53g)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6．69g)およびN，N－ジメチルホルムアミド(100mL)の混合物を室温で14時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～0:100、v／v)で精製し、表題化合物(9．83g，70%)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 0.88 (m, 3 H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.19 - 1.25 (m, 5 H), 1.33 - 1.54 (m, 2 H), 1.87 (dt, J=7.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 4.28 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 4.56 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.92 (td, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H).

[1023] 実施例A72

3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1024] [化206]



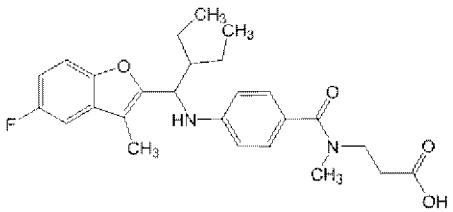
[1025] 実施例A71の(5)で得られた3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(132mg)のテトラヒドロフラン(1mL)およびエタノール(1mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(0．54mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を水(4mL)に溶解し、1規定塩酸(0．54mL)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した後、生じた析出物をろ過で集め、表題化合物(103mg，70%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.79 - 1.01 (m, 6 H), 1.12 - 1.90 (m, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.66 (d, 2 H), 4.56 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.92 (td, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H).

[1026] 実施例A73

3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1027] [化207]



[1028] 実施例A71の(5)で得られた3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(9．18g)をヘキサン－エタノール(1:1、容積比)に溶解し、CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン－エタノール(1:1、容積比)を用い、室温で、流速60

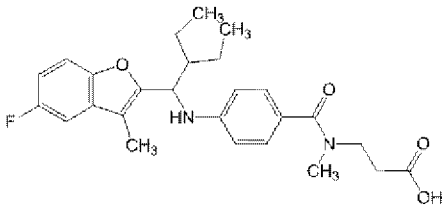
mL／minで溶出し、保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、非晶質体(4．56g、99．9% ee)を得た。得られた非晶質体(4．56g)をエタノール(19mL)およびテトラヒドロフラン(19mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(18．6mL)を添加し、室温で20分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(30mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(18．6mL)で中和し、20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(3．63g，86%，99．9% ee)を無色アモルファスとして得た。得られた無色アモルファス(1．0g)を2－プロパノール/水から結晶化させることで、無色結晶(927mg)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.11 - 1.72 (m, 4 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.56 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.92 (td, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.18 - 7.39 (m, 3 H).

[1029] 実施例A74

3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1030] [化208]



[1031] 実施例A71の(5)で得られた3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(9．18g)をヘキサン－エタノール(1:1、容積比)に溶解し、CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン－エタノール(1:1、容積比)を用い、室温で、流速60mL／minで溶出し、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、非晶質体(4．67g、99．9% ee)を得た。得られた非晶質体(4．67g)をエタノール(20mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(

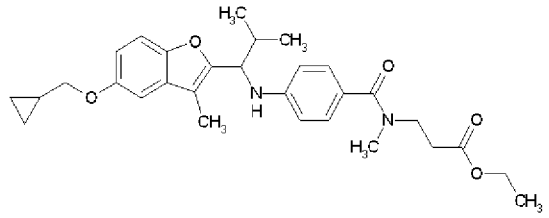
19．4mL)を添加し、室温で20分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(30mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸で中和し、20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(4．21g，96%，99．9% ee)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 0.89 (m, 3 H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.16 - 1.71 (m, 4 H), 1.74 - 1.91 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.61 - 3.76 (m, 2 H), 4.56 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.92 (td, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 3 H).

[1032] 実施例A75

3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

[1033] [化209]



[1034] (1)1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン

3－メチル－2－ブタノン(43．0g)のメタノール(300mL)溶液に氷浴で冷やしながら臭素(80g)を20分かけて滴下した。氷浴を除き、反応液を室温で40分撹拌した。反応液に水(450mL)を加え20分撹拌した。反応混合物をジエチルエーテル(500mL)で2回抽出した。抽出液を水(400mL)、10%炭酸カリウム水溶液(400mL)、飽和食塩水(200mL)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、表題化合物(55．9g)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.88 - 3.05 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H).

[1035] (2)1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン

2'，5'－ジヒドロキシアセトフェノン(25．0g)、ブロモメチルシクロプロパン(24．43

g)、炭酸カリウム(27．2g)のアセトニトリル(400mL)溶液を加熱還流下で2．5時間撹拌した。ブロモメチルシクロプロパン(4．4g)を加え、加熱還流下でさらに14時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をろ取で除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～10:90、v／v)で精製し、1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(35．5g)を純度70％で黄色油状物として得た。得られた1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(35．5g)、上記で合成した1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン(35．5g)、炭酸カリウム(66．3g)のN，N－ジメチルホルムアミド(350mL)溶液を室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(22．5mL)とN，N－ジメチルホルムアミド(300mL)を加え100℃で30分撹拌した。反応液を室温まで冷却後、1規定塩酸(300mL)を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～90:10、v／v)で精製し、表題化合物(19．91g，45％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.29 - 0.50 (m, 2 H), 0.61 - 0.73 (m, 2 H), 1.01 - 1.46 (m, 7 H), 2.57 (s, 3 H), 3.44 - 3.68 (m, 1 H), 3.86 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.00 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1036] (3)1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール

上記で合成した1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン(19．91g)をメタノール(40mL)－テトラヒドロフラン(200mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90％)(5．53g)を加えた。反応混合液を0℃で30分撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(22．74g，100％)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.32 - 0.42 (m, 2 H), 0.60 - 0.71 (m, 2 H), 0.81 (d, 3 H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.99 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 2.17 - 2.28 (m, 4 H), 3.84 (d, 2 H), 4.45 (dd, J=8.3, 6.4 Hz, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 2 H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1037] (4)3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

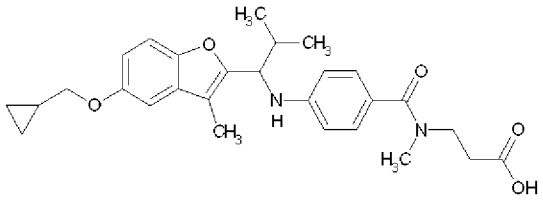
上記で得られた1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール(22．74g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に室温で塩化チオニル(6．4mL)を加えた。反応混合液を室温で1．5時間撹拌した。反応液に0℃に氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、得られた残渣に、実施例2の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(19．2g)、よう化ナトリウム(21．9g)、炭酸ナトリウム(15．4g)、N，N－ジメチルアセトアミド(200mL)を加え、80℃で1．5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v／v)に付し、表題化合物(18．34g，50％)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.29 - 0.40 (m, 2 H), 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.19 - 1.33 (m, 4 H), 2.17 - 2.28 (m, 4 H), 2.61 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.82 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.05 - 4.16 (m, 2 H), 4.27 - 4.38 (m, 2 H), 6.57 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.78 - 6.91 (m, 2 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H).

[1038] 実施例A76

3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1039] [化210]



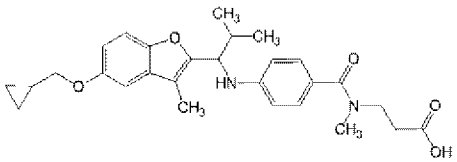
[1040] 実施例A75の(4)で得られた3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(667mg)のテトラヒドロフラン(3mL)およびエタノール(3mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2．6mL)を加え、室温で30分撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を水(4mL)に溶解し、1規定塩酸(2．6mL)を0℃で加えた。混合物を0℃で30分撹拌した後、生じた析出物をろ過で集め、表題化合物(509mg，81％)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.28 - 0.40 (m, 2 H), 0.58 - 0.71 (m, 2 H), 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.23 - 1.34 (m, 1 H), 2.17 - 2.28 (m, 4 H), 2.64 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.82 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.91 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 3 H).

[1041] 実施例A77

3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1042] [化211]



[1043] 実施例A75の(4)で得られた3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(18．23g)をヘキサン－エタノール(1:1、

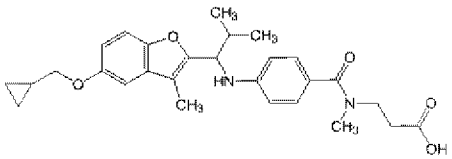
容積比)に溶解し、CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン－エタノール(1:1～1:4、容積比)を用い、室温で、流速60～50mL／minで溶出し、保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、非晶質体(9.08g、99.9% ee)を得た。得られた非晶質体(4.72g)をエタノール(19mL)およびテトラヒドロフラン(19mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(18.6mL)を添加し、室温で20分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(40mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(18.6mL)で中和し、20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(4.27g, 96%, 99.9% ee)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.31 - 0.38 (m, 2 H), 0.58 - 0.68 (m, 2 H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.28 (s, 1 H), 2.17 - 2.29 (m, 4 H), 2.63 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.82 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.89 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H).

[1044] 実施例A78

3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1045] [化212]



[1046] 実施例A75の(4)で得られた3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(18.23g)をヘキサン－エタノール(1:1、容積比)に溶解し、CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン－エタノール(1:1～1:4、容積比)を用い、室温で、流速60～50mL／minで溶出し、保持時間の大きい方の光学活

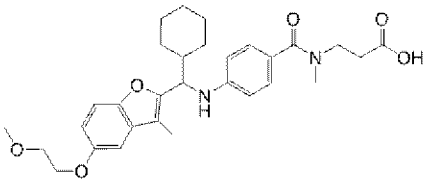
性体を含有する分画液を濃縮し、非晶質体(9．08g、99．9% ee)を得た。得られた非晶質体(4．73g)をエタノール(19mL)およびテトラヒドロフラン(19mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(18．7mL)を添加し、室温で20分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(40mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(18．7mL)で中和し、30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(4．02g, 90%, 98．8% ee)を無色アモルファスとして得た。得られた無色アモルファス(500mg)を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、無色アモルファスを得た。得られた無色アモルファスを酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させることで無色結晶(401mg)を得た。また、分液操作後に得られたアモルファス(60mg)をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化させることで無色結晶(45mg)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.27 - 0.42 (m, 2 H), 0.56 - 0.66 (m, 2 H), 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.28 (s, 1 H), 2.18 - 2.28 (m, 4 H), 2.66 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.82 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.73 - 6.89 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 3 H).

[1047] 実施例A79

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1048] [化213]



[1049] (1)1－[2－ヒドロキシ－5－(2－メトキシエトキシ)フェニル]エタノン

1－(2, 5－ジヒドロキシフェニル)エタノン(11．0g)のアセトニトリル溶液(250mL)に、室温で2－メトキシエチルブロミド(19．6mL)、炭酸カリウム(12．0g)を加えた後、15時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽

出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:10, 容積比)で精製し、標記目的化合物(7．6g, 50%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.61 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.66 - 4.21 (m, 4 H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 11.84 (s, 1 H).

[1050] (2)シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン

上記(1)で合成した1－[2－ヒドロキシ－5－(2－メトキシエトキシ)フェニル]エタノン(7．0g)をN, N－ジメチルホルムアミド(140mL)に溶解させた。反応液に炭酸カリウム(13．8g)と実施例A51の(1)で合成した2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン(8．9g)を室温で加え、15時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、水(200mL)を加えジエチルエーテル(100mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をN, N－ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に溶解させ、室温でDBU(5．3mL)を加えた後、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後1N塩酸(100mL)を加え、ジエチルエーテル(100mL×2)で抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:20, 容積比)で精製し、標記目的化合物(10．3g, 98%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 - 2.00 (m, 11 H), 2.56 (s, 3 H), 3.30 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.75 - 3.85 (m, 2 H), 4.15 - 4.25 (m, 2 H), 7.04 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.9 Hz, 1 H).

[1051] (3)シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール

上記(2)で合成したシクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン(10．3g)をテトラヒドロフラン(180mL)とメタノール(20mL)の混合溶媒に溶解させた。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(90%、

2．7g)を加えた後、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、水(10mL)と1N塩酸(100mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物の粗生成物(10．3g)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 2.02 (m, 11 H), 2.56 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.73 - 3.87 (m, 2 H), 4.14 - 4.26 (m, 2 H), 4.44 -4.46 (m, 1 H), 7.04 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1052] (4)3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(3)で合成したシクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール(10．3g)のテトラヒドロフラン溶液(200mL)に、室温で塩化チオニル(4．7mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(150mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(8．0g)、炭酸ナトリウム(5．3g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(8．9g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(8．5g、43%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.14 (m, 14 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.60 - 3.81 (m, 4 H), 4.01 - 4.21 (m, 4 H), 4.27 - 4.46 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.76 - 6.95 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H).

[1053] (5)3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(4)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－

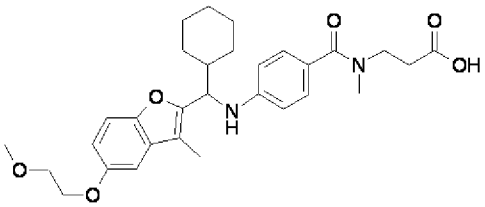
メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(5．4g)をエタノール(150mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(20mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(3．0g、59%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.14 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.66 (t, J= 6.1 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.60 - 3.81 (m, 4 H), 4.01 - 4.21 (m, 4 H), 4.35 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 - 6.95 (m, 2 H), 7.14 - 7.2 5 (m, 3 H).

[1054] 実施例A80

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1055] [化214]



[1056] 3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

実施例A79の(5)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸(3．0g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALP AK AD(5mm i．d．×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／2－プロパノール／トリフルオロ酢酸(500／500／1)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液にトリエチルアミン(10mL)を加えて濃縮し、標記目的化合物のトリエチルアミン塩(3．7g)を得た。これに1規定塩酸(30mL)を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシ

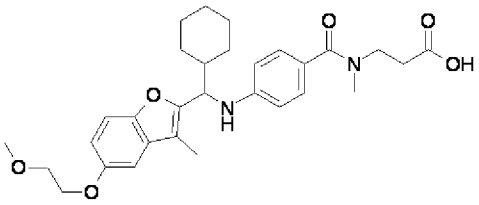
ウムで乾燥し減圧下濃縮することで標記目的化合物1．49g(99．9% ee)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.14 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.60 - 3.81 (m, 4 H), 4.01 - 4.21 (m, 4 H), 4.35 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 - 6.95 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H).

[1057] 実施例A81

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1058] [化215]



[1059] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

実施例A79の(5)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸(3．0g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm i．d．×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／2－プロパノール／トリフルオロ酢酸(500／500／1)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液にトリエチルアミン(30mL)を加えて濃縮し、標記目的化合物のトリエチルアミン塩(9．2g)を得た。これに1規定塩酸(30mL)を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することで標記目的化合物1．50g(99．9% ee)を白色固体として得た。

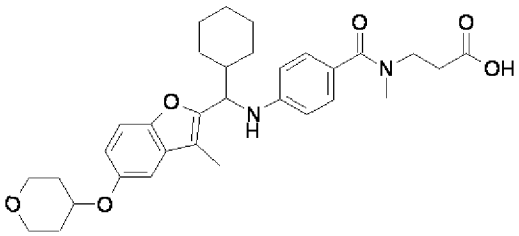
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.14 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.60 - 3.81 (m, 4 H), 4.01 - 4.21 (m, 4 H

), 4.35 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 - 6.95 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H).

[1060] 実施例A82

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1061] [化216]



[1062] (1)1－[5－(ベンジルオキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン

1－(2, 5－ジヒドロキシフェニル)エタノン(25. 0g)のアセトニトリル溶液(400mL)に、室温でベンジルブロミド(19. 6mL)、炭酸カリウム(25. 0g)を加えた後、2時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して固体を得た。得られた固体をエタノール－イソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(31. 0g, 80%)を黄緑色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 5.05 (s, 2 H), 7.11 - 7.53 (m, 8 H), 11.85 (s, 1 H).

[1063] (2)[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メタノン

上記(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(29. 5g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(500mL)に炭酸カリウム(41. 4g)と実施例A51の(1)で合成した2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン(25. 0g)を室温で加え、60℃で15時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトで濾過した。濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して固体を得た。得られた固体をエタノール－イソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物（18．0g，43％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 2.10 (m, 10 H), 2.56 (s, 3 H), 3.17 - 3.43 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.04 - 7.21 (m, 2 H), 7.30 - 7.51 (m, 6 H).

[1064] （3）シクロヘキシル（5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メタノン

上記（2）で合成した[5－（ベンジルオキシ）－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]（シクロヘキシル）メタノン（7．3g）をエタノール（150mL）とテトラヒドロフラン（30mL）の混合溶媒に溶解させ、室温でパラジウム炭素－エチレンジアミン錯体（1．0g）を加えた。反応液を1気圧の水素雰囲気下60℃で3時間攪拌した後、室温に放冷し触媒を濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記目的化合物の粗生成物（5．2g，定量的）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 - 2.03 (m, 10 H), 2.54 (s, 3 H), 3.22 - 3.38 (m, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 6.96 - 7.05 (m, 2 H), 7.38 (d, J=9.5 Hz, 1 H).

[1065] （4）シクロヘキシル[3－メチル－5－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ）－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン

上記（3）で合成したシクロヘキシル（5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メタノン（5．2g）をジメチルホルムアミド（100mL）に溶解し、室温でリン酸カリウム（7．4g）と欧州特許出願公開EP1367058の方法で合成した4－メチルベンゼンスルホン酸－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル（9．0g）を加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を室温に放冷後、水（150mL）を加えジエチルエーテル（100mL×2）で抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10，容積比）で精製し標記目的化合物（7．1g、99％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 - 2.10 (m, 14 H), 2.56 (s, 3 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 3.95 - 4.07 (m, 2 H), 4.50 (tt, J=7.8, 3.9 Hz, 1 H), 7.04 - 7.16 (m, 2 H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1066] （5）シクロヘキシル[3－メチル－5－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ）－

1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール

上記(4)で合成したシクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン(7．1g)をテトラヒドロフラン(200mL)とメタノール(20mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(90％、1．6g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、水(10mL)と1N塩酸(100mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物の粗生成物(6．7g、98％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 2.14 (m, 15 H), 2.18 (s, 3 H), 3.57 (ddd, J=11.6, 8.4, 3.4 Hz, 2 H), 3.93 - 4.06 (m, 2 H), 4.36 - 4.59 (m, 2 H), 6.89 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1067] (6)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(5)で合成したシクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール(6．7g)をテトラヒドロフラン(120mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(2．6mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(100mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(5．3g)、炭酸ナトリウム(3．5g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(4．9g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(6．1g、54％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.10 (m, 18 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.55 (ddd, J=11.7, 8.5, 3.2 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz,

2 H), 3.90 - 4.05 (m, 2 H), 4.27 - 4.52 (m, 4 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.77 - 6.96 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H).

[1068] (7)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

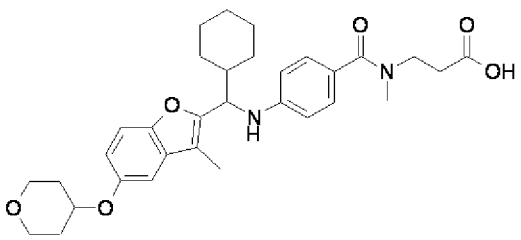
上記(6)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．6g)をエタノール(20mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え室温で12時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトンから再結晶し、標記目的化合物(0．5g、77％)を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 2.14 (m, 15 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.56 (ddd, J=11.6, 8.4, 3.0 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.88 - 4.08 (m, 2 H), 4.27 - 4.53 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.99 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H).

[1069] 実施例A83

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1070] [化217]



[1071] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチ

ル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A82の(6)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(4．0g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm i．d．×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(200／800)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、標記目的化合物1．8g(99．9％ ee)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.10 (m, 18 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.55 (ddd, J=11.7, 8.5, 3.2 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.90 - 4.05 (m, 2 H), 4.27 - 4.52 (m, 4 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.77 - 6.96 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H).

[1072] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

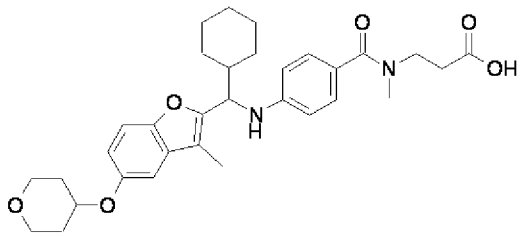
上記(1)で光学分割した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．8g)をエタノール(20mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトンから再結晶し、標記目的化合物(1．6g、95％, 99．9％ ee)を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 2.14 (m, 15 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.56 (ddd, J=11.6, 8.4, 3.0 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.88 - 4.08 (m, 2 H), 4.27 - 4.53 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.99 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H).

[1073] 実施例A84

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1074] [化218]



[1075] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A82の(6)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(4．0g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm i．d．×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(200／800)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、標記目的化合物1．8g(99．9％ ee)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.10 (m, 18 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.55 (ddd, J=11.7, 8.5, 3.2 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.90 - 4.05 (m, 2 H), 4.27 - 4.52 (m, 4 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.77 - 6.96 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H).

[1076] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(1)で光学分割した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒド

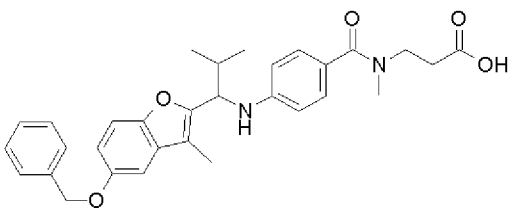
ロー2Hーピランー4ーイルオキシ)ー1ーベンゾフランー2ーイル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．8g)をエタノール(20mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトンから再結晶し、標記目的化合物(1．5g、88%，99．9% ee)を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 2.14 (m, 15 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.56 (ddd, J=11.6, 8.4, 3.0 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.88 - 4.08 (m, 2 H), 4.27 - 4.53 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.99 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H).

[1077] 実施例A85

3ー[{[4ー({1ー[5ー(ベンジルオキシ)ー3ーメチルー1ーベンゾフランー2ーイル]ー2ーメチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1078] [化219]



[1079] (1)1ー[5ー(ベンジルオキシ)ー3ーメチルー1ーベンゾフランー2ーイル]ー2ーメチルプロパンー1ーオン

実施例A82の(1)で合成した1ー[5ー(ベンジルオキシ)ー2ーヒドロキシフェニル]エタノン(16．1g)のN，Nージメチルホルムアミド溶液(200mL)に炭酸カリウム(27．6g)と実施例A75の(1)で合成した1ーブロモー3ーメチルブタンー2ーオン(14．3g)を室温で加え15時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、水(200mL)を加えジエチルエーテル(100mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をN，Nージメチルホルムアミド溶液(100mL)に溶解させ、室温でDBU(9．9mL)を加えた。反応液を100℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後1N塩酸(150mL)を加え、ジエチルエーテル(100

mL×2)で抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－ジイソプロピルエーテルから再結晶し、標記目的化合物(11．7g，57%)を微黄色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.57 (dt, J=13.8, 6.8 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.11 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 7.30 - 7.55 (m, 6 H).

[1080] (2)1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール

上記(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン(11．7g)をテトラヒドロフラン(150mL)とメタノール(15mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、3.0g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で2時間撹拌後、再び氷冷し、水(10mL)と1N塩酸(100mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(11．3g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.55 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 2.11 - 2.34 (m, 4 H), 4.46 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.82 - 7.08 (m, 2 H), 7.28 - 7.55 (m, 6 H).

[1081] (3)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(2)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール(10．2g)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(4．3mL)を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(200mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(7．4g)、炭酸ナトリウム(5．0g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(8．2g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(6．3g、35%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.13 - 2.33 (m, 4 H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.25 - 4.46 (m, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.81 - 7.02 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 - 7.59 (m, 5 H).

[1082] (4)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

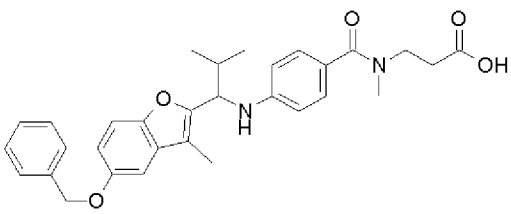
上記(3)で合成した3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．38g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(1．5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．28g、79%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 4 H), 2.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.32 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 - 7.02 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H), 7.30 - 7.53 (m, 5 H).

[1083] 実施例A86

3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1084] [化220]



[1085] (1)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A85の(3)で合成した3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(3．0g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm i．d．×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン／エタノール(200／800)、流速:60mL／min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、標記目的化合物1．23g(99．9% ee)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.13 - 2.33 (m, 4 H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.25 - 4.46 (m, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.81 - 7.02 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 - 7.59 (m, 5 H).

[1086] (2)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(1)で光学分割した3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．23g)をエタノール(15mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(4mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(1．22g、95%，99．9% ee)を無色固体として

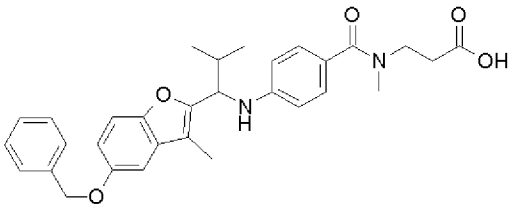
得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 4 H), 2.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.32 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 - 7.02 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H), 7.30 - 7.53 (m, 5 H).

[1087] 実施例A87

3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1088] [化221]



[1089] (1)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A85の(3)で合成した3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(3.0g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム:CHIRALPAK AD(50mm i.d.×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン/エタノール(200/800)、流速:60mL/min、カラム温度:30℃)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮し、標記目的化合物1.25g(99.9% ee)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.13 - 2.33 (m, 4 H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.25 - 4.46 (m, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.81 - 7.02 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 - 7.59 (m, 5 H).

[1090] (2)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－

イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

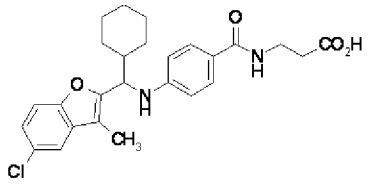
上記(1)で光学分割した3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(1．25g)をエタノール(15mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1N塩酸(4mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(1．08g、93%，99．9% ee)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 4 H), 2.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.32 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 - 7.02 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H), 7.30 - 7.53 (m, 5 H).

[1091] 実施例A88

3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1092] [化222]



[1093] (1)5-クロロ-N-メトキシ-N,3-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(5.00g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に炭酸カリウム(8.10g)、ヨウ化ナトリウム(8.78g)および2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(4.43g)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液を減圧下濃縮して白色固体を得た。得られた固体のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(4.38mL)を加え、120℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却し、1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し

、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2.15g, 29%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.35 (dd, J=8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.9, 0.6 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1 H).

[1094] (2)5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

上記で合成した5-クロロ-N-メトキシ-N,3-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(2.15g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で水素化アルミニウムリチウム(322mg)を加え、1時間かき混ぜた。水(320μL)を加えて反応を停止した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(320μL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。生じた不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(テトラヒドロフラン)で精製し、淡黄色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1.21g, 73%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.65 - 7.67 (m, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[1095] (3)(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(600mg)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(4.62mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(518mg, 60%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.41 (m, 6 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 1.75 - 1.98 (m, 3 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 4.52 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=2.1, 0.6 Hz, 1 H).

[1096] (4)5-クロロ-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成した(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノール(518mg)のトルエン溶液(10mL)に塩化チオニル(163μL)を加え、100℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(553mg, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 1.48 (m, 6 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.10 - 2.24 (m, 4 H), 2.27 - 2.37 (m, 1 H), 4.78 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.42 - 7.44 (m, 1 H).

[1097] (5)3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した5-クロロ-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン(270mg)、実施例1の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(215mg)、ヨウ化ナトリウム(204mg)、炭酸ナトリウム(144mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(132mg, 31%)を黄色固体として得た。

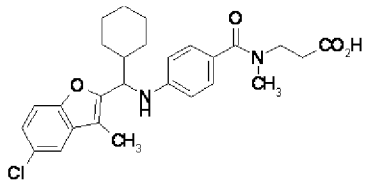
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.35 (m, 5 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.54 - 2.67 (m, 2 H), 3.56 - 3.68 (m, 2 H), 4.37 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.50 - 6.66 (m, 3 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.37 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1098] 実施例A89

3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フ

ェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1099] [化223]



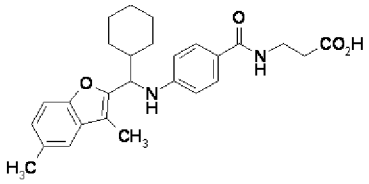
[1100] 実施例A88の(4)で合成した5-クロロ-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン(283mg)、実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(238mg)、ヨウ化ナトリウム(214mg)、炭酸ナトリウム(152mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1.5時間かき混ぜた後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(113mg, 25%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.38 (m, 5 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.97 (m, 4 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 3 H), 7.38 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1101] 実施例A90

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1102] [化224]



[1103] (1)N-メトキシ-N,3,5-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

1-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)エタノン(5.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に炭酸カリウム(9.20g)、ヨウ化ナトリウム(9.98g)および2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(5.04g)を加え、50℃で5時間、80℃で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(5.00mL)を加え、120℃で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(3.78g, 49%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.32 - 7.34 (m, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H).

[1104] (2)3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

上記で合成したN-メトキシ-N,3,5-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(3.78g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に-78℃で水素化アルミニウムリチウム(307mg)を加え、2時間かき混ぜた。水(350μL)を加えて反応を停止した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(700μL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。生じた不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、標記目的化合物(2.08g, 74%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 10.01 (s, 1 H).

[1105] (3)シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール

上記で合成した3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(1.00g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(8.61mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽

出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.13g, 76%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 0.99 (m, 1 H), 1.00 - 1.44 (m, 5 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 1.74 - 1.98 (m, 3 H), 2.09 - 2.22 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 4.51 (dd, J=8.5, 5.9 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H).

[1106] (4)2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール(1.13g)のトルエン溶液(20mL)にピリジン(424μL)および塩化チオニル(382μL)を加え、室温で5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(1.12g, 93%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 0.97 (m, 1 H), 1.00 - 1.40 (m, 4 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 1.76 - 1.87 (m, 1 H), 2.11 - 2.25 (m, 4 H), 2.28 - 2.38 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 4.80 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1 H).

[1107] (5)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン(400mg)、実施例1の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(343mg)、ヨウ化ナトリウム(327mg)、炭酸ナトリウム(231mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(45%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記

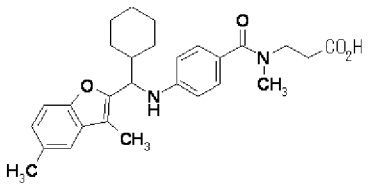
目的化合物(436mg, 67%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.36 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.59 - 1.97 (m, 4 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 4.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.49 - 6.60 (m, 3 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 2 H).

[1108] 実施例A91

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1109] [化225]



[1110] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A90の(4)で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン(400mg)、実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(363mg)、ヨウ化ナトリウム(327mg)、炭酸ナトリウム(231mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(45%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(471mg, 66%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.36 (m, 8 H), 1.48 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.57 - 2.65 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.03 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 4 H).

[1111] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

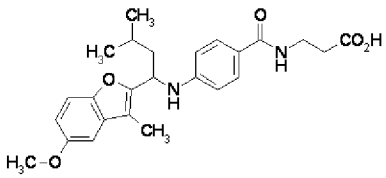
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3,5-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(471mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(407mg, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.62 - 2.73 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 4 H).

[1112] 実施例A92

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1113] [化226]



[1114] (1)1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブタン-1-オール

実施例A27の(2)で合成した5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(1.91g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で1.0M イソブチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(15.0mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.53g, 62%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.54 - 1.69 (m, 1 H), 1.74 - 1.96 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.88 - 4.97 (m, 1 H), 6.86 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.6 Hz

, 1 H).

[1115] (2)2-(1-クロロ-3-メチルブチル)-5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成した1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブタン-1-オール(761mg)のトルエン溶液(10mL)にピリジン(297μL)および塩化チオニル(268μL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(769mg, 94%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 0.96 (m, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 - 1.75 (m, 1 H), 2.15 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.20 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 2 H), 7.34 (d, J=9.4 Hz, 1 H).

