

博士論文

プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストの創製研究

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府
博士論文である

2016 年 3 月

小竹 一弥

**Synthesis and Evaluation of Novel PPAR γ Agonists
with a Protein Tyrosine Phosphatase 1B
Inhibitory Activity**

March 2016

Kazuya Otake

目次

略語表.....	1
緒言.....	3
第一章 研究の背景と方針.....	5
第一節 糖尿病と治療薬.....	5
第二節 PPAR γ アゴニスト.....	7
第三節 PTP-1B 阻害薬.....	10
第四節 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストの設計.....	12
第五節 合成方針.....	16
第二章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストのリード化合物.....	18
第一節 はじめに.....	18
第二節 合成.....	18
第三節 評価方法.....	20
第四節 構造活性相関.....	22
第五節 リード化合物 KY-551.....	24
第六節 小括.....	26
第三章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニストの創製.....	27
第一節 はじめに.....	27
第二節 合成.....	27
第三節 評価方法.....	31
第四節 構造活性相関.....	32
第五節 選択化合物 KY-601.....	35
第六節 小括.....	38

第四章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニストの創製.....	39
第一節 はじめに.....	39
第二節 合成.....	40
第三節 評価方法.....	42
第四節 構造活性相関.....	43
第五節 選択化合物 KY-699.....	48
第六節 小括.....	51
第五章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的部分アゴニストの創製.....	53
第一節 はじめに.....	53
第二節 合成.....	54
第三節 評価方法.....	59
第四節 構造活性相関.....	60
第五節 選択化合物 KY-755.....	64
第六節 小括.....	67
総括.....	69
実験の部.....	74
第二章に関する実験.....	74
第三章に関する実験.....	79
第四章に関する実験.....	91
第五章に関する実験.....	109
引用文献.....	128
論文目録.....	131
謝辞.....	132

略語表

本論文中における試薬, 用語などの略語を以下に示す.

ACO	アシル CoA オキシダーゼ
Ac	アセチル
AMP	アデノシン一リン酸
aq.	水溶液
ATP	アデノシン三リン酸
ATR	全反射法
AUC	曲線下面積
Boc	<i>t</i> -ブトキシカルボニル
Bu	ブチル
Cmax	最高血中濃度
CoA	補酵素 A
DAST	ジメチルアミノサルファートリフルオリド
dec.	分解
DIBAL	ジイソブチルアルミニウムヒドリド
DMAP	<i>N,N</i> -ジメチルアミノピリジン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	50% 効果濃度
EDC ·HCl	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
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
Et	エチル
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
<i>i</i> -	イソ
IPA	イソプロパノール
IC ₅₀	50% 阻害濃度
IDF	国際糖尿病連合

IRS-1	インスリン受容体基質-1
JAK2	ヤヌスキナーゼ 2
LDL	低比重リポタンパク質
Me	メチル
Ms	メタンスルホニル
<i>n</i> -	ノルマル
NMM	<i>N</i> -メチルモルホリン
<i>p</i> NPP	パラニトロフェニルホスフェート
NT	未試験
Pio	ピオグリタゾン
p.o.	経口投与
PPAR	ペルオキシゾーム増殖因子応答性受容体
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
PPRE	PPAR 応答領域
Pr	プロピル
PTP-1B	プロテインチロシンホスファターゼ 1B
RBC	赤血球
Rosi	ロシグリタゾン
r.p.m.	回転/分
R.T.	保持時間
RXR	レチノイド X 受容体
SGLT2	Na ⁺ -グルコース共輸送体 2
SU	スルホニル尿素
<i>t</i> -	ターシャリー
TFA	トリフルオロ酢酸
TG	トリグリセリド
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TNF	腫瘍壊死因子
TZD	チアゾリジンジオン
y	収率

緒 言

近年、ライフスタイルの欧米化やストレスの増大により、多くの日本人が糖尿病、高血圧症、高脂血症などの生活習慣病の脅威にさらされている。これらの疾患に対する治療薬は 1950 年代から開発が続けられ、今や血糖、血圧、血中脂質についてはほぼコントロールが可能になったと言っても過言ではない。実際、これらの疾患は比較的治療満足度および薬剤貢献度が高い¹⁾。しかし、糖尿病が引き金となる動脈硬化性疾患（心筋梗塞など）や、末梢神経障害、網膜症および腎症などの合併症の発症率は依然として高く、現行の糖尿病治療は必ずしも充分ではない。また、神経障害、網膜症および腎症は未だ治療満足度および薬剤貢献度が低い疾患に分類されている¹⁾。従って、より良好に血糖をコントロールし、効果的に糖尿病合併症の発症を防ぐ治療法および治療薬が求められている。現在、用いられている経口糖尿病治療薬は、スルホニル尿素（SU）薬、グリニド薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬などのインスリン分泌促進薬、ビッグアニド薬、ペルオキシゾーム増殖因子応答性受容体（PPAR） γ アゴニストなどのインスリン抵抗性改善薬、糖吸収を阻害する α -グルコシダーゼ阻害薬、血糖の尿中排泄を促進する Na^+ -グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬に分類される²⁾。特に、最近開発された DPP-4 阻害薬は低血糖を起こさず、体重増加を引き起こさないことから、また SGLT2 阻害薬はインスリン分泌に依存することなく血糖を低下させ、体重を減少させることから、広く臨床に供されている。しかし、前者はインスリン分泌促進薬であり、膵臓の疲弊やインスリンによる血管障害リスクが懸念される。後者はインスリン作用を介さない血糖低下薬であり、糖の組織取り込み低下は解消されない。一方、PPAR γ アゴニストであるピオグリタゾン³⁾は PPAR γ を活性化し、インスリン抵抗性改善作用により血糖低下作用を示す。インスリン分泌を介さないため低血糖のリスクが少なく、インスリン作用を正常化する理想的な薬である。実際、ピオグリタゾンは心血管疾患の既往歴を有するハイリスク 2 型糖尿病患者において心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントの再発および総死亡数を有意に減少させたと報告されている³⁾。これらの事実から、ピオグリタゾンの効果を高め、副作用を軽減することを目指して、新たな PPAR γ アゴニストの開発が試みられてきた。しかし、PPAR γ アゴニストには、作用機序に起因する体液貯留、浮腫、体重増加、骨密度低下、心不全リスク、発癌リスクなどの副作用が随伴するため、ピオグリタゾン以降開発に成功したものはない⁴⁾。

現在、開発中のインスリン抵抗性改善薬としてプロテインチロシンホスファターゼ 1B（PTP-1B）阻害薬が知られている。PTP-1B は、インスリンが受容体に結合することにより生じたリン酸化チロシン残基を脱リン酸化し、インスリンシグナルを負に制御している。従って、PTP-1B 阻害薬はインスリン感受性を増強することにより血糖低下作用を示す。さらに、PTP-1B が食欲抑制ホルモンであるレプチンのシグナルを負に制御することから、PTP-1B 阻害薬は食欲を抑制する抗肥満薬としても期待されている。これまで多くの PTP-1B 阻害薬が創製されてきたが、細胞膜透過性に乏しい、経口吸収性が低い、薬効が弱いなどの理由から開発が中断され、上市に至ったものはない⁵⁾。

そこで、優れた血糖低下作用を有し、治療エビデンスが確立している PPAR γ アゴニストに、PTP-1B 阻害作用を付与すれば、両作用により相加的に抗糖尿病作用が増大し、低用量化により、PPAR γ 活性化に由来する副作用を低減することが可能であると考えた。本研究では、まず、カルボン酸型 PPAR γ フルアゴニストである KY-021⁶⁾ のテトラヒドロイソキノリン 2 位ベンジル基のアシル基への変換を試みた。その結果、弱い PTP-1B 阻害作用および PPAR γ + α デュアルアゴニスト作用を有するリード化合物 KY-551 を見いだした。次いで、KY-551 の 7 位側鎖オキサゾール環上のフェニル基を脂肪族側鎖に変換することにより、PTP-1B 阻害作用を有する強力な PPAR γ + α デュアルアゴニスト KY-601、PPAR γ 選択的フルアゴニスト KY-699、並びに PPAR γ 選択的部分アゴニスト KY-755 を見出した。これらは有望な糖尿病治療薬候補化合物であるとともに、糖尿病における PTP-1B と PPAR γ の役割を解明する有力なツールになると考えられる。

また、本研究において、テトラヒドロイソキノリン骨格を有する構造が、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ フルアゴニスト、PPAR γ + α デュアルアゴニストおよび PPAR γ 部分アゴニストのスキヤホールドとなりうることを明らかにした。この知見は、新たな特性を有する PPAR γ アゴニスト設計に資するものと期待される。

本論文では、第一章で研究の背景および方針について、第二章で、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α アゴニストのリード化合物について、第三章で PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニストの創製について、第四章で PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニストの創製について、第五章で PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的部分アゴニストの創製について述べる。

第一章 研究の背景と方針

第一節 糖尿病と治療薬

糖尿病は、膵臓の β 細胞が自己免疫反応などにより破壊され、インスリン分泌機能が消失し高血糖となる 1 型糖尿病と、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全によりインスリン作用不足を来して高血糖となる 2 型糖尿病に大別される。日本において糖尿病患者の 95% 以上は 2 型糖尿病である。日本における 2 型糖尿病患者数は増加を続け、2012 年には 950 万人に達している。また国際糖尿病連合 (IDF) によると世界の 2 型糖尿病人口は 2013 年現在 3 億 8200 万人であり、2030 年までに 5 億 9200 万人に増加すると予測されている⁷⁾。

2 型糖尿病では、遺伝因子に加え、過食、運動不足、ストレスなど環境因子による膵 β 細胞のインスリン分泌不全ないし末梢組織のインスリン抵抗性、もしくは両方に起因するインスリンの作用不足により高血糖となる。次いで、糖毒性により細小血管障害を惹起し、糖尿病性網膜症、腎症、末梢神経障害などの合併症を誘発する。さらに、高血糖は高脂血症などと複合して大血管障害を惹起し、動脈硬化に進展する。その結果、最悪の場合、心筋梗塞や脳卒中など致命的な発作を引き起こすことになる。なお、インスリン抵抗性に対し適応的にインスリンが過剰分泌されると高インスリン血症を来し、高血圧や血管障害などのリスクが高まることになる。

現在、経口血糖低下薬としてトルブタミドなどの SU 薬、ナテグリニドなどのグリニド薬、シタグリプチンなどの DPP-4 阻害薬、メトホルミンなどのビグアナイド薬、ピオグリタゾンなどの PPAR γ アゴニスト、アカルボースなどの α -グルコシダーゼ阻害薬およびカナグリフロジンなどの SGLT2 阻害薬が用いられている (Figure 1)。

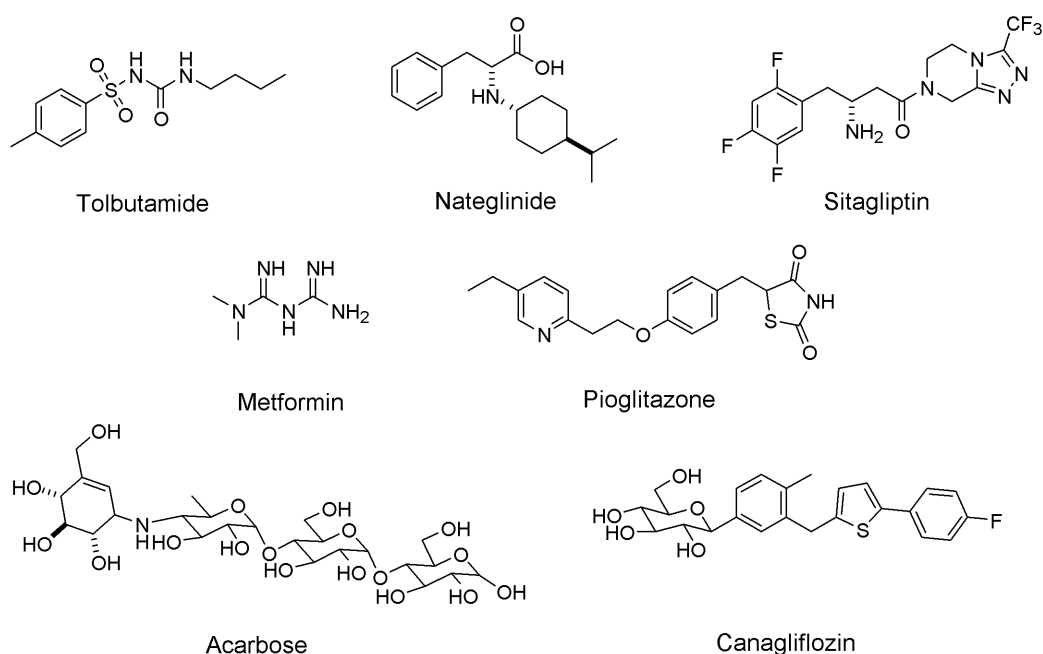


Figure 1. 2 型糖尿病治療薬

SU 薬、グリニド薬、DPP-4 阻害薬はインスリン分泌促進薬であり、ビグアナイド薬および PPAR γ アゴニストはインスリン抵抗性改善薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬は糖吸収阻害薬、SGLT2 阻害薬は糖排泄促進薬である。これらの経口糖尿病治療薬の作用を Figure 2 に示した。

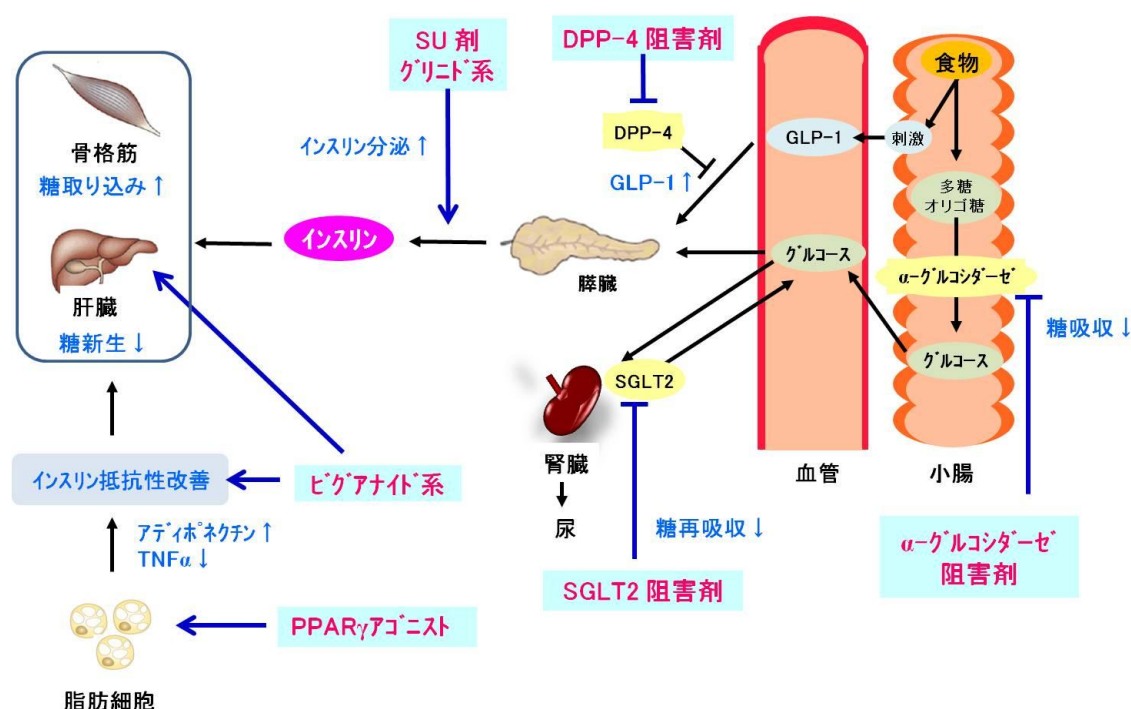


Figure 2. 2 型糖尿病治療薬の作用

インスリン分泌促進薬のうち、SU 薬は膵 β 細胞の SU 受容体と結合しインスリン分泌を促進するが、低血糖を起こしやすいこと、長期使用により膵臓を疲弊させることなどによる二次無効が問題となっている⁸⁻¹⁰⁾。グリニド薬はスルホニル尿素構造を有さないが、SU 受容体に作用し、速やかに食後のインスリン追加分泌を促進するため、食後高血糖に有効である。DPP-4 阻害薬は、インスリン分泌促進性消化管ホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) やグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) の分解酵素である DPP-4 を阻害することにより、インスリン分泌を促進する血糖低下薬であり、低血糖を起こしにくい¹¹⁾。また、DPP-4 阻害薬には膵グルカゴン分泌抑制や胃排出速度低下などの作用も知られている。しかし、生体内の GLP-1 分泌量に依存するため効果に限界がある。これらインスリン分泌促進薬は、インスリン抵抗性を有する糖尿病では十分な血糖低下効果を示さない可能性がある。

インスリン抵抗性改善薬であるビグアナイド薬は AMP キナーゼを介し糖代謝を改善することでインスリン抵抗性を改善するとともに、肝臓における糖新生を抑制することにより血糖低下作用を示す¹²⁾。しかし、メトホルミンは作用がマイルドで、大用量 (500-2250 mg/day) の服用が必要である。さらに腎および肝機能障害などを有する患者では乳酸アシドーシスを起こしやすいため禁忌となっている^{13, 14)}。PPAR γ アゴニストは PPAR γ 活性化を介するインスリン抵抗

性改善作用により、インスリン濃度を上昇させることなく血糖を低下させるため低血糖を起こしにくい。また、ピオグリタゾンによる大規模臨床試験 (PROactive 試験) において、心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントを有意に抑制したと報告されている³⁾。一方、PPAR γ アゴニストの副作用として、体液貯留による浮腫、肝障害、体重増加、心不全リスク、心肥大、骨密度低下および発癌リスクなどが知られている¹⁵⁻¹⁸⁾。