[1116] (3)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した2-(1-クロロ-3-メチルブチル)-5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(380mg)、実施例1の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(350mg)、ヨウ化ナトリウム(443mg)、炭酸ナトリウム(314mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(266mg, 40%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.20 - 1.30 (m, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.59 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.62 - 3.71 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.07 - 4.21 (m, 2 H), 4.30 - 4.44 (m, 1 H), 4.70 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.56 - 6.63 (m, 3 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 6.88 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1117] (4)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

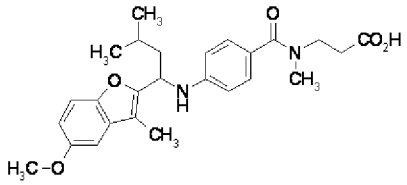
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(266mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(216mg, 86%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.76 - 1.93 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.70 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.54 - 6.65 (m, 3 H), 6.78 - 6.85 (m, 1 H), 6.87 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1118] 実施例A93

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1119] [化227]



[1120] (1)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A92の(2)で合成した2-(1-クロロ-3-メチルブチル)-5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(380mg)、実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(370mg)、ヨウ化ナトリウム(443mg)、炭酸ナトリウム(314mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(350mg, 51%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.19 - 1.30 (m, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 1.80 - 1.89 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 4.68 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 6.88 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1121] (2)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

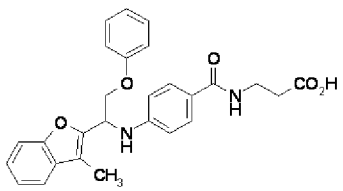
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(350mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(308mg, 94%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.48 - 1.65 (m, 1 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.65 - 2.75 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.69 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 6.88 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 3 H).

[1122] 実施例A94

3-{[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1123] [化228]



[1124] (1)1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエタノン

2-ブロモ-1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン(1.00g)、フェノール(446mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物に炭酸カリウム(655mg)を加えた

後、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(697mg, 66%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 6.81 - 6.86 (m, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2 H), 7.20 - 7.39 (m, 3 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H).

[1125] (2)4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエタノン(697mg)、4-アミノ安息香酸メチル(399mg)、トリエチルアミン(2.93mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に0℃で塩化チタン(IV)(344μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(2mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(329mg)を加えた後、室温で15分間かき混ぜた。反応混合物にトリフルオロ酢酸(2mL)を加え、さらに室温で3時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(279mg, 27%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.32 - 4.44 (m, 2 H), 4.91 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.08 - 5.16 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.81 - 6.99 (m, 3 H), 7.18 - 7.31 (m, 4 H), 7.38 - 7.48 (m, 2 H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1126] (3)4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}安息香酸メチル(279mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合

物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(220mg, 82%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 4.92 - 5.03 (m, 1 H), 5.09 - 5.20 (m, 1 H), 6.69 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 4 H), 7.38 - 7.51 (m, 2 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1127] (4)3-{[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}安息香酸(100mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(59.4mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(59.3mg)、トリエチルアミン(72μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(74.2mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(45%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(63.0mg, 50%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.59 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.31 - 4.44 (m, 2 H), 4.78 - 4.88 (m, 1 H), 5.06 - 5.15 (m, 1 H), 6.60 - 6.71 (m, 3 H), 6.89 (dd, J=8.8, 1.0 Hz, 2 H), 6.93 - 7.00 (m, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 4 H), 7.38 - 7.49 (m, 2 H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1128] (5)3-{[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(63.0mg)、テトラヒドロフラン(5m

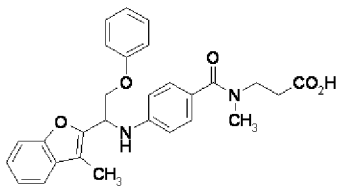
L)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(57.5mg, 97%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.68 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.63 - 3.72 (m, 2 H), 4.32 - 4.44 (m, 2 H), 5.10 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 6.58 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.87 - 6.92 (m, 2 H), 6.93 - 7.00 (m, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 4 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1129] 実施例A95

3-{メチル[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1130] [化229]



[1131] (1)3-{メチル[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

実施例A94の(3)で合成した4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}安息香酸(100mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(50.8mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(59.3mg)、トリエチルアミン(54μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(74.2mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(82.5mg, 64%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.57 - 2.

67 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.72 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.30 - 4.44 (m, 2 H), 5.08 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.90 (dd, J=8.7, 0.9 Hz, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 6 H), 7.38 - 7.50 (m, 2 H).

[1132] (2)3-{メチル[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

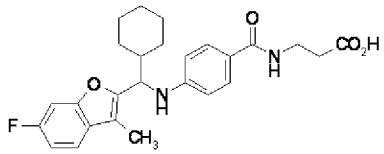
上記で合成した3-{メチル[(4-{[1-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フェノキシエチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(82.5mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(54.8mg, 70%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.61 - 2.72 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.30 - 4.42 (m, 2 H), 5.08 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.86 - 6.92 (m, 2 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 6 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H).

[1133] 実施例A96

3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1134] [化230]



[1135] (1)6-フルオロ-N-メトキシ-N,3-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(5.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(4.90g)、ヨウ化ナトリウム(9.71g)および炭酸カリウム(8.96g)を加え、80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(4.85mL)を加え、120℃で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を

停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(3.65g, 47%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 7.18 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.8, 5.5 Hz, 1 H).

[1136] (2)6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

上記で合成した6-フルオロ-N-メトキシ-N,3-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(3.65g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に0℃で水素化アルミニウムリチウム(292mg)を加え、1時間かき混ぜた。水(300μL)を加えて反応を停止した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(600μL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。生じた不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.88g, 69%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.65 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

[1137] (3)シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール

上記で合成した6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(940mg)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に0℃で1.0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(7.92mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(931mg, 67%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.00 (m, 1 H), 1.00 - 1.44 (m, 5 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.76 - 1.99 (m, 3 H), 2.10 - 2.23 (m, 4 H), 4.50 (dd, J=8.3, 6.1 Hz, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H).

[1138] (4)2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール(931mg)のトルエン溶液(20mL)に塩化チオニル(311μL)を加え、100℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(945mg, 95%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 0.98 (m, 1 H), 0.99 - 1.52 (m, 5 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.76 - 1.89 (m, 1 H), 2.11 - 2.25 (m, 4 H), 2.26 - 2.39 (m, 1 H), 4.79 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H).

[1139] (5)4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(945mg)、4－アミノ安息香酸メチル(508mg)、ヨウ化ナトリウム(1.01g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に炭酸ナトリウム(712mg)を加え、80℃で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、黄色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(722mg, 56%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.38 (m, 5 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.61 - 1.98 (m, 4 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 4.40 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.51 - 4.74 (m, 1 H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1140] (6)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(350mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(212mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(211mg)、トリエチルアミン(383μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(265mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(403mg, 91%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.39 (m, 8 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.62 - 1.97 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.61 - 3.70 (m, 2 H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 6.54 - 6.63 (m, 3 H), 6.90 - 7.00 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.55 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1141] (7)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(403mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(355mg, 93%)を白色固体として得た。

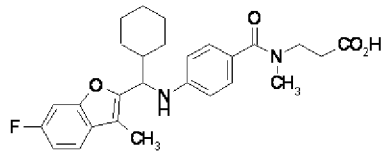
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 5 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.53 - 2.66 (m, 2 H), 3.54 - 3.67 (m, 2 H), 4.35 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.48 - 6.64 (m, 3 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1142] 実施例A97

3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}

フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1143] [化231]



[1144] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A96の(5)で合成した4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(350mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(181mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(211mg)、トリエチルアミン(383μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(265mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(432mg, 95%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 8 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.96 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.61 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 4.27 - 4.39 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H).

[1145] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(432mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により

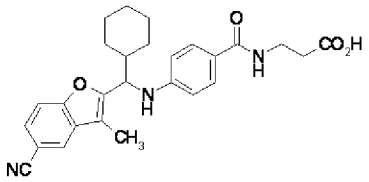
集め、標記目的化合物(367mg, 90%)を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.61 - 1.96 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H).

[1146] 実施例A98

3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1147] [化232]



[1148] (1)5-ブロモ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(10.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)にブロモ酢酸メチル(4.85mL)および炭酸カリウム(12.9g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(6.95mL)を加え、120℃で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(6.06g, 48%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.76 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1149] (2)5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

上記で合成した5-ブロモ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(6.06g)、シアン化亜鉛(2.64g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.31g)を加え、脱気した後、アルゴン雰囲気下

80℃で終夜かき混ぜた。水を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(4.20g, 87%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.61 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 - 7.74 (m, 1 H), 8.00 (d, J=0.9 Hz, 1 H).

[1150] (3)5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

上記で合成した5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(4.20g)、テトラヒドロフラン(80mL)、水(20mL)およびメタノール(20mL)の混合物に水酸化リチウム1水和物(1.64g)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物に1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(3.58g, 91%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 7.85 - 7.89 (m, 1 H), 7.91 - 7.95 (m, 1 H), 8.44 - 8.47 (m, 1 H), 13.76 (br s, 1 H).

[1151] (4)2-ホルミル-3-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボニトリル

上記で合成した5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸(2.58g)のテトラヒドロフラン(30mL)に塩化オキサリル(1.32mL)および数滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた後、室温で5時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して淡褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に－78℃で1．1M 水素化トリ(イソブトキシ)アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液(12.0mL)を加えた後、－78℃1．5時間、0℃で3時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して淡褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に活性二酸化マンガン(10.0g)を加え、50℃で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1.49g, 63%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.5 Hz, 1 H), 8.05 - 8.08 (m, 1 H), 10.08 (s, 1 H).

[1152] (5)2-[シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボニトリル

上記で合成した2-ホルミル-3-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボニトリル(1.49g)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に0℃で1.0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(12.1mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)、続いてNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記目的化合物(922mg, 43%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.43 (m, 6 H), 1.48 - 1.99 (m, 5 H), 2.03 - 2.19 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 4.56 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.78 - 7.81 (m, 1 H).

[1153] (6)2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボニトリル

上記で合成した2-[シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボニトリル(922mg)のトルエン溶液(10mL)に塩化チオニル(374μL)を加え、100℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(868mg, 88%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.55 (m, 6 H), 1.62 - 1.74 (m, 2 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 2.10 - 2.22 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H), 4.80 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.81 - 7.83 (m, 1 H).

[1154] (7)4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボニトリル(868mg)、4-アミノ安息香酸メチル(546mg)、ヨウ化ナトリウム(902mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に炭酸ナトリウム(638mg)を加え、80℃

で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、淡褐色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(20mL)、水(8mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(3.38mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(3.50mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(621mg, 53%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 1.41 (m, 5 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.62 - 2.01 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 4.40 - 4.51 (m, 1 H), 4.52 - 4.67 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.75 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1155] (8)3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成し4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(148mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(148mg)、トリエチルアミン(269μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(185mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(195mg, 62%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.38 (m, 8 H), 1.45 - 1.63 (m, 3 H), 1.63 - 1.99 (m, 2 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.54 - 2.61 (m, 2 H), 3.61 - 3.70 (m, 2 H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H), 6.53 - 6.64 (m, 3 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

[1156] (9)3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

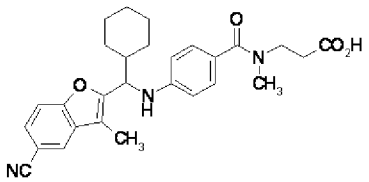
上記で合成した3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(195mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(800μL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(800μL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(168mg, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.37 (m, 5 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.62 - 1.98 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.57 - 2.67 (m, 2 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 4.42 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.65 (m, 3 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 3 H), 7.74 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

[1157] 実施例A99

3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1158] [化233]



[1159] (1)3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A98の(7)で合成した4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(250mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(127mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(148mg)、トリエチルアミン(269μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(185mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(193mg, 60%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.38 (m, 8 H), 1.44 - 1.54 (m, 1 H), 1.62 - 1.98 (m, 4 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.40 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

[1160] (2)3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

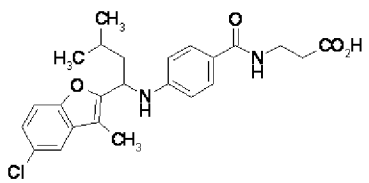
上記で合成した3-{[(4-{[(5-シアノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(193mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(770μL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(770μL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(163mg, 90%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.37 (m, 5 H), 1.44 - 1.54 (m, 1 H), 1.62 - 1.98 (m, 4 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.40 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.76 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

[1161] 実施例A100

3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1162] [化234]



[1163] (1)1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブタン-1-オール

実施例A88の(2)で合成した5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(1.00g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に0℃で1．0M イソブチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(10.3mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(650mg, 50%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 0.98 (m, 6 H), 1.53 - 1.70 (m, 1 H), 1.71 - 1.97 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 4.89 - 4.98 (m, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.43 (d, J=2.2 Hz, 1 H).

[1164] (2)5-クロロ-2-(1-クロロ-3-メチルブチル)-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成した1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブタン-1-オール(650mg)のトルエン溶液(10mL)に塩化チオニル(225μL)を加え、50℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(668mg, 96%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=2.5 Hz, 3 H), 0.95 (d, J=2.7 Hz, 3 H), 1.58 - 1.74 (m, 1 H), 2.06 - 2.21 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 5.17 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1 H).

[1165] (3)4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した5-クロロ-2-(1-クロロ-3-メチルブチル)-3-メチル-1-ベンゾフラン(668mg)、4－アミノ安息香酸メチル(410mg)、ヨウ化ナトリウム(737mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に炭酸ナトリウム(521mg)を加え、80℃で8時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物

に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で8時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(394mg, 43%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.47 - 1.65 (m, 1 H), 1.87 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 4.75 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.40 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1166] (4)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}安息香酸(180mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(112mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(111mg)、トリエチルアミン(202μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(139mg)を加え、室温で2．5日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(196mg, 86%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.85 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 3.61 - 3.69 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 6.53 - 6.65 (m, 3 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.38 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1167] (5)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(196mg)、テトラヒドロフラン

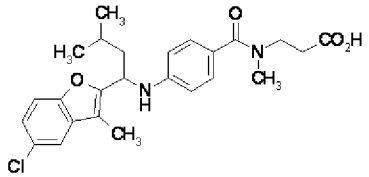
(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.50mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.50mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(170mg, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.48 - 1.63 (m, 1 H), 1.85 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.64 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 4.70 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.62 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.38 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1168] 実施例A101

3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1169] [化235]



[1170] (1)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A100の(3)で合成した4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}安息香酸(180mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(95.2mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(111mg)、トリエチルアミン(202μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(139mg)を加え、室温で2.5日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(55%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(199mg, 85%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H)

, 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 1.84 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.56 - 2.67 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 4.63 - 4.73 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.38 (d, J=2.2 Hz, 1 H).

[1171] (2)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

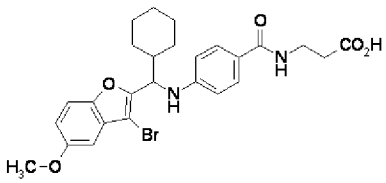
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(199mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.50mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.50mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(174mg, 93%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.85 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.69 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1172] 実施例A102

3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1173] [化236]



[1174] (1)N,5-ジメトキシ-N-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド(10.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(12.1g)、ヨウ化ナトリウム(24.0g)および炭酸カリウム(22.1g)を加え、50℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却した後、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ

-7-エン(9.82mL)を加え、120℃で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(9.42g, 61%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.42 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 7.07 - 7.09 (m, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H).

[1175] (2)3-ブロモ-N,5-ジメトキシ-N-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

上記で合成したN,5-ジメトキシ-N-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(9.24g)の酢酸溶液(100mL)に臭素(2.21mL)を滴下して加えた後、室温で終夜かき混ぜた。生じた析出物をろ過により集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(9.48g, 77%)を燈色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.43 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H).

[1176] (3)3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

上記で合成した3-ブロモ-N,5-ジメトキシ-N-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(4.00g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で水素化アルミニウムリチウム(241mg)を加え、1時間かき混ぜた。追加で水素化アルミニウムリチウム(241mg)を加え、さらに0℃で1時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(880mg, 27%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.96 (s, 3 H), 7.17 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.56 (m, 1 H), 9.85 (s, 1 H).

[1177] (4)(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノール

上記で合成した3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(2.26g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に-78℃で1.0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(13.3mL)を加え、-78℃で30分間、0℃で1時間かき混

ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.82g, 67%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.37 (m, 5 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 2.02 (m, 6 H), 3.93 (s, 3 H), 4.53 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

[1178] (5)3-ブロモ-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-5-メトキシ-1-ベンゾフラン

上記で合成した(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノール(1.82g)のトルエン溶液(20mL)に塩化チオニル(469μL)を加え、100℃で1.5時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(1.73g, 90%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.39 (m, 5 H), 1.51 - 1.87 (m, 4 H), 2.03 - 2.21 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

[1179] (6)4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した3-ブロモ-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-5-メトキシ-1-ベンゾフラン(1.73g)、4-アミノ安息香酸メチル(878mg)、ヨウ化ナトリウム(1.45g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物に炭酸ナトリウム(1.03g)を加え、80℃で8時間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1

0.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(318mg, 14%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.37 (m, 5 H), 1.55 - 1.86 (m, 4 H), 1.87 - 2.02 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.44 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.61 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.87 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.87 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1180] (7)3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(125mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(63.0mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(62.9mg)、トリエチルアミン(114μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(78.6mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(134mg, 88%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.37 (m, 8 H), 1.54 - 1.85 (m, 4 H), 1.87 - 1.99 (m, 2 H), 2.56 - 2.61 (m, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.36 - 4.41 (m, 2 H), 6.53 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.56 - 6.64 (m, 3 H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1181] (8)3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

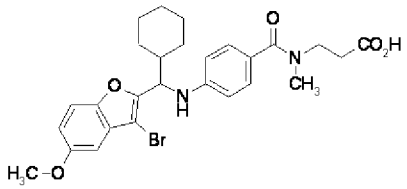
上記で合成した3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(134mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で2.5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(116mg, 91%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.35 (m, 5 H), 1.53 - 1.84 (m, 4 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.61 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.38 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.52 - 6.66 (m, 4 H), 6.85 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1182] 実施例A103

3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1183] [化237]



[1184] (1)3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A102の(6)で合成した4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(125mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(53.8mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(62.9mg)、トリエチルアミン(114μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(78.6mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(124mg, 79%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.36 (m, 8 H), 1.55 - 1.85 (m, 4 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H), 2.62 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.72 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.24 - 4.41 (m, 2 H), 6.54 - 6.55 (m, 1 H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.30 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1 H).

[1185] (2)3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

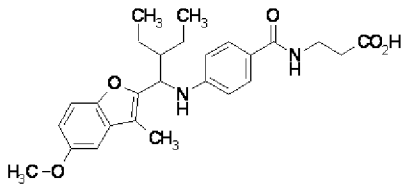
上記で合成した3-{[(4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(124mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール(5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(500μL)を加えた後、減圧下濃縮した。残留物を水(5mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(500μL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(107mg, 91%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.36 (m, 5 H), 1.53 - 1.84 (m, 4 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.62 - 2.75 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.37 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.87 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 3 H).

[1186] 実施例A104

3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1187] [化238]



[1188] (1)(2-アセチル-4-メトキシフェノキシ)酢酸

1-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エタノン(25.0g)、ブロモ酢酸メチル(15.5mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(250mL)の混合物に炭酸カリウム(31.1g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除いた後、ろ液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下濃縮して褐色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(300mL)およびエタノール(300mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(300mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物に0℃で1規定塩酸(300mL)を加えた後、生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(34.2g, 定量的)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 7.29 (d, J=3.0 Hz, 1 H).

[1189] (2)5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成した(2-アセチル-4-メトキシフェノキシ)酢酸(10.0g)、無水酢酸(18.3g)および酢酸(100mL)の混合物を110℃で5時間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(5.87g, 81%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.21 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 6.95 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H).

[1190] (3)2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブタン-1-オン

上記で合成した5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(2.00g)、塩化2-エチルブタノイル(1.85mL)およびニトロメタン(30mL)の混合物に塩化アルミニウム(3.28g)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(3.12g, 97%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 0.95 (m, 6 H), 1.52 - 1.66 (m, 2 H), 1.72 - 1.88 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 3.29 - 3.41 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H).

[1191] (4)4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブタン-1-オン(800mg)、4-アミノ安息香酸メチル(464mg)、トリエチルアミン(3.43mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に塩化チタン(IV)(404μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(882μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(386mg)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(718mg, 59%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.14 - 1.74 (m, 4 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.47 - 4.53 (m, 1 H), 4.59 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.81 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1192] (5)4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル(718mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(574mg, 83%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.16 - 1.74 (m, 4 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.54 - 4.66 (m, 2 H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.6 Hz,

1 H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1193] (6)3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸(250mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(151mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(151mg)、トリエチルアミン(275μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(188mg)を加え、室温で1日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(55%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(85.0mg, 27%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.74 (m, 4 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.54 - 2.62 (m, 2 H), 3.65 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.40 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.52 - 4.60 (m, 1 H), 6.53 - 6.62 (m, 3 H), 6.78 - 6.84 (m, 1 H), 6.86 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1194] (7)3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(85.0mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(75.4mg, 94%)を白色固体として得た。

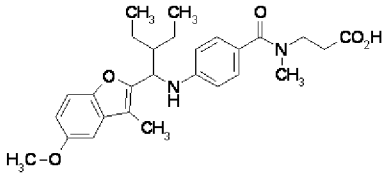
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.14 - 1.72 (m, 4 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.62 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.58 - 3.68 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.57 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.52 - 6.62 (m, 3 H), 6.

81 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1195] 実施例A105

3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1196] [化239]



[1197] (1)3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A104の(5)で合成した4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸(250mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(129 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(151mg)、トリエチルアミン(275μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(188mg)を加え、室温で1日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(55%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(261mg, 81%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.29 - 1.73 (m, 4 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.28 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 - 6.83 (m, 1 H), 6.86 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

[1198] (2)3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

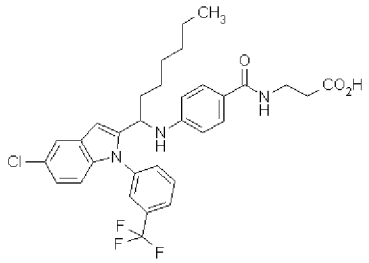
上記で合成した3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(261mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(231mg, 94%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.15 - 1.73 (m, 4 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.55 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H).

[1199] 実施例A106

3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[1200] [化240]



[1201] (1)5-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド

5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸(15.0g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(8.97g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(14.1g)、トリエチルアミン(25.6mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)の混合物に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(17.6g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(15.5g, 84%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.43 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H

), 7.25 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 9.32 (br s, 1 H).

[1202] (2)1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)ヘプタン-1-オン

上記で合成した5-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド(9.14g)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)に－78℃で2．3M ヘキシルリチウムのヘキサン溶液(50.0mL)を加え、窒素雰囲気下、1．5時間かき混ぜた。追加で2．3M ヘキシルリチウムのヘキサン溶液(38.3mL)を加え、さらに－78℃で2時間かき混ぜた。1規定塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、標記目的化合物(6.90g, 68%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 0.95 (m, 3 H), 1.26 - 1.48 (m, 6 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 2.92 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.29 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 9.05 - 9.19 (m, 1 H).

[1203] (3)1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプタン-1-オン

上記で合成した1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)ヘプタン-1-オン(9.14g)、3-ヨードベンゾトリフルオリド(1.97mL)、臭化銅(I)(327mg)、炭酸カリウム(2.36g)およびN－メチル－2－ピロリドン(30mL)の混合物を脱気した後、アルゴン雰囲気下、180℃で1日間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(0.78g, 17%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.92 (m, 3 H), 1.22 - 1.41 (m, 6 H), 1.62 - 1.74 (m, 2 H), 2.90 - 2.97 (m, 2 H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H).

[1204] (4)4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]安息香酸メチル

上記で合成した1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプタン-1-オン(709mg)、4-アミノ安息香酸メチル(263mg)、トリエチルアミン(1.94mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に塩化チタン(IV)(229μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に酢酸(498μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(219mg)を加えた後、室温で1.5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(645mg, 68%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.12 - 1.41 (m, 8 H), 1.74 - 1.93 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.03 - 4.15 (m, 1 H), 4.41 - 4.52 (m, 1 H), 6.33 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 7.68 - 7.79 (m, 3 H).

[1205] (5)4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]安息香酸

上記で合成した4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]安息香酸メチル(645mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(589mg, 94%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.03 - 1.34 (m, 6 H), 1.63 - 1.83 (m, 2 H), 4.29 - 4.44 (m, 1 H), 6.18 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.34 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

[1206] (6)3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル

上記で合成した4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]安息香酸(250mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(109mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(109mg)、トリエチルアミン(198μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(136mg)を加え、室温で3日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(272mg, 92%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 (t, J=6.7 Hz, 3 H), 1.11 - 1.39 (m, 11 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 2.60 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.63 - 3.72 (m, 2 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.38 - 4.50 (m, 1 H), 6.35 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.53 - 6.64 (m, 2 H), 6.87 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.66 (m, 6 H), 7.70 (d, J=7.1 Hz, 1 H).

[1207] (7)3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

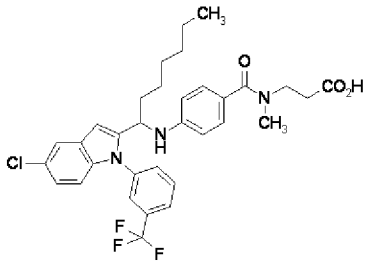
上記で合成した3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(273mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(253mg, 97%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.78 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.01 - 1.32 (m, 8 H), 1.64 - 1.78 (m, 2 H), 2.30 - 2.43 (m, 2 H), 3.37 - 3.53 (m, 2 H), 4.29 - 4.43 (m, 1 H), 6.27 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.76 - 6.89 (m, 2 H), 7.00 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 - 7.59 (m, 6 H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1 H).

[1208] 実施例A107

3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1209] [化241]



[1210] (1)3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A106の(5)で合成した4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]安息香酸(250mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(93.1mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(109mg)、トリエチルアミン(198μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(136mg)を加え、室温で3日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(254mg, 84%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.11 - 1.37 (m, 11 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 2.62 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.72 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.88 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 4.35 - 4.46 (m, 1 H), 6.34 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1 H).

[1211] (2)3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

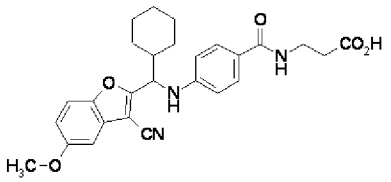
上記で合成した3-[({4-[(1-{5-クロロ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-2-イル}ヘプチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(254mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(223mg, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.06 - 1.35 (m, 8 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.39 - 2.49 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 3.51 - 3.72 (m, 2 H), 4.38 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 6.86 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1 H).

[1212] 実施例A108

3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1213] [化242]



[1214] (1)(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノン

ジメチルスルホキシド(831mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に-78℃でトリフルオロ酢酸無水物(1.63mL)を加え、30分間かき混ぜた後、実施例A102の(4)で合成した(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノール(2.03g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、-78℃で1時間かき混ぜた後、トリエチルアミン(3.33mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.52g, 75%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 1.63 (m, 5 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.82

－2.00 (m, 4 H), 3.13 － 3.24 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 7.12 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.46 － 7.50 (m, 2 H).

[1215] (2)4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノン(1.52g)、4-アミノ安息香酸メチル(682mg)、トリエチルアミン(5.03mL)および塩化メチレン(20mL)の混合物に塩化チタン(IV)(593μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(1.29mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(567mg)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.46g, 69%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 － 1.38 (m, 5 H), 1.54 － 1.85 (m, 4 H), 1.85 － 2.01 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.36 － 4.56 (m, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 6.58 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1216] (3)4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(1.46g)、シアン化亜鉛(362mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(357mg)を加え、脱気した後、アルゴン雰囲気下80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%

酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、黄色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液（10mL）に1規定水酸化リチウム水溶液（2.88mL）を加えた後、加熱還流下で終夜かき混ぜた。反応混合物にエタノール（10mL）および水（10mL）を加えた後、加熱還流下で3時間かき混ぜた。追加で1規定水酸化リチウム水溶液（1.44mL）を加え、さらに加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水（20mL）に溶解し、0℃で1規定塩酸（4.35mL）を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物（547mg, 94%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.38 (m, 5 H), 1.53 - 1.87 (m, 4 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.42 - 4.60 (m, 2 H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.68 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.1, 0.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1217] (4)3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸（240mg）、β-アラニンエチルエステル塩酸塩（137mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（136mg）、トリエチルアミン（248μL）およびN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）の混合物に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（171mg）を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（60%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記目的化合物（285mg, 95%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.37 (m, 8 H), 1.53 - 1.86 (m, 4 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H), 2.59 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.35 - 4.45 (m, 2 H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.60 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=0.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 3 H).

[1218] (5)3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

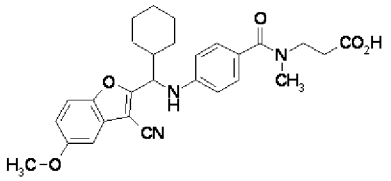
上記で合成した3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(285mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(246mg, 92%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.37 (m, 5 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 1.63 - 1.85 (m, 3 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 2.64 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.42 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H).

[1219] 実施例A109

3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1220] [化243]



[1221] (1)3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A108の(3)で合成した4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(240mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(117mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(136mg)、トリエチルアミン(248μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(171mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(253mg, 82%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.36 (m, 8 H), 1.52 - 1.85 (m, 4 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 2.62 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.66 - 6.67 (m, 1 H), 6.83 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J=9.1, 0.8 Hz, 1 H).

[1222] (2)3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

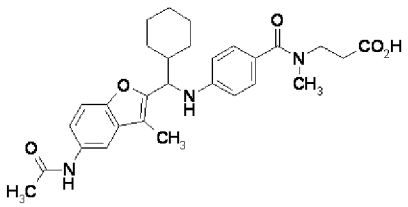
上記で合成した3-{[(4-{[(3-シアノ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(253mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(218mg, 91%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.36 (m, 5 H), 1.53 - 1.63 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 3 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.61 - 2.73 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.40 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.67 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J=9.1, 0.8 Hz, 1 H).

[1223] 実施例A110

3-[{[4-({[5-(アセチルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1224] [化244]



[1225] (1)シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノン

2'-ヒドロキシ-5'-ニトロアセトフェノン(5.00g)、実施例A51の(1)で合成した2-ブロ

モ-1-シクロヘキシルエタノン(6.79g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物に炭酸カリウム(7.63g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(4.18g, 53%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.54 (m, 5 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 3.24 - 3.36 (m, 1 H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

[1226] (2)4-{[シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノン(3.00g)、4-アミノ安息香酸メチル(1.57g)、トリエチルアミン(11.6mL)および塩化メチレン(40mL)の混合物に塩化チタン(IV)(1.37mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に酢酸(2.98mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.31g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2.66g, 61%)を燈色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.38 (m, 5 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.62 - 2.01 (m, 4 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.41 - 4.56 (m, 2 H), 6.55 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.16 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

[1227] (3)4-{[シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチ

ル]アミノ}安息香酸メチル(2.66g)、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(20.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、得られた固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(2.22g, 86%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.40 (m, 5 H), 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 1.63 - 2.02 (m, 4 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 4.48 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 8.17 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

[1228] (4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(1.54g)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(593mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(692mg)、トリエチルアミン(1.26mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物に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(867mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.41g, 72%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.40 (m, 8 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.58 - 2.00 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.06 - 4.16 (m, 2 H), 4.28 - 4.34 (m, 1 H), 4.42 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 8.35 - 8.37 (m, 1 H).

[1229] (5)3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ

}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(600mg)のエタノール溶液(20mL)に酸化白金(IV)(60.0mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。酸化白金をろ過により取り除いた後、ろ液を濃縮して標記目的化合物(579mg, 定量的)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.35 (m, 8 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.60 - 1.95 (m, 4 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.56 (br s, 2 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.30 - 4.34 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.59 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1230] (6)3-[{[4-({[5-(アセチルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記で合成した3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(480mg)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)にトリエチルアミン(204μL)および無水酢酸(138μL)を加えた後、室温で2.5日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(90%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(366mg, 70%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.38 (m, 8 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.09 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H), 7.71 (d, J=2.1 Hz, 1 H).