α -グルコシダーゼ阻害薬は、消化管における二糖類から単糖類への消化を担う α -グルコシダーゼを阻害することで糖質の消化吸収を阻害し、血糖の上昇を抑制する。特に食後高血糖を示す患者に用いられる。また、SGLT2 阻害薬の血糖低下作用はインスリンとは関係なく、近位尿細管においてグルコースの再吸収を担う SGLT2 を阻害することで、糖の尿中への排泄を促進し、結果として血糖を低下させる。血中グルコースを組織内に取り込ませることなく尿中に排泄するため、体重低下作用を示すが、筋肉量の減少や脱水による血液濃縮・血栓リスクなどが懸念されている。

現在使用されている糖尿病治療薬にはそれぞれ特長と欠点があり、いずれも単独で理想的な血糖コントロールを達成することはできない¹⁹⁾。インスリン分泌促進薬は、異なる作用機序の種々の薬が登場しており、選択肢も組合せのバリエーションも豊富である。一方、インスリン抵抗性改善薬は、インスリン濃度を上昇させることなく臓器のインスリン感受性を改善することにより血糖を低下させる理想的な作用を有すると言える。インスリン抵抗性により引き起こされた高インスリン血症も是正される。また、インスリン分泌促進薬との併用により適正な血糖コントロールが達成可能と考えられる。しかし、現在、本邦で使用できるインスリン抵抗性改善薬はメトホルミン、ブホルミンとピオグリタゾンのみであり、選択肢に乏しい。従って、安全で薬効に優れた新たなインスリン抵抗性改善薬の開発が望まれている。なかでも作用機序が明確で、治療エビデンスが豊富な PPAR γ アゴニストを基盤とした新規インスリン抵抗性改善薬の開発が望ましいと考えられる。次節では PPAR γ アゴニストの現状と課題について述べる。

第二節 PPAR γ アゴニスト

PPAR は転写に関与する核内受容体であり、PPAR α , γ および δ が知られている。PPAR γ アゴニストが PPAR γ に結合すると、PPAR γ とレチノイド X 受容体 (RXR) がヘテロ二量体を形成し、DNA 上の PPAR 応答領域 (PPRE) に結合し、コリプレッサーの解離とコアクチベーターの動員により、脂肪細胞分化遺伝子の転写を促進する (Figure 3)²⁰⁾。次いで、脂肪細胞前駆細胞からアディポネクチンなど善玉アディポカインを産生する脂肪細胞への分化が誘導され、インスリンに対する感受性が亢進する。また、インスリン抵抗性を惹起する腫瘍壊死因子 α (TNF α) などの悪玉サイトカインや遊離脂肪酸を放出する肥大化脂肪細胞のアポトーシスが惹起され、インスリン抵抗性が減弱する。このようなサイトカインバランス改善により末梢組織、特に肝臓や骨格筋などにおいてインスリン抵抗性が改善され、インスリンシグナルを介した糖取り込みが促進し、高血糖が是正されると考えられている²¹⁾。

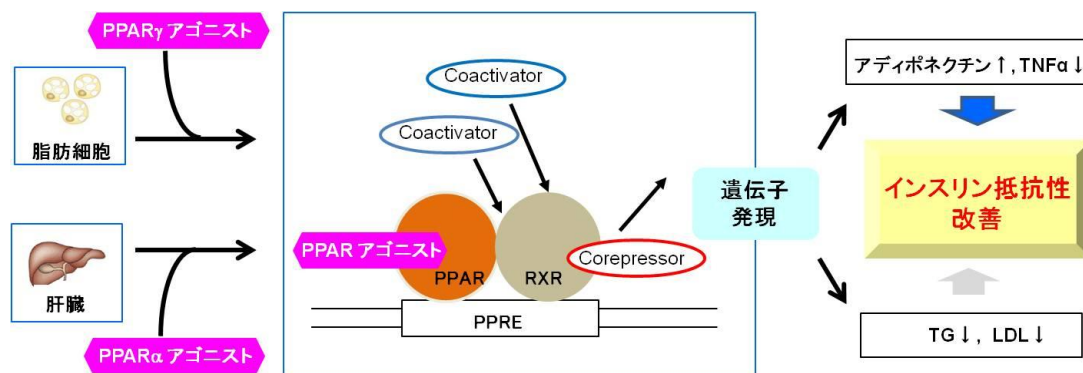


Figure 3. PPAR γ および PPAR α アゴニストの作用

高濃度のインスリンは血管障害を助長する危険性があるので、血中インスリン濃度を上昇させることなく、血糖をコントロールするインスリン抵抗性改善薬は合併症予防の観点からも望ましい。実際、大規模臨床試験においてピオグリタゾンが心血管イベントを抑制することが明らかになっている³⁾。また、ピオグリタゾンが実験的糖尿病性腎症に対し保護作用を有するとの報告も見られる^{22, 23)}。

しかしながら、ピオグリタゾンは、浮腫、肝障害、体重増加など副作用の問題から、慎重に使用されており、PPAR γ アゴニストの特長を十分発揮するまでに至っていない。PPAR γ アゴニストの作用と副作用を Figure 4 に示した。

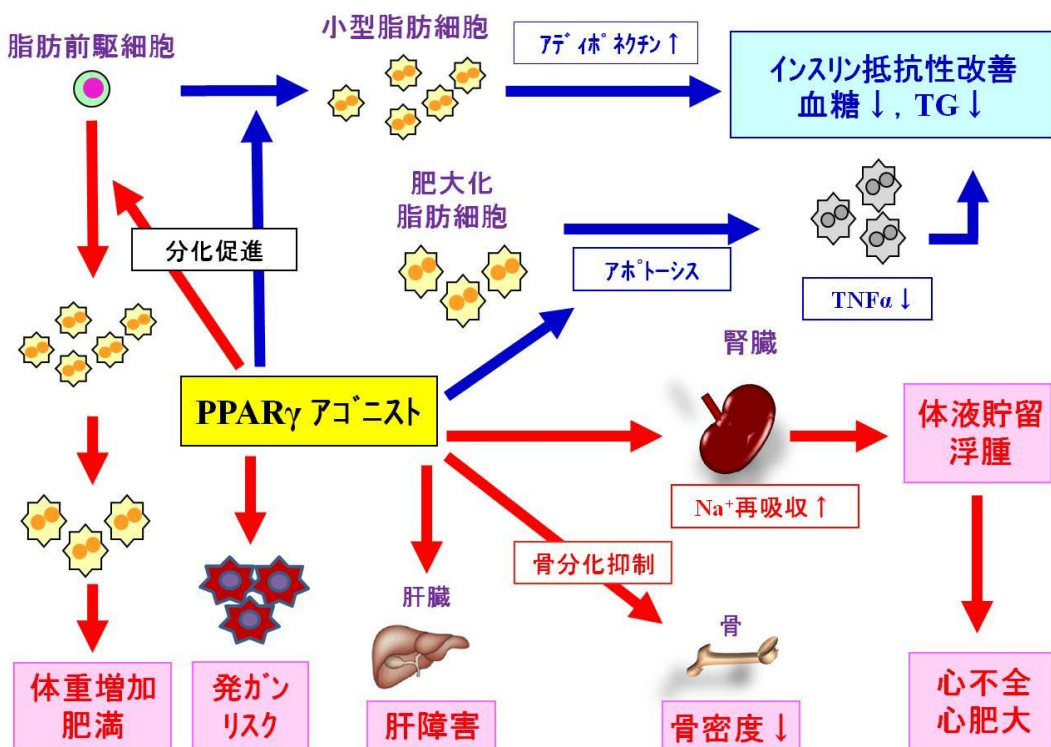


Figure 4. PPAR γ アゴニストの作用と副作用

なお、PPAR α アゴニストであるフィブラート薬は、古くから高脂血症治療薬として用いられてきた。PPAR α アゴニストは脂質代謝を促進し、血中遊離脂肪酸、トリグリセリド (TG) および低比重リポタンパク (LDL) コレステロール低下作用を示す。また、緩和なインスリン抵抗性改善作用、血糖低下作用、体重減少作用、骨密度増加作用などが報告されている²⁴⁻²⁹⁾。PPAR α アゴニストは、PPAR γ アゴニストの副作用である体重増加作用を相殺する作用を有することや、糖尿病に合併する高脂血症や肥満に奏功する可能性が高いことから、PPAR γ + α デュアルアゴニストの開発が試みられてきた。

ピオグリタゾン以降に開発された PPAR γ アゴニストでは、非チアゾリジンジオン (TZD) 系イソキサゾリジンジオン誘導体の JTT-501 が、既存薬に対し薬効の差異が明確でないとの理由から開発が中止された³⁰⁾。次いでカルボン酸誘導体ファルグリタザールが強力な PPAR γ アゴニスト活性を有することから期待を集めたが、浮腫の発生により開発が中止された³¹⁾。カルボン酸型 PPAR γ + α デュアルアゴニストでは、ムラグリタザールは心血管イベントの増加により、テサグリタザールは腎障害マーカー増加により、ラグリタザールは癌原性により、イミグリタザールは肝障害マーカー増加により、それぞれ開発が中断された^{4, 32)}。PPAR γ + α デュアルアゴニストにおける PPAR α アゴニスト作用は長期投与において、脂質代謝面から良好な影響を与えることが期待されるが、短期投与における血糖および遊離脂肪酸低下は、あくまでも PPAR γ アゴニスト作用によると考えられる。つまり、PPAR γ アゴニストの場合も、PPAR γ + α デュアルアゴニストの場合も、PPAR γ 活性化により薬効が発現しているものと考えられる。従って、PPAR γ + α デュアルアゴニストにおいても PPAR γ 活性化による副作用の回避は非常に難しいと想定される。さらに、PPAR α および PPAR γ の同時活性化は癌原性や肝障害のリスクを増大させる危険性がある。その後、PPAR γ 部分アゴニストという新たな概念が提唱された。PPAR γ 部分アゴニストは、いわゆるモデュレーター作用を発揮し、インスリン抵抗性改善の標的細胞では PPAR γ を活性化して薬効を示すが、副作用標的臓器では拮抗作用もしくは非常に弱い活性化作用に留まり、副作用発現を免れると想定されている³³⁾。TZD 誘導体のバラグリタゾンやオキサジアゾリジンジオン誘導体の YM440 が PPAR γ モデュレーターと称され^{34, 35)}、PPAR γ 作用がマイルドで、非臨床試験において副作用を示さず薬効を示したが、臨床試験で優れた薬効と安全性を両立させることはできなかった。スルホンアミド誘導体の FK-614 も部分アゴニストであり³⁶⁾、安全性が高いとして臨床試験が進められたが、浮腫の問題を回避することができず、開発が中止されている。また、スルホンアミド誘導体 INT-131 は第二相臨床試験から進んでいない³⁷⁾。PPAR γ 部分アゴニストは新たな概念であり、大いに期待されているが、現在まで開発に成功したものはない。

以上のように、確実に血糖を低下させ、低血糖リスクが小さいという PPAR γ アゴニストの利点を維持しながら、体重増加、浮腫、心不全、骨密度低下、癌原性などの副作用を回避する試みは未だ成功していない。これまでに創製されてきた PPAR γ 選択的アゴニスト、PPAR γ + α デュアルアゴニスト、PPAR γ 部分アゴニスト、いずれも一定の安全域拡大効果を示したが、充分ではなかった。つまり、薬効を PPAR γ 活性化という単一作用に依存する限り、PPAR γ 依存性副作用を完全に回避することは困難と考えられる。そこで、これら三種の PPAR γ 活性化作

用に、異なるインスリン抵抗性改善作用を付与することができれば、薬効と副作用の解離が達成され、各カテゴリーの $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト特性が発揮されるのではないかと考え、標的細胞内でインスリンシグナルを増強する PTP-1B 阻害作用に着目した。脂肪細胞を標的とした $\text{PPAR}\gamma$ アゴニストの遠隔的かつ体質改善的インスリン抵抗性改善作用と、インスリンシグナルに直接働きかける PTP-1B 阻害薬の即効的かつ直接的なインスリン増感作用によるインスリン抵抗性改善作用により、強力な薬効と高い安全性が得られるものと考えた。次節で PTP-1B 阻害薬について概説する。

第三節 PTP-1B 阻害薬

PTP-1B は、インスリンが受容体に結合してリン酸化されたインスリン受容体細胞内ドメインおよびインスリン受容体基質-1 (IRS-1) のリン酸化チロシンを脱リン酸化することで、インスリンシグナルを負に制御することが知られている (Figure 5)。また、食欲とエネルギー消費の調節を担うレプチンが結合してリン酸化されたヤヌスキナーゼ 2 (JAK2) のリン酸化チロシンを、脱リン酸化することでレプチンシグナルを負に制御することが知られている。インスリン抵抗性およびレプチン抵抗性患者では PTP-1B の過剰発現が見られる³⁸⁾。

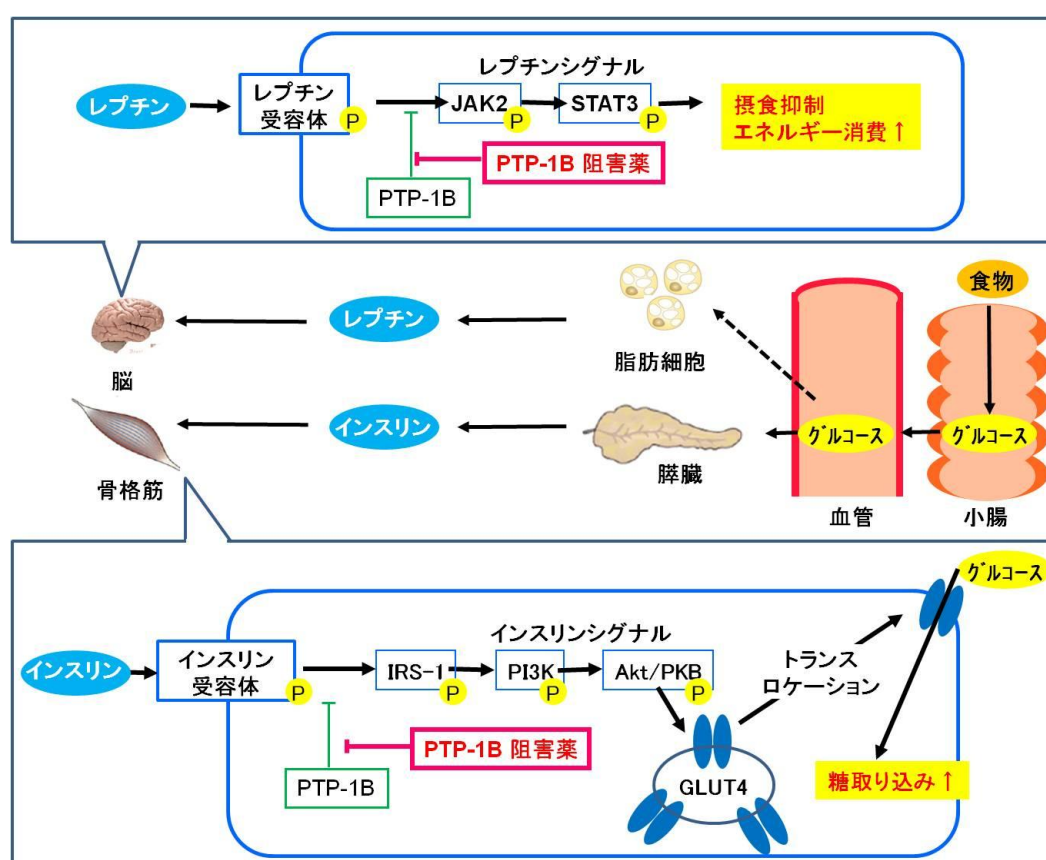


Figure 5. PTP-1B 阻害薬の作用

PTP-1B 阻害薬は PTP-1B による脱リン酸化反応を抑制することで肝臓や骨格筋でのインスリンシグナルを増強し血糖低下作用を示す。また、視床下部で、レプチンシグナルを増強し摂食抑制やエネルギー代謝亢進により体重減少や抗肥満作用を示すことが期待される。さらに、PTP-1B 阻害薬は実験的に糖尿病合併症である腎症や皮膚潰瘍に対して、直接的に奏功すると報告されている^{39, 40)}。

1990 年代中頃より、バナジウムやペプチド誘導体が PTP-1B 阻害薬として報告され、次いで、複数のリン酸基ないしカルボキシ基を有する低分子阻害薬が開発された⁵⁾。これらは強力な PTP-1B 阻害活性を有するが、細胞膜透過性に乏しく *in vivo* での薬効が得られなかった⁴¹⁾。その後、モノカルボン酸タイプであるエルチプロタフィブや JTT-551 が臨床試験に進んだが、開発が中断している。アンチセンス薬 ISIS-PTP1B-Rx や天然由来アミノステロールのトロダスケミンは臨床試験においてインスリン抵抗性改善作用が認められたが、未だ上市には至っていない^{42, 43)}。直接的なインスリン増感作用のみでは強力かつ持続的なインスリン抵抗性改善作用を発揮することは難しいと考えられる。そこで、PTP-1B 阻害作用を PPAR γ アゴニストに付与することによりインスリン抵抗性改善作用を増強し、低用量化による PPAR γ 依存性副作用の軽減が可能と考え、新たなインスリン抵抗性改善薬として、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストの創製を目指し研究に着手した (Figure 6)。

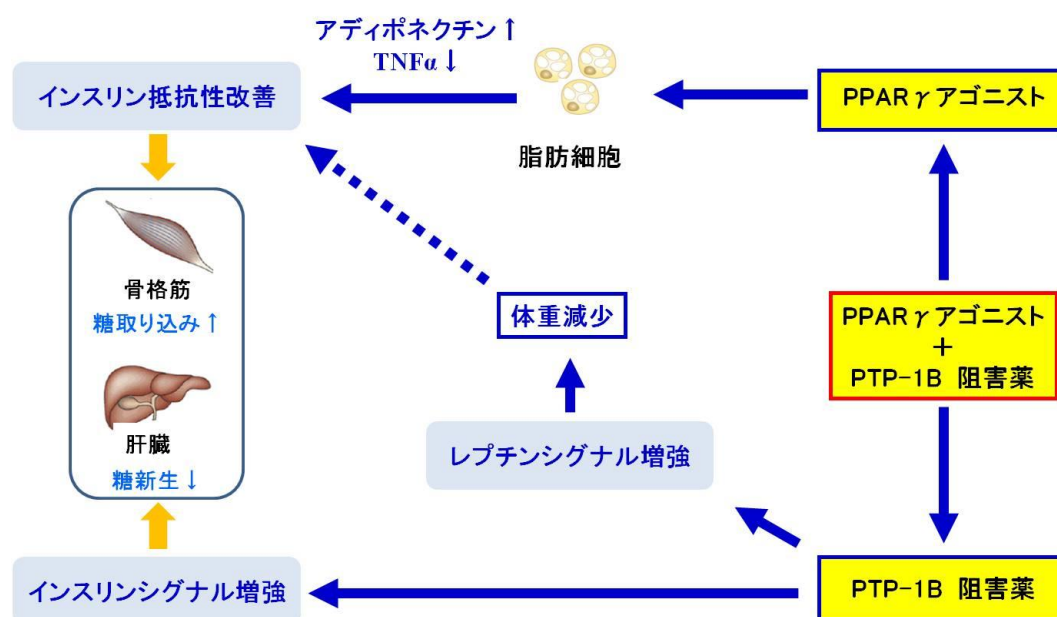


Figure 6. PPAR γ + PTP-1B 阻害薬の作用

第四節 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストの設計

PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストを設計するにあたり、これまでの PPAR γ アゴニストおよび PTP-1B 阻害薬の構造からヒントを得ることにした。まず PPAR γ アゴニストの化学構造について述べる (Figure 7)。臨床で使用されている PPAR γ アゴニストはピオグリタゾンおよびロシグリタゾンである。いずれも、酸性基である TZD 環を有し、ベンゼン環を介して、塩基性芳香環側鎖を有するコンパクトな化合物である。ピオグリタゾンのプロトタイプはカルボン酸誘導体であった^{4, 44)}。薬物動態を改善する目的でカルボン酸の生物学的等価体である TZD 環を用いることにより、薬効に優れたピオグリタゾンが創製された。しかし、本邦で最初に上市されたトログリタゾンで特発性肝障害死亡例が発生し、TZD 環の肝毒性が懸念されたことから、非 TZD 誘導体 JTT-501 などが開発された。また脂肪酸やエイコサノイドが PPAR γ の内因性リガンドであると報告され^{45, 46)}、カルボン酸を用いた種々の新規 PPAR γ アゴニストが開発されてきた。カルボン酸誘導体として、チロシン骨格を有するファルグリタザールが強力な PPAR γ アゴニスト活性を有することから注目されたが³¹⁾、浮腫の発生により開発が中止された。

PPAR α アゴニスト作用の付加により、PPAR γ 依存的副作用の軽減と薬効の強化を目指し、TZD 型 PPAR γ + α デュアルアゴニスト KRP-297 およびカルボン酸型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであるムラグリタザール、イミグリタザール、ラグリタザール、テサグリタザールなどが開発されてきた^{4, 32)}。JTT-501 およびカルボン酸誘導体の多くが 5-メチル-2-フェニルオキサゾール側鎖を有している。5-メチルオキサゾール構造は PPAR γ タンパク質との疎水性相互作用に寄与し、5 位メチル基により活性が向上することが明らかにされている⁴⁷⁾。さらに、フェニル基は脂溶性側鎖として PPAR γ タンパク質との相互作用を強化すると考えられている。フェニル基をビフェニル基や 4-トリフルオロメチルフェニル基に置換した誘導体も強力な PPAR γ アゴニスト活性を有する^{48, 49)}。すなわち、オキサゾール 2 位に脂溶性置換基を有する 5-メチルオキサゾール構造が PPAR γ タンパク質との相互作用に適しているものと推察される。一方、上述のカルボン酸誘導体はいずれも脂溶性の芳香環側鎖を有するフェニルプロピオン酸ないし類似構造を有し、強力な PPAR γ アゴニスト活性を示す。ピオグリタゾンやロシグリタゾンはこのような芳香族側鎖を有さないことから、PPAR γ との相互作用強化ないし PPAR α との相互作用に寄与しているものと考えられる。

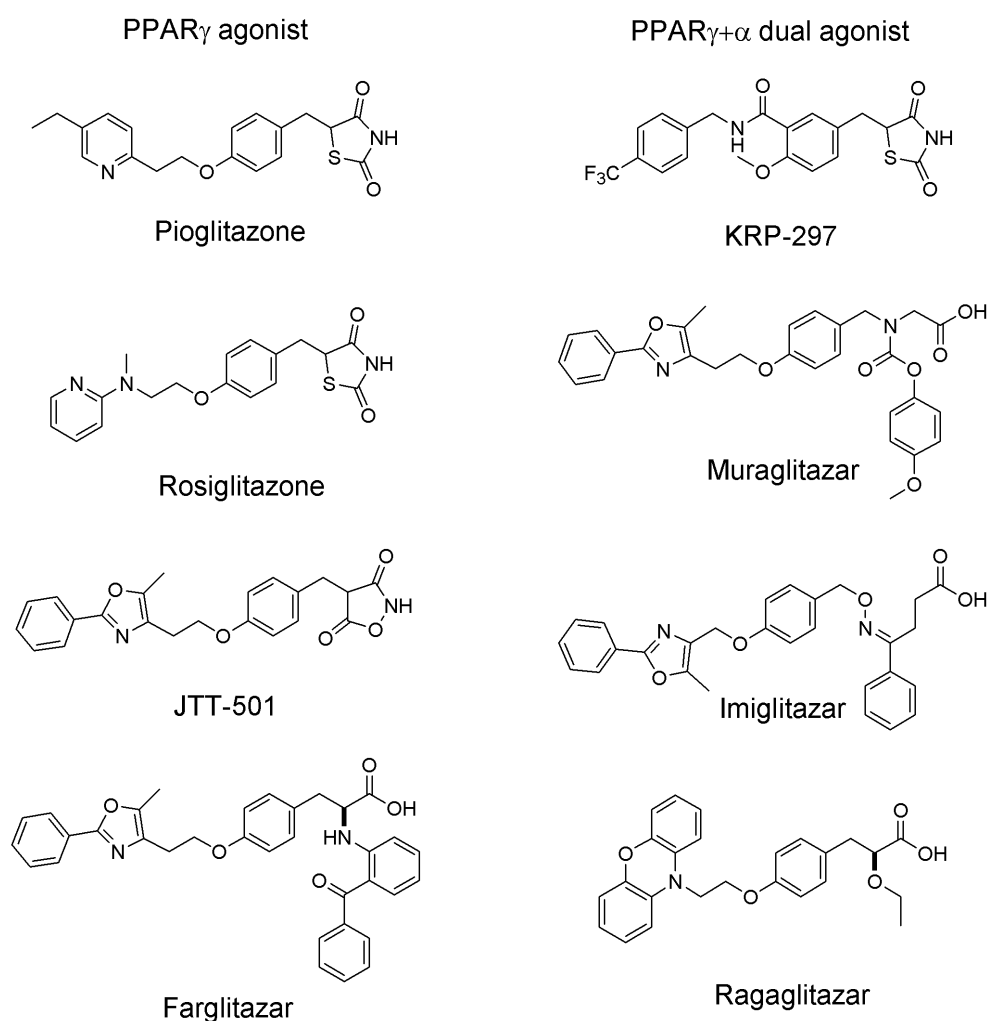


Figure 7. PPAR γ アゴニストの化学構造

次に、カルボン酸型 PTP-1B 阻害薬の化学構造を Figure 8 に示した。これらの化合物は炭素ないし窒素にカルボキシ基ないしカルボキシメチル基、複数の芳香環を含む側鎖および単一の芳香環を有する側鎖が連結した構造となっている。すなわち、カルボン酸近傍から分岐状に大小の脂溶性側鎖を配置する構造となっている。しかし、脂溶性側鎖の芳香環部分は環の数やサイズも多様であり、PTP-1B タンパク質の脂溶性ポケットには、様々な側鎖が結合可能であると考えられる。また、JTT-551 は弱い塩基性アミノ基を有するが、その他の化合物は塩基性を有さない。塩基性アミノ基は PTP-1B タンパク質との相互作用に適していない可能性がある。また、これらの化合物は脂溶性が高く、平面性の高い多芳香環性化合物であるため、経口吸収性が低いことが開発中断の一因とも考えられる。

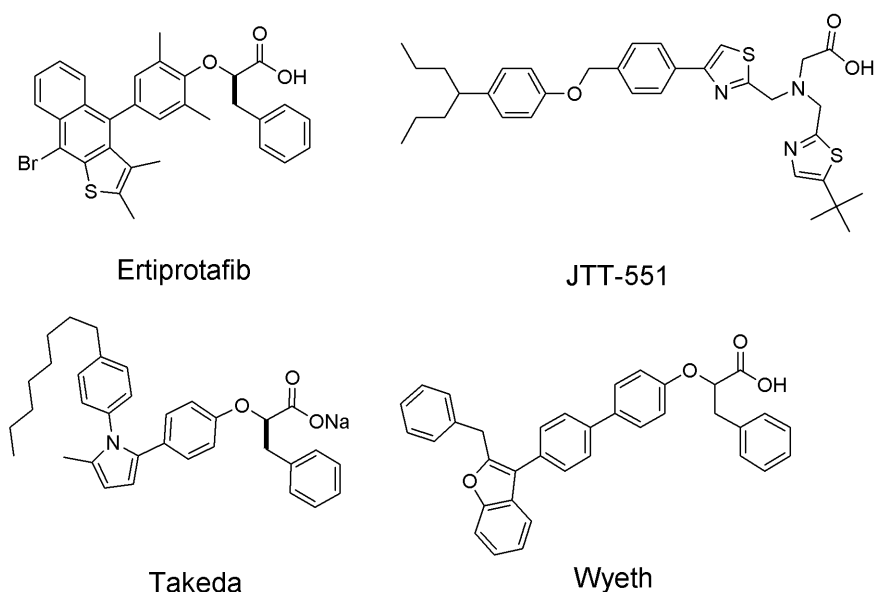


Figure 8. PTP-1B 阻害薬の化学構造

Figure 9 に示すように、PPAR γ アゴニストと PTP-1B 阻害薬は構造的に類似性を有する. いずれも芳香環とカルボン酸が 2-3 原子を介して連結し、連結部から芳香環を有する脂溶性側鎖が分岐する (Figure 9). カルボン酸型 PPAR γ アゴニストは 5-メチルオキサゾール側鎖を有し、カルボン酸の近傍に芳香環を含む脂溶性側鎖を有する点が共通している. 一方、PTP-1B 阻害薬は、PPAR γ アゴニストより側鎖構造が多様である. そこで、PPAR γ アゴニスト作用の基本構造を変換し、PTP-1B 阻害作用の付与を目指した.

前述のカルボン酸型 PPAR γ アゴニストは、いずれも分子量が大きく、芳香環数が多く (4-5)、脂溶性が高い. これらの特性は、経口吸収性の妨げになり、非特異的毒性の一因となる. また、分子量が大きいと、構造変換や新たな置換基導入の余地が少なくなる. そこで、比較的低分子量で、芳香環数が少ない KY-021 を基本構造として選択した. KY-021 はファルグリタザールと同様のチロシン誘導体構造をテトラヒドロイソキノリンとして環化させ、カルボキシ基および窒素原子上の脂溶性側鎖の固定により、活性を向上させる目的で設計された (Figure 10)⁶. 実際、KY-021 は強力な PPAR γ アゴニスト作用と弱い PPAR α 作用を有し、ファルグリタザールより経口吸収性に優れ、強力な抗糖尿病作用を有することが知られている. しかし、KY-021 はテトラヒドロイソキノリン 2 位に塩基性窒素原子を有し、PTP-1B 阻害作用には好ましくないと考えられる.

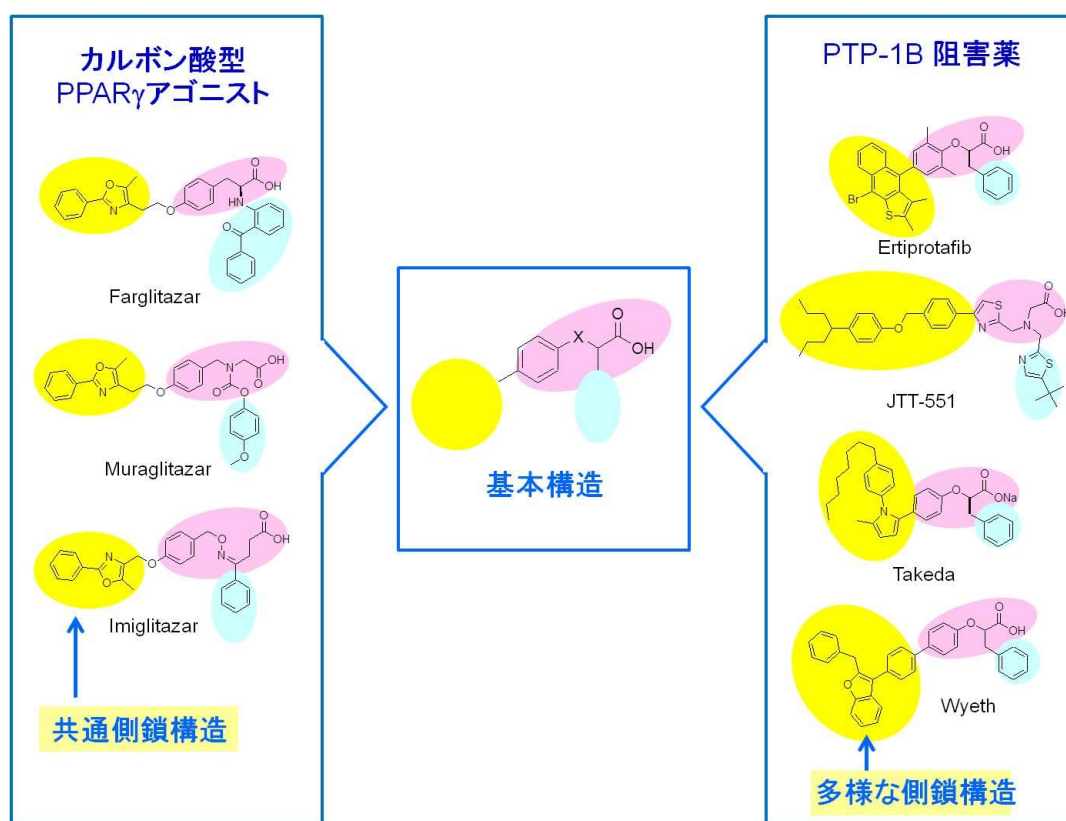


Figure 9. PPAR γ アゴニストと PTP-1B 阻害薬の構造類似性

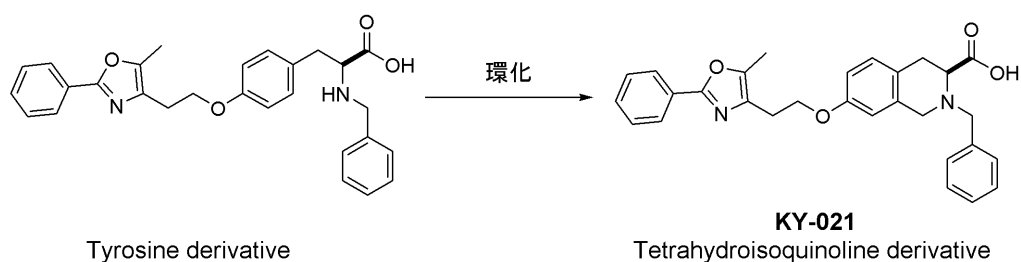


Figure 10. KY-021 の化学構造

そこで KY-021 の基本構造を用い、まず、テトラヒドロイソキノリン 2 位をアミド構造とし、塩基性を消失させることで、PPAR γ アゴニスト活性の保持と PTP-1B 阻害作用の付与を目指した。PTP-1B 阻害薬はカルボン酸近傍に芳香環を含む側鎖を有する。本研究では、分子中の芳香環数をできるだけ減少させるために、原子数および脂溶性が類似した脂肪族アシル基の導入を試みた。後述のように、アシル基導入により弱いながら PTP-1B 阻害作用が付与されることが明らかになった。

次に、KY-021 のカルボン酸の反対側末端のフェニルオキサゾール構造は PPAR γ アゴニストの共通構造であるが、特に 5-メチルオキサゾール環が相互作用に必須と考えられる。一方、

PTP-1B 阻害薬もカルボン酸の反対側末端に比較的嵩高い脂溶性側鎖を有する。そこで、PPAR γ アゴニスト活性および PTP-1B 阻害作用強化を目指して、KY-021 のオキサゾール 2 位に種々の脂溶性置換基を有する化合物を設計した。後述のように、シクロアルキルビニル基の導入により PTP-1B 阻害作用と PPAR γ + α デュアルアゴニスト作用を、分岐アルケニル基の導入により PTP-1B 阻害作用と PPAR γ フルアゴニスト作用を、四級炭素で連結した脂肪族置換基の導入により PTP-1B 阻害作用と PPAR γ 部分アゴニスト作用を付与することに成功した (Figure 11).