[1231] (7)3-[{[4-({[5-(アセチルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

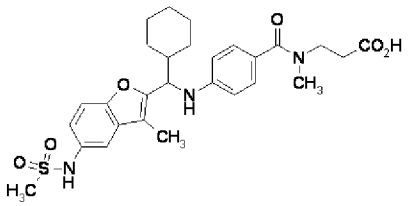
上記で合成した3-[{[4-({[5-(アセチルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(366mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。追加で1規定水酸化リチウム水溶液(1.00mL)を加え、さらに室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(292mg, 84%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 5 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 2.04 - 2.25 (m, 7 H), 2.44 - 2.68 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.45 - 3.73 (m, 2 H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.12 - 7.28 (m, 3 H), 7.57 - 7.68 (m, 2 H).

[1232] 実施例A111

3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1233] [化245]



[1234] 実施例A110の(5)で合成した3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(412mg)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(10mL)にトリエチルアミン(160μL)およびメタンスルホン酸クロリド(89.0μL)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(5mL)、エタノール(5mL)および水(1mL)の混合物に4規定水酸化リチウム水溶液(500μL)を加え、室温で4時間かき混ぜた後、減

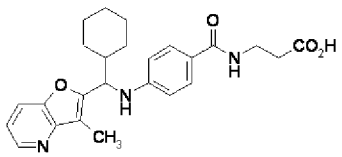
圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(379mg, 91%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.39 (m, 5 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.62 - 1.98 (m, 4 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.2 Hz, 1 H).

[1235] 実施例A112

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1236] [化246]



[1237] (1)シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メタノン

1-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン(4.37g)、実施例A51の(1)で合成した2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン(9.82g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物に炭酸カリウム(13.2g)を加え、室温で2．5日間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(4.09g, 53%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.59 (m, 5 H), 1.70 - 1.92 (m, 3 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 3.26 - 3.39 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.3, 4.6 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1 H), 8.65 (dd, J=4.6, 1.4 Hz, 1 H).

[1238] (2)4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メタノン(1.08g)、4-アミノ安息香酸メチル(738mg)、トリエチルアミン(4.95mL)および塩化メチレン(20mL)の混合物に塩化チタン(IV)(584μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(1.27mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(558mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(789mg, 47%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.38 (m, 5 H), 1.42 - 1.53 (m, 1 H), 1.64 - 2.01 (m, 4 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.50 - 4.63 (m, 2 H), 6.54 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.98 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J=5.8, 1.1 Hz, 1 H).

[1239] (3)4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(789mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(718mg, 94%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.39 (m, 5 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 2.02 (m, 4 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 4.47 - 4.72 (m, 2 H), 6.58 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J=8.3, 4.9 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.51 (dd, J=4.9, 1.2 Hz, 1 H).

[1240] (4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニ

ル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(330mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(209mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(208mg)、トリエチルアミン(379μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(261mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(70%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(383mg, 91%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.38 (m, 8 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 2.00 (m, 4 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.61 - 3.69 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.42 - 4.52 (m, 2 H), 6.53 - 6.65 (m, 3 H), 7.13 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.58 - 7.62 (m, 1 H), 8.45 - 8.49 (m, 1 H).

[1241] (5)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

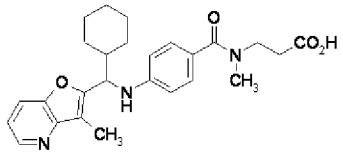
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(383mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(315mg, 88%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 1.38 (m, 5 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.61 - 2.00 (m, 4 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.64 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.56 - 3.78 (m, 2 H), 4.46 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.72 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.3, 4.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J=4.9, 1.3 Hz, 1 H).

[1242] 実施例A113

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1243] [化247]



[1244] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A112の(3)で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(330mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(178mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(208mg)、トリエチルアミン(379μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(261mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(292mg, 67%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 1.38 (m, 8 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 2.00 (m, 4 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.60 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.45 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.13 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H).

[1245] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(292mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00m

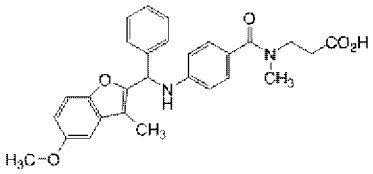
L)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、その溶液に酢酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(278mg, 定量的)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.39 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 2.00 (m, 4 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.60 - 2.73 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.45 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.17 (dd, J=8.2, 4.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1 H).

[1246] 実施例A114

3-{[(4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1247] [化248]



[1248] (1)(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メタノン

実施例A104の(2)で合成した5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(2.00g)、塩化ベンゾイル(1.68mL)およびニトロメタン(20mL)の混合物に塩化アルミニウム(3.28g)を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2.03g, 62%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.05 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.63 (m, 3 H), 8.04 - 8.09 (m, 2 H).

[1249] (2)4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}安息香

酸メチル

上記で合成した(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メタノン(2.03g)、4-アミノ安息香酸メチル(1.27g)、トリエチルアミン(8.50mL)および塩化メチレン(30mL)の混合物に塩化チタン(IV)(1.00mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に酢酸(2.18mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(955mg)を加えた後、室温で2．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2.36g, 77%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.98 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 4 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1250] (3)4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(2.36g)、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(20.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、得られた固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(1.09g, 48%)を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 5.84 (br s, 1 H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.81 - 6.88 (m, 1 H), 6.91 (d, J=2.7 Hz,

1 H), 7.24 - 7.38 (m, 4 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1251] (4)3-{[(4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}安息香酸(400mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(203mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(237mg)、トリエチルアミン(431 μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(297mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。水を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(486mg, 94%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.56 - 2.67 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.76 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.77 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.37 (m, 6 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H).

[1252] (5)3-{[(4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(フェニル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(486mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(412mg, 90%)を白色固体として得た。

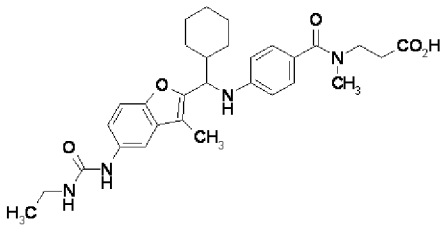
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.68 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 5.78 (s, 1 H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.39 (m, 6 H), 7.39 - 7.

47 (m, 2 H).

[1253] 実施例A115

3-[({4-[(シクロヘキシル{5-[(エチルカルバモイル)アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1254] [化249]



[1255] (1)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-[(エチルカルバモイル)アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A110の(5)で合成した3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(280mg)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)にトリエチルアミン(95μL)およびイソシアン酸エチル(54μL)を加えた後、室温で1日間かき混ぜた。追加でトリエチルアミン(95μL)およびイソシアン酸エチル(54μL)を加えた後、さらに室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(304mg, 95%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.37 (m, 11 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.59 - 1.96 (m, 4 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.14 - 3.28 (m, 2 H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.29 - 4.45 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.72 - 6.83 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H).

[1256] (2)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-[(エチルカルバモイル)アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記で合成した3-[({4-[(シクロヘキシル{5-[(エチルカルバモイル)アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

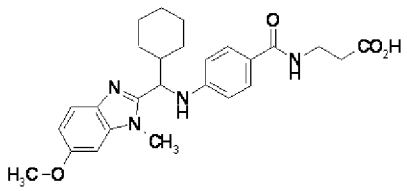
エチル(304mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(258mg, 89%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.39 (m, 8 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.61 - 1.98 (m, 4 H), 2.06 - 2.20 (m, 4 H), 2.47 - 2.65 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 3.52 - 3.70 (m, 2 H), 4.34 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 4.94 - 5.06 (m, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.88 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 3 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

[1257] 実施例A116

3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1258] [化250]



[1259] (1)5-メトキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン

ギ酸(7.64g)と無水酢酸(16.9g)の混合物を60℃で2時間かき混ぜた後、5－メトキシ－2－ニトロアニリン(9.30g)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)を滴下して加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン溶液(200mL)に0℃で1．0M ボラン－テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(140mL)を加えた後、加熱還流下で2時間かき混ぜた。反応混合物に0℃でメタノールを加え、室温で30分間かき混ぜた後、pH＝2になるように1規定塩酸を加えた。反応混合物を加熱還流下で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。その溶液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し

て標記目的化合物(6.30g, 62%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.29 (br, 1 H).

[1260] (2)6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

上記で合成した5-メトキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン(6.30g)のメタノール溶液(200mL)に10%パラジウム/炭素(1.00g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム/炭素をろ過により取り除いた後、ろ液を濃縮した。残留物のギ酸溶液(150mL)を加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標記目的化合物(4.07g, 60%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.78 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

[1261] (3)N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

シクロヘキサンカルボン酸(6.10g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(7.31g)、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(14.4g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.68g)、4-ジメチルアミノピリジン(600mg)および塩化メチレン(150mL)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、水を加えて反応を停止し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(7.57g, 88%)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21-1.30 (m, 3H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

[1262] (4)シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタノン

上記の(2)で合成した6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(4.07g)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)に-78℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(30.1mL)を加えた後、窒素雰囲気下で30分間かき混ぜた。上記の(3)で合成したN-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(5.15g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)を加えた後、-78℃で1時間、室温で2時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水

溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／石油エーテル＝1:5、容積比)で精製し、標記目的化合物(5.80g, 85%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23-1.33 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H).

[1263] (5)4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタノン(1.00g)、4-アミノ安息香酸メチル(611mg)、トリエチルアミン(4.10mL)および塩化メチレン(20mL)の混合物に塩化チタン(IV)(482μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(1.05mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(461mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(625mg, 42%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.34 (m, 5 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.59 - 1.84 (m, 4 H), 1.95 - 2.11 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 5.04 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1264] (6)4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]

アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(625mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(600mg, 定量的)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.36 (m, 5 H), 1.40 - 1.53 (m, 1 H), 1.56 - 1.86 (m, 3 H), 1.98 - 2.19 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.59 - 4.69 (m, 1 H), 5.82 - 5.96 (m, 1 H), 6.68 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.78 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1265] (7)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(270mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(158mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(158mg)、トリエチルアミン(287μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(198mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(151mg, 45%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.35 (m, 8 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H), 1.58 - 1.85 (m, 3 H), 1.94 - 2.11 (m, 2 H), 2.58 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.66 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.56 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 4.90 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.58 - 6.67 (m, 3 H), 6.75 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

[1266] (8)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

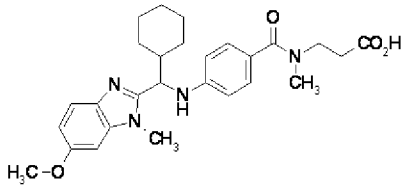
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(151mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で2．5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(124mg, 87%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.30 (m, 5 H), 1.30 - 1.40 (m, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 1.90 - 2.05 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.71 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 3.72 - 3.84 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.57 - 4.66 (m, 1 H), 6.74 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.78 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1267] 実施例A117

3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1268] [化251]



[1269] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A116の(6)で合成した4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(270mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(135mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(158mg)、トリエチルアミン(287μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(198mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和

塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(103mg, 30%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.33 (m, 8 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 1.92 (m, 3 H), 1.92 - 2.13 (m, 2 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.49 - 4.57 (m, 1 H), 4.75 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

[1270] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

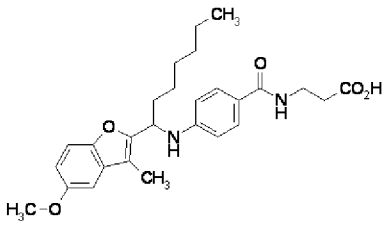
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(103mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(72.1mg, 74%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.30 (m, 5 H), 1.31 - 1.41 (m, 1 H), 1.57 - 1.81 (m, 3 H), 1.88 - 2.03 (m, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.73 - 3.82 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.54 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.54 (d, J=8.9 Hz, 1 H).

[1271] 実施例A118

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1272] [化252]



[1273] (1)1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプタン-1-オン

実施例A104の(2)で合成した5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(1.87g)、塩化ヘプタノイル(2.14mL)およびニトロメタン(20mL)の混合物に塩化アルミニウム(3.07g)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2.34g, 74%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.95 (m, 3 H), 1.24 - 1.48 (m, 6 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.96 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.00 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

[1274] (2)4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプタン-1-オン(1.18g)、4-アミノ安息香酸メチル(715mg)、トリエチルアミン(4.79mL)および塩化メチレン(20mL)の混合物に塩化チタン(IV)(566μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(1.23mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(540mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.17g, 66%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 0.88 (m, 3 H), 1.18 - 1.40 (m, 8 H), 1.88 - 2.03 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.51 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.58 - 4.68 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1275] (3)4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸メチル(1.17g)、テトラヒドロフラン(20mL)およびエタノール(20mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(20.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(1.02g, 90%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 3 H), 1.16 - 1.44 (m, 8 H), 1.90 - 2.03 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.65 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1276] (4)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(175mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(175mg)、トリエチルアミン(318μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(219mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(320mg, 85%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 0.90 (m, 3 H), 1.17 - 1.44 (m, 11 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.66 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.

83 (s, 3 H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.37 - 4.44 (m, 1 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 6.53 - 6.64 (m, 3 H), 6.82 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1277] (5)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

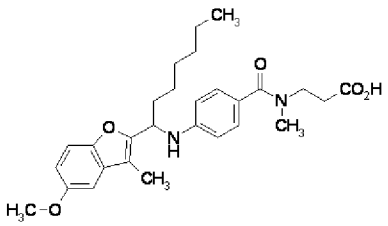
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(320mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(213mg, 71%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.16 - 1.43 (m, 8 H), 1.85 - 2.03 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.60 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.64 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1278] 実施例A119

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1279] [化253]



[1280] (1)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A118の(3)で合成した4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(150mg)、1-ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール1水和物(175mg)、トリエチルアミン(318μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(219mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(289mg, 75%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.17 - 1.45 (m, 11 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.23 - 4.37 (m, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

[1281] (2)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

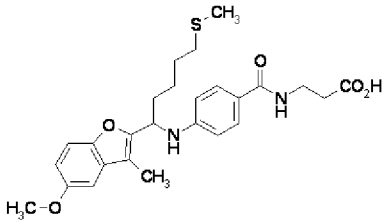
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(289mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(153mg, 56%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.16 - 1.44 (m, 8 H), 1.86 - 2.02 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.59 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 3 H).

[1282] 実施例A120

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1283] [化254]



[1284] (1)5-クロロ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンタン-1-オン

実施例A104の(2)上記で合成した5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(2.00g)、塩化 5-クロロバレリル(1.74mL)およびニトロメタン(40mL)の混合物に0℃で塩化アルミニウム(2.47g)を加えた後、2時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(2.63g, 76%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.83 - 1.97 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.98 - 3.05 (m, 2 H), 3.56 - 3.63 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.00 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1285] (2)1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンタン-1-オン

上記で合成した5-クロロ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンタン-1-オン(1.30g)、メタノール(15mL)およびテトラヒドロフラン(15mL)の混合物に15%ナトリウムメタンチオラートの水溶液(4.33mL)を加えた後、室温で1時間、50℃で1時間かき混ぜた。追加でナトリウムメタンチオラート(325mg)を加えた後、50℃で1時間かき混ぜた。さらに追加でナトリウムメタンチオラート(325mg)を加えた後、50℃で1時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、標記目的化合物(492mg, 36%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 - 1.79 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.51 - 2.62 (m, 5 H), 3.00 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.00 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

[1286] (3)4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペン

チル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンタン-1-オン(658mg)、4-アミノ安息香酸メチル(375mg)、トリエチルアミン(2.50mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に0℃で1.0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(2.70mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で3.5日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に酢酸(647μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(283mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(645mg, 67%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.71 (m, 4 H), 1.91 - 2.08 (m, 5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.52 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.59 - 4.70 (m, 1 H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1287] (4)4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}安息香酸メチル(1.01g)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(915mg, 94%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 - 1.70 (m, 4 H), 1.93 - 2.09 (m, 5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.65 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=

8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1288] (5)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}安息香酸(450mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(252mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(251mg)、トリエチルアミン(456μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(314mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(518mg, 93%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.31 - 1.72 (m, 4 H), 1.91 - 2.10 (m, 5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 2 H), 2.59 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.07 - 4.19 (m, 2 H), 4.38 - 4.45 (m, 1 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 6.54 - 6.66 (m, 3 H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1289] (6)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(253mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(133mg, 56%)を淡褐色固体として得た。

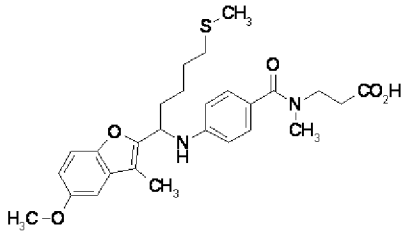
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 4 H), 1.90 - 2.04 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 2.63 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.59 - 3.69 (

m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.62 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.65 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1290] 実施例A121

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1291] [化255]



[1292] (1)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A120の(4)で合成した4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}安息香酸(460mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(219mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(256mg)、トリエチルアミン(464μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(320mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(514mg, 88%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.73 (m, 4 H), 1.88 - 2.10 (m, 5 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 1 H), 4.54 - 4.65 (m, 1 H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H).

[1293] (2)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

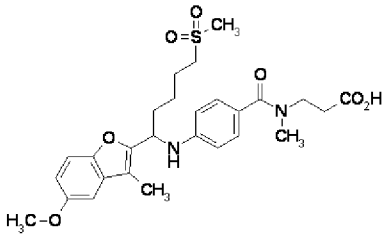
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(251mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(74.8mg, 33%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 4 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.46 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.66 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.60 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H).

[1294] 実施例A122

3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1295] [化256]



[1296] (1)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A121の(1)で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(263mg)のアセトン溶液(10mL)に0℃でm-クロロ過安息香酸(水分含有、純度69-75%)(344mg)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧

下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)、次いでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記目的化合物(104mg, 37%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.34 - 1.69 (m, 2 H), 1.76 - 2.14 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.85 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H).

[1297] (2)3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

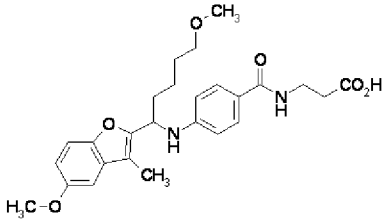
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(104mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(52.7mg, 53%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 - 1.69 (m, 2 H), 1.76 - 2.13 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.96 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.59 - 4.66 (m, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.85 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H).

[1298] 実施例A123

3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1299] [化257]



[1300] (1)5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンタン-1-オン

実施例A120の(1)で合成した5-クロロ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンタン-1-オン(1.93g)のメタノール溶液(20mL)にヨウ化ナトリウム(1.54g)およびナトリウムメトキシド(1.86g)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(797mg, 42%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 1.75 (m, 2 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 3.00 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.43 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.00 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1301] (2)4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンタン-1-オン(797mg)、4-アミノ安息香酸メチル(479mg)、トリエチルアミン(3.21mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に0℃で1．0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(3.46mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で3．5日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に酢酸(824μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(362mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.07g, 90%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.67 (m, 4 H), 1.91 - 2.08 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.31 - 3.37 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.51 - 4.56 (m, 1 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.5 Hz,

1 H), 6.87 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1302] (3)4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}安息香酸メチル(1.07g)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で1日間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(875mg, 85%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 - 1.68 (m, 4 H), 1.90 - 2.10 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.35 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.66 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1303] (4)3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}安息香酸(400mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(234mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(233mg)、トリエチルアミン(422μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(291mg)を加え、室温で2．5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40～80%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(489mg, 97%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.69 (m, 4 H), 1.88 - 2.08 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.34 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 6.54 - 6.64 (m, 3 H), 6.82 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H),

6.87 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1304] (5)3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

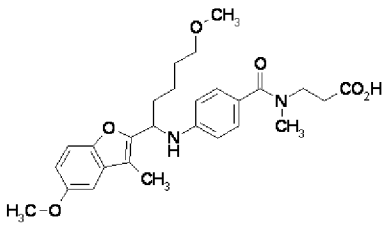
上記で合成した3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(489mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集めた後、得られた固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(453mg, 98%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.67 (m, 4 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.35 (td, J=6.3, 1.2 Hz, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.61 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.66 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1305] 実施例A124

3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1306] [化258]



[1307] (1)3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A123の(3)で合成した4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}安息香酸(400mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(19

9mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(233mg)、トリエチルアミン(422μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(291mg)を加え、室温で2.5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40～80%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(460mg, 89%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.67 (m, 4 H), 1.88 - 2.06 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.62 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.35 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.27 - 4.36 (m, 1 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H).

[1308] (2)3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[5-メトキシ-1-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ペンチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(460mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(428mg, 99%)を淡黄色固体として得た。

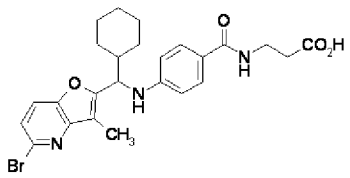
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.67 (m, 4 H), 1.88 - 2.06 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.35 (td, J=6.4, 1.0 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.61 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H).

[1309] 実施例A125

3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ

}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1310] [化259]



[1311] (1)3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル

2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン(10.0g)、水(40mL)およびアセトニトリル(200mL)の混合物に0℃でN-ブロモスクシンイミド(17.8g)を加え、0℃で2時間、室温で1時間かき混ぜた後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。その溶液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して白色固体を得た。得られた固体のアセトン溶液(200mL)に臭化ベンジル(11.9mL)および炭酸カリウム(23.1g)を加えた後、加熱還流下で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をメタノールおよびトルエンで洗浄し、標記目的化合物(3.17g, 13%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d) δ ppm 5.36 (s, 2 H), 7.32 - 7.50 (m, 5 H), 7.87 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

[1312] (2)1-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-イル]エタノン

上記で合成した3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル(4.00g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で1.0M メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(27.6mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた。追加で1.0M メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(13.8mL)を加え、さらに室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸(80mL)を加えた。室温で終夜かき混ぜた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～90%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.45g, 34%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.28 - 7.46 (m, 5 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1313] (3)1-(6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン

塩化アルミニウム(3.96g)のトルエン懸濁液(30mL)にトリメチルアンモニウムクロリド(1.32g)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。その混合物に上記で合成した1-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-イル]エタノン(2.81g)のトルエン溶液(30mL)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物に飽和ロシェル塩水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～5%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.64g, 83%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.74 (s, 3 H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 11.77 (s, 1 H).

[1314] (4)(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノン

上記で合成した1-(6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン(1.64g)、実施例A51の(1)で合成した2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン(2.34g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物に炭酸カリウム(3.15g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(865mg, 35%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.54 (m, 5 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.81 - 2.00 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1315] (5)4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノン(1.46g)、4-アミノ安息香酸メチル(753mg)、トリエチルアミン(5.05mL)および塩化メチレン(15mL)の混合物に0℃で1．0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(5.44mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(1.30mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(569mg)を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.86g, 90%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.35 (m, 5 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H), 1.63 - 2.00 (m, 4 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.43 - 4.54 (m, 2 H), 6.55 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1316] (6)4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(1.86g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に2規定水酸化リチウム水溶液(10.2mL)を加え、加熱還流下で2時間かき混ぜた。追加で4規定水酸化リチウム水溶液(5.10mL)を加え、加熱還流下で4時間かき混ぜた。さらに4規定水酸化リチウム水溶液(5.10mL)およびエタノール(20mL)を加え、加熱還流下で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(61.2mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(1.74g, 96%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.41 (m, 6 H), 1.54 - 1.81 (m, 3 H), 1.87 - 2.02 (m, 1 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 6.63 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 12.01 (br s, 1 H).

[1317] (7)3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(157mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(156mg)、トリエチルアミン(283μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(196mg)を加え、室温で1．5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20～60%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(343mg, 93%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.37 (m, 8 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.61 - 1.98 (m, 4 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.61 - 3.70 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.40 - 4.50 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.63 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1318] (8)3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

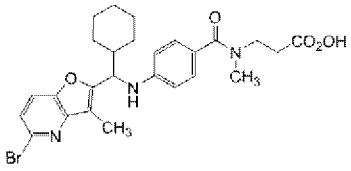
上記で合成した3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(343mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(307mg, 94%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.94 - 1.30 (m, 5 H), 1.30 - 1.42 (m, 1 H), 1.53 - 1.82 (m, 3 H), 1.86 - 2.02 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.41 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.29 - 3.41 (m, 2 H), 4.56 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.89 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.01 (t, J=5.5 Hz, 1 H).

[1319] 実施例A126

3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1320] [化260]



[1321] (1)3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A125の(6)で合成した4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(134mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(156mg)、トリエチルアミン(283μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(196mg)を加え、室温で1．5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20～60%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(317mg, 84%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.38 (m, 8 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 2.00 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.69 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 4.27 - 4.34 (m, 1 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1322] (2)3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(271mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶

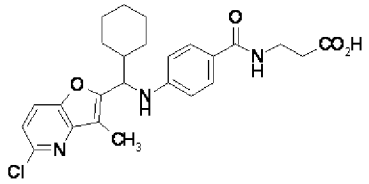
液(1.00mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(271mg, 90%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.37 (m, 5 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.43 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1 H).

[1323] 実施例A127

3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1324] [化261]



[1325] (1)3-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2-ヨードピリジン

2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン(10.0g)の水溶液(100mL)に炭酸ナトリウム(16.3g)およびヨウ素(10.8g)を加え、室温で5日間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加えて酸性度をpH＝5に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色固体を得た。得られた固体をメタノールから再結晶し、褐色固体を得た。得られた固体のアセトン溶液(200mL)に臭化ベンジル(8.02mL)および炭酸カリウム(15.5g)を加えた後、加熱還流下で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(18.4g, 69%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.17 (s, 2 H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 5 H).

[1326] (2)1-[3-(ベンジルオキシ)-6-クロロピリジン-2-イル]エタノール

上記で合成した3-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2-ヨードピリジン(17.4g)のテトラヒドロ

フラン溶液(100mL)に－45℃で1．0M イソプロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(60.2mL)を加えた後、同じ温度で1時間かき混ぜた。反応混合物にアセトアルデヒド(10.2mL)を加えた後、－45℃で30分間、室温で2時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(6.82g, 52%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 3.95 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 5.06 - 5.18 (m, 3 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.44 (m, 5 H).

[1327] (3)1-[3-(ベンジルオキシ)-6-クロロピリジン-2-イル]エタノン

上記で合成した1-[3-(ベンジルオキシ)-6-クロロピリジン-2-イル]エタノール(7.04g)、4-メチルモルホリン N-オキシド(6.26g)およびアセトニトリル(140mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(938mg)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～10%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(6.26g, 90%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.66 (s, 3 H), 5.19 (s, 2 H), 7.27 - 7.47 (m, 7 H).

[1328] (4)1-(6-クロロ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン

塩化アルミニウム(14.3g)のトルエン懸濁液(80mL)にトリメチルアンモニウムクロリド(4.75g)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。その混合物に上記で合成した1-[3-(ベンジルオキシ)-6-クロロピリジン-2-イル]エタノン(8.66g)のトルエン溶液(80mL)を加えた後、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物に飽和ロシェル塩水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～5%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(4.89g, 86%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.74 (s, 3 H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 11.77 (s, 1 H).

[1329] (5)(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノン

上記で合成した1-(6-クロロ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン(4.89g)、実施例A51の(1)で合成した2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン(7.01g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物に炭酸カリウム(11.8g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(5.78g, 73%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.61 (m, 5 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.81 - 2.01 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 1 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1330] (6)4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メタノン(1.00g)、4-アミノ安息香酸メチル(599mg)、トリエチルアミン(4.01mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に0℃で1．0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(4.32mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に酢酸(1.03mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(452mg)を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.31g, 81%)を燈色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.37 (m, 5 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.63

－1.99 (m, 4 H), 2.03 － 2.14 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.43 － 4.56 (m, 2 H), 6.54 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1331] (7)4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(1.31g)、エタノール(20mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(20mL)を加え、加熱還流下で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(40mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(20mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、得られた固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1.21g, 96%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.96 － 1.42 (m, 6 H), 1.54 － 1.82 (m, 3 H), 1.87 － 2.03 (m, 1 H), 2.04 － 2.16 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 4.53 － 4.64 (m, 1 H), 6.64 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.95 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 12.02 (br s, 1 H).

[1332] (8)3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(174mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(173mg)、トリエチルアミン(315μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(217mg)を加え、室温で2．5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(383mg, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.37 (m, 8 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.99 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.54 - 2.62 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.40 - 4.50 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.62 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1333] (9)3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

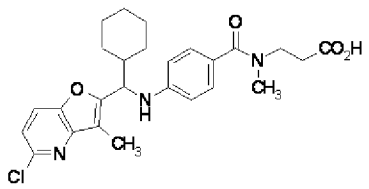
上記で合成した3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(383mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(328mg, 93%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.95 - 1.30 (m, 5 H), 1.30 - 1.41 (m, 1 H), 1.55 - 1.82 (m, 3 H), 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.26 - 3.42 (m, 2 H), 4.56 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.93 - 8.06 (m, 2 H).

[1334] 実施例A128

3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1335] [化262]



[1336] (1)3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A127の(7)で合成した4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(

シクロヘキシル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(148mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(173mg)、トリエチルアミン(315μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(217mg)を加え、室温で2.5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(332mg, 86%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.38 (m, 8 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.99 (m, 4 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.61 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 4.29 - 4.36 (m, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1337] (2)3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(332mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(3.00mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(3.00mL)を加えた。析出物をろ過により集め、標記目的化合物(278mg, 89%)を淡黄色固体として得た。

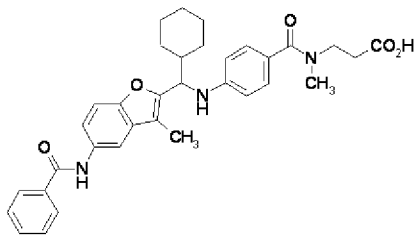
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.38 (m, 5 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.98 (m, 4 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.43 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1338] 実施例A129

3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(フェニルカルボニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-

イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1339] [化263]



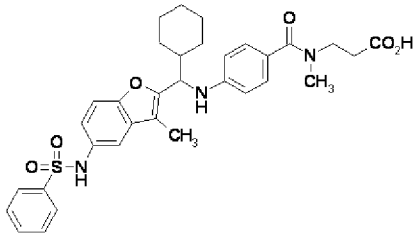
[1340] 実施例A110の(5)で合成した3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(280mg)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(10mL)に塩化ベンゾイル(99μL)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製して淡赤色油状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化リチウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(303mg, 94%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.38 (m, 5 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.44 - 2.60 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.49 - 3.64 (m, 2 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.13 - 7.33 (m, 4 H), 7.39 - 7.56 (m, 3 H), 7.80 (s, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 2 H), 8.21 (s, 1 H).

[1341] 実施例A130

3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1342] [化264]



[1343] (1)3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A110の(5)で合成した3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(254mg)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(10mL)に塩化ベンゼンスルホニル(99μL)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(312mg, 96%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.34 (m, 8 H), 1.41 - 1.54 (m, 1 H), 1.58 - 1.95 (m, 4 H), 2.04 - 2.12 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.56 - 2.68 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.28 - 4.39 (m, 2 H), 6.51 - 6.58 (m, 3 H), 6.78 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 4 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H).

[1344] (2)3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記で合成した3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(312mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(240mg, 80%)を白色固体として得た。

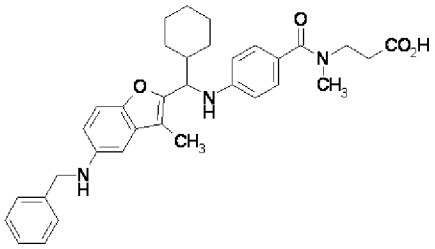
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 1.37 (m, 5 H), 1.40 - 1.55 (m, 1 H), 1.58

－1.97 (m, 4 H), 2.02－2.13 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.84－6.98 (m, 1 H), 7.11－7.25 (m, 4 H), 7.34－7.42 (m, 2 H), 7.45－7.53 (m, 1 H), 7.67－7.74 (m, 2 H).