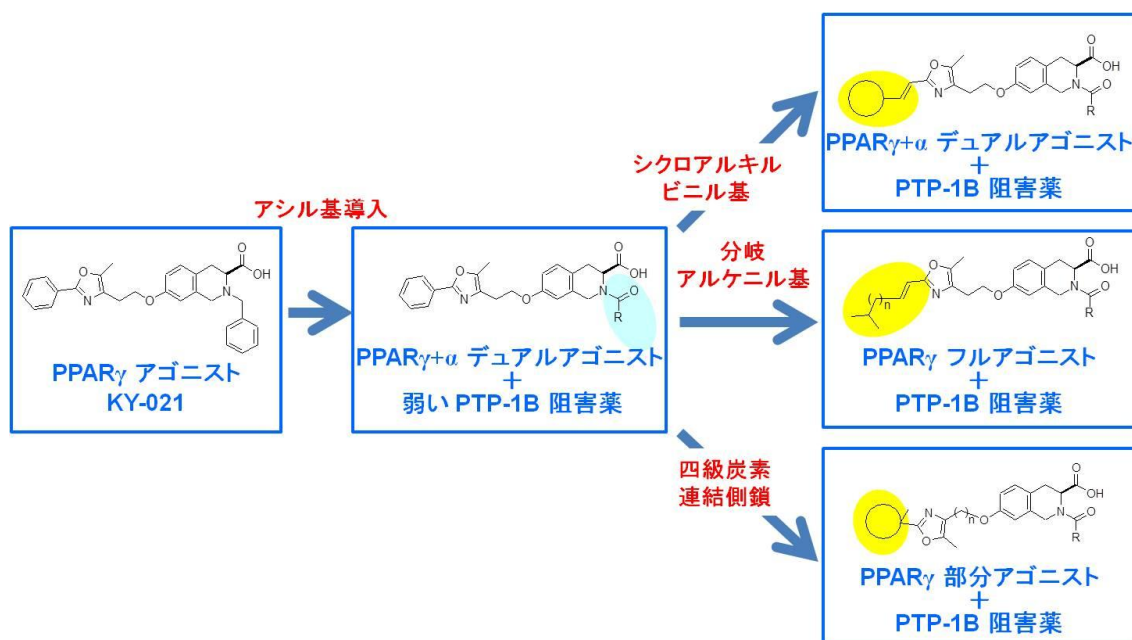
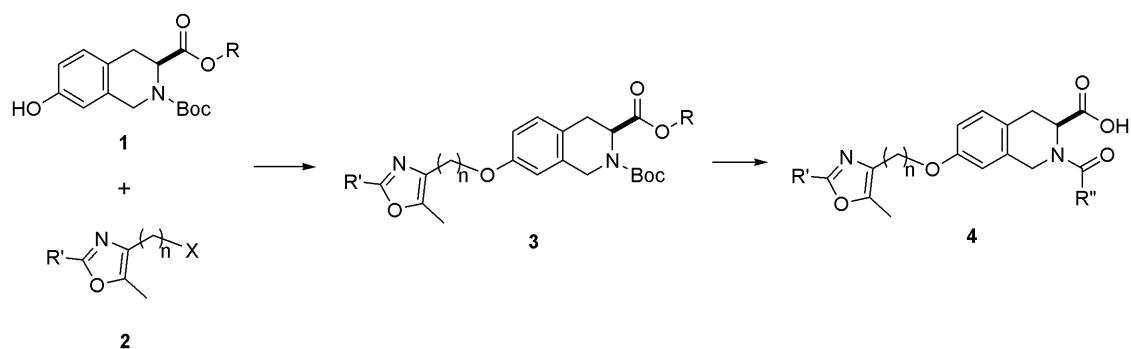


Figure 11. PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストの分子設計

第五節 合成方針

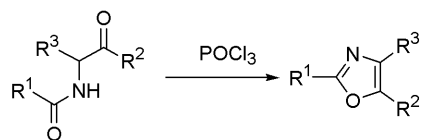
KY-021 のテトラヒドロイソキノリン 2 位およびオキサゾール 2 位を変換する合成法を Scheme 1 に示した。既知のテトラヒドロイソキノリン誘導体 **1** の 7 位ヒドロキシル基をオキサゾール誘導体 **2** を用いたアルキル化により合成し、化合物 **3** のテトラヒドロイソキノリン 2 位 *t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基をアシル基に変換後、3 位エステルの加水分解により目的とする化合物 **4** を合成することにした。



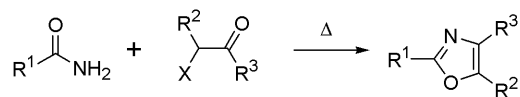
Scheme 1. 合成方針

5-メチルオキサゾール 2 位の変換については、4 位アルキル基に脱離基を有するオキサゾール誘導体 **2** が鍵中間体となる。オキサゾール誘導体の合成法として **Robinson–Gabriel** オキサゾール合成法をはじめ、**Figure 12** に示す方法などが知られている^{50–52)}。本研究では、5 位にメチル基を有し、2 位に種々の置換基を有するオキサゾール誘導体の合成となるため、2, 4 および 5 位に置換基導入可能な **Robinson–Gabriel** オキサゾール合成法、**Bredereck** オキサゾール合成法、および **Goto** らによるオキサゾール合成法⁵²⁾ が適用可能である。これまでに報告されている **PPAR γ** アゴニストのフェニルオキサゾール合成法に準じ^{6, 53)}、まず **Robinson–Gabriel** オキサゾール合成を適用し、4 位にエステルを有するオキサゾール誘導体を合成した後、エステルの還元と脱離基への変換を行うことにした。

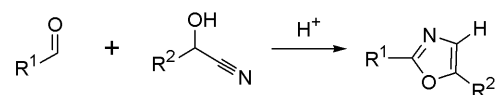
Robinson-Gabriel oxazole synthesis



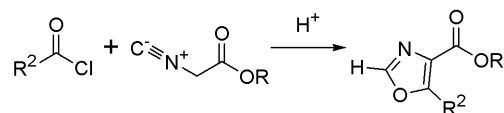
Bredereck oxazole synthesis



Fischer oxazole synthesis



Oxazole synthesis: Baumann M. et al. (2006)



Oxazole synthesis: Goto Y. et al. (1971)

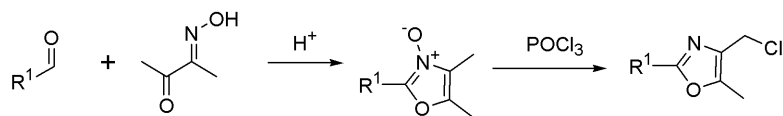


Figure 12. オキサゾール環の合成法

第二章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストのリード化合物

第一節 はじめに

第一章で述べた設計方針に従い、本章では KY-021 の 2 位ベンジル基を脂肪族アシル基に変換し、アミノ基の塩基性を消失させた化合物を合成し、PPAR γ アゴニスト作用の維持と PTP-1B 阻害作用の付与を目指した (Figure 13).

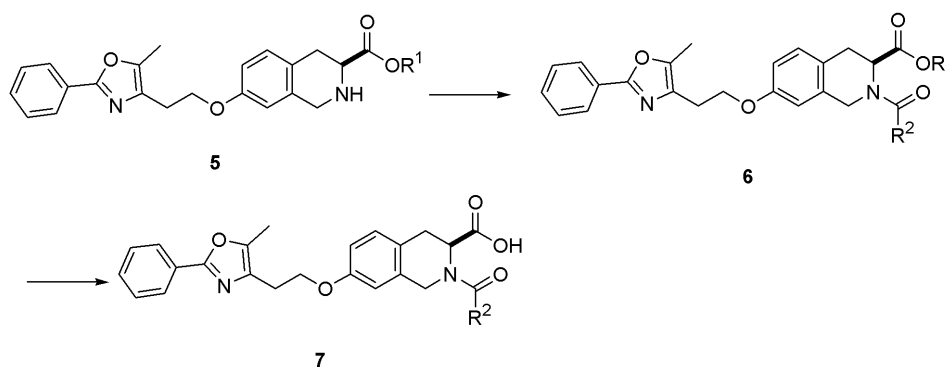


Figure 13. PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストのリード化合物の設計

第二節 合成

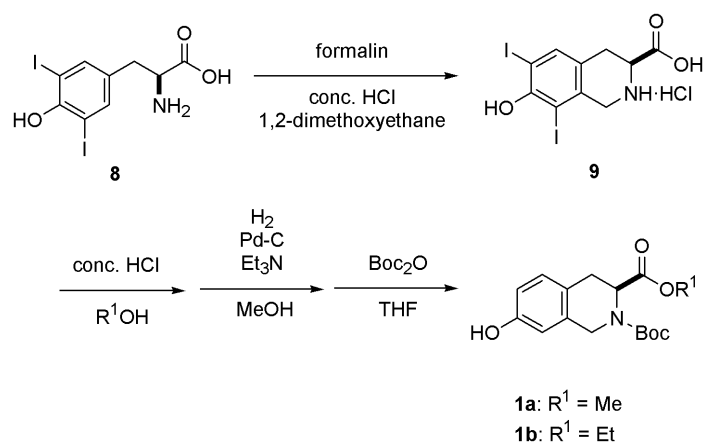
本節では、KY-021 の 2 位ベンジル基をアシル基に変換した誘導体の合成について述べる。なお、本研究において合成した新規化合物に関する反応条件、収率、スペクトルデータなどの詳細は実験の部に記載した。

新規テトラヒドロイソキノリン 2 位アシル誘導体 **7** は、KY-021 合成中間体である化合物 **5** を用い、2 位をアシル化後、3 位エステルの加水分解により合成することにした (Scheme 2).



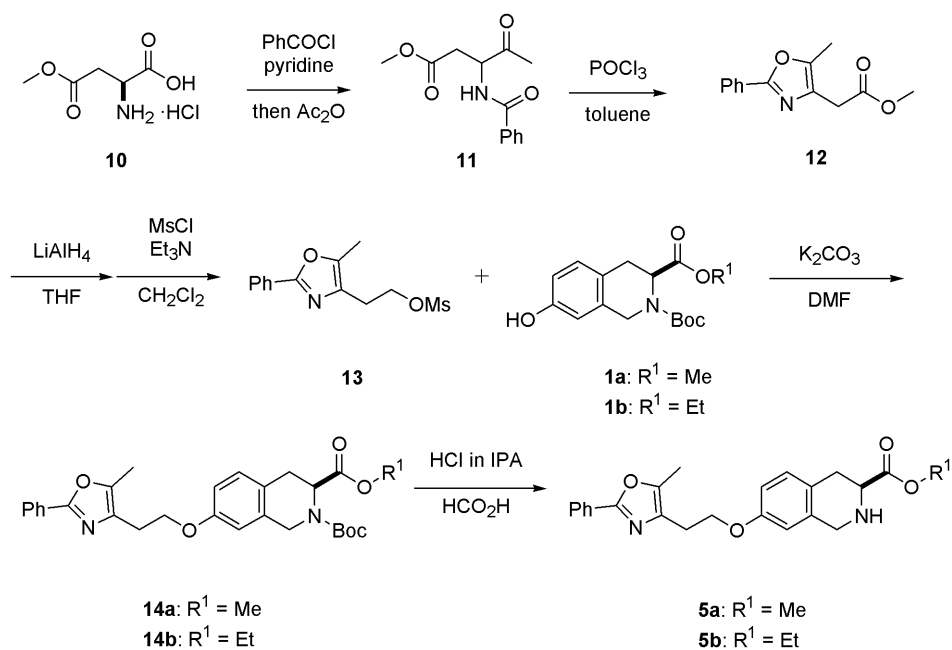
Scheme 2. テトラヒドロイソキノリン 2 位アシル誘導体の合成方針

化合物 **5** は、既知の方法により合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体 **1a**, **b**⁶⁾ (Scheme 3) およびフェニルオキサゾール誘導体 **13**^{6, 53)} を用い、KY-021 の合成法⁶⁾ に従って合成した (Scheme 4).



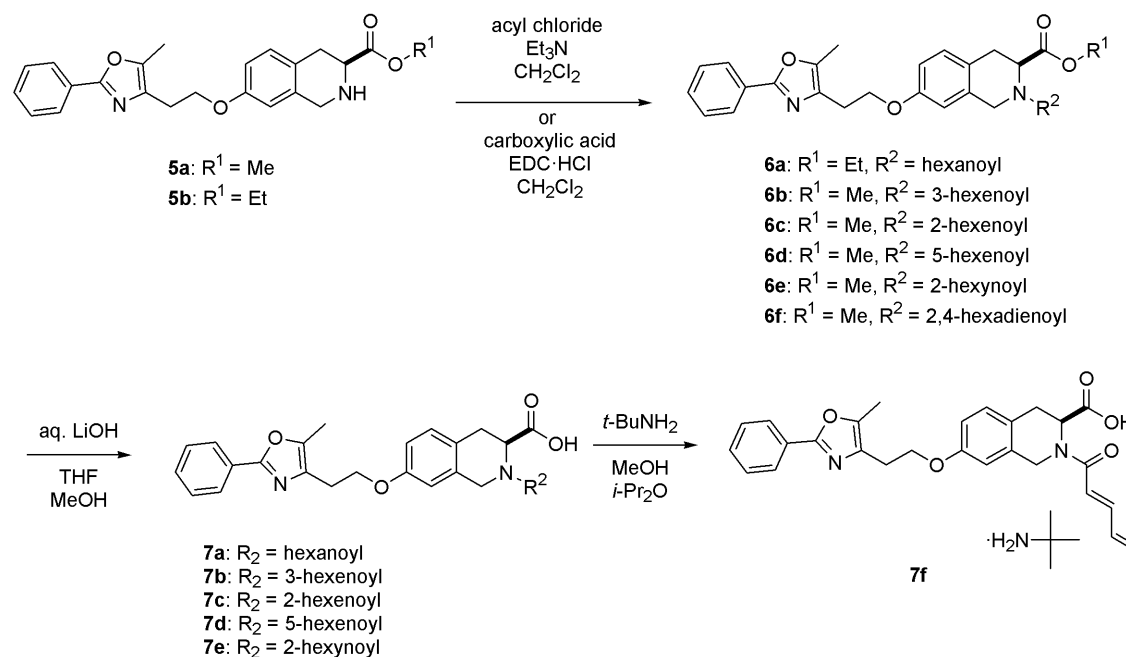
Scheme 3. 7-ヒドロキシテトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エステル合成

フェニルオキサゾール誘導体 **13** の合成では、まず、L-アスパラギン酸 4-メチルエステル (**10**) を *N*-ベンゾイル化後、Dakin-West 反応によりカルボン酸をアセチル基へ変換し、化合物 **11** を得た。得られた化合物 **11** は TLC において多数のスポットを示したが、カラムでの精製が困難であったため未精製のまま次の反応に用いた。化合物 **11** を含む混合物を POCl_3 で処理し、Robinson-Gabriel オキサゾール合成法によりオキサゾール環を構築し、低収率(収率 24%)ながら化合物 **12** を得た。化合物 **12** のエステルを LiAlH_4 によりアルコールへ還元後、メシル化し、化合物 **13** とした。続いて、DMF 中、メシル体 **13** および K_2CO_3 を用いて化合物 **1a, b** のフェノール性水酸基をアルキル化し、Boc 基の除去により中間体 **5a, b** を得た。



Scheme 4. 中間体 **5a, b** の合成

中間体 **5a, b** から目的とする化合物 **7a-f** の合成を Scheme 5 に示した。中間体 **5a, b** をアシル化後、エステル加水分解により目的の 2-アシルテトラヒドロイソキノリン誘導体 **7a-e** を得た。また 2,4-ヘキサジエノイル基を有する化合物はフリー体では不安定であったため *t*-ブチルアミン塩 **7f** として合成した。



Scheme 5. 2-アシルテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成

第三節 評価方法

2 位に種々の側鎖を導入したテトラヒドロイソキノリン誘導体について、pH 7.0 における分配係数 (log D_{7.0}), PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 雄性 SD ラットにおける血中濃度および雄性 KK-A^y マウス 4 日間投与における血糖低下作用を検討した。

log D_{7.0}

被験化合物を *n*-オクタノール 1 mL に溶解し Britton–Robinson 緩衝液 (pH 7.0) 1 mL を加えた。得られた溶液を室温で 30 min 激しく振盪後、3,000 r.p.m. で 10 min 遠心分離した。*n*-オクタノール層および Britton–Robinson 緩衝液層の化合物濃度を HPLC または LC-MS/MS 装置を用いて測定し、log D_{7.0} 値を算出した。

PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性

全長ヒト PPAR_γ または PPAR_α プラスミドおよび RXR_α プラスミドを、レポータープラスミド pGL3-PPREx4-tk-luc とともに COS-1 細胞に導入し、PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性を測定した (Figure 14)。PPAR_γ については PPAR_γ フルアゴニストであるファルグリタザール (10⁻⁷ M) による最大転写反応を、PPAR_α については PPAR_α フルアゴニストである WY14643

(10^{-5} M) による最大転写反応をそれぞれ 100% として、被験化合物の転写反応を表し、 EC_{50} 値および最大転写反応 (%) を求めた。なお、 EC_{50} 値が低いほど、PPAR タンパク質に対する親和性が強いことになる。本論文では、この親和性を「活性」と表現する。また、最大転写反応を「最大反応」と呼ぶ。

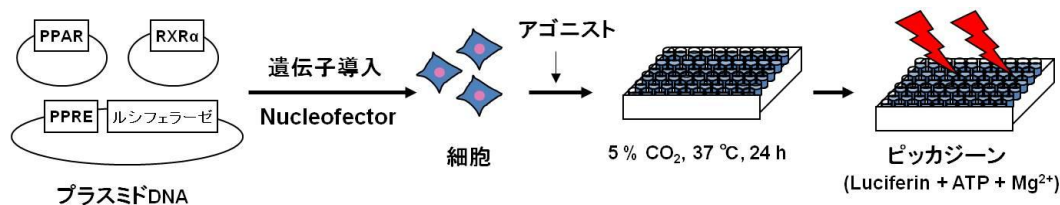


Figure 14. PPAR アゴニスト活性の評価

PTP-1B 阻害活性

ヒト PTP-1B を用い、*p*-ニトロフェニルホスフェート (*p*NPP) を基質として、被験化合物の存在下および非存在下に、37 °C で 30 min インキュベートし、生成したニトロフェノールを測定した。被験化合物非存在下の PTP-1B 活性を 100% として、被験化合物存在下の活性を表し、 IC_{50} 値を算出した。