[1345] 実施例A131

3-[{[4-({[5-(ベンジルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1346] [化265]



[1347] (1)3-[{[4-({[5-(ベンジルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A110の(5)で合成した3-{[(4-{[(5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(322mg)、ベンズアルデヒド(100μL)およびエタノール(10mL)の混合物に酢酸(56μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(61.6mg)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(354mg, 93%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92－1.37 (m, 8 H), 1.47－1.96 (m, 5 H), 2.01－2.12 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.56－2.67 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.66－3.77 (m, 3 H), 4.06－4.18 (m, 2 H), 4.29－4.39 (m, 4 H), 6.51－6.64 (m, 4 H), 7.14－7.43 (m, 8 H).

[1348] (2)3-[{[4-({[5-(ベンジルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

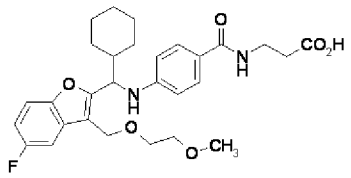
上記で合成した3-[{[4-({[5-(ベンジルアミノ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(354mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1．5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(310mg, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.34 (m, 5 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.65 - 3.73 (m, 2 H), 4.30 - 4.36 (m, 3 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.59 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 6.63 - 6.67 (m, 1 H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.20 - 7.42 (m, 7 H).

[1349] 実施例A132

3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[1350] [化266]



[1351] (1)5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

2-メトキシエタノール(2.74mL)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(25mL)に0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、835mg)を加え、室温で30分間かき混ぜた後、実施例A47の(2)で合成した3-(ブロモメチル)-5-フルオロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(5.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(25mL)を0℃で加えた。反応混合物を80℃で5時間かき混ぜた後、飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.54g, 31%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.40 (s, 3 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 3.66 - 3.72

(m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H).

[1352] (2){5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メタノール

上記で合成した5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(1.54g)、塩化カルシウム(1.21g)、エタノール(15mL)およびテトラヒドロフラン(15mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(825mg)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(1.34g, 97%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.38 (s, 3 H), 3.55 - 3.60 (m, 2 H), 3.63 - 3.68 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.76 (br s, 2 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H).

[1353] (3)5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

上記で合成した{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メタノール(2.65g)、4-メチルモルホリン N-オキシド(2.44g)およびアセトニトリル(50mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(366mg)を加え、5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.33g, 51%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.41 (s, 3 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 3.72 - 3.77 (m, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 10.09 (s, 1 H).

[1354] (4)シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メタノン

上記で合成した5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(1.33g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(7.91mL)を加え、2時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、4-メチルモルホリン N-オキシド(933mg)およびアセトニトリル(20mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(140mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(881mg, 50%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 1.55 (m, 5 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.80 - 2.01 (m, 4 H), 3.24 - 3.37 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.57 - 3.63 (m, 2 H), 3.66 - 3.72 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H).

[1355] (5)4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メタノン(881mg)、4-アミノ安息香酸メチル(440mg)、トリエチルアミン(2.93mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に1．0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(3.16mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に酢酸(301μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(331mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(482mg, 39%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.35 (m, 5 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.58 - 1.85 (m, 3 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.46 - 4.72 (m, 3 H), 4.99 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.88 - 6.98 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.2

7 - 7.34 (m, 1 H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1356] (6)4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]安息香酸

上記で合成した4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]安息香酸メチル(482mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(5.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(437mg, 93%)を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.35 (m, 5 H), 1.40 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 1.85 (m, 3 H), 1.86 - 2.14 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.52 - 3.70 (m, 4 H), 4.49 - 4.73 (m, 3 H), 6.62 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1357] (7)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル

上記で合成した4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]安息香酸(200mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(101mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(101mg)、トリエチルアミン(184μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(126mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(216mg, 89%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.34 (m, 8 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.60 - 2.01 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.54 - 3.69 (m, 6 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 4.57 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 4.87 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.56 - 6.65 (m, 3 H), 6.88 -

6.98 (m, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1358] (8)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

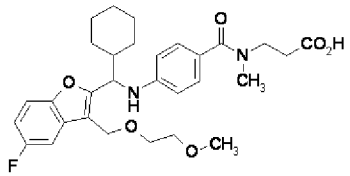
上記で合成した3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(216mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(69.6mg, 34%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.35 (m, 5 H), 1.40 - 1.51 (m, 1 H), 1.59 - 1.85 (m, 3 H), 1.84 - 2.00 (m, 1 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.54 - 3.69 (m, 6 H), 4.49 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 6.53 - 6.67 (m, 3 H), 6.88 - 6.99 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1359] 実施例A133

3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1360] [化267]



[1361] (1)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A132の(6)で合成した4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]安息香酸(200mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(86.4mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(101mg)、トリエチルアミン(184μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(126mg)を加え、室温で終夜かき混

ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(175mg, 70%)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.37 (m, 8 H), 1.42 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 2.00 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.54 - 3.75 (m, 6 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.59 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 4.71 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.89 - 6.98 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H).

[1362] (2)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

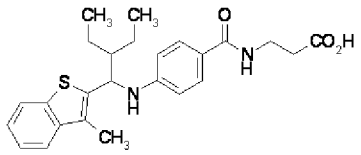
上記で合成した3-[({4-[(シクロヘキシル{5-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(175mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(143mg, 82%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.35 (m, 5 H), 1.40 - 1.51 (m, 1 H), 1.60 - 2.00 (m, 4 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.64 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.54 - 3.75 (m, 6 H), 4.47 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.66 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H).

[1363] 実施例A134

3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1364] [化268]



[1365] (1)2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブタン-1-オン

3-メチル-1-ベンゾチオフェン(1.00g)、2-エチルブチリル クロリド(1.02mL)およびニトロメタン(10mL)の混合物に0℃で塩化アルミニウム(1.35g)を加えた後、3時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～10%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.65g, 99%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz, 6 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.97 - 3.08 (m, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 2 H), 7.81 - 7.91 (m, 2 H).

[1366] (2)4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブタン-1-オン(1.65g)、4-アミノ安息香酸メチル(1.15g)、トリエチルアミン(7.47mL)および塩化メチレン(15mL)の混合物に1．0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(8.04mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで塩化メチレンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物、4-アミノ安息香酸メチル(506mg)、トリエチルアミン(7.47mL)および塩化メチレン(30mL)の混合物に塩化チタン(IV)(882μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に酢酸(797μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(842mg)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(580mg, 23%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.99 (m, 6 H), 1.33 - 1.56 (m, 3 H), 1.67 - 1.84 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.45 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.81 - 4.89 (m, 1 H), 6.52 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1367] (3)4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸メチル(580mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.0mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(10.0mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(529mg, 95%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 0.99 (m, 6 H), 1.32 - 1.56 (m, 3 H), 1.67 - 1.83 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 4.82 - 4.91 (m, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1368] (4)3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸(250mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(157mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(156mg)、トリエチルアミン(284μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(196mg)を加え、室温で2．5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(330mg, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 0.97 (m, 6 H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.33 - 1.55 (m, 3 H), 1.67 - 1.83 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.54 - 2.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.79 - 4.86 (m, 1 H), 6.50 - 6.61 (m, 3 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H).

[1369] (5)3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

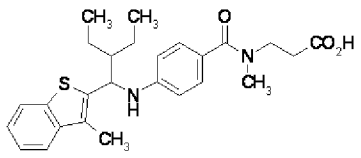
上記で合成した3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(330mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(272mg, 91%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 0.97 (m, 6 H), 1.32 - 1.56 (m, 3 H), 1.66 - 1.83 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 4.82 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.47 - 6.58 (m, 3 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1 H).

[1370] 実施例A135

3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1371] [化269]



[1372] (1)3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A134の(3)で合成した4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸(250mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(134mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(156mg)、トリエチルアミン(284μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(196mg)を加え、室温で2.5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(253mg, 77%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 0.97 (m, 6 H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.32 - 1.54 (m, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.69 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.23 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.76 - 4.83 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 - 7.72 (m, 1 H).

[1373] (2)3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

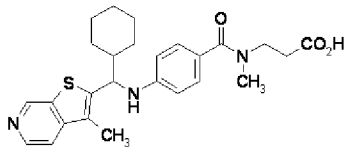
上記で合成した3-{[(4-{[2-エチル-1-(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(253mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(225mg, 95%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 0.99 (m, 6 H), 1.30 - 1.56 (m, 3 H), 1.66 - 1.81 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.80 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

[1374] 実施例A136

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1375] [化270]



[1376] (1)3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル

3-クロロピリジン-4-カルボニトリル(10.3g)のテトラヒドロフラン溶液(120mL)に窒素雰囲気下、0℃で3.0M メチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(49.8mL)を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(50mL)、次いで10%硫酸(100mL)を加えた後、終夜でかき混ぜた。炭酸ナトリウムを加えて酸性度をpH=9に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。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、無色油状物(6.10g)を得た。得られた油状物(6.00g)、メルカプト酢酸エチル(11.6mL)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)の混合物に5℃で水素化ナトリウム(60%、油性、4.0g)を30分間かけて加えた後、5℃で20分間、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、水に注いだ。析出した固体をろ過により集め、石油エーテル/酢酸エチルから再結晶して標記目的化合物(5.12g, 31%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 5.7, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H).

[1377] (2)3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒド

上記で合成した3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル(2.00g)、塩化カルシウム(2.01g)、エタノール(30mL)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(1.37g)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して淡黄色固体を得た

。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に活性二酸化マンガン(8.10g)を加え、50℃で8時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮して標記目的化合物(1.39g, 87%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.81 (s, 3 H), 7.75 (dd, J=5.5, 1.1 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.20 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H).

[1378] (3)シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メタノン

上記で合成した3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒド(1.39g)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(15.7mL)を加え、1．5時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、淡黄色固体を得た。得られた固体、4-メチルモルホリン N-オキシド(680mg)およびアセトニトリル(20mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(113mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(628mg, 31%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 - 1.62 (m, 5 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 7.71 (dd, J=5.5, 1.1 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.16 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

[1379] (4)4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成したシクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メタノン(628mg)、4-アミノ安息香酸メチル(402mg)、トリエチルアミン(2.70mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に塩化チタン(IV)(318μL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に酢酸(277μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(304mg)を加えた後、室温で2

時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製して燈色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で4時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(5.00mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(202mg, 22%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.34 (m, 5 H), 1.40 - 1.93 (m, 5 H), 2.01 - 2.16 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 4.58 - 4.69 (m, 2 H), 6.51 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J=5.6, 0.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.49 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.95 (d, J=0.9 Hz, 1 H).

[1380] (5)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(202mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(104mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(122mg)、トリエチルアミン(222μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(152mg)を加え、室温で1日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～100%酢酸エチル／ヘキサン、次いで0～10%メタノール／酢酸)で精製し、標記目的化合物(151mg, 58%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 - 1.36 (m, 8 H), 1.53 - 1.88 (m, 5 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.69 (t, J=7.0

Hz, 2 H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J=7.3, 5.7 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.51 (dd, J=5.7, 1.1 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

[1381] (6)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

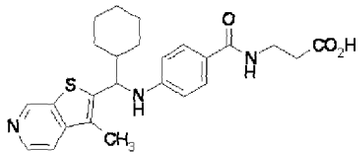
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(151mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で5時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(80.2mg, 56%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.34 (m, 5 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.88 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.53 - 2.68 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.58 - 3.74 (m, 2 H), 4.57 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H).

[1382] 実施例A137

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1383] [化271]



[1384] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

実施例A136の(4)で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(201mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(122mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(121mg)、トリエチルアミン(220μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(152mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(209mg, 83%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 - 1.37 (m, 8 H), 1.53 - 1.89 (m, 5 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.56 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.50 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 4.58 - 4.64 (m, 1 H), 6.50 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.61 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=5.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

[1385] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

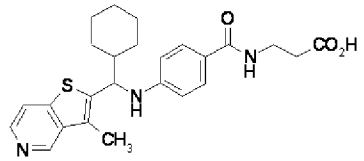
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(209mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(169mg, 86%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.36 (m, 5 H), 1.49 - 1.89 (m, 5 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.59 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.51 - 3.77 (m, 2 H), 4.59 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.85 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 3 H), 8.42 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H).

[1386] 実施例A138

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1387] [化272]



[1388] (1)3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル

4-クロロニコチン酸(22.4g)に塩化チオニル(100mL)を加え、加熱還流下で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物の塩化メチレン溶液(300mL)にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(13.8g)およびトリエチルアミン(60mL)を加えた後、室温で5時間かき混ぜた。反応混合物に水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン溶液(300mL)に－78℃で3．0M メチルマグネシウムクロリドのエーテル溶液(54mL)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で10時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸ナトリウム水溶液を加えて酸性度をpH＝9に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して無色油状物を得た。得られた油状物、メルカプト酢酸エチル(21mL)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)の混合物に5℃で水素化ナトリウム(60%、油性、7.34g)を30分間かけて加えた後、5℃で20分間、室温で18時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた固体を石油エーテル／酢酸エチルから再結晶し、標記目的化合物(5.45g, 17%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 5.7, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

(2)3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルバルデヒド

上記で合成した3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル(3.40g)、塩化カルシウム(3.42g)、エタノール(30mL)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(2.33g)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して淡黄色油状物を得

た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(60mL)に活性二酸化マンガン(14.4g)を加え、50℃で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1.54g, 56%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.89 (s, 3 H), 7.79 (dd, J=5.5, 0.8 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.21 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H).

[1389] (3)シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メタノン

上記で合成した3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルバルデヒド(1.87g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に0℃で1.0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(21.2mL)を加え、1時間かき混ぜた。追加で1.0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(10.0mL)を加え、さらに0℃で1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～90%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、淡黄色固体を得た。得られた固体、4-メチルモルホリン N-オキシド(1.24mg)およびアセトニトリル(30mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(164mg)を加え、室温で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(864mg, 31%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.61 (m, 5 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.93 - 3.05 (m, 1 H), 7.75 (dd, J=5.7, 1.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.17 (d, J=1.0 Hz, 1 H).

[1390] (4)4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成したシクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メタノン(864mg)、4-アミノ安息香酸メチル(553mg)、トリエチルアミン(3.71mL)および塩化メチレン(20mL)の混合物に塩化チタン(IV)(439μL)を0℃で加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し

、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(268μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(419mg)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製して淡褐色固体を得た。得られた固体、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。追加でテトラヒドロフラン(5mL)、エタノール(5mL)および1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.00mL)を加え、加熱還流下で2．5時間かき混ぜた後、エチレンジアミン(1.00mL)を加えた。加熱還流下で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物に1規定塩酸を加えて酸性度をpH＝4に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(432mg, 34%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.37 (m, 5 H), 1.53 - 1.90 (m, 5 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 4.55 - 4.66 (m, 2 H), 6.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.63 (dd, J=5.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.39 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

[1391] (5)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(211mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(128mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(128mg)、トリエチルアミン(233μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(160mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製

し、標記目的化合物(214mg, 80%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.37 (m, 8 H), 1.53 - 1.91 (m, 5 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 2.50 - 2.63 (m, 5 H), 3.58 - 3.70 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.42 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.59 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

[1392] (6)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

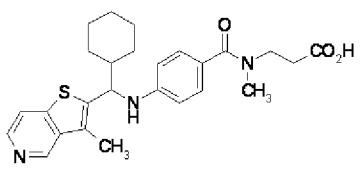
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(186mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(186mg, 93%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.36 (m, 5 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.90 (m, 4 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.61 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 3.52 - 3.67 (m, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 4.56 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 7.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H).

[1393] 実施例A139

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1394] [化273]



[1395] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A138の(4)で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(209mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(108mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(126mg)、トリエチルアミン(229μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(158mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン、次いで0～10%メタノール/酢酸エチル)で精製し、標記目的化合物(180mg, 66%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.38 (m, 8 H), 1.52 - 1.94 (m, 5 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.60 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.10 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.27 - 4.39 (m, 1 H), 4.49 - 4.59 (m, 1 H), 6.49 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

[1396] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

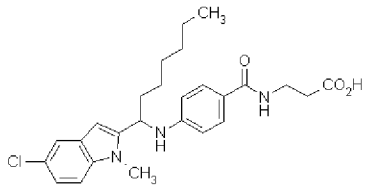
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(180mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(1.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(136mg, 80%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.32 (m, 5 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.63 - 1.89 (m, 4 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.62 - 3.79 (m, 2 H), 4.54 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

[1397] 実施例A140

3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1398] [化274]



[1399] (1)1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプタン-1-オン

実施例A106の(2)で合成した1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)ヘプタン-1-オン(1.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、182mg)を加え、アルゴン雰囲気下で30分間かき混ぜた後、ヨウ化メチル(354μL)を加えた。反応混合物を室温で終夜かき混ぜ、飽和塩化アンモニア水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、標記目的化合物(367mg, 35%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 3 H), 1.24 - 1.46 (m, 6 H), 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 2.90 - 2.98 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 2 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H).

[1400] (2)4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成した1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプタン-1-オン(1.05g)、4-アミノ安息香酸メチル(629mg)、トリエチルアミン(4.21mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に1.0M 塩化チタン(IV)の塩化メチレン溶液(4.54mL)を0℃で加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に酢酸(1.08mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(475mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.15g, 74%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 0.91 (m, 3 H), 1.21 - 1.53 (m, 8 H), 1.88 - 2.08 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.25 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.13 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

[1401] (3)4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸メチル(1.15g)、テトラヒドロフラン(15mL)およびエタノール(15mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(30mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(15mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(1.09g, 98%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 (t, J=6.5 Hz, 3 H), 1.11 - 1.51 (m, 8 H), 1.79 - 2.04 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 4.49 - 4.63 (m, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 6.42 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.05 - 7.17 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

[1402] (4)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(174mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(173mg)、トリエチルアミン(158μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(217mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(349mg, 93%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.18 - 1.55 (m, 11 H), 1.87 - 2.10 (m, 2 H), 2.60 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.61 - 3.76 (m, 5 H), 4.06 - 4.23 (m, 3 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.64 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.50 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H).

[1403] (5)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

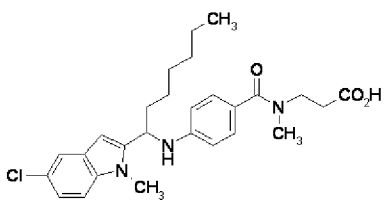
上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(349mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(302mg, 92%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 (t, J=6.4 Hz, 3 H), 1.17 - 1.55 (m, 8 H), 1.84 - 2.05 (m, 2 H), 2.62 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.58 - 3.72 (m, 5 H), 4.60 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.69 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1404] 実施例A141

3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1405] [化275]



[1406] (1)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A140の(3)で合成した4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(148mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(173mg)、トリエチルアミン(158μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(217mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(235mg, 61%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.17 - 1.53 (m, 11 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 2.63 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.65 - 3.79 (m, 5 H), 4.02 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.54 - 4.65 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.55 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.13 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

[1407] (2)3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ヘプチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(235mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(211mg, 95%)を淡黄色固体として得た。

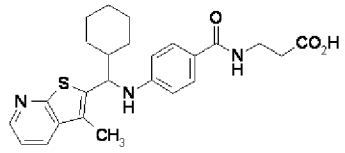
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.16 - 1.54 (m, 8 H), 1.84 - 2.05 (m, 2 H), 2.63 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.62 - 3.76 (m, 5 H), 4.59 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.53 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.12 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1408] 実施例A142

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル

)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1409] [化276]



[1410] (1)3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル

2-クロロピリジン-3-カルボニトリル(15.0g)のテトラヒドロフラン溶液(300mL)に-78℃で3.0M メチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(72.5mL)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で10時間かき混ぜた。反応混合物に水(50mL)、次いで10%硫酸(100mL)を加えた後、終夜でかき混ぜた。炭酸ナトリウムを加えて酸性度をpH=9に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。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、無色油状物(7.68g)を得た。得られた油状物(7.00g)、メルカプト酢酸エチル(13mL)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)の混合物に5℃で水素化ナトリウム(60%、油性、4.68g)を30分間かけて加えた後、5℃で20分間、室温で18時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、水に注いだ。析出した固体をろ過により集め、石油エーテル/酢酸エチルから再結晶して標記目的化合物(6.14g, 29%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.70-8.72 (m, 1H).

[1411] (2)3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド

上記で合成した3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル(3.00g)、塩化カルシウム(3.02g)、エタノール(50mL)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(2.06g)を加えた後、室温で4時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して白色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に活性二酸化マンガン(12.5g)を加え、50℃で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃

縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(2.07g, 86%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.79 (s, 3 H), 7.39 (dd, J=8.2, 4.5 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J=4.5, 1.6 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

[1412] (3)シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノン

上記で合成した3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.07g)のテトラヒドロフラン溶液(60mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(17.6mL)を加え、1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、黄色固体を得た。得られた固体、4-メチルモルホリン N-オキシド(1.81g)およびアセトニトリル(40mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(238mg)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.50g, 85%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 - 1.62 (m, 5 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.95 - 3.07 (m, 1 H), 7.37 (m, J=8.2, 4.4 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J=4.4, 1.6 Hz, 1 H).

[1413] (4)4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノン(1.00g)、4-アミノ安息香酸メチル(642mg)、トリエチルアミン(4.31mL)および塩化メチレン(20mL)の混合物に塩化チタン(IV)(508μL)を0℃で加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で1．5日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に酢酸(442μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(485mg)を加えた後、室温で1．5時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢

酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(975mg, 64%)を淡褐色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.35 (m, 5 H), 1.48 - 1.96 (m, 5 H), 2.02 - 2.19 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.54 - 4.70 (m, 2 H), 6.51 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J=7.6, 5.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=5.7 Hz, 1 H).

[1414] (5)4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(975mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、1規定塩酸(10mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(701mg, 75%)を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.39 (m, 5 H), 1.53 - 1.92 (m, 5 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 4.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 1 H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J=4.4, 1.3 Hz, 1 H).

[1415] (6)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(181mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(181mg)、トリエチルアミン(329μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(226mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(335mg, 89%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.38 (m, 8 H), 1.54 - 1.90 (m, 5 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.56 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.40 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.53 - 4.61 (m, 1 H), 6.48 - 6.64 (m, 3 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.86 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H).

[1416] (7)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

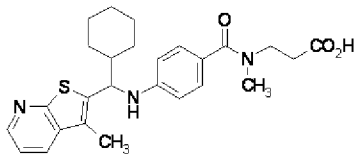
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(335mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(281mg, 89%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.34 (m, 5 H), 1.51 - 1.87 (m, 5 H), 2.06 - 2.19 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 3.53 - 3.68 (m, 2 H), 4.55 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.71 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.88 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J=4.5, 1.1 Hz, 1 H).

[1417] 実施例A143

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1418] [化277]



[1419] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェ

ニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A142の(5)で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(155mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(181mg)、トリエチルアミン(329μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(226mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(333mg, 85%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.37 (m, 8 H), 1.52 - 1.89 (m, 5 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.02 - 4.17 (m, 2 H), 4.32 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 4.49 - 4.58 (m, 1 H), 6.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1 H), 8.43 - 8.50 (m, 1 H).

[1420] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

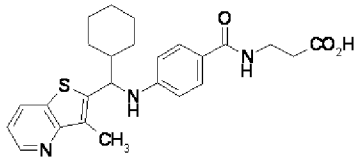
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(333mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で4時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(275mg, 88%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.35 (m, 5 H), 1.54 - 1.88 (m, 5 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.58 - 2.70 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.54 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.27 (dd, J=8.1, 4.7 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H).

[1421] 実施例A144

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1422] [化278]



[1423] (1)3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル

3-クロロピリジン-2-カルボニトリル(10.0g)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)に3.0M メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液(48.0mL)を加えた後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に2規定塩酸(300mL)を加え、エバポレーターでテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、メルカプト酢酸エチル(4.23mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)の混合物に炭酸カリウム(16.0g)を加えた後、50℃で終夜かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、析出した固体をろ過により集めて標記目的化合物(6.75g, 79%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 4.44 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1 H).

[1424] (2)3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルバルデヒド

上記で合成した3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル(3.00g)、塩化カルシウム(3.02g)、エタノール(30mL)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(2.06g)を加えた後、室温で5時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して白色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に活性二酸化マンガン(12.2g)を加え

、50℃で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮して標記目的化合物(2.24g, 93%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.90 (s, 3 H), 7.40 (dd, J=8.2, 4.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.79 (dd, J=4.6, 1.4 Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H).

[1425] (3)シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メタノン

上記で合成した3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.24g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(18.9mL)を加え、アルゴン雰囲気下、0℃で1．5時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、4-メチルモルホリン N-オキシド(1.81g)およびアセトニトリル(40mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(238mg)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.38g, 79%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.65 (m, 5 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.94 - 2.08 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 3.01 - 3.15 (m, 1 H), 7.37 (dd, J=8.2, 4.4 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1 H).

[1426] (4)4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メタノン(1.38g)、4-アミノ安息香酸メチル(884mg)、トリエチルアミン(5.94mL)および塩化メチレン(30mL)の混合物に塩化チタン(IV)(700μL)を0℃で加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で3．5日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に酢酸(607μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(666mg)を加えた後

、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.31g, 62%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.37 (m, 5 H), 1.55 - 1.90 (m, 5 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.56 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.16 (dd, J=8.1, 4.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.98 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J=4.6, 1.2 Hz, 1 H).

[1427] (5)4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸メチル(1.31g)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。追加で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、加熱還流下でさらに7時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(15mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、得られた褐色固体を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(804mg, 64%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.36 (m, 5 H), 1.55 - 1.91 (m, 5 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 4.52 - 4.74 (m, 2 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.17 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J=4.6, 1.4 Hz, 1 H).

[1428] (6)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(181mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(181mg)、トリエチルアミン(329μL)およびN,N-ジメチル

ホルムアミド(10mL)の混合物に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(226mg)を加え、室温で1日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(330mg, 87%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.36 (m, 8 H), 1.56 - 1.90 (m, 5 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 5 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 6.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.59 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.1, 4.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J=4.6, 1.4 Hz, 1 H).

[1429] (7)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

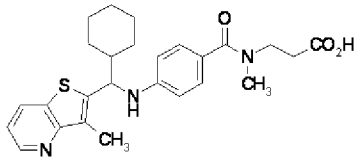
上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(330mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(291mg, 94%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.36 (m, 5 H), 1.55 - 1.89 (m, 5 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.55 - 3.77 (m, 2 H), 4.64 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.78 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.01 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1 H).

[1430] 実施例A145

3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1431] [化279]



[1432] (1)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A144の(5)で合成した4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(300mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(155mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(181mg)、トリエチルアミン(329μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(226mg)を加え、室温で1日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50～100%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(325mg, 84%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.36 (m, 8 H), 1.54 - 1.92 (m, 5 H), 2.01 - 2.16 (m, 1 H), 2.51 - 2.68 (m, 5 H), 2.99 (s, 3 H), 3.69 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.10 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 4.58 - 4.67 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=4.4 Hz, 1 H).

[1433] (2)3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(325mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(277mg, 90%)を白色固体として得た。

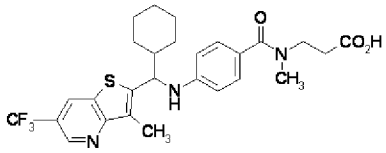
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 - 1.34 (m, 5 H), 1.55 - 1.88 (m, 5 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.3

Hz, 2 H), 4.62 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 8.01 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H).

[1434] 実施例A146

3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1435] [化280]



[1436] (1)3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル

3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニトリル(5.00g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に3.0M メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液(16.1mL)を0℃で加えた後、アルゴン雰囲気下、3時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(300mL)を加え、溶液の酸性度をpH=3～4に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、淡黄色固体を得た。得られた固体、メルカプト酢酸エチル(1.61mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物に炭酸カリウム(5.56g)を加えた後、50℃で10時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、析出した固体をろ過により集めて標記目的化合物(3.76g, 54%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 4.45 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 8.39 - 8.45 (m, 1 H), 8.94 - 9.02 (m, 1 H).

[1437] (2)3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルバルデヒド

上記で合成した3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル(3.69g)、塩化カルシウム(2.84g)、エタノール(40mL)およびテトラヒドロフラン(40mL)の混合物に0℃で水素化ほう素ナトリウム(1.94g)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮

して白色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン溶液(60mL)に活性二酸化マンガン(16.3g)を加え、50℃で5時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮して標記目的化合物(2.88g, 92%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.93 (s, 3 H), 8.47 - 8.50 (m, 1 H), 9.00 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

[1438] (3)シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メタノン

上記で合成した3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルバルデヒド(1.44g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に0℃で1．0M シクロヘキシルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(8.81mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下で1時間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10～50%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物、4-メチルモルホリン N-オキシド(817mg)およびアセトニトリル(20mL)の混合物に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(108mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～10%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(805mg, 42%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 - 1.65 (m, 5 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.82 - 2.07 (m, 4 H), 2.86 (s, 3 H), 3.01 - 3.15 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H).

[1439] (4)4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)安息香酸メチル

上記で合成したシクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メタノン(805mg)、4-アミノ安息香酸メチル(410mg)、トリエチルアミン(2.75mL)および塩化メチレン(10mL)の混合物に塩化チタン(IV)(323μL)を0℃で加えた後、アルゴン雰囲気下、室温で1日間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色油状物を得た。得られた油状物の

テトラヒドロフラン溶液(10mL)に酢酸(282μL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(309mg)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～40%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(775mg, 68%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.36 (m, 5 H), 1.53 - 1.91 (m, 5 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.58 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 4.66 - 4.74 (m, 1 H), 6.50 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.23 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=1.3 Hz, 1 H).

[1440] (5)4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)安息香酸

上記で合成した4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)安息香酸メチル(775mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、加熱還流下で1日間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(20mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(10mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(671mg, 87%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.38 (m, 5 H), 1.53 - 1.93 (m, 5 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 4.55 - 4.80 (m, 2 H), 6.50 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.23 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.88 (d, J=1.3 Hz, 1 H).

[1441] (6)3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記で合成した4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)安息香酸(343mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(151mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(176mg)、トリエチルアミン(321μL)

およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に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(221mg)を加え、室温で2．5日間かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(310mg, 72%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08 - 1.35 (m, 8 H), 1.54 - 1.92 (m, 5 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.51 - 2.68 (m, 5 H), 2.99 (s, 3 H), 3.69 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 6.49 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H).

[1442] (7)3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

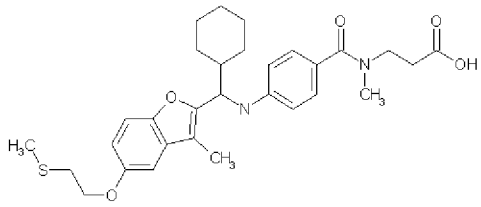
上記で合成した3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(310mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解した後、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(284mg, 96%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.35 (m, 5 H), 1.53 - 1.89 (m, 5 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.54 - 2.69 (m, 5 H), 3.00 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H).

[1443] 実施例A147

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルチオ)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1444] [化281]



[1445] (1)シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルスルファニル)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノン

実施例A82の(3)で合成したシクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(0．76g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、氷冷下2－(メチルチオ)エタノール(0．26mL)、トリブチルホスフィン(1．5mL)、1，1’－(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1．46g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌した後、ヘキサン(15mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．73g，76％)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 - 2.01 (m, 10 H), 2.24 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.92 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.25 - 3.40 (m, 1 H), 4.21 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 7.03 - 7.41 (m, 3 H).

[1446] (2)シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルスルファニル)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール

上記(1)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルスルファニル)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノン(0．73g)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、0．18g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(1mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．67g，91％)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 1.99 (m, 11 H), 2.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3

H), 2.91 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.20 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.51 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1 H), 6.79 - 6.98 (m, 2 H), 7.31 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1447] (3)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルスルファニル)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(2)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルスルファニル)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール(0.34g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0.13mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN,N－ジメチルアセトアミド(5mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0.23g)、炭酸ナトリウム(0.15g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.25g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し標記目的化合物(0.33g、59%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.00 (m, 15 H), 2.05 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.00 - 4.20 (m, 4 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.94 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H).

[1448] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルチオ)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルスルファニル)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0.33g)をエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を加え50℃で0.5時間攪拌した。

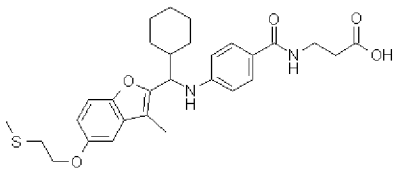
エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．5mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物（0．20g、63％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.88 - 2.11 (m, 12 H), 2.15 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.40 - 2.46 (m, 2 H), 2.76 - 2.96 (m, 5 H), 3.50 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.15 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 4.37 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1449] 実施例A148

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[2－(メチルチオ)エトキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[1450] [化282]



[1451] 実施例A147の(2)で合成したシクロヘキシル{3-メチル-5-[2-(メチルスルファニル)エトキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メタノールをテトラヒドロフラン（5mL）に溶解させ、室温で塩化チオニル（0．13mL）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10mL）を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド（5mL）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．23g）、炭酸ナトリウム（0．15g）、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル（0．25g）を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1:1，容積比）で精製し標記目的化合物（0．38g、69％）を黄色油状物として得た。これをエタノール（2mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．5mL

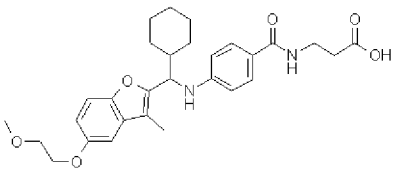
)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．5mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物（0．18g、49％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0.88 - 2.10 (m, 12 H), 2.15 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.42 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.84 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 2 H), 4.15 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.41 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 6.49 - 6.64 (m, 3 H), 6.79 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.99 (t, J=5.5 Hz, 1 H).

[1452] 実施例A149

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ]プロパン酸

[1453] [化283]



[1454] 実施例A79の(3)で合成したシクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール（0．86g）のテトラヒドロフラン溶液（15mL）に、室温で塩化チオニル（0．35mL）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド（15mL）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．61g）、炭酸ナトリウム（0．41g）、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル（0．64g）を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比）で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニ

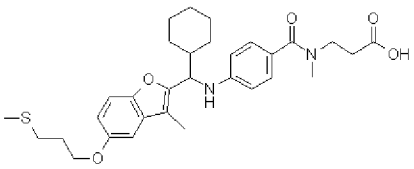
ル}アミノ]プロパン酸エチル(0．62g、43%)を黄色油状物として得た。これをエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．0mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．54g、91%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 2.13 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.66 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 2 H), 3.76 (dd, J=5.6, 4.1 Hz, 2 H), 4.14 (dd, J=5.7, 4.1 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.57 - 6.65 (m, 3 H), 6.80 - 6.98 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1455] 実施例A150

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1456] [化284]



[1457] (1)シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノン

実施例A82の(3)で合成したシクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(2．4g)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解させ、氷冷下2-(メチルチオ)プロパノール(1．0mL)、トリブチルホスフィン(4．7mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(4．7g)を加えた。氷浴をはずし反応液を室温で12時間攪拌した後、ヘキサン(50mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(3．1g，95%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 - 2.01 (m, 12 H), 2.14 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.72 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.25 - 3.40 (m, 1 H), 4.08 - 4.20 (m, 2 H), 7.03 - 7.42 (m, 3 H).

[1458] (2)シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール

上記(1)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノン(3．1g)をテトラヒドロフラン(50mL)とメタノール(10mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．73g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(5mL)と1規定塩酸(25mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(3．0g，95%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 - 2.01 (m, 14 H), 2.13 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.72 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.11 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.40 - 4.55 (m, 1 H), 6.80 - 7.42 (m, 3 H).

[1459] (3)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(2)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール(1．5g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．56mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．95g)、炭酸ナトリウム(0．63g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(1．1g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エ

チルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し標記目的化合物(1．4g、56％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.00 (m, 17 H), 2.12 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.52 - 2.79 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.00 - 4.36 (m, 5 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.94 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H).

[1460] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

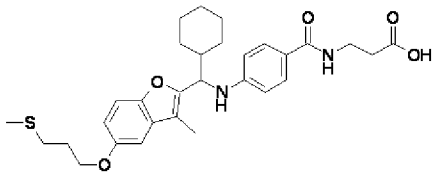
上記(3)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．37g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(2．0mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(2．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．28g、79％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 2.10 (m, 14 H), 2.12 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.52 - 2.81 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (q, J=6.4 Hz, 2 H), 4.09 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.77 - 6.96 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H).

[1461] 実施例A151

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[1462] [化285]



[1463] (1)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A150の(2)で合成したシクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール(1．5g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．56mL)を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．95g)、炭酸ナトリウム(0．63g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(1．0g)を加えて80℃で12時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(1．8g、77％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 2.00 (m, 17 H), 2.12 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.52 - 2.79 (m, 4 H), 3.66 (q J=6.0 Hz, 2 H), 4.00 - 4.60 (m, 5 H), 6.56 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 6.58 (br. s. 1 H), 6.78 - 6.94 (m, 2 H), 7.20 - 7.60 (m, 3 H).

[1464] (2)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記(1)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(0．25g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(2．0mL)を加え50℃で0．5時間撹拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(2．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．07g、31％)を無色固体として得た

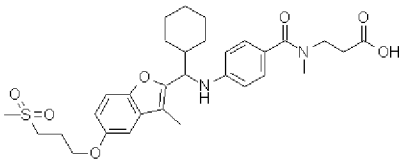
。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 2.16 (m, 14 H), 2.22 (s, 3 H), 2.52 - 2.81 (m, 4 H), 3.66 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 4.08 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.43 - 6.66 (m, 3 H), 6.74 - 6.96 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 2 H).

[1465] 実施例A152

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1466] [化286]



[1467] (1)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A150の(3)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．61g)をメタノール(15mL)と水(2mL)の混合溶媒に溶解させ、室温でオキソン(2．1g)を加え30分攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(0．48g、75％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.01 (m, 17 H), 2.21 (s, 3 H), 2.28 - 2.42 (m, 2 H), 2.61 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 - 3.36 (m, 2 H), 3.70 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.04 - 4.19 (m, 2 H), 4.26 - 4.44 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.74 - 6.91 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H).

[1468] (2)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキ

シ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

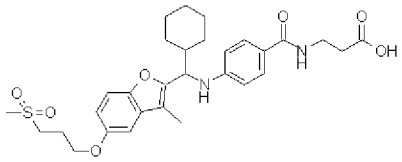
上記(1)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．48g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．35g、78％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 2.15 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.25 - 2.45 (m, 2 H), 2.67 (br. s., 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 3.17 - 3.36 (m, 2 H), 3.69 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.13 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.70 - 6.93 (m, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 3 H).

[1469] 実施例A153

3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[1470] [化287]



[1471] (1)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A151の(1)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルファニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(0．16g)をアセトン(5mL)に溶解させ、氷

冷下メタクロロ過安息香酸(0．2g)を加え15分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(0．11g、68％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 1.92 (m, 17 H), 2.22 (s, 3 H), 2.25 - 2.44 (m, 2 H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.14 - 3.35 (m, 2 H), 3.66 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.43 - 6.64 (m, 3 H), 6.73 - 6.90 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1472] (2)3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

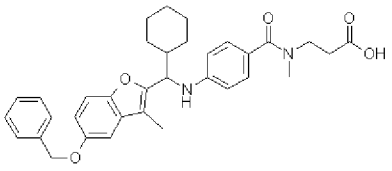
上記(1)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(0．11g)をエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え50℃で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．9g、80％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.14 (m, 14 H), 2.22 (s, 3 H), 2.26 - 2.42 (m, 2 H), 2.60 - 2.72 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.17 - 3.33 (m, 2 H), 3.66 (q, J=5.7 Hz, 2 H), 4.13 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.47 - 6.62 (m, 3 H), 6.74 - 6.90 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1473] 実施例A154

3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1474] [化288]



[1475] (1)[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メタノール

実施例A82の(2)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(1．5g)をテトラヒドロフラン(25mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．36g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(5mL)と1規定塩酸(10mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(1．4g，95%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 2.00 (m, 12 H), 2.18 (s, 3 H), 4.51 (d, J= 8.3 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.87 - 7.06 (m, 2 H), 7.29 - 7.58 (m, 6 H).

[1476] (2)3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(1)で合成した[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メタノール(1．5g)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．57mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．98g)、炭酸ナトリウム(0．65g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(1．1g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(1．8g、72%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.00 (m, 15 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (t, J=

7.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.27 - 4.43 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 - 7.01 (m, 2 H), 7.13 - 7 .24 (m, 3 H), 7.30 - 7.59 (m, 5 H).

[1477] (3)3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

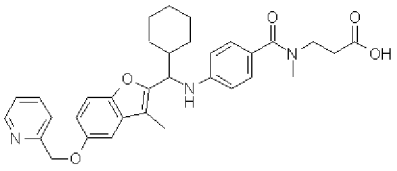
上記(2)で合成した3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．2g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．18g、94%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.79 - 2.14 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.63 (t, J= 6.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 5.08 (s , 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 - 7.03 (m, 2 H), 7.13 - 7.52 (m, 8 H).

[1478] 実施例A155

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－2－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1479] [化289]



[1480] (1)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A154の(2)で合成した3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(2．46g)をエタノール(50mL)に溶解させ、酸化

白金(0．33g)を加えた。反応液を一気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、残渣をエタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(1．64g、79%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 1.91 (m, 15 H), 2.18 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.02 - 4.18 (m, 2 H), 4.28 - 4.41 (m, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.66 - 6.87 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H).

[1481] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－2－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．23g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、氷冷下2－ピリジンメタノール(62mg)、トリブチルホスフィン(0．21mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0．21g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘキサン(15mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．19g，70%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.95 (m, 15 H), 2.21 (s, 3 H), 2.54 - 2.72 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.01 - 4.21 (m, 2 H), 4.22 - 4.54 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 - 7.05 (m, 2 H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H).

[1482] (3)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－2－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

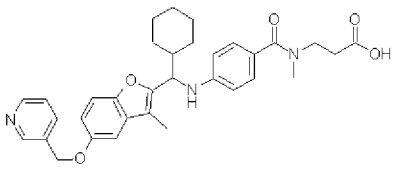
上記(2)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－2－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．19g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0．11g、41％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 2.16 (m, 12 H), 2.20 (s, 3 H), 2.62 (br. s., 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 2 H), 4.34 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.54 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.75 - 6.98 (m, 2 H), 7.11 - 7.30 (m, 4 H), 7.35 - 7.52 (m, 1 H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.50 - 8.70 (m, 2 H).

[1483] 実施例A156

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－3－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1484] [化290]



[1485] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－3－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A155の(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．23g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、氷冷下3－ピリジンメタノール(62mg)、トリブチルホスフィン(0．21mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0．21g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘ

キサン(5mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し、標記目的化合物(0. 13g, 49%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.95 (m, 15 H), 2.19 (s, 3 H), 2.61 (br. s., 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2, 2.8 Hz, 2 H), 4.25 - 4.45 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.84 - 7.02 (m, 2 H), 7.13 - 7.30 (m, 4 H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.67 - 7.82 (m, 1 H), 8.48 - 8.71 (m, 1 H).

[1486] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－3－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

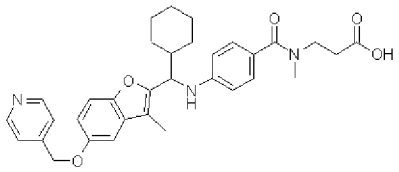
上記(1)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－3－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0. 13g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3. 0mL)を加え室温で0. 5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3. 0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0. 08g、95%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 2.13 (m, 12 H), 2.18 (s, 3 H), 2.50-2.75 (br. s., 2H), 3.01 (s, 3 H), 3.64 (br. s., 2 H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 - 7.09 (m, 2 H), 7.12 - 7.25 (m, 3 H), 7.45 - 8.01 (m, 3 H), 8.66 (br. s., 1 H).

[1487] 実施例A157

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－4－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1488] [化291]



[1489] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－4－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A155の(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．23g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、氷冷下4－ピリジンメタノール(62mg)、トリブチルホスフィン(0．21mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0．21g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘキサン(5mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．18g，64%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 - 1.97 (m, 15 H), 2.20 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.06 - 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.74 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 - 6.99 (m, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 3 H), 7.38 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 8.60 - 8.69 (m, 2 H).

[1490] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－4－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(1)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(ピリジン－4－イルメトキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．17g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物

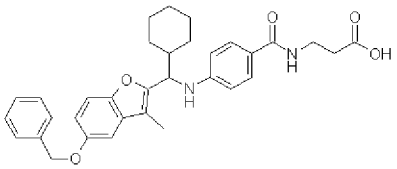
をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物（0．13g、77％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 2.13 (m, 12 H), 2.19 (s, 3 H), 2.50-2.75 (br. s., 2H), 3.03 (s, 3 H), 3.60 - 3.75 (m, 2 H), 4.34 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 6.53 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.78 - 6.97 (m, 2 H), 7.12 - 7.31 (m, 3 H), 7.44 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 8.60 (d, J=5.8 Hz, 2 H).

[1491] 実施例A158

3－({[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[1492] [化292]



[1493] (1)3－({[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル

実施例A154(1)で合成した[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メタノール（1．0g)をテトラヒドロフラン（15mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル（0．38mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド（20mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．65g)、炭酸ナトリウム（0．43g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル（0．68g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物（0．78g、48％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.98 (m, 15 H), 2.21 (s, 3 H), 2.58 (t, J=

5.7 Hz, 2 H), 3.48 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 3.66 (q, J=5.7 Hz, 2 H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.30 - 4.54 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.57 - 6.62 (m, 3 H), 6.82 - 7.02 (m, 2 H), 7.18 - 7.60 (m, 8 H).

[1494] (2)3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

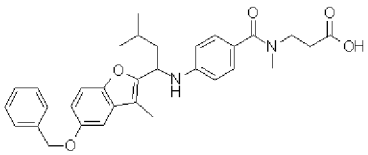
上記(1)で合成した3－({[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0.78g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)を加え室温で0.5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3.0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(0.70g、94%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 2.10 (m, 12 H), 2.17 (s, 3 H), 2.50 (br. s., 2H), 3.55 (br. s., 2 H), 4.32 (br. s., 1 H), 5.04 (s, 2 H), 6.51 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.81 - 6.99 (m, 2 H), 7.23 - 7.59 (m, 8 H).

[1495] 実施例A159

3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1496] [化293]



[1497] (1)5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸エチル

実施例A82(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(15.3g)のN,N－ジメチルホルムアミド溶液(200mL)に炭酸カリウム(13.1g)とブロモ酢酸エチル(7.7mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して得られた残渣を再びN,N－ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に溶解させ、1,8－ジアザビシクロ

[5．4．0]ウンデカ－7－エン(12．2mL)を加えた。反応液を80℃で終夜攪拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して得られて固体をエタノール－イソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(3．3g，17%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.45 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 7.01 - 7.21 (m, 2 H), 7.30 - 7.60 (m, 6 H).

[1498] (2)[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール

上記(1)で合成した5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸エチル(3．3g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(0．42g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1．1mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5．5mL)、水(1．1mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、標記目的化合物(2．8g，定量的)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 - 1.90 (br. s., 1 H), 2.22 (s, 3 H), 4.73 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.88 - 7.06 (m, 2 H), 7.28 - 7.56 (m, 6 H).

[1499] (3)5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

上記(2)で合成した[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール(2．8g)のトルエン溶液(30mL)に二酸化マンガン(5g)を加え、ディーンスターク装置をつけた状態で1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、触媒をセライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記目的化合物(2．68g、94%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 7.06 - 7.25 (m, 2 H), 7.32 - 7.57 (m, 6 H), 10.00 (s, 1 H).

[1500] (4)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－3－メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(3)で合成した5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(1．2g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に氷冷下、イソブチルマグネ

シウムブロミド(1M、テトラヒドロフラン溶液)を滴下した。氷浴をはずし、反応液を室温で15分攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。酢酸エチルで抽出し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4, 容積比)で精製し、1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-3-メチルブタン-1-オール(0.82g, 56%)を淡黄色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0.35mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN, N-ジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0.56g)、炭酸ナトリウム(0.38g)、実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.63g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1, 容積比)で精製し標記目的化合物(0.46g、33%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.76 - 1.05 (m, 6 H), 1.11 - 1.90 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.47 - 2.69 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.56 - 3.80 (m, 2 H), 3.95 - 4.32 (m, 3 H), 4.56 - 4.78 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 - 7.02 (m, 2 H), 7.12 - 7.53 (m, 8 H).

[1501] (5)3-[{[4-({1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-3-メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

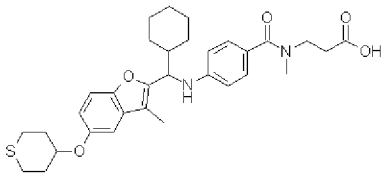
上記(4)で合成した3-[{[4-({1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-3-メチルブチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0.46g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を加え室温で0.5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1.5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール-水で洗浄し、標記目的化合物(0.45g、定量的)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 (d, 3 H, J=6.0 Hz), 0.99 (d, 3 H, J=6.0 Hz), 1.25 - 2.00 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.67 (br. s., 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.71 (br. s., 2 H), 4.20 - 4.40 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.59 - 7.05 (m, 4 H), 7.31 - 7.57 (m, 8 H).

[1502] 実施例A160

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－チオピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1503] [化294]



[1504] (1)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－チオピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A155の(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．50g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、氷冷下テトラヒドロチオピラン－4－オール(142mg)、トリブチルホスフィン(0．45mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0．45g)を加えた。氷浴をはずし反応液を室温で12時間攪拌した後、ヘキサン(10mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．14g，23%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 - 2.14 (m, 18 H), 2.20 (s, 3 H), 2.46 - 2.99 (m, 6 H), 3.01 (s, 3 H), 3.33 - 3.49 (m, 1 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.25 - 4.40 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.78 - 6.94 (m, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H).

[1505] (2)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－チオピラン－

4－イルオキシ）－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

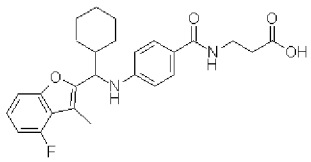
上記(1)で合成した3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－チオピラン－4－イルオキシ）－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．14g)をエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．06g、46％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.15 (m, 16 H), 2.21 (s, 3 H), 2.41 - 2.95 (m, 6 H), 3.06 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.21 - 4.46 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 - 6.95 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 3 H).

[1506] 実施例A161

3－{[(4－{[シクロヘキシル(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1507] [化295]



[1508] (1)シクロヘキシル(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン

1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エタノン(2．5g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に炭酸カリウム(6．7g)と実施例A51の(1)で合成した2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン(4．0g)を室温で加え、室温で16時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトで濾過した。濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を再び、N，N－ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に溶解させ、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(2．6m)を加えた後、110℃で1時間加熱

攪拌した。室温に戻した後、反応を1規定塩酸で停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧濃縮し、析出化合物をジイソプロピルエーテル－ヘキサンの系で再結晶した。標記目的化合物(2．6g，62%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 2.07 (m, 10 H), 2.73 (s, 3 H), 3.20 - 3.36 (m, 1 H), 6.92 (ddd, J=10.0, 7.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.44 (m, 2 H).

[1509] (2)シクロヘキシル(4-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール

上記(1)で合成したシクロヘキシル(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(2．6g)をテトラヒドロフラン(40mL)とメタノール(4mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．83g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(5mL)と1規定塩酸(10mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(2．5g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72 - 2.22 (m, 12 H), 2.35 (s, 3 H), 4.50 (dd, J=8.6, 6.1 Hz, 1 H), 6.86 (ddd, J=10.1, 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.24 (m, 2 H).

[1510] (3)3－{[(4－{[シクロヘキシル(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記(2)で合成したシクロヘキシル(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(0．52g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．27mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．45g)、炭酸ナトリウム(0．30g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．45g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積

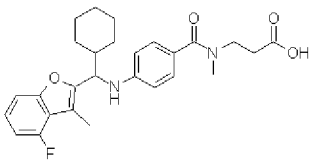
比）で精製し3－{[（4－{[シクロヘキシル（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル（0．12g、13％）を黄色油状物として得た。これをエタノール（3mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．0mL）を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．0mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．11g、95％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 2.18 (m, 12 H), 2.37 (s, 3 H), 2.54 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.41 - 3.75 (m, 2 H), 4.35 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.44 - 6.64 (m, 3 H), 6.72 - 6.89 (m, 1 H), 7.02 - 7.19 (m, 2 H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2 H).

[1511] 実施例A162

3－{[（4－{[シクロヘキシル（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

[1512] [化296]



[1513] 実施例A161（2）で合成したシクロヘキシル（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メタノール（520mg）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解させ、室温で塩化チオニル（0．27mL）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10mL）を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド（10mL）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．45g）、炭酸ナトリウム（0．30g）、実施例2の（2）で合成した3－{[（4－アミノフェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．50g）を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比）で精製し3－{[（4－{[シクロヘキシル（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）ア

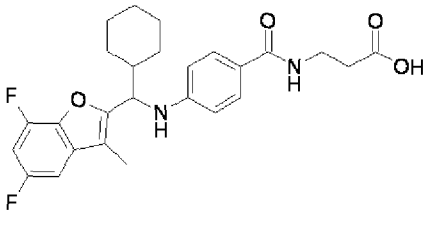
ミノ}プロパン酸エチル(0．15g、15%)を黄色油状物として得た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．14g、95%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.16 (m, 12 H), 2.38 (s, 3 H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.75 - 6.91 (m, 1 H), 7.03 - 7.18 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1514] 実施例A163

3－{[(4－{[シクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1515] [化297]



(1)シクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン

1－(3，5－ジフルオロ－2－ヒドロキシフェニル)エタノン(2．8g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に炭酸カリウム(6．7g)と実施例A51の(1)で合成した2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン(4．0g)を室温で加え、室温で16時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトで濾過した。濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を再び、N，N－ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に溶解させ、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(2．6mL)を加えた後、110℃で1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応を1規定塩酸で停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧濃縮し、析出化合物をジイソプロピルエーテル－

ヘキサンの系で再結晶した。標記目的化合物(3．1g，70%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 - 2.09 (m, 10 H), 2.56 (s, 3 H), 3.17 - 3.47 (m, 1 H), 6.93 - 7.16 (m, 2 H).

[1516] (2)シクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記(1)で合成したシクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(3．1g)をテトラヒドロフラン(50mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．93g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(5mL)と1規定塩酸(10mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(3．1g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 2.00 (m, 12 H), 2.20 (s, 3 H), 4.52 (dd, J=8.5, 6.8 Hz, 1 H), 6.79 - 6.93 (m, 2 H).

[1517] (3)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

上記(2)で合成したシクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(0．56g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．26mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．45g)、炭酸ナトリウム(0．30g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．45g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1

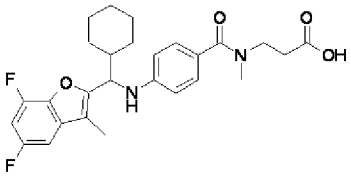
:1，容積比）で精製し3－{[（4－{[シクロヘキシル（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．17g、17％）を黄色油状物として得た。これをエタノール（3mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．0mL）を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．0mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．16g、95％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 2.14 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.63 (q, J=5.7 Hz, 2 H), 4.39 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.45 - 6.64 (m, 3 H), 6.67 - 6.81 (m, 1 H), 6.87 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1518] 実施例A164

3－{[（4－{[シクロヘキシル（5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

[1519] [化298]



[1520] 実施例A163（2）で合成したシクロヘキシル（5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メタノール（0．56g）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解させ、室温で塩化チオニル（0．26mL）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10mL）を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド（10mL）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（0．45g）、炭酸ナトリウム（0．30g）、実施例2の（2）で合成した3－{[（4－アミノフェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．50g）を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比）で精製し3－{[（4－{[シクロヘキシル（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチ

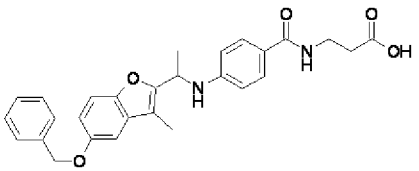
ル)アミノ}プロパン酸エチル(0．17g、17%)を黄色油状物として得た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．15g、93%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.16 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.75 - 6.88 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1521] 実施例A165

3－({[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[1522] [化299]



[1523] (1)1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エタノン

実施例A82(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(6．4g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(120mL)に炭酸カリウム(10．8g)とブロモアセトン(4．8g)を室温で加え、80℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して得られた残渣を再びN，N－ジメチルホルムアミド溶液(120mL)に溶解させ、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(5．1mL)を加えた。反応液を80℃で2時間攪拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して得られた固体をエタノール－イソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(2．5g，34%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 7.11 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.30 - 7.55 (m, 6H).

[1524] (2)1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エタノー

ル

上記(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エタノン(0．53g)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、0．16g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(1mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記目的化合物の粗生成物(0．53g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.91 (br. s., 1 H), 2.21 (s, 3 H), 4.95 - 5.21 (m, 3 H), 6.87 - 7.07 (m, 2 H), 7.28 - 7.58 (m, 6 H).

[1525] (3)3－({[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

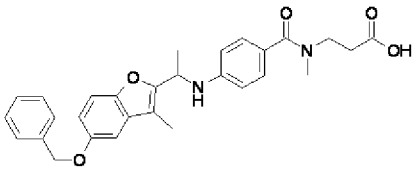
上記(2)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エタノール(0．27g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．13mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．21g)、炭酸ナトリウム(0．14g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．23g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－({[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0．15g、31％)を黄色油状物として得た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．13g、88％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.69 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 3.57 - 3.76 (m, 2 H), 4.65 - 4.88 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.59 - 6.75 (m, 3 H), 6.82 - 7.04 (m, 2 H), 7.29 - 7.62 (m, 8 H).

[1526] 実施例A166

3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1527] [化300]



[1528] 実施例A165(2)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]エタノール(0．27g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．13mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．21g)、炭酸ナトリウム(0．14g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．24g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比)で精製し3－{[(4－{[シクロヘキシル(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．10g、20％)を黄色油状物として得た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．09g、90％)を無色固体として得た。

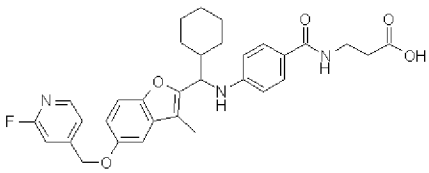
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.69 (t, J

=6.5 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.79 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.60 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.84 - 7.02 (m, 2 H), 7.27 - 7.51 (m, 8 H).

[1529] 実施例A167

3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

[1530] [化301]



[1531] (1)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

実施例A158(1)で合成した3－[{[4－({[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ]プロパン酸エチル(5.6g)をエタノール(100mL)に溶解させ、酸化白金(0.50g)を加えた。反応液を一気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、残渣をエタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し標記目的化合物(3.2g、68%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.94 (m, 14 H), 2.16 (s, 3 H), 2.59 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.66 (q, J=5.8 Hz, 2 H), 4.03 - 4.14 (m, 2 H), 4.26 - 4.56 (m, 2 H), 5.57 (br. s., 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.61 - 6.68 - 6.71 (m, 1 H), 6.73 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1532] (2)3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－

ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．36g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、氷冷下2－フルオロ－4－ピリジンメタノール(114mg)、トリブチルホスフィン(0．35mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0．34g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘキサン(5mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．23g，54%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.00 (m, 14 H), 2.22 (s, 3 H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.66 (q, J=5.8 Hz, 2 H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.30 - 4.54 (m, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.57 - 6.75 (m, 3 H), 6.83 - 6.96 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 2 H), 7.55 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.22 (d, J=5.1 Hz, 1 H).

[1533] (3)3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記(2)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸エチル(0．24g)をエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．17g、75%)を無色固体として得た。

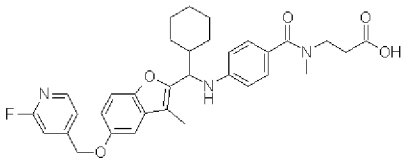
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 2.13 (m, 12 H), 2.20 (s, 3 H), 2.52 - 2.77 (m, 2 H), 3.52 - 3.77 (m, 2 H), 4.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 6.38 - 6.93 (m, 5 H), 7.04 (s, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.21 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[1534] 実施例A168

3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロ

パン酸

[1535] [化302]



[1536] (1)3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

実施例A155(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.35g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、氷冷下2－フルオロ－4－ピリジンメタノール(108mg)、トリブチルホスフィン(0.32mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.32g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘキサン(5mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(0.27g, 62%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 1.99 (m, 14 H), 2.21 (s, 3 H), 2.61 (br. s., 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.0 H z, 2 H), 4.24 - 4.49 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.83 - 6.95 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 4 H), 8.22 (d, J=5.1 Hz, 1 H).

[1537] (2)3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸

上記(1)で合成した3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－フルオロピリジン－4－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0.27g)をエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL)を加え室温で0.5時間攪拌し

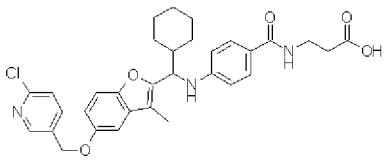
た。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．21g、82%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.14 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 - 6.96 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.20 - 7.35 (m, 4 H), 8.21 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[1538] 実施例A169

3－{[(4－{[{5－[(6－クロロピリジン－3－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1539] [化303]



[1540] (1)3－{[(4－{[{5－[(6－クロロピリジン－3－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

実施例A167(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．35g)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、氷冷下6－クロロ－3－ピリジンメタノール(0．13g)、トリブチルホスフィン(0．33mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0．33g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘキサン(5mL)を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2, 容積比)で精製し、標記目的化合物(0．31g, 65%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 2.13 (m, 14 H), 2.22 (s, 2 H), 2.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=5.9 Hz, 2 H), 4.25 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.29 - 4.54 (m, 1 H)

, 4.71 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.48 - 6.68 (m, 3 H), 6.77 - 7.03 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.24 - 7.40 (m, 2 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 8 .34 - 8.47 (m, 1 H).

[1541] (2)3－{[(4－{[{5－[(6－クロロピリジン－3－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

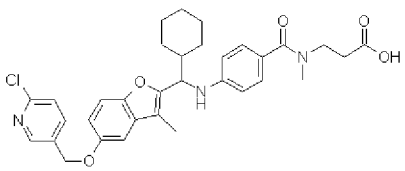
上記(1)で合成した3－{[(4－{[{5－[(6－クロロピリジン－3－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．31g)をエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．22g、74％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.13 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.62 (t, J= 5.7 Hz, 2 H), 3.45 - 3.77 (m, 2 H), 4.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.43 - 6. 64 (m, 3 H), 6.75 - 6.99 (m, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7. 52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.76 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1542] 実施例A170

3－{[(4－{[{5－[(6－クロロピリジン－3－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1543] [化304]



[1544] (1)3－{[(4－{[{5－[(6－クロロピリジン－3－イル)メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

実施例A155(1)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－ヒドロキシ－3－メチ

ル－１－ベンゾフラン－２－イル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．39g）をテトラヒドロフラン（5mL）に溶解させ、氷冷下6－クロロ－3－ピリジンメタノール（140mg）、トリブチルホスフィン（0．35mL）、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（0．36g）を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で12時間攪拌後、ヘキサン（5mL）を加え、析出物をセライトで濾別した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比）で精製し、標記目的化合物（0．32g，66％）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 2.13 (m, 14 H), 2.22 (s, 3H), 2.61 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 4.25 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.29 - 4.71 (m, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.77 - 7.03 (m, 2 H), 7.10 - 7.40 (m, 4 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 8.34 - 8.47 (m, 1 H).