雄性 SD ラットにおける血中濃度

雄性 SD ラットに被験化合物 10 mg/kg を経口投与し、所定時間後に採血し、HPLC で血漿中濃度を測定した。最高血中濃度 (C_{max}) および曲線下面積 (AUC) を算出した。

雄性 KK- A^y マウス 4 日間投与における血糖低下作用

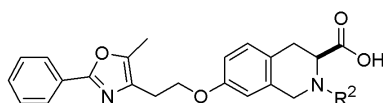
2 型糖尿病動物である雄性 KK- A^y マウスに被験化合物 10 mg/kg を 4 日間反復経口投与し、尾静脈から採血して血糖を測定した。コントロール群と薬物処置群の血糖値について、平均値の差の検定を行った。なお、血糖低下作用は、コントロール群と薬物処置群の血糖値の平均値から算出した減少率 (%) で表した。

なお、本章に限らず、本研究におけるすべての動物実験は、京都薬品工業株式会社および日本実験動物学会における動物実験ガイドラインに従い実施した。

第四節 構造活性相関

KY-021 の 2 位側鎖を種々のアルキル基およびアシル基に変換し、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストのリード化合物を探索した。合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体の log D_{7.0}, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 血中濃度および血糖低下作用を Table 1 に示した。

Table 1. 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体の分子量, log D_{7.0}, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 雄性 SD ラットにおける血中濃度および雄性 KK-A^y マウスにおける血糖低下作用。



Compound	R ²	M.W. ^{a)}	log D _{7.0}	PPAR γ ^{b)}		PPAR α ^{b)}		PTP-1B ^{b)}	Plasma levels ^{e)} (10 mg/kg, p.o.)		KK-A ^y ^{d)}
				EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	EC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)	IC ₅₀ (μ M)	Cmax (μ g/mL)	AUC (μ g·h/mL)	Glucose % decrease
KY-021		468.54	3.2	24	91.6	184	83.6	52.5	2.1 \pm 0.3	12.6 \pm 1.2	45 **
7g		462.58	4.3	67	97.1	40	113.0	50.7	8.6 \pm 1.4	13.9 \pm 2.9	-1
7a		476.56	2.6	22	103.7	142	74.1	9.0	5.9 \pm 2.5	10.2 \pm 4.1	38
7b		474.55	2.1	96	82.0	809	82.7	8.9	3.4 \pm 0.8	6.3 \pm 0.1	24
7c		474.55	2.2	28	86.3	477	68.0	7.9	8.7 \pm 1.7	21.6 \pm 6.0	51 **
7d		474.55	2.1	112	84.4	377	49.5	8.9	4.3 \pm 1.4	8.5 \pm 1.2	22
7e		472.53	1.9	19	92.3	93	72.3	9.2	13.8 \pm 2.7	38.1 \pm 6.7	58 **
7f (KY-551)		472.53	2.0	164	90.9	378	87.0	9.4	39.1 \pm 14.0	176.6 \pm 45.9	60 **
Pioglitazone		356.44	NT	671	103.6	>10 ⁴	64.1	61.0	NT	NT	41 *
Rosiglitazone		357.43	NT	138	127.9	>10 ⁴	125.0	>100	NT	NT	38
Ertiprotafib		559.51	NT	3194	77.9	>10 ⁴	-	1.6	NT	NT	NT

NT: not tested. a) Free form. b) n = 2. c) The activation level induced by farglitazar (10⁻⁷ M) was taken as 100%. d) The activation level induced by WY14643 (10⁻⁵ M) was taken as 100%. e) Plasma concentrations in male SD rats, n = 4, Mean \pm SE. f) 10 mg/kg, 4 days, n = 5, *p<0.05, **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test.

KY-021 および 2 位変換誘導体は、いずれも PPAR γ アゴニスト作用を示した。これらの PPAR γ アゴニスト活性はピオグリタゾンの 4–30 倍、ロシグリタゾンの 0.8–4 倍であり、最大反応は 82–103% であった。

KY-021 のベンジル基をヘキシル基に変換した化合物 **7g**⁶⁾ は、KY-021 より PPAR γ アゴニスト活性が約 1/3 に低下したが、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾンより強力であった。一方 PPAR α アゴニスト活性は KY-021 より 4 倍以上増加した。つまり、2 位側鎖を直鎖構造とすることにより、PPAR γ アゴニスト活性は低下し、PPAR α アゴニスト活性は上昇することが明らかに

なった。

アシル基導入化合物はいずれも強力な PPAR γ アゴニスト活性を示し、2 位にヘキサノイル基を有する誘導体 **7a** はヘキシル体 **7g** より 3 倍強力かつ KY-021 とほぼ同等の PPAR γ アゴニスト活性を示した。このことから 2 位脂肪族直鎖の場合、2 位の窒素が塩基性を示すアルキル基より、アミド結合により塩基性を消失させたアシル基の方が好ましいと考えられる。アシル基への不飽和結合導入は、2-ヘキセノイル体 **7c** および 2-ヘキシノイル体 **7e** では、活性に大きな影響は見られなかったが、3-ヘキセノイル、5-ヘキセノイル、2,4-ヘキサジエノイル体 (**7b**, **d**, **f**) では活性が低下した。つまり、不飽和結合のアシル基側鎖 2 位への導入は、PPAR γ タンパク質との相互作用に対して影響がないものの、2 位以外への二重結合の導入は立体的または電子的に不利な影響をもたらすと考えられる。

PPAR α アゴニスト活性はすべてのアシル基導入化合物でヘキシル体 **7g** より低下した。2 位脂肪族直鎖の場合、PPAR α タンパク質との相互作用には PPAR γ と異なりアミド結合より塩基性窒素原子の方が好ましいと言える。化合物 **7g** は、PPAR γ アゴニスト活性に対して約 2 倍の PPAR α アゴニスト活性を示し、PPAR α 優位型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであった。アシル基導入化合物では、ヘキシノイル体 **7e** は、PPAR γ アゴニスト活性の約 1/3 以下の PPAR α アゴニスト活性を示し、2,4-ヘキサジエノイル体 **7f** は、PPAR γ アゴニスト活性の約 1/2 の PPAR α アゴニスト活性を示し、いずれも PPAR γ 優位型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであった。

KY-021 および **7g** の PTP-1B 阻害活性は非常に弱かったが、アシル基導入化合物は KY-021 および **7g** の 5 倍以上の活性を示した (IC₅₀: 7.9–9.4 μ M)。テトラヒドロイソキノリン 2 位は、塩基性窒素原子より非塩基性のアミド結合の方が PTP-1B タンパク質との相互作用に好ましいことが明らかになった。また、アシル基導入化合物の PTP-1B 阻害活性はほぼ同等であり、側鎖への不飽和結合の導入は活性に大きな影響を与えなかった。PTP-1B 阻害活性に対する 2 位側鎖の立体障害や電子的特性の影響は小さいと考えられる。

アシル基導入化合物はいずれも KY-021 よりラットにおける経口吸収性 (C_{max}) が向上し、2 位に不飽和結合を有する **7c**, **e**, **f** では AUC が増大した。特に、**7f** の C_{max} は KY-021 の 19 倍、AUC は 14 倍に達した。このことから 2,4-ヘキサジエノイル基は経口吸収性に最適の側鎖と考えられる。ヘキサノイル基、3-ヘキセノイル基および 5-ヘキセノイル基を有する **7a**, **7b** および **7d** では、C_{max} は KY-021 より向上したが、AUC は減少した。これらの化合物は、速やかに代謝ないし排泄された可能性がある。

PPAR γ 活性が KY-021 と同等以上であった 3 化合物のうち **7c** および **7e** は KK-A^y マウスにおいて有意な血糖低下作用を示したが、**7a** は有意な作用を示さなかった。**7a** の C_{max} は KY-021 の約 3 倍と良好な経口吸収性を示したが、AUC は KY-021 より低値であり、速やかに代謝された可能性が高い。そのため有効血中濃度の持続時間が短く、血糖低下作用が見られなかったものと考えられる。一方、**7f** は PPAR γ アゴニスト活性が弱く KY-021 の 1/8 に留まったが、強力な血糖低下作用を示した。これは **7f** の C_{max} および AUC が、KY-021 よりそれぞれ 20 倍および 13 倍高かったことによると考えられる。さらに、**7f** の C_{max} は PTP-1B 阻害作用の IC₅₀ 値 (9.4 μ M = 4.44 μ g/mL) の約 9 倍に相当するため、PTP-1B 阻害作用が薬効に寄与した可能性も考えられる。

以上の構造活性相関を Figure 15 に要約した。

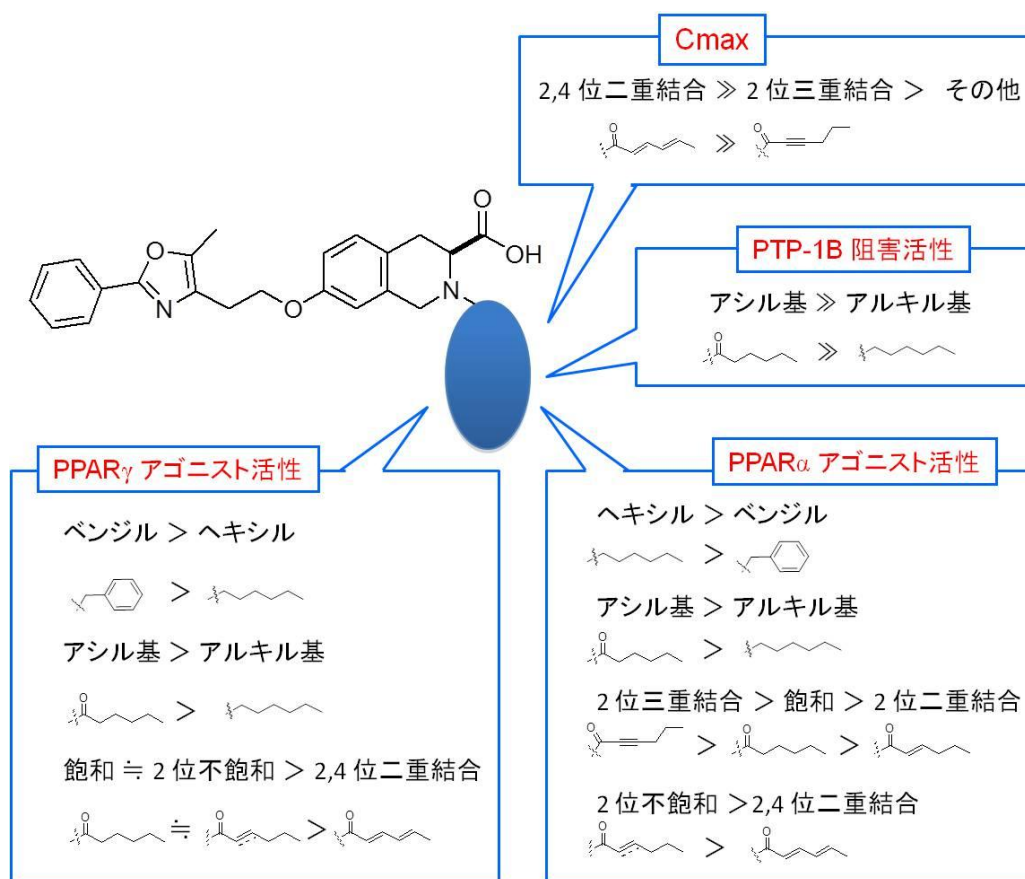


Figure 15. 構造活性相関

第五節 リード化合物 KY-551

アシル基導入化合物の中で、**7f** はピオグリタゾンより強力で、ロシグリタゾンとほぼ同等の PPAR γ 活性を示した。また、PPAR γ 活性の約 1/2 の PPAR α アゴニスト活性を示し PPAR γ 優位型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであった。さらに、弱いながら PTP-1B 阻害作用を示した。ラットにおける **7f** (10 mg/kg) 経口投与後の Cmax はアシル基導入化合物の中で最も高く、PTP-1B 阻害作用の IC₅₀ 値の約 9 倍に達した。KK-A^y マウスにおいて、**7f** (10 mg/kg) 4 日間経口投与は血糖を有意に低下させた。**7f** の血糖低下作用には、PPAR γ アゴニスト作用に加え、PTP-1B 阻害作用が寄与しているものと考えられる。しかし、**7f** (10 mg/kg) 14 日間投与では血糖低下作用が減弱した (未公表)。従って、**7f** は開発化合物としては未だ不完全と考えられる。そこで、**7f** をリード化合物として選定し、KY-551 と命名した。KY-551 のプロフィールを Figure 16 に示す。KY-551 のアシル基側鎖を経口吸収性に優れた 2,4-ヘキサジエノイル基に固定し、カルボン酸型 PPAR γ アゴニストの共通構造であるフェニルオキサゾール側鎖を変換することにより、さらなる活性の向上や新たな特性を獲得しうると考え、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニスト、PPAR γ 選択的アゴニストおよび PPAR γ 選択的部分アゴニストの創製を目指し、研究を進めることにした。

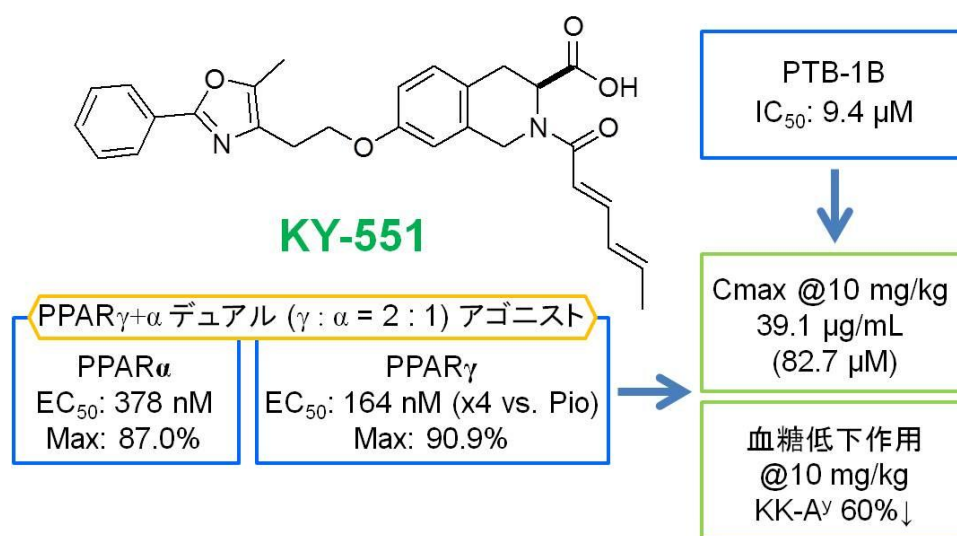


Figure 16. KY-551 のプロフィール

第六節 小括

1. 2 位にベンジル基を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体 KY-021 の 2 位を脂肪族アシル基に変換した化合物はピオグリタゾンの 4–30 倍、ロシグリタゾンの 0.8–4 倍の PPAR γ アゴニスト活性を示した.
2. 2 位にヘキシル基を有する **7g** の PPAR γ アゴニスト活性は KY-021 の 1/3, PPAR α アゴニスト活性は 5 倍であった. アルキル直鎖構造により PPAR γ アゴニスト活性が低下し, PPAR α アゴニスト活性が上昇することが明らかになった.
3. 2 位にアシル基を導入した化合物の中で, ヘキサノイル基導入化合物 **7a**, 2-ヘキセノイル基導化合物 **7c** および 2-ヘキシノイル基導入化合物 **7e** は, ヘキシル基導入化合物 **7g** に比し, PPAR γ アゴニスト活性が増大し, ほぼ KY-021 に匹敵した. 一方, PPAR α アゴニスト活性は **7g** の 1/2–1/12 に減弱した.
4. 2 位にアシル基を導入した化合物はいずれも KY-021 および **7g** に比し, PTP-1B 阻害活性が約 5 倍上昇した. PTP-1B との相互作用には, 2 位が塩基性を有するアルキル鎖より, アシル基の方が好ましいことが明らかになった.
5. 側鎖に共役二重結合を有する化合物 **7f** は PPAR γ アゴニスト活性と PPAR α アゴニスト活性の比が 2:1 で, 最もバランスに優れ, PPAR γ 優位型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであった. また, 化合物 **7f** は経口吸収性に優れ, C_{max} および AUC が著しく高かった. さらに, KK-A^y マウスにおいて, 良好な血糖低下作用を示した.
6. 化合物 **7f** の PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性は KY-021 より低かったが, 血中濃度が著しく高いことに加え, PTP-1B 阻害作用の寄与により, 優れた血糖低下作用を示したものと考えられる.
7. 化合物 **7f** を新規 PPAR アゴニストのリード化合物として選定し, KY-551 と命名した. カルボン酸型 PPAR γ アゴニストの共通構造であるフェニルオキサゾールを変換し, PTP-1B 阻害作用を併せ持つ強力な PPAR γ + α デュアルアゴニスト, PPAR γ 選択的アゴニストおよび PPAR γ 選択的部分アゴニストの創製を目指すことにした.