[1545] （2）3－{[（4－{[{5－[（6－クロロピリジン－3－イル）メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}（シクロヘキシル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

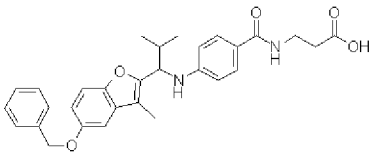
上記（1）で合成した3－{[（4－{[{5－[（6－クロロピリジン－3－イル）メトキシ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}（シクロヘキシル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．32g）をエタノール（3mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．0mL）を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．0mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．26g、85％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.15 (m, 12 H), 2.21 (s, 3 H), 2.52 - 2.77 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.71 - 7.00 (m, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 3 H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1546] 実施例A171

3－({[4－({1－[5－（ベンジルオキシ）－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ）フェニル]カルボニル}アミノ）プロパン酸

[1547] [化305]



[1548] (1)3－({[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル

実施例A85(2)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール(1．0g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．43mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．74g)、炭酸ナトリウム(0．50g)、実施例1の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(0．76g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(0．43g、25%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.25 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 2.16 - 2.34 (m, 4 H), 2.58 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.66 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.25 - 4.54 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.48 - 6.66 (m, 3 H), 6.80 - 7.04 (m, 2 H), 7.20 - 7.48 (m, 6 H), 7.55 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1549] (2)3－({[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

上記(1)で合成した3－({[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0．43g)をエタノール(10mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(2．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、

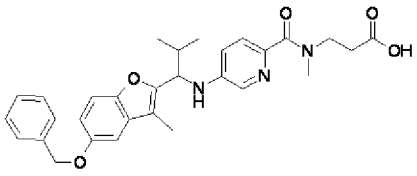
残留物に1規定塩酸(2．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．36g、89%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.10 ー 2.40 (m, 4 H), 2.67 (br. s., 2 H), 3.66 (br. s., 2 H), 4.35 (br. s., 1 H), 5.08 (s., 2 H), 6.44 - 6.69 (m, 3 H), 6.79 - 7.68 (m, 10 H).

[1550] 実施例A172

3-[{[5-({1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1551] [化306]



[1552] (1)5ー({1ー[5ー(ベンジルオキシ)ー3ーメチルー1ーベンゾフランー2ーイル]ー2ーメチルプロピル}アミノ)ピリジンー2ーカルボン酸メチル

実施例A58(2)で合成した1ー[5ー(ベンジルオキシ)ー3ーメチルー1ーベンゾフランー2ーイル]ー2ーメチルプロパンー1ーオール(1．0g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．43mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をN，Nージメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．74g)、炭酸ナトリウム(0．50g)、5ーアミノピリジンー2ーカルボン酸メチル(0．50g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(0．22g、15%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.16 - 2.40 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 4.35 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.72 - 7.03 (m, 3 H), 7.18 - 7.53 (m, 6 H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 1

H), 8.10 (d, J=2.6 Hz, 1 H).

[1553] (2)3－[{[5－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)ピリジン－2－イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記(1)で合成した5－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)ピリジン－2－カルボン酸メチル(0．22g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加えた。反応液を70℃で30分攪拌した後、室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残留物をN，N－ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解させ、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(0．17g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(0．14g)、3－(メチルアミノ)プロパン酸エチル(0．10g)を室温で加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(0．15g、56％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.16 - 2.36 (m, 4 H), 2.60 - 2.80 (m, 2 H), 3.80 (br. s., 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.22 - 4.48 (m, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.79 - 7.05 (m, 3 H), 7.24 - 7.51 (m, 7 H), 7.93 (br. s., 1 H).

[1554] (3)3－[{[5－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)ピリジン－2－イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(2)で合成した3－[{[5－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)ピリジン－2－イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．15g)をエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．14g、定量的)を無色固体として得た。

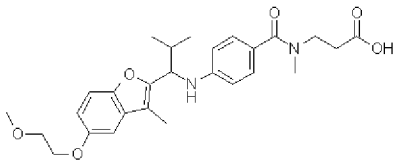
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H)

, 2.24 (s, 3 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 2.82 (br. s., 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.85 - 7.03 (m, 3 H), 7.29 - 7.61 (m, 7 H), 8.04 (br. s., 1 H).

[1555] 実施例A173

3－[{[4－({1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1556] [化307]



[1557] (1)1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン

実施例A79(1)で合成した1－[2－ヒドロキシ－5－(2－メトキシエトキシ)フェニル]エタノン(0．55g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に炭酸カリウム(1．1g)と実施例A75の(1)で合成した1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン(0．56g)を室温で加え15時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、水(200mL)を加えジエチルエーテル(10mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をN，N－ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に溶解させ、室温で1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(0．41mL)を加えた。反応液を100℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後1N塩酸(10mL)を加え、ジエチルエーテル(10mL×2)で抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．71g，98％)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.56 (quin, J=6.8 Hz, 1 H), 3.74 - 3.85 (m, 2 H), 4.10 - 4.24 (m, 2 H), 7.05 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1558] (2)1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－

メチルプロパン－１－オール

上記(1)で合成した1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン(0．71g)をテトラヒドロフラン(5mL)とメタノール(0．5mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、0．21g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(1mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記目的化合物の粗生成物(0．70g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.96 (br. s., 1 H), 2.12 - 2.33 (m, 4 H), 3.47 (s, 3 H), 3.70 - 3.85 (m, 2 H), 4.10 - 4.23 (m, 2 H), 4.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.79 - 7.01 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1559] (3)3－[{[4－({1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(2)で合成した1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール(0．70g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．34mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．56g)、炭酸ナトリウム(0．38g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．63g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({1－[5－(2－メトキシエトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．10g、8％)を黄色油状物として得

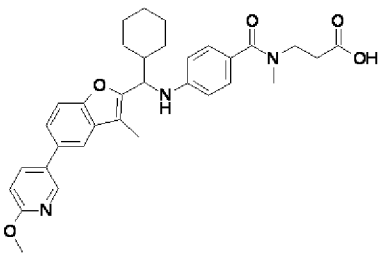
た。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．05g、52%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.23 - 2.36 (m, 1 H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 4.15 (dd, J=5.7, 3.8 Hz, 2 H), 4.32 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 - 6.98 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H).

[1560] 実施例A174

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(6－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1561] [化308]



[1562] (1)(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メタノン

1－[5－ブロモー2－ヒドロキシフェニル]エタノン(13．4g)をN，N－ジメチルホルムアミド(300mL)に溶解させた。反応液に炭酸カリウム(25．8g)と実施例A51の(1)で合成した2－ブロモ－1－シクロヘキシルエタノン(19．0g)を室温で加え、3時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、水(200mL)を加えジエチルエーテル(100mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をN，N－ジメチルホルムアミド溶液(150mL)に溶解させ、室温で1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(9．3mL)を加えた後、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後1N塩酸(70mL)を加え、ジエチルエーテル(100mL×2)で抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和

食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。析出物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(15．4g，77％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 - 2.05 (m, 10 H), 2.56 (s, 3 H), 3.20 - 3.36 (m, 1 H), 7.40 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

[1563] (2)(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メタノール

上記(1)で合成した(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メタノン(7．5g)をテトラヒドロフラン(100mL)とメタノール(15mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、1．9g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(10mL)と1規定塩酸(50mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記目的化合物の粗生成物(7．4g，定量的)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 2.11 (m, 11 H), 2.19 (s, 3 H), 3.62 - 3.85 (m, 1 H), 4.51 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.59 (m, 3 H).

[1564] (3)3－{[(4－{[(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記(2)で合成した(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メタノール(7．5g)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(3．1mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(100mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(5．2g)、炭酸ナトリウム(3．5g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(5．8g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積

比）で精製し標記目的化合物（6．0g，47％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.97 (m, 14 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.99 - 4.17 (m, 2 H), 4.23 - 4.47 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.11 - 7.37 (m, 4 H), 7.54 (d, J=1.7 Hz, 1 H).

[1565] （4）3－[{[4－({シクロヘキシル[5－（6－メトキシピリジン－3－イル）－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸

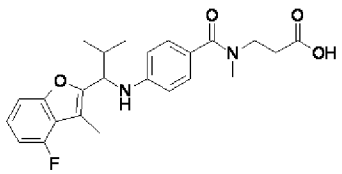
上記（3）で合成した3－{[（4－{[（5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）（シクロヘキシル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（0．25g）のN，N－ジメチルアセトアミド溶液（5mL）に（6－メトキシピリジン－3－イル）ボロン酸（0．14g）、炭酸カリウム（0．13g）、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0．05g）を加え、窒素雰囲気下90℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比）で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[5－（6－メトキシピリジン－3－イル）－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸エチル（0．15g，58％）を微黄色油状物として得た。これをエタノール（1mL）に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（1．0mL）を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸（1．0mL）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（0．12g、85％）を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 2.19 (m, 12 H), 2.29 (s, 3 H), 2.69 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.41 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.32 - 7.53 (m, 3 H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

[1566] 実施例A175

3－{[（4－{[1－（4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル）－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸

[1567] [化309]



[1568] (1)1-(4-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エタノン(1．3g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(25mL)に炭酸カリウム(3．5g)と実施例A75の(1)で合成した1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン(1．7g)を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトで濾過した。濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を再び、N，N－ジメチルホルムアミド溶液(15mL)に溶解させ、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(1．3m)を加えた後、110℃で1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応を1規定塩酸で停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧濃縮し、析出化合物をジイソプロピルエーテル－ヘキサンの系で再結晶した。標記目的化合物(1．4g，77％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.74 (s, 3 H), 3.50 - 3.66 (m, 1 H), 6.93 (dd, J=10.2, 7.9 Hz, 1 H), 7.28 - 7.50 (m, 2 H).

[1569] (2)1－(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オール

上記(1)で合成した1-(4-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(1．4g)をテトラヒドロフラン(20mL)とメタノール(2mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、0．53g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(2mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで、標記目的化合物の粗生成物(1．4g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.99 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 2.22 (dt, J=8.3, 6.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 4.46 (dd, J=8.

3, 5.7 Hz, 1 H), 6.77 - 7.23 (m, 3 H).

[1570] (3)3－{[(4－{[1－(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

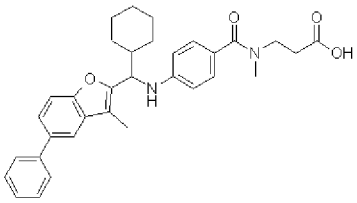
上記(2)で合成した1－(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オール(1．4g)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．84mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(30mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(1．4g)、炭酸ナトリウム(0．96g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(1．6g)を加えて80℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－{[(4－{[1－(4－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．20g、7%)を黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(2．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(2．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．06g、32%)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.09 - 2.32 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.69 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.76 - 7.19 (m, 3 H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1571] 実施例A176

3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－5－フェニル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1572] [化310]



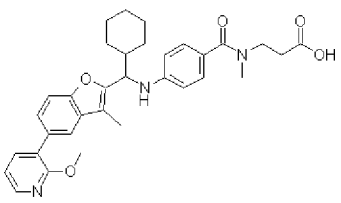
[1573] 実施例A174の(3)で合成した3－{[(4－{[(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．28g)のN，N－ジメチルアセトアミド溶液(5mL)にフェニルボロン酸(0．12g)、炭酸カリウム(0．14g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0．10g)を加え、窒素雰囲気下70℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比)で精製し3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－5－フェニル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．15g，54％)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．09g、67％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 2.16 (m, 11 H), 2.29 (s, 3 H), 2.69 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.72 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.41 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.23 - 7.66 (m, 10 H).

[1574] 実施例A177

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1575] [化311]



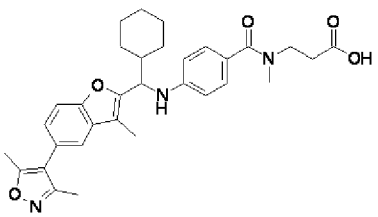
[1576] 実施例A174の(3)で合成した3－{[(4－{[(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．53g)のN，N－ジメチルアセトアミド溶液(15mL)に(2－メトキシピリジン－3－イル)ボロン酸(0．29g)、炭酸カリウム(0．27g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0．05g)を加え、窒素雰囲気下90℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(2－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．50g，89％)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．47g、定量的)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 2.15 (m, 11 H), 2.27 (s, 3 H), 2.49 - 2.65 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.39 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.97 (dd, J=7.2, 4.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.38 - 7.66 (m, 4 H), 8.15 (dd, J=5.1, 2.1 Hz, 1 H).

[1577] 実施例A178

3－[{[4－({シクロヘキシル[5－(3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1578] [化312]



[1579] 実施例A174の(3)で合成した3－{[(4－{[(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾ

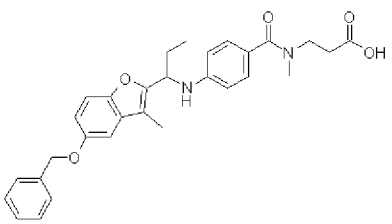
フラン－２－イル）（シクロヘキシル）メチル]アミノ}フェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（０．５４ｇ）のトルエン溶液（１５ｍＬ）に（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ボロン酸（０．４１ｇ）、２規定炭酸ナトリウム水溶液（１．４６ｍＬ）を加え、アルゴン雰囲気下室温で１０分間攪拌した。反応液に２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（０．０５ｇ）、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム（０）（０．０３ｇ）を加え、アルゴン雰囲気下終夜加熱還流した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１，容積比）で精製し３－[{[４－（{シクロヘキシル[５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－１－ベンゾフラン－２－イル]メチル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸エチル（０．１３ｇ，２３％）を微黄色油状物として得た。これをエタノール（１ｍＬ）に溶解させ、室温で１規定水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）を加え室温で０．５時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に１規定塩酸（１．０ｍＬ）を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物（０．１２ｇ、９６％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 2.19 (m, 11 H), 2.26 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.71 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.73 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.41 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.08 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

[1580] 実施例Ａ１７９

３－[{[４－（{１－[５－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－ベンゾフラン－２－イル]プロピル}アミノ）フェニル]カルボニル}（メチル）アミノ]プロパン酸

[1581] [化313]



[1582] （１）１-[５-(ベンジルオキシ)-３-メチル-１-ベンゾフラン-２-イル]プロパン-１-オン

実施例82の(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(7．8g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(150mL)に炭酸カリウム(13．2g)と1－ブロモブタン－2－オン(5．0mL)を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトで濾過した。濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を再び、N，N－ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に溶解させ、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(4．9mL)を加えた後、110℃で1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応を1規定塩酸で停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧濃縮し、析出化合物をジイソプロピルエーテル－ヘキサンの系で再結晶した。標記目的化合物(6．2g，66％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.01 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 7.04 - 7.52 (m, 8 H).

[1583] (2)1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]プロパン－1－オール

上記(1)で合成した1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]プロパン-1-オン(0．88g)をテトラヒドロフラン(15mL)とメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、0．25g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(2mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで、標記目的化合物の粗生成物(0．85g，定量的)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.92 - 2.03 (m, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 4.69 - 4.87 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.89 - 7.51 (m, 8 H).

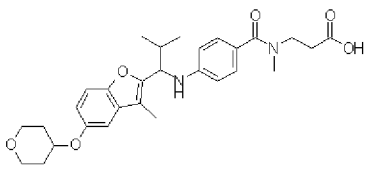
[1584] (3)3－[{[4－({1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(2)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]プロパン－1－オール(0．85g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．40mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し

、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0.67g)、炭酸ナトリウム(0.45g)、実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.75g)を加えて80℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1, 容積比)で精製し3-[{[4-({1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0.15g、9%)を黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL)を加え室温で0.5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1.0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0.10g、71%)を無色固体として得た。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.87 - 2.08 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.52 (dd, J=8.3, 6.2 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 - 7.02 (m, 2 H), 7.18 - 7.51 (m, 8 H).

[1585] 実施例A180
3-(メチル{[4-({2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[1586] [化314]



[1587] (1)1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
実施例A85(1)で合成した1-[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフ

ラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン(11．4g)のエタノール(200mL)溶液に、室温でパラジウム炭素－エチレンジアミン錯体(1．1g)を加えた。反応液を1気圧の水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した後、触媒を濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記目的化合物の粗生成物(8．0g，定量的)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.55 (s, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 6.95 - 7.40 (m, 3 H).

[1588] (2)3－(メチル{[4－({2－メチル－1－[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

上記(1)で合成した1－(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オン(1．1g)をテトラヒドロフラン(15mL)とメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．30g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(5mL)と1規定塩酸(15mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで1－(5－ヒドロキシ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オール(0．71g，65%)を淡黄色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(0．30mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．52g)、炭酸ナトリウム(0．35g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．58g)を加えて70℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－(メチル{[4－({2－メチル－1－[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(0．54g、46%)を黄色油状物として得た

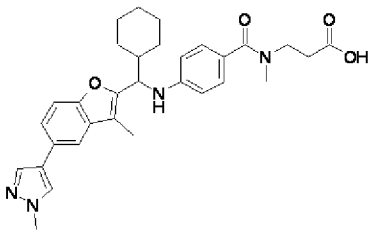
。これをエタノール(3mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)を加え室温で0.5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(3.0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0.53g、98%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.70 - 2.09 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.56 (ddd, J=11.5, 8.5, 3.4 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.91 - 4.08 (m, 2 H), 4.32 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.43 (tt, J=7.9, 3.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.85 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 3 H).

[1589] 実施例A181

3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1590] [化315]



[1591] 実施例A174の(3)で合成した3-{[(4-{[(5-ブロモ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.59g)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(15mL)に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.44g)、炭酸カリウム(0.29g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0.06g)を加え、アルゴン雰囲気下70℃で24時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1,容積比)で精製し3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチ

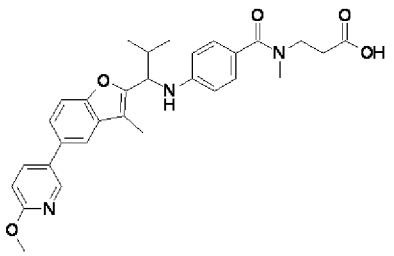
ル－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．23g，39％)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．04g、16％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 2.11 (m, 11 H), 2.27 (s, 3 H), 2.67 (br. s., 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.38 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H).

[1592] 実施例A182

3－[{[4－({1－[5－(6－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1593] [化316]



[1594] (1)1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オン

1－[5－ブロモー2－ヒドロキシフェニル]エタノン(8．4g)をN，N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させた。反応液に炭酸カリウム(16．2g)と実施例A75の(1)で合成した1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン(8．4g)を室温で加え、60℃で1時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、水(100mL)を加えジエチルエーテル(50mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。析出物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(10．2g，77％)を微黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.48 - 3.70 (m. 1 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1595] (2)3－{[(4－{[1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記(1)で合成した1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オン(6．2g)をテトラヒドロフラン(100mL)とメタノール(10mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、1．8g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(10mL)と1規定塩酸(50mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オール(6．1g，定量的)を淡黄色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン(50mL)に溶解させ、室温で塩化チオニル(2．3mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(100mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(3．9g)、炭酸ナトリウム(2．7g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(4．4g)を加えて70℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し標記目的化合物(1．12g、12%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.18 - 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.20 - 2.35 (m, 4 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.01 (s, 4 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.09 - 4.17 (m, 2 H), 4.24 - 4.41 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.36 (m, 4 H), 7.55 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1596] (3)3－[{[4－({1－[5－(6－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]

プロパン酸

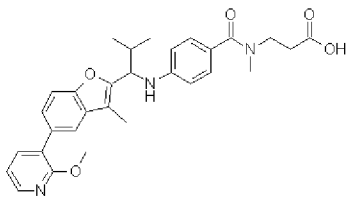
上記(2)で合成した3－{[(4－{[1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)のN，N－ジメチルアセトアミド溶液(10mL)に(6－メトキシピリジン－3－イル)ボロン酸(0．33g)、炭酸カリウム(0．29g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0．12g)を加え、アルゴン雰囲気下70℃で24時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比)で精製し3－[{[4－({1－[5－(6－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．10g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．06g、10％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.15 - 2.37 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.36 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.30 - 7.46 (m, 2 H), 7.53 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

[1597] 実施例A183

3－[{[4－({1－[5－(2－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1598] [化317]



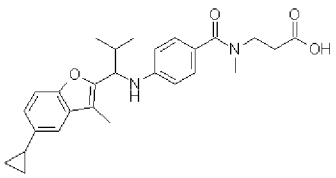
[1599] 実施例A182(2)で合成した3－{[(4－{[1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．55g)のN，N－ジメチルアセトアミド溶液(10mL)に(2－メトキシピリジン－3－イル)ボロン酸(0．33g)、炭酸カリウム(0．29g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0．12g)を加え、アルゴン雰囲気下70℃で24時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1，容積比)で精製し3－[{[4－({1－[5－(2－メトキシピリジン－3－イル)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．10g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(1mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．18g、33％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.12 - 2.40 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.97 (dd, J=7.2, 4.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.33 - 7.77 (m, 4 H), 8.16 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1 H).

[1600] 実施例A184

3－{[(4－{[1－(5－シクロプロピル－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1601] [化318]



[1602] (1)1－(5－シクロプロピル－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オン

実施例A182(1)で合成した1－(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オン(1．0g)のトルエン溶液(20mL)にシクロプロパンボロン酸(0．92g)、2規定炭酸ナトリウム水溶液(5．3mL)を加え、アルゴン雰囲気下室温で10分間攪拌した。反応液に2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2',6'－ジメトキシビフェニル(0．18g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0．10g)を加え、アルゴン雰囲気下終夜加熱還流した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。濾液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:10，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．80g、93%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.59 - 1.08 (m, 4 H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.91 - 2.11 (m, 1 H), 2.35 (s, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 7.07 - 7.51 (m, 3 H).

[1603] (2)1－(5－シクロプロピル－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オール

上記で(1)で合成した1-(5-シクロプロピル-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(0．80g)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．34g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(1mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで標記目的化合物(0．4g，50%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.63 - 0.75 (m, 2 H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.88 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.20 - 1.30 (m, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 2.12 - 2.30 (m, 4 H), 4.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

[1604] (3)3－{[(4－{[1－(5－シクロプロピル－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記(2)で合成した1－(5－シクロプロピル－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロパン－1－オール(0．40g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に

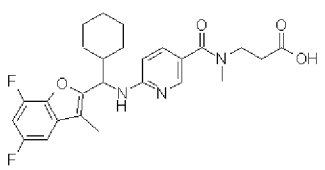
、室温で塩化チオニル(0．22mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．373g)、炭酸ナトリウム(0．25g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．41g)を加えて70℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－{[(4－{[1－(5－シクロプロピル－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)－2－メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．25g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．24g、32%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.62 - 0.73 (m, 2 H), 0.82 - 1.00 (m, 5 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.90 - 2.07 (m, 1 H), 2.14 - 2.32 (m, 4 H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.32 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.98 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 3 H)
.

[1605] 実施例A185

3－{[(6－{[シクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1606] [化319]



[1607] 実施例A163(2)で合成したシクロヘキシル(5，7－ジフルオロ－3－メチル－1－

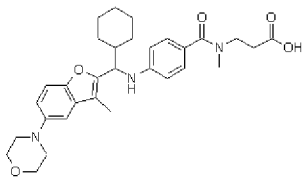
ベンゾフラン－２－イル）メタノール（０．５２ｇ）をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解させ、室温で塩化チオニル（０．２４ｍＬ）を加えた。反応液を室温で３０分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を注意深く注いだ。反応液を１０分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド（５ｍＬ）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（０．４５ｇ）、炭酸ナトリウム（０．３０ｇ）、６－アミノピリジン－３－カルボン酸エチル（０．４５ｇ）を加え、６０℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１，容積比）で精製し６－｛［シクロヘキシル（５，７－ジフルオロ－３－メチル－１－ベンゾフラン－２－イル）メチル］アミノ｝ピリジン－３－カルボン酸エチル（０．１０ｇ）を黄色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン（２ｍＬ）とエタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解させ、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）存在下、１００℃で１２時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下濃縮した。残留物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）に溶解させ、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル（０．２４ｇ）、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（０．４８ｇ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（０．３８ｇ）を加え７０℃で４時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えた後ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し残渣にエタノール（５ｍＬ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、１規定塩酸（１．０ｍＬ）で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４，容積比）で精製し、標記目的化合物（０．０５ｇ、６％）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.93 (m, 11 H), 2.22 (s, 3 H), 2.68 - 2.75 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 6.36 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.69 - 6.94 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 1 H), 8.15 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1608] 実施例Ａ１８６

３－［｛［４－（｛シクロヘキシル［３－メチル－５－（モルホリン－４－イル）－１－ベンゾフラン－２－イル］メチル｝アミノ）フェニル］カルボニル｝（メチル）アミノ］プロパン酸

[1609] [化320]



[1610] (1)5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル

1－(5－ブロモ－2－ヒドロキシフェニル)エタノン(25．0g)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(200mL)に炭酸カリウム(24．0g)とブロモ酢酸メチル(11．5mL)を室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(23．2mL)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水を加えた。析出物をエタノール－水で洗浄し、標記目的化合物(16．8g，52%)を微赤色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 1 H), 7.77 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

[1611] (2)3－メチル－5－(モルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル

上記(1)で合成した5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(5．4g)のトルエン溶液(100mL)にモルフォリン(5．2mL)、炭酸セシウム(13．0g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0．92g)、9，9－ジメチル－4，5－ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(1．1g)を加え、アルゴン雰囲気下20時間加熱還流した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．69g、13%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 3.06 - 3.22 (m, 4 H), 3.83 - 3.94 (m, 4 H), 3.97 (s, 3 H), 7.02 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

[1612] (3)3－メチル－5－(モルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

上記(2)で合成した3－メチル－5－(モルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2

－カルボン酸メチル（0．69g）のテトラヒドロフラン溶液（2mL）を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム（0．25g）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水（0．65mL）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（3．2mL）、水（0．65mL）を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、[3－メチル－5－（モルホリン－4－イル）－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノールの粗生成物（0．48g）を微黄色油状物として得た。これをアセトニトリル（5mL）に溶解させ、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（0．07g）、N－メチルモルホリン　N－酸化物（0．46g）を室温で加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比）で精製し、標記目的化合物（0．24g、40％）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 4 H), 3.79 - 3.98 (m, 4 H), 7.05 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[1613] （4）シクロヘキシル[3－メチル－5－（モルホリン－4－イル）－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール

上記（3）で合成した3－メチル－5－（モルホリン－4－イル）－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド（0．24g）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド（2mL、1Mテトラヒドロフラン溶液）を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2，容積比）で精製し、シクロヘキシル[3－メチル－5－（モルホリン－4－イル）－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール（0．39g，定量的）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 2.01 (m, 12 H), 2.19 (s, 3 H), 3.11 - 3.21 (m, 4 H), 3.83 - 3.95 (m, 4 H), 4.50 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.90 - 7.01 (m, 2 H), 7.33 (d, J=9.8 Hz, 1 H).

[1614] （5）3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－（モルホリン－4－イル）－1－ベ

ンゾフラン－２－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

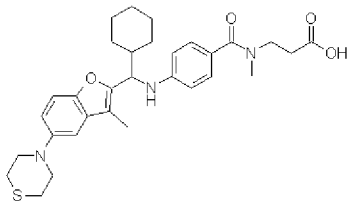
上記(4)で合成したシクロヘキシル[3－メチル－5－(モルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－２－イル]メタノール(0．39g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．13mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．23g)、炭酸ナトリウム(0．15g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．25g)を加えて70℃で15時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(モルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－２－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．25g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．19g、33％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.16 (m, 11 H), 2.22 (s, 3 H), 2.68 (br. s., 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.14 (br. s., 4 H), 3.58 - 3.77 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 4 H), 4.36 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.84 - 7.02 (m, 2 H), 7.17 - 7.27 (m, 3 H).

[1615] 実施例A187

3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－２－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1616] [化321]



[1617] (1)シクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン

実施例A174(1)で合成した(5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)(シクロヘキシル)メタノン(0．75g)のトルエン溶液(15mL)にチオモルフォリン(0．72g)、炭酸セシウム(2．3g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0．16g)、9，9－ジメチル－4，5－ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0．2g)を加え、アルゴン雰囲気下18時間加熱還流した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、標記目的化合物の粗生成物(0．83g、定量的)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 - 2.01 (m, 10 H), 2.56 (s, 3 H), 2.70 - 2.88 (m, 4 H), 3.25 - 3.40 (m, 1 H), 3.42 - 3.70 (m, 4 H), 7.00 - 7.78 (m, 3 H).

[1618] (2)シクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール

上記(1)で合成したシクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノン(0．83g)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90％、0．2g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(1mL)と1規定塩酸(5mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し標記目的化合物(0．18g，22％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 - 1.93 (m, 11 H), 2.20 (s, 3 H), 2.70 - 2.91 (m, 4 H), 3.34 - 3.53 (m, 4 H), 4.50 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.99 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 6.90 - 7.40 (m, 3 H).

[1619] (3)3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1

－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

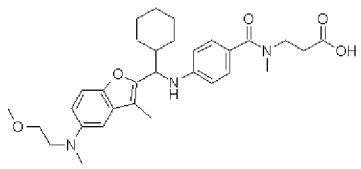
上記(2)で合成したシクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メタノール(0．18g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に、室温で塩化チオニル(0．07mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(5mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．15g)、炭酸ナトリウム(0．10g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．13g)を加えて70℃で15時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1，容積比)で精製し3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(チオモルホリン－4－イル)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．08g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．05g、18％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 2.17 (m, 11 H), 2.20 (s, 3 H), 2.59 (br. s., 2 H), 2.80 - 3.20 (m, 7 H), 3.50 - 3.70 (m, 6 H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.08 - 7.47 (m, 5 H).

[1620] 実施例A188

3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1621] [化322]



[1622] (1)5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル

実施例A186(1)で合成した5－ブロモ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(2．7g)のトルエン溶液(50mL)に2-メトキシ-N-メチルエタンアミン(2．7g)、炭酸セシウム(9．8g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0．69g)、9，9－ジメチル－4，5－ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0．87g)を加え、アルゴン雰囲気下6時間加熱還流した。反応液を室温まで戻した後セライトで濾過し、濾液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:4，容積比)で精製し、標記目的化合物(2．7g、定量的)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.40 - 3.70 (m, 4 H), 3.97 (s, 3 H), 6.77 - 7.15 (m, 3 H).

[1623] (2)5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド

上記(1)で合成した5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルボン酸メチル(2．7g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(0．38g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し水(1．0mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5．0mL)、水(1．0mL)を順次滴下して反応を停止させた。残渣をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、{5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノールの粗生成物(0．41g)を微黄色油状物として得た。これをアセトニトリル(20mL)に溶解させ、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(0．07g)、N－メチルモルホリン N－酸化物(0．46g)を室温で加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記

目的化合物(0．09g、3%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.47 - 3.66 (m, 4 H), 6.81 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H).

[1624] (3)シクロヘキシル{5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール

上記(2)で合成した5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－カルバルデヒド(0．09g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)に氷冷下、シクロヘキシルマグネシウムブロミド(2mL、1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した。滴下終了後氷浴をはずし、室温で15分撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2，容積比)で精製し、標記目的化合物(0．11g，定量的)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.96 (m, 12 H), 2.18 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.45 - 3.72 (m, 4 H), 4.49 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.77 - 7.30 (m, 3 H).

[1625] (4)3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記(3)で合成したシクロヘキシル{5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メタノール(0．11g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、室温で塩化チオニル(0．10mL)を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0．14g)、炭酸ナトリウム(0．09g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0．15g)を加えて70℃で4時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽

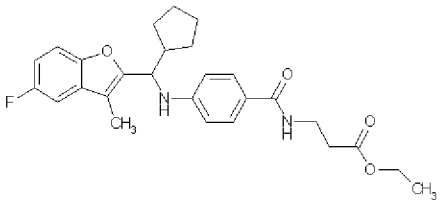
出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し3－[({4－[(シクロヘキシル{5－[(2－メトキシエチル)(メチル)アミノ]－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(0．03g)を微黄色油状物として得た。これをエタノール(2mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．0mL)を加え室温で0．5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1．0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0．02g、11％)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 2.13 (m, 11 H), 2.21 (s, 3 H), 2.68 (br. s., 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.41 - 3.62 (m, 4 H), 3.68 (br. s., 2 H), 4.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.67 - 6.88 (m, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 3 H).

[1626] 実施例A189

3-{[(4-{[シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

[1627] [化323]



[1628] (1)4-{[(E)-シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチリデン]アミノ}安息香酸メチル

実施例A67の(3)で合成したシクロペンチル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(1.3g)、4－アミノ安息香酸メチル(798mg)、トリエチルアミン(5.88mL)およびジクロロメタン(13mL)の混合物に0℃で塩化チタン(IV)(1.0Mジクロロメタン溶液, 6.3mL)を加えた後、窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して暗褐色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン(20mL)溶液

にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(657mg)、および酢酸(1.50mL)を加えた後、室温で16時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル90:10)に付し、表題化合物(1.27g, 63%)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 - 1.69 (m, 8 H), 2.26 (s, 3 H), 2.43 - 2.56 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.34 - 4.45 (m, 1 H), 4.55 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.86 - 6.98 (m, 1 H), 7.02 - 7.14 (m, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 1 H), 7.79 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

[1629] (2)4-{[(E)-シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチリデン]アミノ}安息香酸

上記で合成した4-{[(E)-シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチリデン]アミノ}安息香酸メチル(1.19g)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(6mL)を加え、加熱還流下で3.5時間撹拌した。追加で1規定水酸化ナトリウム水溶液(6mL)を加え、加熱還流下で14時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物に1規定塩酸(11mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し表題化合物(1.08g, 94%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 - 1.76 (m, 8 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 - 2.55 (m, 1 H), 4.40 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.82 - 6.98 (m, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1630] (3)3-{[(4-{[シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した4-{[(E)-シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチリデン]アミノ}安息香酸(483mg)、β－アラニンエチルエステル塩酸塩(241mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(240mg)、トリエチルアミン(438μL)、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(301mg)のN, N

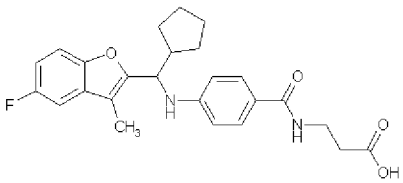
ージメチルホルムアミド(10mL)溶液を室温で3時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～60:40、v/v)に付し、表題化合物(397 mg, 65%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 3 H), 1.50 - 1.70 (m, 8 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 - 2.55 (m, 1 H), 2.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 4.31 - 4.49 (m, 2 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 3 H), 6.84 - 6.98 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1631] 実施例A190

3-{[(4-{[シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1632] [化324]



[1633] 実施例A189で合成した3-{[(4-{[シクロペンチル(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(363mg)をエタノール(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸で中和し、30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(283mg, 83%)を無色固体として得た。

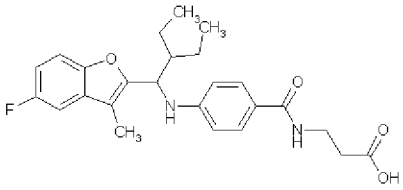
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 - 1.72 (m, 7 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.47 (q, J=8.1 Hz, 1 H), 2.62 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.63 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.64 (m, 3 H), 6.86 - 6.97 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1634] 実施例A191

3-{[(4-{[2-エチル-1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}フ

ェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1635] [化325]



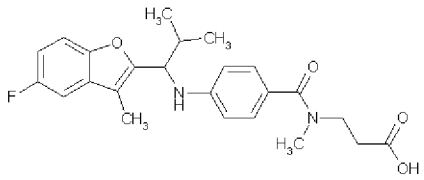
[1636] 実施例A71の(4)で合成した4-{[2-エチル-1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ブチル]アミノ}安息香酸(180mg)、β－アラニンエチルエステル塩酸塩(89mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(89mg)、トリエチルアミン(163μL)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(111mg)のN,N－ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を室温で6時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～60:40、v/v)に付し、無色油状物(159mg)を得た。得られた無色油状物(159mg)をエタノール(1.0mL)およびテトラヒドロフラン(1.0mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.66mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸で中和し、30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(87mg,41%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.14 - 1.68 (m, 4 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.64 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 4.58 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.49 - 6.64 (m, 3 H), 6.92 (td, J=9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1637] 実施例A192

3-{[(4-{[1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1638] [化326]



[1639] (1)1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

実施例A67の(2)で合成した5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(2.0g)、塩化イソブチリル(1.56g)のニトロメタン(40mL)溶液に塩化アルミニウム(無水)(2.66g)を0℃で加え、0℃で1時間、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～90:10、v/v)に付し、表題化合物(1.933g, 66%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (d, J=7.2 Hz, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.44 - 3.65 (m, 1 H), 7.11 - 7.33 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H)

[1640] (2)1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール

上記で合成した1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(11.66g)をメタノール(4mL)-テトラヒドロフラン(20mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90%)(446mg)を加えた。反応混合液を0℃で1時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(1.193g, 100%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.99 - 2.06 (m, 1 H), 2.15 - 2.27 (m, 4 H), 4.43 - 4.52 (m, 1 H), 6.91 - 7.01 (m, 1 H), 7.11 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.33 (dd, 1 H).

[1641] (3)3-{[(4-{[1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で得られた1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(1.128g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.45mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶

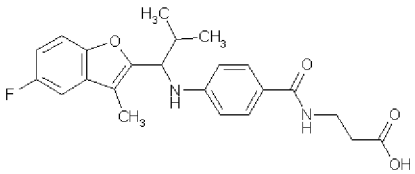
液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、粗精製の2-(1-クロロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(1.10g)を得た。得られた2-(1-クロロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(500mg)に実施例2の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(546mg)、よう化ナトリウム(623mg)、炭酸ナトリウム(441mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を加え、80℃で13時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、黄色アモルファス(287mg)を得た。得られたアモルファス(280mg)をエタノール(2.4mL)およびテトラヒドロフラン(2.4mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL)を添加し、室温で1.5時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(1.2mL)で中和し、1.5時間撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(231mg, 23%)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, 3 H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 4 H), 2.66 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.93 (td, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 3 H).

[1642] 実施例A193

3-{[(4-{[1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロピル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1643] [化327]



[1644] 実施例A192の(2)で得られた1-(5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(1.128g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.45mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に炭酸水素

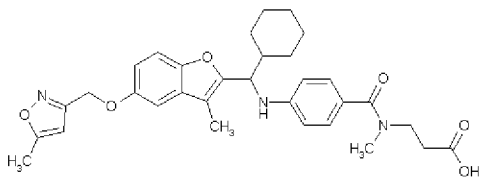
ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、粗精製の2-(1-クロロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(1.10g)を得た。得られた2-(1-クロロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(485mg)に実施例1の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(500mg)、よう化ナトリウム(599mg)、炭酸ナトリウム(424mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を加え、80℃で13時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、無色アモルファス(123mg)を得た。得られたアモルファス(123mg)をエタノール(2.0mL)およびテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(1.0mL)で中和し、20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(97mg, 11%)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (d, 3 H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.18 - 2.29 (m, 4 H), 2.64 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 3 H), 6.92 (td, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1645] 実施例A194

3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1646] [化328]



[1647] (1)[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メタノール

実施例A82の(2)で合成した[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラ

ン－２－イル]（シクロヘキシル）メタノン（23.4g）をメタノール（40mL）-テトラヒドロフラン（400mL）混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム（90%）（5.64g）を加えた。反応混合液を0℃で1時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物（25.17g, 100%）を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.40 (m, 7 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H), 1.95 - 1.99 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.94 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.49 (m, 6 H).

[1648] （2）5-(ベンジルオキシ)-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成した[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メタノール（25.17g）のテトラヒドロフラン（250mL）溶液に室温で塩化チオニル（9.44mL）を加えた。反応混合液を室温で1時間撹拌した。反応液に0℃に冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し表題化合物（25.39g, 96%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 1.52 (m, 6 H), 1.58 - 1.71 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.32 - 7.56 (m, 6 H).

[1649] （3）3-[{[4-({[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記で得られた5-(ベンジルオキシ)-2-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-3-メチル-1-ベンゾフラン（8.48g）に実施例2の（2）で得られた３－{[（４－アミノフェニル）カルボニル]（メチル）アミノ}プロパン酸エチル（12.5g）、よう化ナトリウム（7.62g）、炭酸ナトリウム（5.39mg）、N,N-ジメチルアセトアミド（125mL）を加え、60℃で14時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v）に付し、表題化合物（14.20g, 72%）を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.26 (m, 5 H), 1.50 - 2.09 (m, 7 H), 2.21 (s, 3 H), 2.56 - 2.73 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.06 - 4.18 (m, 2 H), 4.32 - 4.42 (m, 2 H), 4.32 - 4.39 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.86 - 6.92 (m, 1 H), 6.97 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.17 - 7.53 (m, 8 H).

[1650] (4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で得られた3-[{[4-({[5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル](シクロヘキシル)メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(10.11g)をエタノール(200mL)に溶解させ、室温で10%パラジウム炭素(含水)(1.0g)を加えた。反応液を1気圧の水素雰囲気下室温で24時間撹拌した後、触媒を濾過した。濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(8.98g, 100%)を褐色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.16 (m, 3 H), 1.22 - 1.27 (m, 5 H), 1.52 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 1.65 - 1.95 (m, 4 H), 2.08 - 2.13 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.72 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.05 - 4.17 (m, 2 H), 4.30 - 4.38 (m, 2 H), 5.58 (s, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.70 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

[1651] (5)3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

上記で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メタノール(83mg)、トリブチルホスフィン(308mg)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を氷浴で0℃に冷やした後、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(308mg)を加えた。反応液を室温で3.5時間撹拌した。(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メタノール(83mg)、トリブチルホスフィン(154mg)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(154mg)をさらに加え室温で14時間撹拌した。反応液にヘキサン(60mL)を加えた。不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、無色

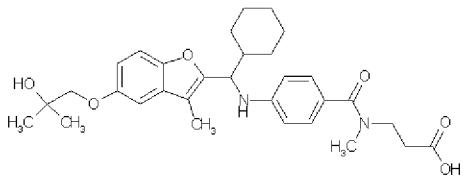
アモルファス(105mg)を得た。得られた無色アモルファス(105mg)をエタノール(0.5mL)およびテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.36mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(2mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.36mL)で中和した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(72mg, 21%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.25 (m, 5 H), 1.42 - 1.83 (m, 6 H), 2.07 (br. s., 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 6.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.87 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 3 H).

[1652] 実施例A195

3-[{[4-({シクロヘキシル[5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1653] [化329]



[1654] 実施例A194の(4)で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)、イソブチレンオキシド(439mg)、炭酸カリウム(422mg)、よう化ナトリウム(457mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液を80℃で9時間撹拌した。イソブチレンオキシド(2.0g)をさらに加え120℃で14時間撹拌した。イソブチレンオキシド(2.0g)をさらに加え120℃で5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、無色油状物(103mg)を得た。得られた無色油状物(103mg)をエタノール(0.5mL)およびテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.36mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加

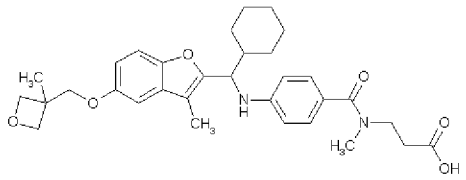
え、氷冷下、1規定塩酸(0.36mL)で中和した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(88mg, 26%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 - 1.27 (m, 6 H), 1.35 (s, 6 H), 1.47 - 1.91 (m, 5 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.67 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=9.8 Hz, 2 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H).

[1655] 実施例A196

3-[({4-[(シクロヘキシル{3-メチル-5-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1656] [化330]



[1657] 実施例A194の(4)で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)、(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール(75mg)、トリブチルホスフィン(308mg)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を氷浴で0℃に冷やした後、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(308mg)を加えた。反応液を室温で18時間撹拌した。反応液にヘキサン(60mL)を加えた。不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカ、ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、続いて、分取HPLC「機器:ギルソン社プレパラティブHPLCシステム;カラム:Develosil ODS-UG-10, S-5 μm, 50 x 100 mm;溶媒:A液;0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、(A液:B液 = 95:5～0:100);流速:150 mL / min;検出法:UV 220 nm」を用いて精製した。分取画分を濃縮してアセトニトリルを留去し、水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0℃)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し無色油状物(100mg)を得た。得られた無色油状物(

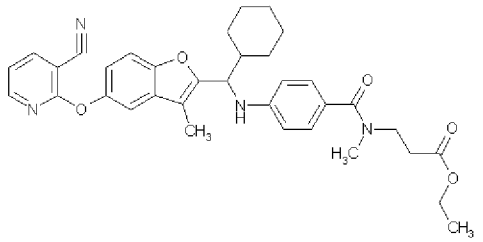
100mg)をエタノール(0.5mL)およびテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.34mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.34mL)で中和した。0℃で30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(73mg, 22%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 1.33 (m, 5 H), 1.45 (s, 3 H), 1.52 - 1.95 (m, 5 H), 2.09 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.55 - 2.74 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.65 - 3.76 (m, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.80 - 6.89 (m, 1 H), 6.92 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.14 - 7.32 (m, 3 H).

[1658] 実施例A197

3-{[(4-{[{5-[(3-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

[1659] [化331]



[1660] 実施例A194の(4)で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)、2-クロロ-3-シアノピリジン(126mg)、炭酸カリウム(125mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液を80℃で2.5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(250mg, 69%)を無色アモルファスとして得た。

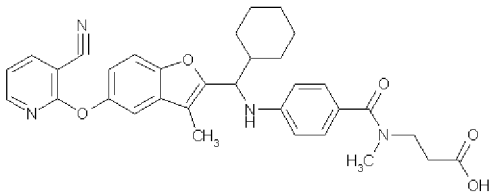
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.31 (m, 6 H), 1.48 - 1.96 (m, 6 H), 2.06 - 2.14 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.62 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.0

Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.31 - 4.44 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.98 - 7.11 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 3 H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1 H).

[1661] 実施例A198

3-{[(4-{[{5-[(3-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1662] [化332]



[1663] 実施例A197で得られた3-{[(4-{[{5-[(3-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(234mg)をエタノール(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.78mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.78mL)で中和した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥した。得られた残渣を、分取HPLC「機器:ギルソン社プレパラティブHPLCシステム;カラム:Develosil ODS-UG-10, S-5 μm, 50 x 100 mm;溶媒:A液;0.1% トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、(A液:B液 = 95:5～0:100);流速:150 mL / min;検出法:UV 220 nm」を用いて精製した。分取画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(73mg, 33%)を無色アモルファスとして得た。

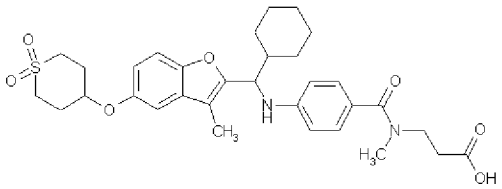
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 (br. s., 4 H), 1.42 - 1.91 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.39 - 2.63 (m, 1 H), 2.89 - 3.03 (m, 3 H), 3.58 (m, 2 H), 4.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.94 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.37 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=3.4 Hz, 1 H).

[1664] 実施例A199

3-[({4-[(シクロヘキシル{5-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキ

シ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

[1665] [化333]



[1666] (1)1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート(3.0g)の酢酸(9mL)溶液に30%過酸化水素(3mL)を加え、50℃で3.5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水(30mL)を加え、0℃で5分撹拌した。得られた固体をろ取し、水で洗浄し、表題化合物(2.84g, 85%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.26 - 2.36 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.84 - 3.00 (m, 2 H), 3.10 - 3.43 (m, 2 H), 4.74 - 4.86 (m, 1 H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

[1667] (2)3-[({4-[(シクロヘキシル{5-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)(メチル)アミノ]プロパン酸

実施例A194の(4)で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(400mg)、上記で合成した1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート(593mg)、リン酸三カリウム(223mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液を100℃で14時間撹拌した。1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート(593mg)、リン酸三カリウム(112mg)をさらに加え100℃で2時間、120℃で3時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～34:66、v/v)に付し、無色アモルファス(200mg)を得た。無色アモルファス(200mg)をエタノール(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)に溶解し、1規定水酸

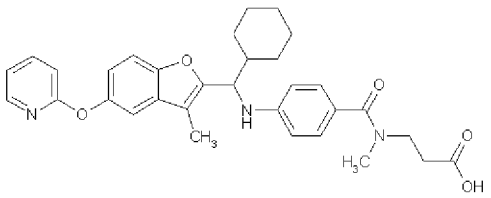
化ナトリウム水溶液(0.64mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.64mL)で中和した。0℃で30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(136mg, 29%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 2.00 (m, 8 H), 2.21 (s, 3 H), 2.31 - 2.73 (m, 10 H), 2.86 - 2.99 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 4.36 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.54 - 4.82 (m, 3 H), 6.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.78 - 6.87 (m, 1 H), 6.93 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H).

[1668] 実施例A200

3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-5-(ピリジン-2-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1669] [化334]



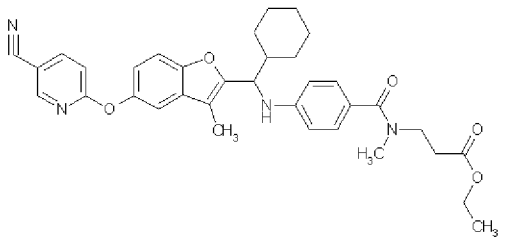
[1670] 実施例A194の(4)で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)、2-フルオロピリジン(88mg)、炭酸カリウム(126mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液を80℃で8時間、室温で48時間撹拌した。2-フルオロピリジン(88mg)を加え120℃で4時間撹拌した。2-フルオロピリジン(352mg)を加え120℃で10時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、無色油状物(35mg)を得た。得られた油状物(35mg)をテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.12mL)を添加し、50℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.12mL)で中和した。0℃で20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(22mg, 7%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 1.42 (m, 6 H), 1.51 - 1.96 (m, 5 H), 2.13 (br. s., 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.36 - 2.69 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.54 (br. s., 2 H), 4.39 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.88 - 7.05 (m, 3 H), 7.12 - 7.24 (m, 3 H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 1 H).

[1671] 実施例A201

3-{[(4-{[{5-[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

[1672] [化335]



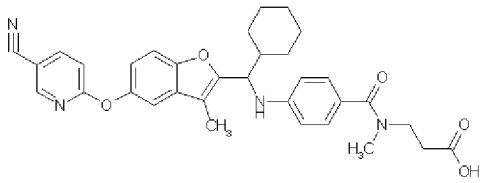
[1673] 実施例A194の(4)で得られた3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(400mg)、2-クロロ-5-シアノピリジン(167mg)、炭酸カリウム(168mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液を80℃で14時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(340mg, 70%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.30 (m, 8 H), 1.55 - 1.96 (m, 5 H), 2.09 - 2.15 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.04 - 4.18 (m, 2 H), 4.27 - 4.48 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.90 - 7.07 (m, 2 H), 7.17 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

[1674] 実施例A202

3-{[(4-{[{5-[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1675] [化336]



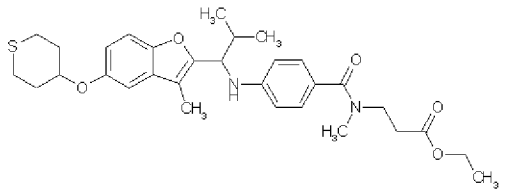
[1676] 実施例A201で得られた3-{[(4-{[{5-[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(300mg)をテトラヒドロフラン(4.0mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL)を添加し、50℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(1.1mL)で中和した。0℃で30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(271mg, 87%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.36 (m, 5 H), 1.52 - 2.11 (m, 7 H), 2.22 (s, 3 H), 2.61 (br. s., 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.66 (br. s., 2 H), 4.39 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.91 - 7.08 (m, 2 H), 7.12 - 7.25 (m, 3 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

[1677] 実施例A203

3-(メチル{[4-({2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル

[1678] [化337]



[1679] (1)1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

実施例A85の(1)で合成した1－[5－(ベンジルオキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オン(4.0g)をエタノール(80mL)に溶解させ、室温でパラジウム炭素－エチレンジアミン錯体(400mg)を加えた。反応液を1気圧の水素雰囲気下室温で9.5時間撹拌した。触媒を濾過した後に、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(2.82g, 100%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.55 (s, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 6.95 - 7.08 (m, 2 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H).

[1680] (2)2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロパン-1-オン

上記で合成した1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(1.0g)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート(2.99g)、リン酸三カリウム(1.26g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を80℃で3時間、100℃で14時間撹拌した。テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート(2.99g)を加え、100℃で20分撹拌した。リン酸三カリウム(600mg)を加え100℃で2時間、120℃で3時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～90:10、v/v)に付し、表題化合物(886mg, 61%)をオレンジ色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 5 H), 1.82 - 2.29 (m, 4 H), 2.49 - 2.68 (m, 6 H), 2.88 - 3.00 (m, 2 H), 3.38 - 3.71 (m, 1 H), 4.25 - 4.50 (m, 1 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.40 (d, J=9.5 Hz, 1 H).

[1681] (3)2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロパン-1-オール

上記で合成した2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロパン-1-オン(849mg)をメタノール(3mL)-テトラヒドロフラン(15mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90%)(202mg)を加えた。反応混合液を0℃で30分撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～85:15、v/v)に付し、表題化合物(621mg, 73%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3 H)

, 1.92 - 2.13 (m, 2 H), 2.16 - 2.27 (m, 6 H), 2.48 - 2.70 (m, 2 H), 2.89 - 3.01 (m, 2 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 4.46 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.96 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1682] (4)3-(メチル{[4-({2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル

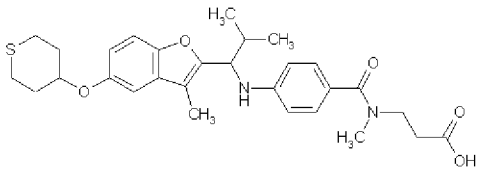
上記で得られた2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロパン-1-オール(621mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.17mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、無色油状物(648mg)を得た。得られた無色油状物(648mg)に実施例2の(2)で得られた3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(509mg)、よう化ナトリウム(581mg)、炭酸ナトリウム(411mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)を加え、80℃で19時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(495mg,46%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.21 - 1.30 (m, 3 H), 1.95 - 2.09 (m, 2 H), 2.13 - 2.27 (m, 6 H), 2.49 - 2.67 (m, 4 H), 2.87 - 2.96 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 2 H), 4.26 - 4.36 (m, 3 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H).

[1683] 実施例A204

3-(メチル{[4-({2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

[1684] [化338]



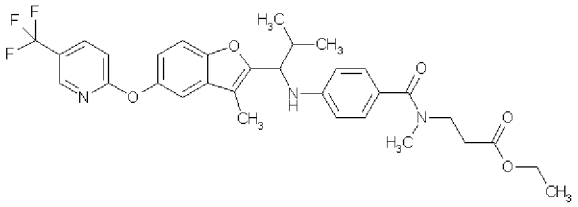
[1685] 実施例A203で合成した3-(メチル{[4-({2-メチル-1-[3-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)プロパン酸エチル(485mg)をエタノール(2.0mL)およびテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.96mL)を添加し、室温で0.5時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(1.96mL)で中和し、30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(421mg, 91%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.15 - 2.28 (m, 6 H), 2.48 - 2.71 (m, 5 H), 3.02 (s, 3 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 4.55 - 4.73 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H).

[1686] 実施例A205

3-{メチル[(4-{[2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロピル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

[1687] [化339]



[1688] (1)2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1-オン

実施例A203の(1)で合成した1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(900mg)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(898mg)、炭酸カリウム(854mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を120℃で1時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～90:10、v/v)に付し、表題化合物(1.23g, 82%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.58 (s, 3 H), 3.47 - 3.71 (m, 1 H), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.42 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H).

[1689] (2)2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1-オール

上記で合成した2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1-オン(1.22g)をメタノール(40mL)-テトラヒドロフラン(4mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90%)(253mg)を加えた。反応混合液を0℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(1.22g, 100%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (d, 3 H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.98 - 2.04 (m, 1 H), 2.15 - 2.30 (m, 4 H), 4.50 (dd, J=7.9, 3.8 Hz, 1 H), 6.94 - 7.09 (m, 2 H), 7.24 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H).

[1690] (3)3-{メチル[(4-{[2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロピル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル

上記で得られた2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1-オール(776mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.19mL)を加えた。反応混合液を室温で3時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。得られた残渣に実施例2の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(557mg)、よう化ナトリウム(636mg)、炭酸ナトリウム(

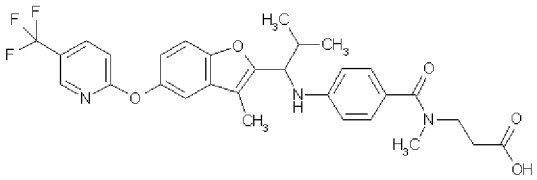
449mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)を加え、80℃で14時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(436mg, 34%)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.21 - 1.29 (m, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 2.20 - 2.31 (m, 4 H), 2.62 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.72 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.34 (d, 2 H), 6.58 (d, 2 H), 6.99 (td, J=5.8, 3.0 Hz, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.6 Hz, 1 H).

[1691] 実施例A206

3-{メチル[(4-{[2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロピル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸

[1692] [化340]



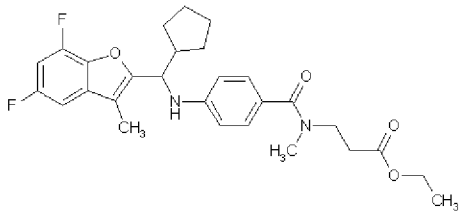
[1693] 実施例A205で合成した3-{メチル[(4-{[2-メチル-1-(3-メチル-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)プロピル]アミノ}フェニル)カルボニル]アミノ}プロパン酸エチル(425mg)をテトラヒドロフラン(4.0mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.4mL)を添加し、50℃で1.5時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(1.4mL)で中和し、20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(378mg, 94%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.16 - 2.30 (m, 4 H), 2.52 (br. s., 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.62 (br. s., 2 H), 4.34 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.89 - 7.05 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H).

[1694] 実施例A207

3-{[(4-{[シクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

[1695] [化341]



[1696] (1)(2-アセチル-4,6-ジフルオロフェノキシ)酢酸

3',5'-ジフルオロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン(5.0g)、ブロモ酢酸メチル(4.89g)および炭酸カリウム(6.01g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液を室温で4時間撹拌した。不溶物を濾過により除いた後に、ろ液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して褐色油状物を得た。得られた油状物にテトラヒドロフラン(60mL)、エタノール(60mL)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(60mL)を加え、混合物を室温で30分撹拌した。溶媒を減圧下濃縮したのちに1規定塩酸(60mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物(6.67g, 100%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.01 - 7.12 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 9.19 (br. s., 1 H).

[1697] (2)5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン

上記で得られた(2-アセチル-4,6-ジフルオロフェノキシ)酢酸(6.60g)、酢酸ナトリウム(11.76g)、無水酢酸(40mL)の混合物を110℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカ、ヘキサン)に付し、表題化合物(2.42g, 50%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 6.70 - 6.90 (m, 1 H), 6.97 (dd, J=

8.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H).

[1698] (3)シクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノン

上記で合成した5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン(1.0g)、シクロペンタンカルボニルクロリド(867mg)のニトロメタン(20mL)溶液に塩化アルミニウム(無水)(1.19g)を0℃で加え、2時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～95:5、v／v)に付し、表題化合物(1.25g, 80%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 2.16 (m, 8 H), 2.57 (s, 3 H), 3.66 - 3.85 (m, 1 H), 6.90 - 7.05 (m, 1 H), 7.10 (dd, J=7.3, 2.8 Hz, 1 H).

[1699] (4)シクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール

上記で合成したシクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノン(1.24g)をメタノール(4mL)－テトラヒドロフラン(20mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90%)(355mg)を加えた。反応混合液を0℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し、表題化合物(1.18g, 100%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.22 (m, 1 H), 1.43 - 1.75 (m, 6 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.40 - 2.63 (m, 1 H), 4.56 (dd, J=9.0, 6.4 Hz, 1 H), 6.72 - 6.85 (m, 1 H), 6.87 - 6.95 (m, 1 H).

[1700] (5)3-{[(4-{[シクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で得られたシクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール(1.1g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.46mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。塩化チオニル(0.46mL)をさらに加え、室温で30分撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。得られた残渣に実施例2の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェ

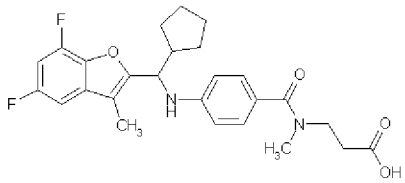
ニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(1.09g)、よう化ナトリウム(1.24g)、炭酸ナトリウム(875mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(10mL)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(252mg, 12%)を黄色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (dt, J=9.4, 7.1 Hz, 3 H), 1.46 - 1.79 (m, 7 H), 1.91 - 2.02 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 - 2.67 (m, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.04 - 4.16 (m, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 2 H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.68 - 6.79 (m, 1 H), 6.88 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

[1701] 実施例A208

3-{[(4-{[シクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1702] [化342]



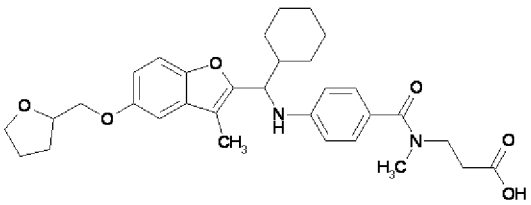
[1703] 実施例A207で合成した3-{[(4-{[シクロペンチル(5,7-ジフルオロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(240mg)をエタノール(1.0mL)-テトラヒドロフラン(1.0mL)混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.96mL)を添加し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(4mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.96mL)で中和し、15分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(185mg, 82%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 - 1.39 (m, 1 H), 1.43 - 1.75 (m, 7 H), 1.86 - 2.06 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.38 - 2.56 (m, 1 H), 2.66 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.68 - 6.80 (m, 1 H), 6.88 (dd, J=7.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.7 Hz, 2 H).

[1704] 実施例A209

3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1705] [化343]



[1706] (1)シクロヘキシル[3-メチル-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メタノン

実施例A203の(1)で合成した1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(300mg)、臭化テトラヒドロフルフリル(230mg)、炭酸カリウム(240mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液を80℃で2時間、120℃で4時間撹拌した。臭化テトラヒドロフルフリル(230mg)を加え120℃でさらに60時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～90:10、v/v)に付し、表題化合物(275mg, 69%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 1.51 (m, 5 H), 1.68 - 2.17 (m, 9 H), 2.56 (s, 3 H), 3.20 - 3.39 (m, 1 H), 3.76 - 3.98 (m, 2 H), 4.02 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.24 - 4.37 (m, 1 H), 7.03 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1707] (2)シクロヘキシル[3-メチル-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メタノール

上記で合成したシクロヘキシル[3-メチル-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メタノン(260mg)をメタノール(0.5mL)－テトラヒドロフラン(2.5mL)混合溶媒に溶解した後、0℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(90%)(64mg)を加えた。反応混合液を0℃で2.5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液

を濃縮し、表題化合物(235mg, 90%)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.77 - 1.46 (m, 8 H), 1.61 - 1.69 (m, 2 H), 1.72 - 2.01 (m, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 3.78 - 3.89 (m, 1 H), 3.92 - 4.05 (m, 3 H), 4.22 - 4.39 (m, 1 H), 4.50 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.87 - 6.92 (m, 1 H), 6.94 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

[1708] (3)3-[{[4-({シクロヘキシル[3-メチル-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

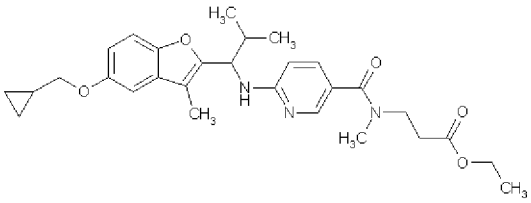
上記で得られたシクロヘキシル[3-メチル-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]メタノール(220mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に室温で塩化チオニル(70μL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。得られた残渣に実施例2の(2)で得られた3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(168mg)、よう化ナトリウム(192mg)、炭酸ナトリウム(136mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(3.0mL)を加え、80℃で14時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～0:100、v/v)に付し、無色アモルファス(120mg)を得た。得られた無色アモルファス(120mg)をエタノール(1.0mL)-テトラヒドロフラン(1.0mL)混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.44mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(1mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.44mL)で中和し、10分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(97mg, 80%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.29 (m, 5 H), 1.47 - 2.14 (m, 11 H), 2.20 (s, 3 H), 2.54 - 2.72 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.67 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.77 - 3.90 (m, 1 H), 3.91 - 4.03 (m, 3 H), 4.19 - 4.32 (m, 1 H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 - 6.95 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H).