第三章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニストの創製

第一節 はじめに

前章では、既存の PPAR γ アゴニストの中で、低分子量、低脂溶性で芳香環数が少ない KY-021 を基本構造に、さらに芳香環数を減らした 2 位脂肪族アシル化誘導体を合成し、弱いながら PTP-1B 阻害作用を併せ持つ PPAR γ + α デュアルアゴニスト KY-551 を見いだした。KY-551 の活性は十分とは言えないが、著しく高い血中濃度を示し、KK-A y マウスにおいて血糖低下作用を示した。しかし、高い血中濃度で薬効を示す化合物は長期投与において、薬効が不安定になる恐れがある。また、非特異的毒性を示す可能性が高くなる。そこで KY-551 をリード化合物とし、優れた経口吸収性を示した 2 位 2,4-ヘキサジエノイル基を保存し、7 位側鎖の変換を試みた。具体的には、カルボン酸型 PPAR γ アゴニストの基本構造であるフェニルオキサゾール側鎖のフェニル基を脂肪族側鎖に変換した。本章では環状構造を有するシクロアルキルビニル基およびシクロアルキルエチル基に変換し、芳香環数の低減を図り、PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性と PTP-1B 阻害活性の向上を目指し検討を行った (Figure 17)。

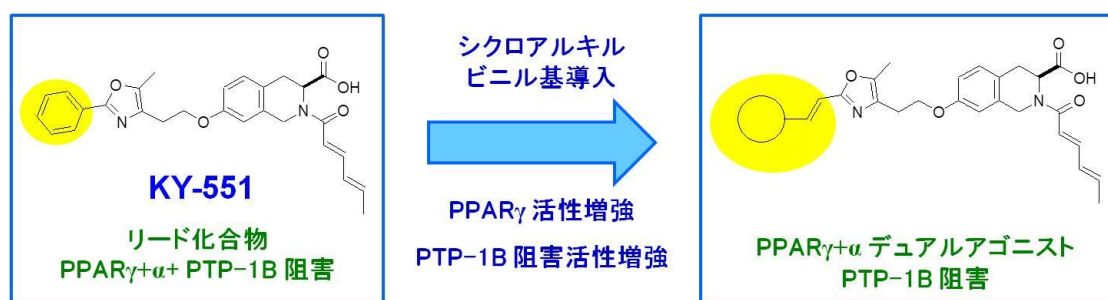
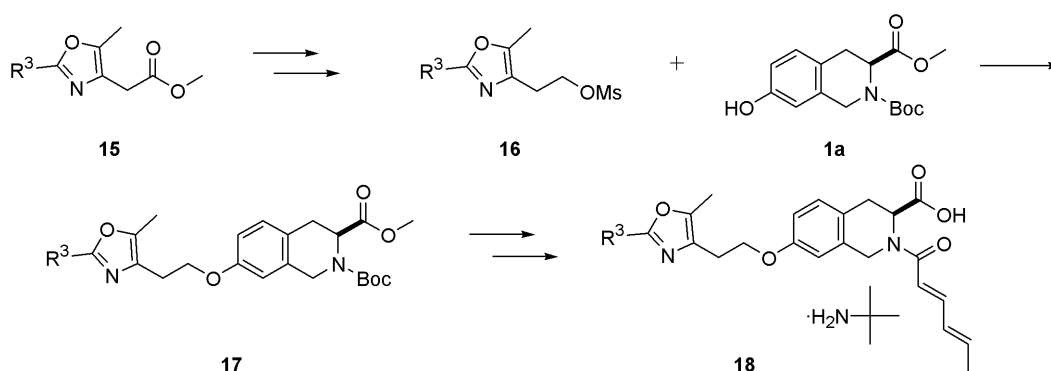


Figure 17. PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニストの分子設計

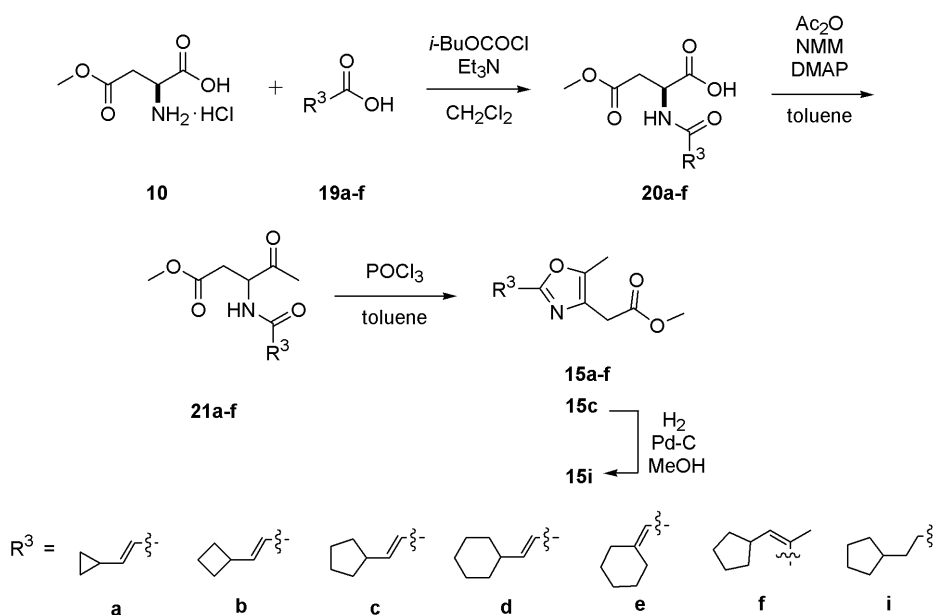
第二節 合成

前章で述べた合成法に準じて、オキサゾール誘導体を合成し、テトラヒドロイソキノリン誘導体 **1a** の 7 位アルキル化を経て、2 位の変換およびエステル加水分解により目的の化合物を得ることとした (Scheme 6)。なお、2,4-ヘキサジエノイル基導入後にテトラヒドロイソキノリンの 7 位アルキル化を行う合成法は、アルキル化条件において 3 位のラセミ化を生じる恐れがあるため採用しなかった。



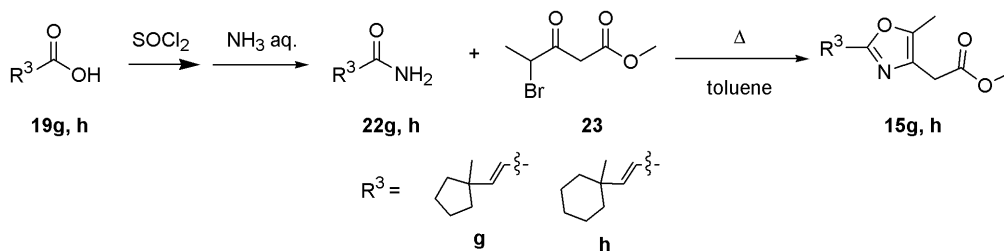
Scheme 6. テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成方針

まず、鍵中間体であるオキサゾール誘導体 **15** の合成について述べる. シクロアルキルビニル基を有するオキサゾール環の構築には 2 つの合成法を用いた. 1 つは第二章の合成で用いた Robinson–Gabriel オキサゾール合成法である (Scheme 7). 化合物 **19a–f** のカルボキシ基をクロロ炭酸イソブチルにて活性エステルとし, L-アスパラギン酸誘導体 **10** をアシル化した. 次いで, 塩基として *N*-メチルモルホリン (NMM) および *N,N*-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を用いて Dakin–West 反応を行い, カルボン酸をアセチル基へ変換した. 続いて Robinson–Gabriel オキサゾール合成法によりオキサゾール誘導体 **15a–f** とした (収率 **15a**: 12%, **15b–f**: 23–40%). なお, 最も低収率であったシクロプロピルビニル基を有する **15a** につき, 収率改善を目的に単離精製した **21a** を用いてオキサゾール環構築を試みた. しかし, **21a** の収率が低かったため (収率 16%), **15a** の収率は改善しなかった (2 工程収率 12%). 低収率は Dakin–West 反応条件においてシクロプロピルビニル基が不安定であったためと推察した. なお, 得られた **15c** の二重結合を接触水素添加により還元しシクロペンチルエチル側鎖を有する **15i** を得た.



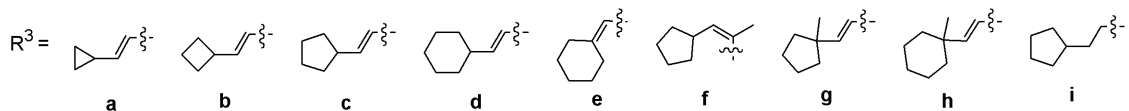
Scheme 7. Robinson–Gabriel 法による 2-シクロアルキルビニルオキサゾール誘導体の合成

もう一つのオキサゾール環構築法は Brederick オキサゾール合成法である。Robinson–Gabriel オキサゾール合成法による **15a–f** の合成の収率が低かったため (12–40%), **15g, h** の合成に本法を適用した (Scheme 8)。すなわち、カルボン酸 **20g, h** をアミド **22g, h** へ誘導した後、4-ブロモ-3-オキソペンタン酸メチルエステル (**23**) とともにトルエン中、加熱還流し、**15g, h** を得た。Brederick オキサゾール合成法を用いた **15g, h** の合成も収率が低かったが (収率 **15g**: 32%, **15h**: 29%), Robinson–Gabriel 法に比べ操作が簡便であった。

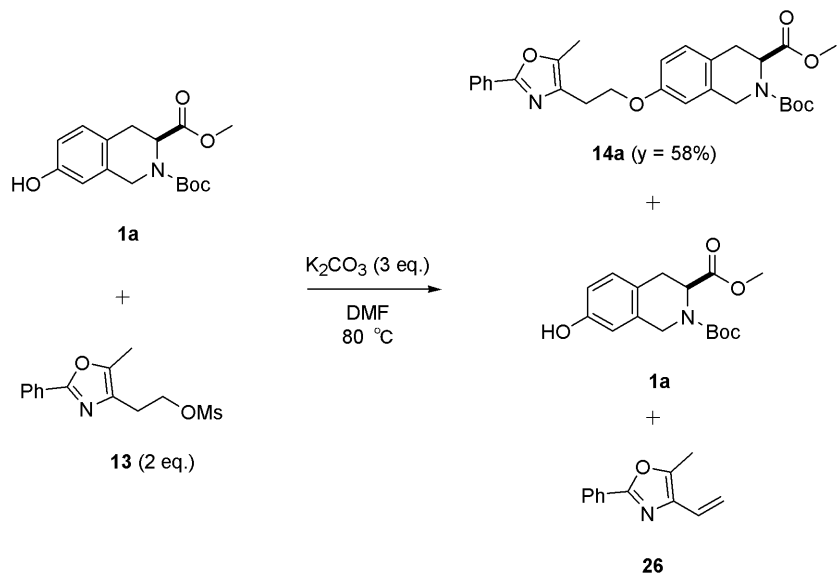


Scheme 8. Brederick 法による 2-シクロアルキルビニルオキサゾール誘導体の合成

得られたオキサゾール誘導体から目的化合物への合成を Scheme 9 に示す。オキサゾール誘導体のエステルの還元は LiAlH_4 、ジイソブチルアルミニウムヒドライド (DIBAL) などを用いる方法が考えられる。しかし、 R^3 が 1-ペンテニル基の化合物 (未公表) を LiAlH_4 を用いる条件に付した際、複雑な反応となり低収率であった (収率 33%)。そこで、DIBAL を用いたところ、反応が円滑に進行し、続くアルコールのメシル化までの 2 工程の収率は 77% であった。オキサゾールと共役する二重結合は LiAlH_4 を用いた反応条件に対し不安定であると考えられる。そこで、DIBAL を用いる条件で **15a–i** のエステルを還元し、続くメシル化により、メシル体 **16a–i** を得た。次の化合物 **1a** の 7 位アルキル化は、第二章における化合物 **14** の合成条件を変更して行った。化合物 **1a** と **13** の反応を、DMF 中 K_2CO_3 存在下 80°C で行ったが、フェニルオキサゾール誘導体 **13** が β 脱離を併発し化合物 **26** を副生したため、化合物 **13** を 2 当量用いても **14a** の収率は 58% に留まった (Scheme 10)。また、生成物と TLC における R_f 値が近い化合物 **1a** が残存し、カラム精製に時間を要した。そこで、トルエン中、テトラエチルアンモニウムフルオリド水和物 ($\text{Et}_4\text{NF} \cdot n\text{H}_2\text{O}$) および K_2CO_3 存在下、オキサゾール誘導体 **16a–i** (1.5 当量) を用いて、加熱還流条件下で反応を行った。その結果、少ない **16a–i** の使用量にもかかわらず、テトラヒドロイソキノリン誘導体 **17a–i** が 80% 以上の収率で得られた。また、化合物 **1a** が消失したため、精製操作が簡便になった。反応の精査は行っていないが、非極性溶媒中、層相間移動触媒を用いたことで、オキサゾール誘導体と K_2CO_3 の接触時間が減少したことや、 $\text{Et}_4\text{NF} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ のフッ化物イオンまたは水の存在による何らかの効果によりフェノキシドの求核性が向上したものと考えられる。得られた **17a–i** を用い、第二章の合成法に従い目的の **18a–i** を合成した。



Scheme 9. シクロアルキルビニル基を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成

Scheme 10. 化合物 **14a** の合成

第三節 評価方法

合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体 **18a-i** について, log D_{7.0}, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 血中濃度, 雄性 KK-A^y マウス 4 日間投与における血糖低下作用を検討した, また, 選択した化合物について雄性シリアンハムスターにおけるペルオキシソームアシル CoA オキシダーゼ (ACO) 活性化作用, 雄性 ICR マウスにおける血漿量, 心重量および肝重量に対する作用, 雄性 KK-A^y マウス 14 日間投与における血糖低下作用を検討した.

Log D_{7.0}

log D_{7.0} は HPLC 法により決定した⁵⁴⁾. Log D_{7.0} 値が既知であるアセトアニリド, ベンゾニトリル, ベンゼン, ブロモベンゼン, ビフェニルおよびヘキサクロロベンゼンを標準物質として使用した. 被験化合物と標準物質の保持時間からキャパシティーファクターを計算し, キャパシティーファクターと標準物質の log D_{7.0} 値より被験化合物の log D_{7.0} 値を算出した.

PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 雄性 KK-A^y マウス 4 日間投与における血糖低下作用

第二章で記載した方法に準じて測定した.

雄性 KK-A^y マウス 14 日間投与における血糖および血中 TG 低下作用

被験化合物 (1–30 mg/kg) を雄性 KK-A^y マウスに 14 日間反復経口投与し, 尾静脈から採血して血糖および血中 TG を測定した. コントロール群と薬物処置群の血糖値および血中 TG 値について, 平均値の差の検定を行った.

雄性シリアンハムスターにおけるペルオキシソーム ACO 活性化作用

雄性シリアンハムスターに被験化合物 (10 および 30 mg/kg) を 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与した. 最終投与 24 h 後に, ペントバルビタールナトリウムを用いた深麻酔下に採血し, 安楽死後, 肝重量を測定し, 肝臓をホモジナイズ後ペルオキシソーム分画を取り出し, ACO 活性を測定した⁵⁵⁾. コントロール群と薬物処置群の ACO 活性値について, 平均値の差の検定を行った.

雄性 ICR マウスにおける血漿量, 心重量および肝重量に対する作用

雄性 ICR マウスに被験化合物 (10 および 30 mg/kg) を 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与した. 血漿量をエバンスブルーを用いた色素希釈法により測定した⁵⁶⁾. さらに, ジエチルエーテル (Et₂O) 麻酔下に採血し, 安楽死後, 心重量および肝重量を測定した. コントロール群と薬物処置群の血漿量, 心重量および肝重量について, 平均値の差の検定を行った.

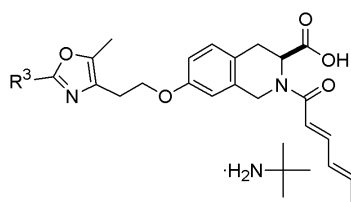
雄性 KK-A^y マウスにおける血中濃度

雄性 KK-A^y マウスに KY-601 3 mg/kg またはロシグリタゾン 10 mg/kg を経口投与し, 所定時間後に採血し, HPLC で血漿中濃度を測定した. 最高血中濃度 (C_{max}) および曲線下面積 (AUC) を算出した.

第四節 構造活性相関

リード化合物 **KY-551** のテトラヒドロイソキノリン 7 位側鎖にシクロアルキルビニル基を導入したオキサゾール環を有する誘導体 **18a-i** の分子量, log $D_{7.0}$, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 血中濃度, 血糖低下作用を Table 2 に示した.

Table 2. 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体の分子量, log $D_{7.0}$, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性および雄性 KK-A y マウスにおける血糖低下作用.



Compound	R ³	M.W. ^{a)}	log $D_{7.0}$	PPAR γ ^{b)}		PPAR α ^{b)}		PTP-1B ^{b)}	KK-A y mice (10 mg/kg, 4 days) ^{e)}
				EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	EC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)	IC ₅₀ (μ M)	Glucose % decrease
KY-551^{f)}		472.53	2.0	164	90.9	378	87.0	9.4	60 **
18a		462.54	2.42	1080	113	1010	81	8.20	50 **
18b		476.56	3.15	270	110	230	81	4.90	43 *
18c (KY-601)		490.59	3.54	140	84	200	76	1.85	45 **
18d		504.62	4.01	100	98	130	47	1.80	54 **
18e		490.59	3.38	430	84	150	35	3.40	5
18f		504.62	3.95	250	85	180	53	1.38	13
18g		504.62	3.81	240	94	>10 ⁴	-	1.28	27
18h		518.64	4.22	410	90	>10 ⁴	-	6.35	21
18i		492.61	3.41	230	83	>10 ⁴	-	1.28	45 **
Pioglitazone^{f)}		356.44	NT	671	104	(64.1% at 10 μ M)		>30	41 *
Rosiglitazone		357.43	NT	140	128	(125% at 10 μ M)		>30	48 **
Ertiprotafib		559.51	NT	NT	NT	NT	NT	1.59	NT

NT: not tested. a) Molecular weight as free form. b) n = 2. c) The activation level induced by farglitazar (10⁻⁷ M) was taken as 100%. d) The activation level induced by WY14643 (10⁻⁵ M) was taken as 100%. e) n = 5, *p<0.05, **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test. f) The data from Table 1.

テトラヒドロイソキノリン 7 位側鎖のオキサゾール側鎖にシクロアルキルビニル基を導入した化合物では、シクロプロピル基を有する化合物 **18a** は KY-551 およびピオグリタゾンより活性が弱かったが、**18b-i** はいずれもピオグリタゾンより強力であり、ロシグリタゾンの 0.3-1.4 倍の活性を示した。また、化合物 **18a-i** の PPAR γ アゴニスト作用の最大反応は 83-113%であった。これらの PPAR γ アゴニスト活性はシクロアルキルビニル基の環サイズに依存して上昇し、5 員環化合物 **18c** および 6 員環化合物 **18d** は、フェニル基を有するリード化合物 KY-551 より高い活性を示した。一方、シクロヘキシリデン **18e**, ビニル基にメチル基を導入し Z 体とした **18f**, シクロアルキル 1 位にメチル基を導入した **18g, h**, さらにビニル基を還元したシクロペンチルエチル基を導入した **18i** では対応するシクロアルキルビニル誘導体に比べ活性が減弱した (**18d** vs. **18e, 18h** および **18i**; **18c** vs. **18f** および **18g**)。これらの結果から、PPAR γ タンパク質との相互作用において、オキサゾール 2 位置換基はフェニル基よりシクロペンチルビニル基およびシクロヘキシルビニル基の方が好ましいことが明らかになった。さらに、ビニル基の還元、3 位のメチル基導入および 1 位メチル基の導入と Z 体への変換が活性を低下させたことから、タンパク質の脂溶性相互作用ポケットが一定の方向性を有する比較的狭い部分と、先端の広い部分よりなる可能性が示唆された。

シクロアルキルビニル基導入化合物の PPAR α アゴニスト活性も PPAR γ アゴニスト活性同様、環のサイズに依存して上昇し、リード化合物 KY-551 の 0.3-3 倍であった。シクロブチル体 **18b**, シクロペンチル体 **18c**, シクロヘキシル体 **18d** は、リード化合物 KY-551 のそれぞれ 1.6 倍、2 倍および 3 倍の活性を示した。しかし、PPAR γ アゴニスト活性の場合と異なり、PPAR α アゴニスト活性はシクロヘキシリデン体 **18e** およびビニル 1 位へのメチル基を導入し Z 体とした **18f** で低下しなかった。また、シクロアルキル 1 位にメチル基を導入した **18g, 18h** およびビニル基を還元したシクロペンチルエチル基 **18i** では PPAR α アゴニスト活性が消失した。一方、最大反応は環のサイズに依存して減少し、シクロヘキシルビニル体 **18d** では 47%に留まった。またシクロヘキシリデン **18e** およびビニル基 1 位にメチル基を導入し Z 体とした **18f** でも減少し、それぞれ 35%および 53%であった。

これらの結果から、オキサゾール環上の置換基は、フェニル基より、環サイズが中程度のシクロアルキルビニル基の方が PPAR α タンパク質との相互作用に適していることが明らかになった。PPAR γ アゴニストの場合と同様に、PPAR α タンパク質においても、一定の方向性を有する比較的狭い前方部分と広い先端部分よりなる脂溶性相互作用ポケットが想定される。しかし、ビニル基へのメチル基導入が活性を低下させず、環へのメチル基導入が活性を消失させたことから、PPAR α タンパク質では PPAR γ タンパク質より、ポケットの前方部分がやや広く、先端部分がやや狭いものと考えられる。さらに、PPAR γ 活性と大きく異なるのは、活性上昇に伴い最大反応が低下したという点である。、シクロアルキルビニル基導入化合物と PPAR γ および PPAR α タンパク質の相互作用様式は若干異なることが明らかになった。これらの事実からオキサゾール 2 位側鎖変換により PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性の選択性と部分アゴニスト設計が可能であることが示唆された。

シクロアルキルビニル基導入化合物の PTP-1B 阻害活性は、環サイズに比例し上昇する傾向が見られ、シクロペンチルビニル基導入化合物 **18c** およびシクロヘキシルビニル基導入化合物 **18d** では、リード化合物 KY-551 の約 5 倍の活性を示した。さらに、PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性の場合と異なり、ビニル基 1 位メチル基を有する Z 体 **18f**, シクロペン

チル 1 位へのメチル基導入 **18g**, およびビニル基の還元 **18i** により活性が向上した. これらの化合物では, 脂溶性増加により活性が上昇した可能性が高い. **18f**, **18g**, **18i** の活性はリード化合物 KY-551 より 6 倍以上強力で, PTP-1B 阻害薬エルチプロタフィブとほぼ同等であった. 一方, シクロヘキシリデン導入化合物 **18e** は類似構造のシクロヘキシルビニル導入化合物 **18d** に比し, また, シクロヘキシル 1 位にメチル基を導入した **18h** は類似構造の **18d** および 1-メチルシクロペンチルビニル導入化合物 **18g** に比し, それぞれ活性が減弱した. **18e** は **18d** より脂溶性が低い, **18h** は **18d** および **18g** より脂溶性が高いため, 活性減弱を脂溶性低下のみに帰すことはできない. PTP-1B 阻害活性に関する構造活性相関についてはさらなる検討が必要である.

なお, シクロアルキルビニル基導入化合物中, **18a-d** および二重結合を還元した **18i** のみが, 10 mg/kg 4 日間経口投与により KK-A^y マウスの血糖を低下させた. これらの化合物の薬効は主に PPAR γ 作用によるものと考えられる. しかし, 血糖低下作用と PPAR γ アゴニスト活性が相関しないことから, 経口吸収性が大きく影響していると考えられる. 環サイズが小さく, 脂溶性が低い化合物は, PPAR γ 活性は低い, 血中濃度が高いものと推察される. 血糖低下作用がみられなかった **18e-h** はアルキリデン構造およびメチル基が代謝されやすいと考えられる. さらに **18c**, **18d** および **18i** では, PTP-1B 阻害活性も薬効に寄与している可能性が高い. 以上の構造活性相関を Figure 18 に要約した.

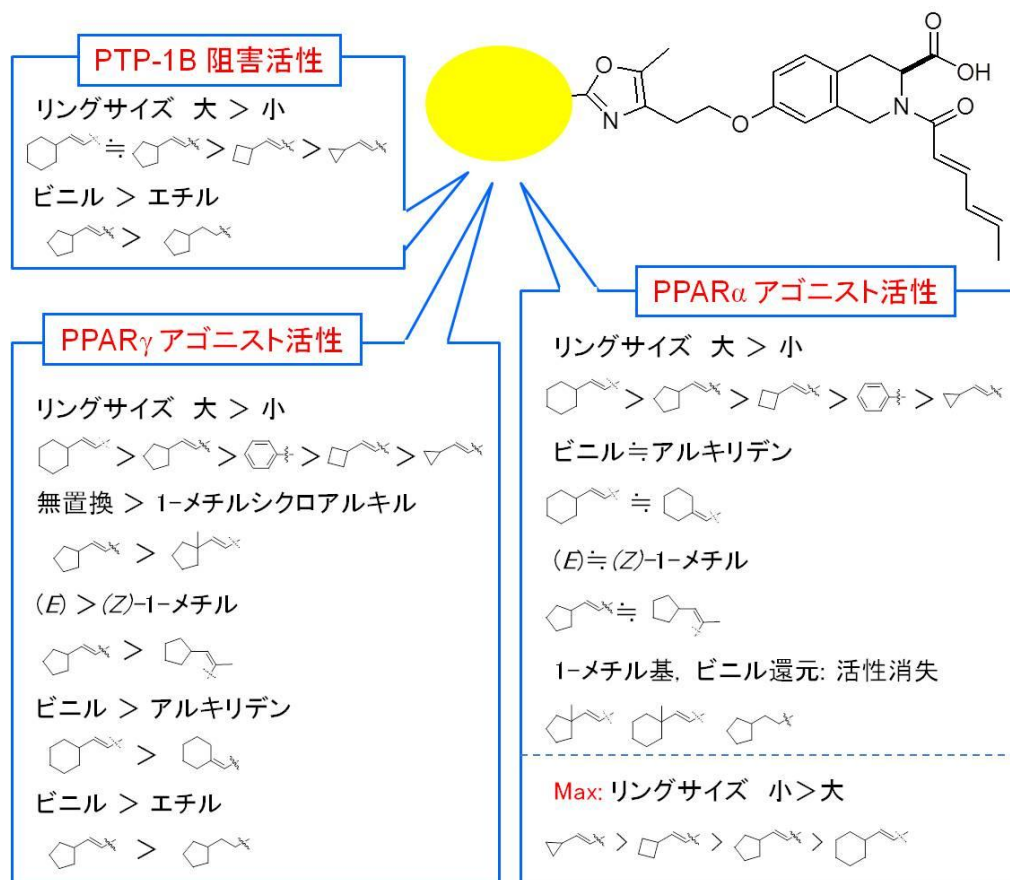


Figure 18. 構造活性相関

第五節 選択化合物 KY-601

シクロアルキルビニル誘導体の中で、**18c** および **18d** が最も PPAR γ アゴニスト活性が強力であった。いずれも、ほぼ同等の PPAR γ および α アゴニスト活性と PTP-1B 阻害作用を示し、4 日間投与において、KK-A y マウスの血糖を低下させた。しかし、**18d** は PPAR α アゴニスト作用の最大反応が著しく低かった。また、**18c** より **18d** の方が分子量および脂溶性が高い。そこで、**18c** を選択し、KY-601 と命名して、さらなる検討を行った。

雄性 KK-A y マウスへの 14 日間投与において、KY-601 は 1 および 3 mg/kg で、ロシグリタゾンは 10 および 30 mg/kg で、それぞれ同等の血糖および血中 TG 低下作用を示した (Table 3)。KK-A y マウスにおいて KY-601 は、ロシグリタゾンの 10 倍強力な薬効を示すことが明らかになった。また、KY-601 (3 mg/kg) およびロシグリタゾン (30 mg/kg) の KK-A y マウス単回投与後における Cmax はそれぞれ 1.7 μ g/mL (3.5 μ M) および 34.6 μ g/mL (96.8 μ M) であった。KY-601 の血中濃度はロシグリタゾンの約 1/30 であり、KY-601 とロシグリタゾンの PPAR γ アゴニスト活性がほぼ同等であることから、KY-601 の血糖低下作用には PPAR γ 活性化以外の作用の寄与が推定される。KY-601 の Cmax は PTP-1B 阻害作用の IC₅₀ 値 (1.85 μ M) に匹敵するため、PTP-1B 阻害作用が薬効に寄与しているものと考えられる。なお、KY-601 はマウス PPAR α に対してはアゴニスト作用を示さないことが知られている (未公表)。KK-A y マウスにおける KY-601 の薬効には PPAR α アゴニスト作用は関与していないと考えられる。

Table 3. 雄性 KK-A y マウス 14 日間投与における KY-601 (**18c**) およびロシグリタゾンの血糖および血中 TG 低下作用

Compound	Dose (mg/kg/day)	Glucose (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Control	-	623.2 \pm 49.8	790.2 \pm 123.6
KY-601 (18c)	1	450.2 \pm 48.1*	832.2 \pm 71.8
	3	338.0 \pm 2.3**	464.7 \pm 42.4*
Control	-	676.9 \pm 53.5	788.5 \pm 152.1
Rosiglitazone	10	430.1 \pm 49.0*	603.1 \pm 72.0
	30	320.4 \pm 42.3**	481.4 \pm 97.6

Mean \pm SE. n = 4. *p<0.05, **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test.

次に、KY-601 およびロシグリタゾン (30 および 100 mg/kg) を雄性 ICR マウスに 14 日間経口投与し血漿量、心重量および肝重量に対する影響を検討した (Table 4)。KY-601 は 100 mg/kg でも血漿量、心重量および肝重量に有意な影響を与えなかったが、ロシグリタゾンは 100 mg/kg で血漿量および肝重量を有意に増加させた。KY-601 は KK-A y マウスにおいて、1 mg/kg から有意な血糖低下作用を示したことから 100 倍以上の安全域を有すると考えられる。

ロシグリタゾンでは 100 mg/kg で血漿量および肝重量を有意に増加させ、10 mg/kg から有意な血糖低下作用を示したことから安全域は 10 倍以下であった。したがって KY-601 はロシグリタゾンより 10 倍以上広い安全域を有する。

Table 4. 雄性 ICR マウス 14 日間投与における KY-601 (**18c**) およびロシグリタゾンの血漿量、心重量および肝重量に対する作用

	KY-601 (18c) (mg/kg/day)			Rosiglitazone (mg/kg/day)		
	Control	30	100	Control	30	100
Plasma (mL)	1.53 ± 0.06	1.64 ± 0.07	1.71 ± 0.16	1.73 ± 0.26	2.02 ± 0.20	2.10 ± 0.16 *
Heart (g)	0.18 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.18 ± 0.00	0.18 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.19 ± 0.01
Liver (g)	2.41 ± 0.07	2.32 ± 0.13	2.12 ± 0.11	2.53 ± 0.17	2.76 ± 0.27	2.78 ± 0.20 *

Mean ± SE. n = 5–6. *p<0.05, vs. Control, unpaired Student's t-test.

KY-601 の PPAR γ アゴニスト活性はロシグリタゾンとほぼ同等であるが、PTP-1B 阻害作用の寄与により、ロシグリタゾンより著しく低い血中濃度で奏功するため、PPAR γ 活性化に起因する副作用を示さなかったものと推察される。なお、KY-601 は 30 mg/kg 7 日間経口投与により、ハムスターの肝臓中ペルオキシソーム ACO 活性を増加させ、血中コレステロールを低下させたが、ロシグリタゾンは影響しなかった (Table 5)。KY-601 と同様に PPAR γ + α デュアルアゴニストである TZD18 もヒト PPAR α アゴニスト作用を示し、マウス PPAR α アゴニスト作用を示さないが、ハムスターの肝臓中 ACO 活性を増加させ、血中コレステロールを低下させたと報告されている⁵⁷⁾。KY-601 も高脂血症を合併する糖尿病患者に対し、PPAR α アゴニスト作用によるコレステロール低下作用を示すことが期待される。KY-601 のプロフィールを Figure 19 に示した。

Table 5. 雄性シリアンハムスター 7 日間投与における KY-601 (**18c**) およびロシグリタゾンの肝 ACO 活性に対する作用。

Compound	Dose (mg/kg/day)	ACO activity (Δ OD ₅₀₂ /min/mg)
Control	-	0.107 ± 0.009
KY-601 (18c)	10	0.156 ± 0.016
	30	0.244 ± 0.023 **
Rosiglitazone	10	0.152 ± 0.021
	30	0.160 ± 0.017

Mean ± SE. n = 4. **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test.

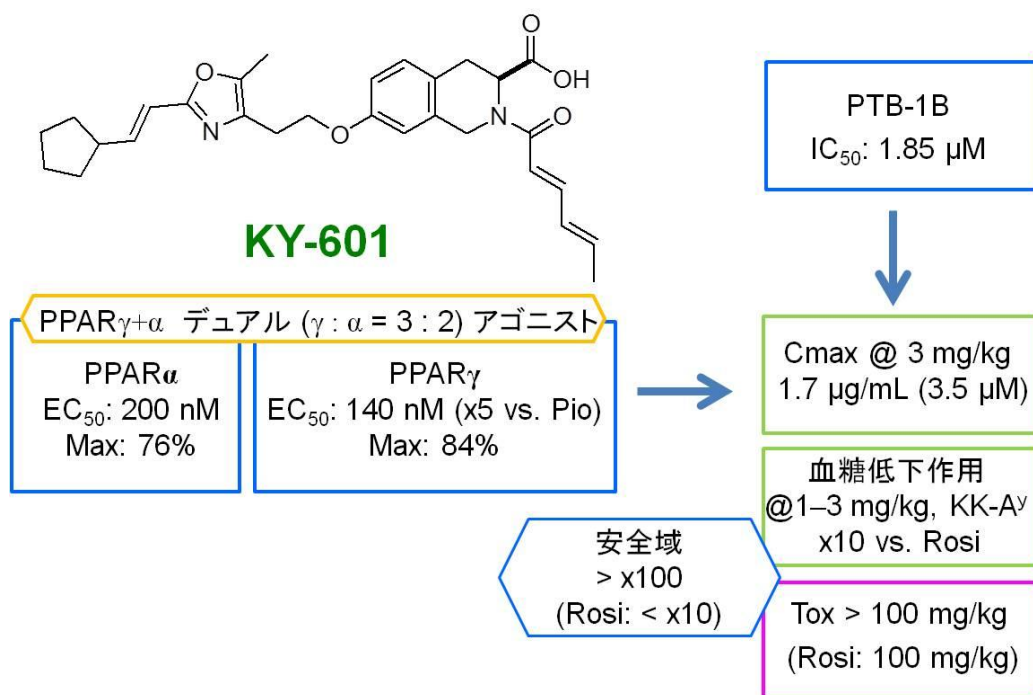


Figure 19. KY-601 のプロフィール

第六節 小括

1. リード化合物 KY-551 の PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性および PTP-1B 阻害活性の強化を目指して、7 位側鎖オキサゾール環上にシクロアルキルビニル基を有する一連の化合物を合成した。
2. 合成化合物の PPAR γ アゴニスト活性は、シクロアルキルビニル基の環サイズの増大に伴い向上した。また、最大反応は 83–113%であった。5 員環化合物 **18c** および 6 員環化合物 **18d** の活性は、それぞれリード化合物 KY-551 の 1.2 倍および 1.6 倍、ピオグリタゾンの約 5 倍および約 7 倍であり、ロシグリタゾンとほぼ同等であった。
3. PPAR α アゴニスト活性は、シクロアルキルビニル側鎖の環サイズの増大に伴い向上した。しかし、活性向上と共に最大反応は減少した。5 員環化合物 **18c** および 6 員環化合物 **18d** の活性が最も高く、KY-551 のそれぞれ 1.9 倍および 2.9 倍であった。
4. PTP-1B 阻害活性は、シクロアルキルビニル側鎖の環サイズの増大に伴い向上した。5 員環化合物 **18c** および 6 員環化合物 **18d** の活性は KY-551 の 5 倍に達した。
5. **18c** は PPAR γ アゴニスト活性と PPAR α アゴニスト活性の比が 2:1 であり、PPAR γ 優位型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであることが明らかになった。また、比較的強力な PTP-1B 阻害活性を示したシクロペンチルビニル体 **18c** を KY-601 と命名し、さらなる検討を行った。
6. 雄性 KK-A y マウスにおける KY-601 (3 mg/kg) およびロシグリタゾン (30 mg/kg) 経口投与後の血中濃度は、それぞれ 1.7 μ g/mL (3.46 μ M) および 34.6 μ g/mL (96.8 μ M) であった。雄性 KK-A y マウスにおいて、KY-601 (1 および 3 mg/kg) およびロシグリタゾン (10 および 30 mg/kg) 14 日間経口投与は、血糖および血中 TG を用量依存的かつ有意に低下させた。
7. KY-601 の PPAR γ 活性はロシグリタゾンと同等であったが、血糖および血中 TG 低下作用は用量比で約 10 倍、血中濃度比で約 30 倍強かった。KY-601 の薬効には一部 PTP-1B 阻害作用が寄与していると考えられる。
8. 雄性 ICR マウスにおいて、ロシグリタゾン (100 mg/kg) 14 日間投与は有意に血漿量および肝重量を増加させたが、KY-601 (100 mg/kg) は有意な影響を示さなかった。KY-601 の血中濃度がロシグリタゾンより低かったためと考えられる。
9. KY-601 は PTP-1B 阻害活性を有する PPAR γ + α デュアルアゴニストであり、PTP-1B 阻害作用と PPAR γ 活性化作用により、ロシグリタゾンより低い血中濃度で、より強力な薬効を示すこと、および血中濃度が低いため PPAR γ 活性化が弱く PPAR γ 依存性の副作用を示さないことが明らかになった。臨床試験では、PPAR α アゴニスト作用によるさらなる効果の増強や副作用の低減が期待される。