[1709] 実施例A210

3-[{[6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

[1710] [化344]



[1711] (1)6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-カルボン酸メチル

実施例A75の(3)で得られた1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール(1.41g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.45mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に0℃に氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し無色固体(1.42g)を得た。得られた無色固体(710mg)に、6－アミノピリジン－3－カルボン酸メチル(411mg)、よう化ナトリウム(770mg)、炭酸ナトリウム(545mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(6mL)を加え、80℃で22時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(265mg, 25%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.33 - 0.39 (m, 2 H), 0.60 - 0.69 (m, 2 H), 0.88 - 0.95 (m, 3 H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.82 - 3.88 (m, 4 H), 5.01 (t, 1 H), 5.40 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.91 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1712] (2)6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-カルボン酸

上記で得られた6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル

]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-カルボン酸メチル(260mg)、テトラヒドロフラン(1.2mL)およびエタノール(1.2mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL)を加え、加熱還流下で5時間撹拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL)を加え、加熱還流下でさらに16時間撹拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL)を加え、加熱還流下でさらに1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水(4mL)を加え、氷冷下1規定塩酸(10.8mL)を加え10分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(145mg, 58%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.31 - 0.37 (m, 2 H), 0.61 - 0.66 (m, 2 H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.21 - 1.37 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.31 - 2.48 (m, 1 H), 3.82 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 4.66 (br. s., 1 H), 6.36 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.79 - 6.92 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1 H), 8.75 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[1713] (3)3-[{[6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

上記で合成した6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-カルボン酸(145mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(58mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(67mg)、トリエチルアミン(122μL)、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(84mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を室温で18時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル100:0～0:100、v/v)で精製し、表題化合物(104mg, 56%)を無色アモルファスとして得た。

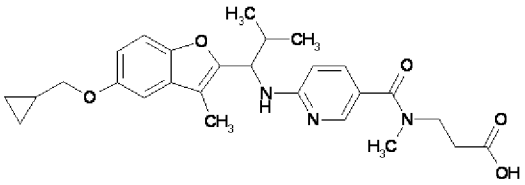
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.26 - 0.49 (m, 2 H), 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.86 - 1.00 (m, 3 H), 1.04 - 1.15 (m, 3 H), 1.18 - 1.31 (m, 4 H), 2.18 - 2.30 (m, 4 H), 2.63 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.73 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.82 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.94 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 5.18 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.79 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.47 (dd, J=8.3, 2.3

Hz, 1 H).

[1714] 実施例A211

3-[{[6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1715] [化345]



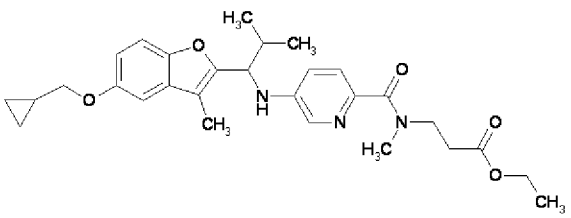
[1716] 実施例A210で合成した3-[{[6-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(100mg)をエタノール(0.5mL)-テトラヒドロフラン(0.5mL)混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)を添加し、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(0.5mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(0.4mL)で中和し、20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(77mg, 80%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.30 - 0.43 (m, 2 H), 0.57 - 0.69 (m, 2 H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.23 - 1.35 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.30 - 2.43 (m, 1 H), 2.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.70 - 3.77 (m, 2 H), 3.82 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.43 (br. s., 1 H), 6.38 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.57 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 8.10 (br. s., 1 H).

[1717] 実施例A212

3-[{[5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

[1718] [化346]



[1719] (1)5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-カルボン酸メチル

実施例A75の(3)で得られた1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロパン－1－オール(1.41g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に室温で塩化チオニル(0.45mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。反応液に0℃に氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮し無色固体(1.42g)を得た。得られた無色固体(710mg)に、5－アミノピリジン－2－カルボン酸メチル(411mg)、よう化ナトリウム(770mg)、炭酸ナトリウム(545mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(6mL)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル100:0～50:50、v/v)に付し、表題化合物(424mg,40%)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.29 - 0.40 (m, 2 H), 0.60 - 0.69 (m, 2 H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.20 - 2.31 (m, 4 H), 3.82 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.34 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.81 - 6.91 (m, 3 H), 7.23 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

[1720] (2)5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-カルボン酸

上記で合成した5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-カルボン酸メチル(410mg)、テトラヒドロフラン(2.0mL)およびエタノール(2.0mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.0mL)を加え、加熱還流下で14時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水(4mL)を加え、氷冷下1規定塩酸(2mL)を加え20分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(323mg, 80%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.35 (q, 2 H), 0.60 - 0.68 (m, 2 H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.24 - 1.35 (m, 1 H), 2.18 - 2.38 (m, 4 H), 3.

82 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.35 (br. s., 1 H), 4.98 (br. s., 1 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 6.96 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.08 (br. s., 1 H).

[1721] (3)3-[{[5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

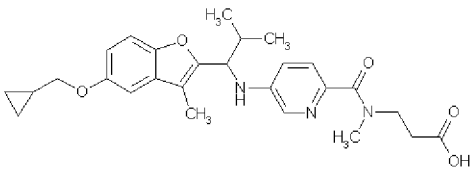
上記で合成した5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-カルボン酸(311mg)、3-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(131mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(145mg)、トリエチルアミン(265μL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(182mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を室温で16時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル100:0～0:100、v/v)で精製し、表題化合物(291mg, 73%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.31 - 0.39 (m, 2 H), 0.64 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.22 - 1.31 (m, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 2.17 - 2.30 (m, 4 H), 2.62 - 2.75 (m, 2 H), 3.71 - 3.93 (m, 4 H), 4.01 - 4.18 (m, 3 H), 4.24 - 4.36 (m, 1 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 6.75 - 6.92 (m, 3 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.93 (br. s., 1 H).

[1722] 実施例A213

3-[{[5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸

[1723] [化347]



[1724] 実施例A212で合成した3-[{[5-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-メチルプロピル}アミノ)ピリジン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プ

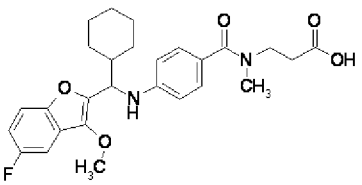
ロパン酸エチル(280mg)をエタノール(1.0mL)-テトラヒドロフラン(1.0mL)混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、水(2.0mL)を加え、氷冷下、1規定塩酸(1.1mL)で中和し、30分撹拌した。生成した沈殿物を濾取し、乾燥することで表題化合物(238mg, 90%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.28 - 0.41 (m, 2 H), 0.57 - 0.68 (m, 2 H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.18 - 2.31 (m, 4 H), 2.77 (br. s., 2 H), 3.06 (br. s., 3 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.80 - 3.85 (m, 2 H), 4.29 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.66 (br. s., 1 H), 6.80 - 7.00 (m, 3 H), 7.24 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.93 (br. s., 1 H).

[1725] 実施例A214

3-{[(4-{[シクロヘキシル(5-フルオロ-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1726] [化348]



[1727] (1)シクロヘキシル(5-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノン

1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(4.0g)をアセトニトリル(80mL)に溶解させた。反応液に炭酸カリウム(4.8g)と実施例A51の(1)で合成した2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン(7.3g)を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、酢酸エチルで洗いこみ濾液を減圧下濃縮した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(5.3mL)を加えて110℃で1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応を1規定塩酸で停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を減圧濃縮し、析出化合物をジイソプロピルエーテル-エタノールの系で再結晶した。標記目的化合物(4.7g, 76%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 2.12 (m, 10 H), 3.00 - 3.26 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 7.14 - 7.50 (m, 3 H).

[1728] (2)シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン

上記(1)で合成したシクロヘキシル(5－フルオロ－3－ヒドロキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(3．0g)をテトラヒドロフラン(15mL)とN，N－ジメチルホルムアミド(15mL)の混合溶媒に溶解させた。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム(0．69mg)を加えて15分間攪拌後、硫酸ジメチル(1．6mL)を加え室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、析出物をジイソプロピルエーテル－ヘキサンの系で再結晶することで標記目的化合物(2．0g，63%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 - 2.03 (m, 10 H), 3.23 (tt, J=11.2, 3.1 Hz, 1 H), 4.26 (s, 3 H), 7.20 - 7.54 (m, 3 H).

[1729] (3)シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール

上記(2)で合成したシクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノン(2．0g)をテトラヒドロフラン(15mL)とメタノール(3mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(90%、0．59g)を加えた。氷浴をはずし、反応液を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水(2mL)と1規定塩酸(10mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで、標記目的化合物の租生成物(1．9g，定量的)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 - 2.19 (m, 12 H), 3.97 (s, 3 H), 4.61 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.98 - 7.33 (m, 3 H).

[1730] (4)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記(3)で合成したシクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メタノール(1．9g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に、室温で塩化チオニル(0．48mL)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後氷冷し、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液(15mL)を注意深く注いだ。反応液を10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(0.98g)、炭酸ナトリウム(0.65g)、実施例2の(2)で合成した3－{[(4－アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.90g)を加えて70℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1, 容積比)で精製し標記目的化合物(0.30g、16%)を微黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 - 2.19 (m, 14 H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.30 - 4.46 (m, 2 H), 6.63 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.93 - 7.25 (m, 5 H).

[1731] (5)3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

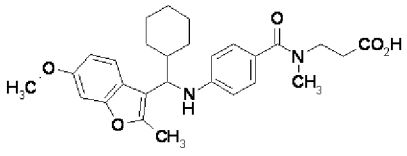
上記(4)で合成した3－{[(4－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メトキシ－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(0.30g)をエタノール(5mL)に溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL)を加え室温で0.5時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残留物に1規定塩酸(1.0mL)を加え、析出物を水で洗浄することにより、標記目的化合物(0.15g、52%)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 - 2.20 (m, 11 H), 2.70 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.94 (td, J=9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 4 H).

[1732] 実施例A215

3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

[1733] [化349]



[1734] (1)シクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メタノン

6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン(1.50g)、塩化シクロヘキサンカルボニル(1.36mL)およびニトロメタン(15mL)の混合物に塩化アルミニウム(1.85g)を0℃で加えた後、1時間かき混ぜた。水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(1.18g, 47%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 - 1.62 (m, 5 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 1.82 - 2.02 (m, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 6.93 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1735] (2)シクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メタノール

上記で合成したシクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メタノン(1.18g)、メタノール(1mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に水素化ほう素ナトリウム(246mg)を0℃で加えた後、30分間かき混ぜた。1規定塩酸を加え反応を停止し、エバポレーターで有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(906mg, 76%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.76 - 0.97 (m, 1 H), 0.99 - 1.38 (m, 4 H), 1.37 - 1.50 (m, 1 H), 1.51 - 1.72 (m, 2 H), 1.74 - 2.00 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.50 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1736] (3)3-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン

上記で合成したシクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メタノール(499mg)のトルエン溶液(10mL)に塩化チオニル(159μL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記目的化合物(530mg, 99%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72 - 0.92 (m, 1 H), 0.97 - 1.40 (m, 4 H), 1.44

－1.72 (m, 3 H), 1.76－1.89 (m, 1 H), 2.05－2.22 (m, 1 H), 2.29－2.46 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 4.74 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1737] (4)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル

上記で合成した3-[クロロ(シクロヘキシル)メチル]-6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン(530mg)、実施例2の(2)で合成した3-{[(4-アミノフェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(498mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物にヨウ化ナトリウム(408mg)および炭酸ナトリウム(288mg)を加えた後、80℃で終夜かき混ぜた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30～70%酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記目的化合物(781mg, 85%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91－1.37 (m, 8 H), 1.54－1.96 (m, 5 H), 1.99－2.12 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.60 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.19－4.32 (m, 2 H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

[1738] (5)3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸

上記で合成した3-{[(4-{[シクロヘキシル(6-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸エチル(781mg)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧下濃縮した。残留物を水(10mL)に溶解し、0℃で1規定塩酸(2.00mL)を加えた。生じた析出物をろ過により集め、標記目的化合物(702mg, 95%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91－1.36 (m, 5 H), 1.57－1.97 (m, 5 H), 1.99－2.11 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=6.6

Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.24 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 1 H).

[1739] 実験例1

以下の方法により、本発明化合物のグルカゴン結合阻害作用を評価した。

(1)ヒトグルカゴン受容体遺伝子のクローニング

ヒトグルカゴン受容体遺伝子のクローニングは、ヒト膵臓Marathon-ready cDNA (クロンテック)を鋳型とし、以下のプライマーセットを用いたPCR反応により行った。

GGR-U:

5'－AATAGAATTCATGCCCCCCTGCCAGCCACAG－3' (配列番号:1)

GGR-L:

5'－CTAAGCGGCCGCTCAGAAGGGGCTCTCAGCCAATCT－3' (配列番号:2)

PCR反応は、Advantage 2ポリメラーゼ(クロンテック)を用いて添付のプロトコールに従って行った。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、グルカゴン受容体遺伝子を含む約1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、制限酵素EcoRIおよびNotIで消化した。制限酵素処理したDNAをアガロースゲル(1%)で電気泳動し、約1.4 kbのDNA断片を回収し、制限酵素EcoRIおよびNotIで消化したプラスミドpMSRαneoへライゲーションして、ヒト型グルカゴン受容体発現プラスミドDNA「pMSRαneo /hGCGR」を作製した。挿入断片の塩基配列を確認し、目的の配列と一致していることを確認した。

[1740] (2)グルカゴン受容体膜タンパク質の調製

ヒト型グルカゴン受容体の発現は、FreeStyle CHO Expression System(インビトロジェン社)を用いて行った。FreeStyle CHO Expression Systemに添付されたマニュアルに従い、ヒト型グルカゴン受容体発現用プラスミドDNA「pMSRαneo /hGCGR」を用いてFreeStyle CHO細胞による一過性発現を行った。上記DNAをトランスフェクションした後、37℃、8%CO_2、125rpmで2日間振とう培養を行った。2400mlの培養液

に対して2，000rpmで10分間遠心分離を行い、細胞を回収した。回収した細胞をPBSで洗浄後、ホモジネート用緩衝液[10mM $NaHCO_3$（pH7．4）、1mM EDTA、コンプリートEDTA－フリー（ロッシュ社、1 tablet／50ml）]に懸濁し、ポリトロン細胞破砕装置（キネマティカ社）で細胞を破砕した。破砕液を2，000rpmで10分間遠心分離を行って上清を回収し、その上清を35，000rpmで60分間遠心分離後、沈殿を緩衝液[20mM Tris－HCl（pH7．4）、5mM EDTA、コンプリート EDTA－フリー（ロッシュ社、1 tablet／50ml）]に懸濁して、452mgのグルカゴン受容体膜タンパク質を得た。

[1741] (3)グルカゴン結合阻害活性の測定

96穴プレート（コーニング社）の各ウェルに、試験化合物（0．4%DMSOを含む）を25μl、反応用緩衝液[50mM Tris－HCl（pH7．4）、5mM EGTA、5mM 塩化マグネシウム、0．1% BSA、0．005% Tween20]で100μg／mlに希釈したグルカゴン受容体膜タンパク質を50μl、および反応用緩衝液で200pMに希釈した放射性標識したグルカゴン（[^{125}I]－Receptor Grade Glucagon；パーキンエルマー社）25μlを添加して反応を開始した。室温で90分間静置した後、反応プレートから96穴ユニフィルターGF／C プレート（パーキンエルマー社）にセルハーベスター（パーキンエルマー社）を用いて反応溶液を移し、吸引してフィルター上に膜画分を捕集した。フィルターは、予め2mg／mlのポリエチレンイミンに浸して標識リガンドの非特異的吸着を防いだ。フィルターを反応用緩衝液で4回洗浄後、42℃で2時間乾燥し、各ウェルに25μlのシンチレータ（MicroScint0；パーキンエルマー社）を添加し、マイクロプレートシンチレーションカウンター（TopCount NXT^{TM}；パーキンエルマー社）で蛍光量を測定した。0．4%DMSOのみを添加したウェルの反応率を阻害率0%、非標識のグルカゴン（終濃度1μM）を添加したウェルの反応率を阻害率100%として、試験化合物（0．4%DMSOを含む）を添加したウェルのグルカゴン結合阻害活性（IC_{50}値）を算出した。結果を表1に示す。

[1742] [表1]

試験化合物	IC_{50}値（nM）
実施例８	４１０
実施例４１	２３００
実施例６１	３２０
実施例Ａ３	１７００
実施例Ａ７	１８００
実施例Ａ１２	２１０
実施例Ａ１７	２３０
実施例Ａ４９	６４０
実施例Ａ５３	５７０
実施例Ａ７３	９００
実施例Ａ７８	２８０
実施例Ａ８３	８４

[1743] また、0．4%DMSOのみを添加したウェルの反応率を阻害率0%、非標識のグルカゴン（終濃度1μM）を添加したウェルの反応率を阻害率100%として、試験化合物（10μM;0．4%DMSOを含む）を添加したウェルの阻害率（%）を算出した。結果を表2に示す。

[1744] [表2-1]

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例１	７３
実施例２	７２
実施例３	７４
実施例４	７７
実施例５	７３
実施例６	７５
実施例７	７２
実施例８	７５
実施例９	７４
実施例１０	７６
実施例１１	７３
実施例１２	７４
実施例１３	７１
実施例１４	７１
実施例１５	７２
実施例１６	６３
実施例１７	８０
実施例１８	７２
実施例１９	８０
実施例２０	７９
実施例２１	７７
実施例２２	６１
実施例２３	７１
実施例２４	７３
実施例２５	７８
実施例２６	７２
実施例２７	７０
実施例２８	７１
実施例２９	７７
実施例３０	７５
実施例３１	６７
実施例３２	５９
実施例３３	７５
実施例３４	７９
実施例３５	７５
実施例３６	６９

[表2-2]

表２（つづき）

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例３７	７０
実施例３８	５３
実施例４１	６０
実施例４３	５４
実施例４４	６９
実施例４５	６０
実施例４６	７１
実施例４７	６６
実施例４８	６３
実施例５０	６８
実施例５１	６０
実施例５２	６３
実施例５４	６２
実施例５６	７６
実施例５８	６９
実施例５９	６１
実施例６０	７１
実施例６１	７５
実施例６２	６８
実施例６３	７２
実施例６４	７０
実施例６５	６４
実施例６６	７４
実施例６７	７２
実施例６８	６６
実施例７０	７５
実施例７１	７１
実施例７２	５１
実施例７３	５９
実施例７５	６１
実施例７６	６８
実施例７７	５５
実施例７８	６９
実施例７９	６７
実施例８１	８２
実施例８２	７８
実施例８３	７８

[表2-3]

表２（つづき）

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例８４	７６
実施例８５	６８
実施例８６	７６
実施例８７	６４
実施例８８	７１
実施例８９	６２
実施例９０	６６
実施例９１	７１
実施例９２	５６
実施例Ａ１	７６
実施例Ａ２	６４
実施例Ａ３	５５
実施例Ａ４	６６
実施例Ａ５	７７
実施例Ａ６	８７
実施例Ａ７	６０
実施例Ａ８	７８
実施例Ａ９	６７
実施例Ａ１０	８０
実施例Ａ１１	７４
実施例Ａ１２	７２
実施例Ａ１３	８５
実施例Ａ１４	７３
実施例Ａ１５	７２
実施例Ａ１６	７４
実施例Ａ１７	７２
実施例Ａ１９	７１
実施例Ａ２０	７２
実施例Ａ２１	６２
実施例Ａ２２	６６
実施例Ａ２３	７７
実施例Ａ２４	７０
実施例Ａ２５	６０
実施例Ａ２６	６４
実施例Ａ２７	８０
実施例Ａ２８	６２
実施例Ａ２９	７７

[表2-4]

表２（つづき）

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例Ａ３０	７６
実施例Ａ３１	６２
実施例Ａ３２	７２
実施例Ａ３３	７６
実施例Ａ３４	７５
実施例Ａ３５	７１
実施例Ａ３６	７３
実施例Ａ３７	７８
実施例Ａ３８	５６
実施例Ａ３９	７８
実施例Ａ４１	８６
実施例Ａ４３	８０
実施例Ａ４４	８２
実施例Ａ４６	７８
実施例Ａ４７	６７
実施例Ａ４８	６６
実施例Ａ４９	８６
実施例Ａ５１	７１
実施例Ａ５２	６４
実施例Ａ５３	８３
実施例Ａ５４	５２
実施例Ａ５５	９０
実施例Ａ５６	７６
実施例Ａ５７	８５
実施例Ａ５９	７７
実施例Ａ６０	８５
実施例Ａ６２	８１
実施例Ａ６３	９０
実施例Ａ６４	８４
実施例Ａ６５	７９
実施例Ａ６８	８２
実施例Ａ６９	８９
実施例Ａ７２	７９
実施例Ａ７３	８７
実施例Ａ７６	８３
実施例Ａ７８	９０
実施例Ａ７９	７３

[表2-5]

表２（つづき）

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例Ａ８０	９２
実施例Ａ８２	８９
実施例Ａ８３	９３
実施例Ａ８５	８２
実施例Ａ８６	８９
実施例Ａ８８	７５
実施例Ａ８９	８０
実施例Ａ９０	７７
実施例Ａ９１	７９
実施例Ａ９２	７６
実施例Ａ９３	７０
実施例Ａ９４	５７
実施例Ａ９６	７６
実施例Ａ９７	７６
実施例Ａ９８	７８
実施例Ａ９９	８０
実施例Ａ１００	７８
実施例Ａ１０１	７６
実施例Ａ１０２	６８
実施例Ａ１０３	６６
実施例Ａ１０４	６８
実施例Ａ１０５	６７
実施例Ａ１０６	６９
実施例Ａ１０７	７４
実施例Ａ１０８	５８
実施例Ａ１０９	５８
実施例Ａ１１１	７０
実施例Ａ１１２	８５
実施例Ａ１１３	６８
実施例Ａ１１４	７０
実施例Ａ１１５	５３
実施例Ａ１１６	５８
実施例Ａ１１８	７０
実施例Ａ１１９	７０
実施例Ａ１２０	７３
実施例Ａ１２１	５９
実施例Ａ１２３	７１

[表2-6]

表２（つづき）

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例Ａ１２４	５１
実施例Ａ１２５	６９
実施例Ａ１２６	６８
実施例Ａ１２７	７１
実施例Ａ１２８	８３
実施例Ａ１２９	８２
実施例Ａ１３０	７６
実施例Ａ１３１	８７
実施例Ａ１３２	８３
実施例Ａ１３３	８０
実施例Ａ１３４	８２
実施例Ａ１３５	７６
実施例Ａ１３６	６２
実施例Ａ１３７	７５
実施例Ａ１３８	８５
実施例Ａ１３９	７６
実施例Ａ１４０	８３
実施例Ａ１４１	８６
実施例Ａ１４２	８７
実施例Ａ１４３	７５
実施例Ａ１４４	８２
実施例Ａ１４５	７６
実施例Ａ１４６	７７
実施例Ａ１４７	９９
実施例Ａ１４８	９４
実施例Ａ１４９	６９
実施例Ａ１５０	８１
実施例Ａ１５１	７８
実施例Ａ１５２	７６
実施例Ａ１５３	７４
実施例Ａ１５４	８２
実施例Ａ１５５	８１
実施例Ａ１５６	８０
実施例Ａ１５７	８０
実施例Ａ１５８	７９
実施例Ａ１５９	７４
実施例Ａ１６０	９２

[表2-7]

表２（つづき）

試験化合物	１０μＭの阻害率（%）
実施例Ａ１６１	８４
実施例Ａ１６２	７９
実施例Ａ１６３	８７
実施例Ａ１６４	８５
実施例Ａ１６５	８５
実施例Ａ１６６	７５
実施例Ａ１６７	８６
実施例Ａ１６８	９０
実施例Ａ１６９	８６
実施例Ａ１７０	８９
実施例Ａ１７１	８６
実施例Ａ１７２	８２
実施例Ａ１７３	７４
実施例Ａ１７４	９８
実施例Ａ１７５	６８
実施例Ａ１７６	９６
実施例Ａ１７７	９０
実施例Ａ１７８	８６
実施例Ａ１７９	８４
実施例Ａ１８０	８３
実施例Ａ１８１	８８
実施例Ａ１８２	９５
実施例Ａ１８３	８８
実施例Ａ１８４	７４
実施例Ａ１８５	７１
実施例Ａ１８６	８５
実施例Ａ１８７	９０
実施例Ａ１８８	７７
実施例Ａ１９０	８６
実施例Ａ１９１	８２
実施例Ａ１９２	７２
実施例Ａ１９３	８０
実施例Ａ１９４	８８
実施例Ａ１９５	８４
実施例Ａ１９６	８７
実施例Ａ１９８	８７
実施例Ａ１９９	８８

[表2-8]

表２（つづき）

試験化合物	１０μMの阻害率（%）
実施例Ａ２００	８９
実施例Ａ２０２	８６
実施例Ａ２０４	８６
実施例Ａ２０６	７０
実施例Ａ２０８	８３
実施例Ａ２０９	９０
実施例Ａ２１１	７０
実施例Ａ２１３	７０
実施例Ａ２１４	７５
実施例Ａ２１５	７２

[1745] 上記のように、本発明化合物は、優れたグルカゴン結合阻害作用を有することが示された。

[1746] 実験例2 グルカゴン誘導性血糖上昇抑制作用試験(ラット)

飽食SD ラット(雄性、7-9週齢)を絶食し、試験化合物(10mg／kg体重)を含む0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物投与群、1群5匹)または0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物非投与群、1群12匹)を経口投与し、60分後にグルカゴン(15 μg/kg体重、ノボノルディスクファーマ(株))を皮下投与した。グルカゴン投与 20 分後にラット尾静脈より採血し、血糖を自己検査用グルコースキットACCU-CHEK(ロシュ・ダイアグノスティックス(株))を用いて測定した。また、無処置群(1群5匹)として、化合物非投与群にグルカゴンを投与しない場合のラットの血糖を上記と同様にして測定した。

化合物非投与群および化合物投与群の血糖と無処置群の血糖との差をそれぞれ算出し、「化合物非投与群の血糖と無処置群の血糖との差」を100%とした場合の「化合物投与群の血糖と無処置群の血糖との差」の百分率を「血糖上昇率(% of control)」として求めた。結果を表3に示す。

[1747] [表3]

試験化合物	化合物投与用量（mg/kg）	血糖上昇率（% of control）
実施例Ａ４１	10	16.6
実施例Ａ５３	10	27.4
実施例Ａ７３	10	24.2
実施例Ａ７８	10	26.3
実施例Ａ８３	10	43.0

[1748] 上記のように、本発明化合物は、優れた血糖上昇抑制作用を有することが示された。

[1749] 製剤例1（カプセルの製造）

1）実施例1の化合物 30 mg

2）微粉末セルロース 10 mg

3）乳糖 19 mg

4）ステアリン酸マグネシウム 1 mg

計 60 mg

1）、2）、3）および4）を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[1750] 製剤例2（錠剤の製造）

1）実施例1の化合物 30 g

2）乳糖 50 g

3）トウモロコシデンプン 15 g

4）カルボキシメチルセルロースカルシウム 44 g

5）ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000錠 計 140 g

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

産業上の利用可能性

[1751] 本発明化合物は、グルカゴン拮抗作用を有し、糖尿病等の予防または治療に有用

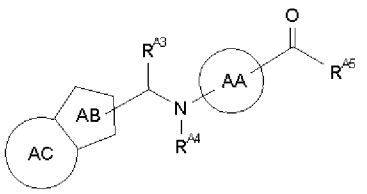
である。

[1752] 本出願は、日本で出願された特願2008－055250および特願2009－025511を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[1] 下式:

[化1]



(IA)

[式中、環AAは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を;

環ABは、置換されていてもよい5員の芳香族複素環を;

環ACは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を;

R^{A3}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基を;

R^{A4}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^{A5}は、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$を;

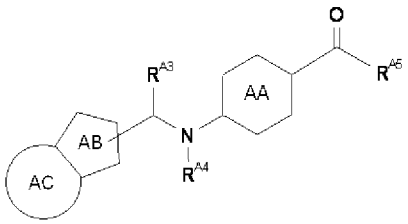
R^{A6}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}およびR^{A11}は、独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^{A10}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[2] 式(IA)が、下式

[化2]



(IA')

であり、環AAがベンゼン環または6員の芳香族複素環である、請求項1記載の化合物。

[3] R^{A3}が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、または置換されていてもよい5～6員の複素環基であり;

R^{A4}が、水素原子であり;

R^{A5}が、$-(CH_2)_3-COOR^{A11}$または$-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$であり;

R^{A6}が、水素原子またはメチルであり;

R^{A11}が、水素原子、メチルまたはエチルである、請求項2記載の化合物。

[4] 3－{[(4－{[シクロヘキシル(3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩。

[5] 3－{[(6－{[シクロヘキシル(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)メチル]アミノ}ピリジン－3－イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩。

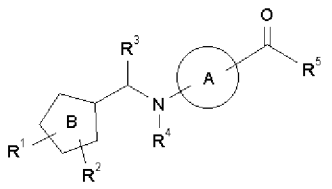
[6] 3－{[(4－{[2－エチル－1－(5－フルオロ－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル)ブチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩。

[7] 3－[{[4－({1－[5－(シクロプロピルメトキシ)－3－メチル－1－ベンゾフラン－2－イル]－2－メチルプロピル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩。

[8] 3－[{[4－({シクロヘキシル[3－メチル－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)－1－ベンゾフラン－2－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩。

[9] 下式:

[化3]



(I)

[式中、環Aは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を;

環Bは、ピラゾールを;

R^1およびR^2は、独立して、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい

複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはアシルを;

R^3は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基を;

R^4は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^5は、$-(CH_2)_3-COOR^{11}$または$-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$を;

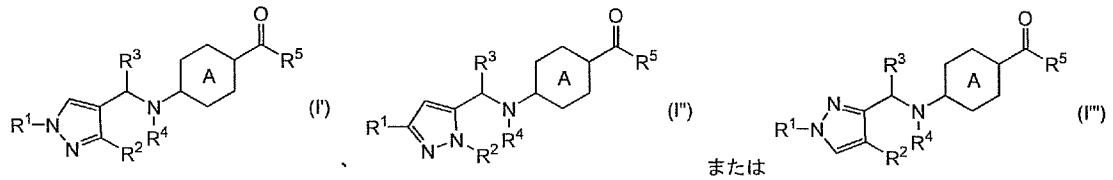
R^6、R^7、R^8、R^9およびR^{11}は、独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を;

R^{10}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物(但し、N-[4-[[(1-フェニル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]ベンゾイル]-β-アラニンを除く)またはその塩。

[10] 式(I)が、下式

[化4]



のいずれかであり、環Aがベンゼン環または6員の芳香族複素環である、請求項9記載の化合物。

[11] R^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基であり;

R^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、または置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基であり;

R^3が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、または置換されていてもよい5～6員の複素環基であり;

R^4が、水素原子であり;

R^5が、$-(CH_2)_3-COOR^{11}$または$-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$であり;

R^6が、水素原子またはメチルであり;

R^9が、水素原子、メチルまたはエチルであり;

R^{10}が、水素原子、メチルまたはエチルであり;

R^{11}が、水素原子、メチルまたはエチルである、請求項9記載の化合物。

[12] 3－[({4－[(シクロヘキシル{3－メチル－1－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－1H－ピラゾール－4－イル}メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)アミノ]プロパン酸またはその塩。

[13] 3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩。

[14] 3－[{[4－({シクロヘキシル[1－(3－メトキシフェニル)－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル]メチル}アミノ)フェニル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロパン酸またはその塩。

[15] 請求項1または9記載の化合物のプロドラッグ。

[16] 請求項1または9記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[17] グルカゴン拮抗剤である、請求項16記載の医薬。

[18] 糖産生抑制剤である、請求項16記載の医薬。

[19] 糖尿病の予防または治療剤である、請求項16記載の医薬。

[20] 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは請求項9記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖産生抑制方法。

[21] 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは請求項9記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

[22] 糖産生を抑制する医薬を製造するための、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは請求項9記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

[23] 糖尿病の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグあるいは請求項9記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。