第四章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニストの創製

第一節 はじめに

第三章では PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニストのリード化合物 KY-551 の 7 位側鎖のオキサゾール環上のフェニル基をシクロアルキルビニル基に変換することにより、PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性と PTP-1B 阻害活性が上昇することを明らかにした。また、これらの活性のバランスが良好な KY-601 を見いだした。PPAR α アゴニスト作用は PPAR γ アゴニストの副作用を相殺するとともに、インスリン抵抗性改善作用を増強する可能性があるため、多数の PPAR γ + α デュアルアゴニストが開発されてきたが、発癌性、腎臓、心臓、肝臓に対する副作用のため、いずれも開発が中断されている^{4, 32)}。これらの副作用は PPAR γ と PPAR α の両方を過剰に活性化したため、増強されたとも考えられる。KY-601 は、PTP-1B 阻害活性が加わることにより比較的低い PPAR γ + α 活性化レベルにおいて、優れた薬効を示した。従って、PPAR 活性化による副作用の回避が期待できる。しかし、PPAR α アゴニスト活性の付与が、治療上のメリットとなるのか、副作用のリスクとなるのかは未だ明確でない。本章では KY-551 のオキサゾール 2 位に環状構造を有しない分岐アルケニル基を導入した化合物を合成し、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニストの創製を目指した (Figure 20)。

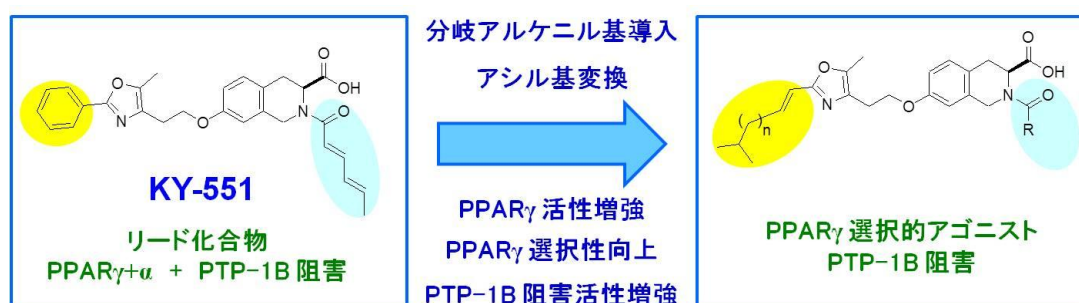
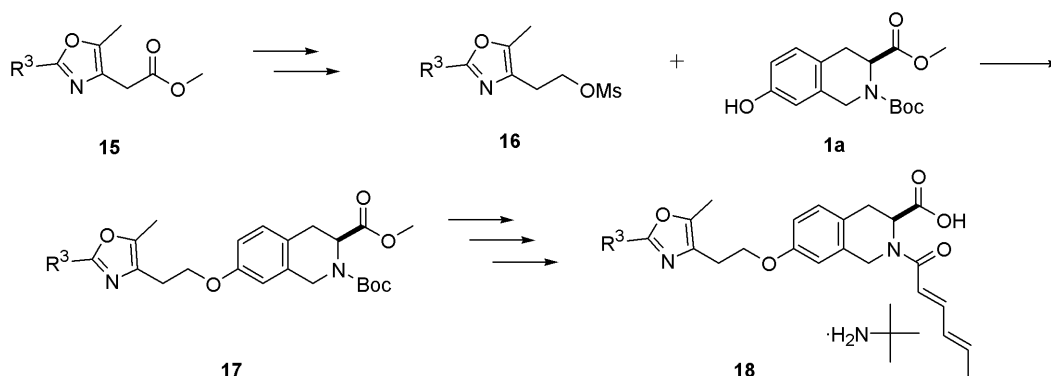


Figure 20. PTP-1B 作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニストの分子設計

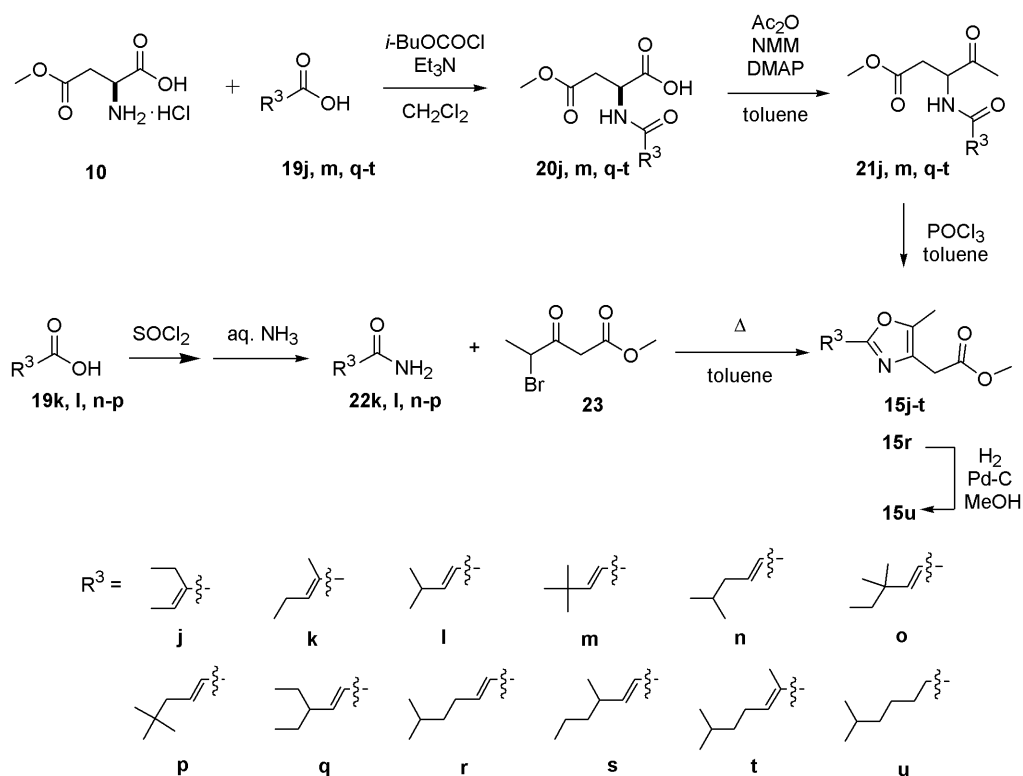
第二節 合成

第三章で述べた合成法に準じて、7 位に 2-アルケニルオキサゾール側鎖を有する新規テトラヒドロイソキノリン誘導体を合成することにした (Scheme 11).



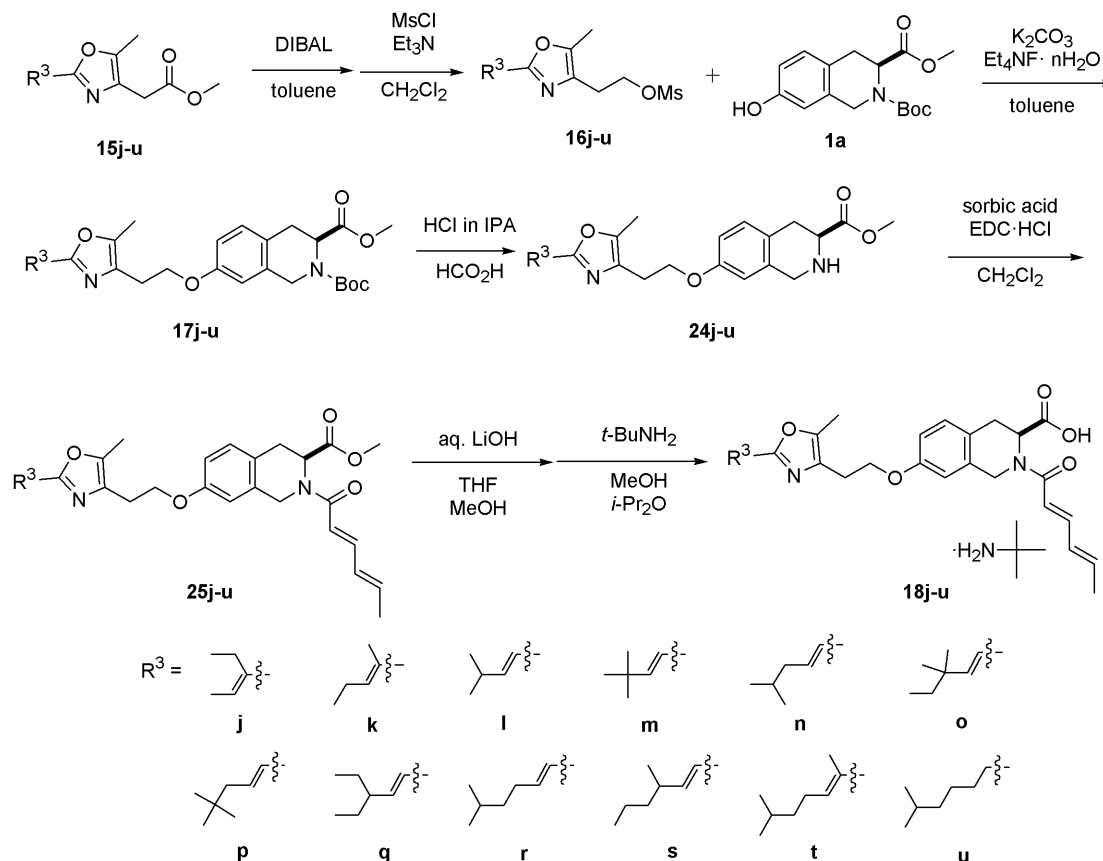
Scheme 11. 2-アルケニルオキサゾール側鎖を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成方針

まず, Robinson–Gabriel オキサゾール合成法を用いてカルボン酸 **19j, m, q–t** から対応する **15j, m, q–t** を, また, Bredereck オキサゾール合成法を用いて **19k, l, n–p** から対応する **15k, l, n–p** を合成した (Scheme 12). なお, 得られた **15r** の二重結合を接触水素添加により還元し 5-メチルヘキシル基を有する **15u** を得た.



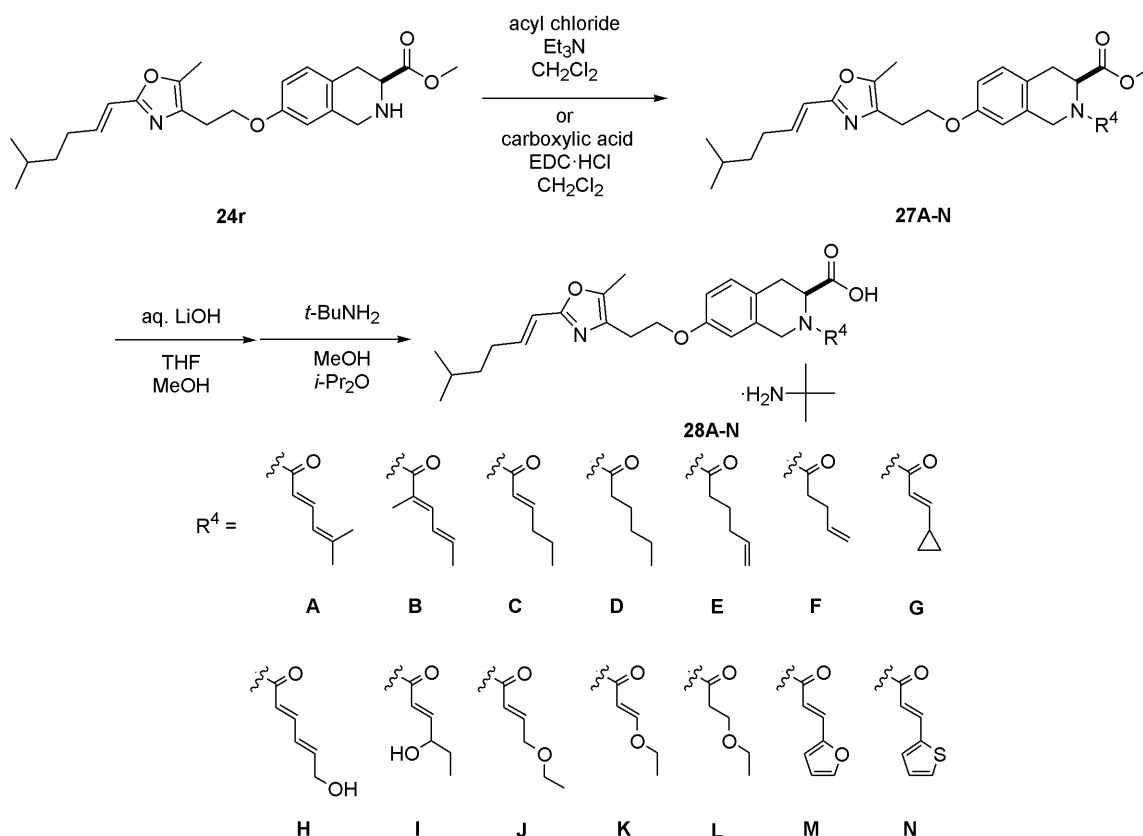
Scheme 12. 2-アルケニルオキサゾール誘導体の合成

オキサゾール誘導体 **15j-u** を用いて目的化合物 **18j-u** を合成した (Scheme 13). すなわち、オキサゾール誘導体 **15j-u** を DIBAL により還元した後、メシル化し **16j-u** を得た. 化合物 **16j-u** を用い **1a** のアルキル化を行った. 得られた **17j-u** の 2 位変換およびエステル加水分解を行い、目的の **18j-u** を合成した.



Scheme 13. 分岐アルケニル基を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成

次に、オキサゾール 2 位に 5-メチルヘキセニル基を有する **24r** を用い 2 位アシル基を変換した誘導体を合成した (Scheme 14). すなわち、種々のカルボン酸または酸クロライドを用いて、化合物 **24r** のアシル化を行い、加水分解を経て 2 位に種々アシル基を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体 **28A-N** を得た.



Scheme 14. 2 位に種々アシル基を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成

第三節 評価方法

合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体 **18j-u** および **28A-N** について, $\log D_{7.0}$, $\text{PPAR}\gamma$ および $\text{PPAR}\alpha$ アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 雄性 KK-A^y マウス 4 日間経口投与における血糖低下作用を検討した. 選択した化合物について, 雄性 KK-A^y マウス 14 日間反復経口投与における血糖および血中 TG 低下作用を検討した. また, 雄性 SD ラットにおける単回投与の血中濃度並びに雌性 SD ラットにおける 28 日間反復経口投与後におけるヘマトクリット (Ht) 値および赤血球数に対する作用を検討した.

$\log D_{7.0}$, $\text{PPAR}\gamma$ および $\text{PPAR}\alpha$ アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 雄性 SD ラットにおける血中濃度, 雄性 KK-A^y マウス 4 日間反復経口投与における血糖低下作用並びに 14 日間反復経口投与における血糖および血中 TG 低下作用

第二章および第三章で記載した方法に準じて測定した.

雌性 SD ラットにおける Ht 値および赤血球数に対する作用

被験化合物 (12.5–100 mg/kg) を雌性 SD ラットに 1 日 1 回, 28 日間反復経口投与した. ペントバルビタールナトリウムを用いた深麻酔下に採血し, 安楽死後, Ht 値および赤血球数を測定した. コントロール群と薬物処置群の Ht 値および赤血球数について, 平均値の差の検

定を行った。

第四節 構造活性相関

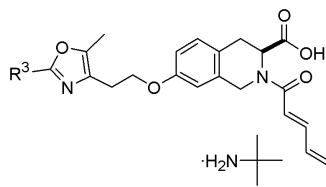
リード化合物 KY-551 のテトラヒドロイソキノリン 7 位側鎖のオキサゾール環上に分岐アルケニル基を導入したオキサゾール環を有する誘導体 **18j-u** の分子量, log $D_{7.0}$, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 血中濃度および血糖低下作用を Table 6 に示した。

分岐アルケニル誘導体 **18j-u** の PPAR γ アゴニスト活性は, リード化合物 KY-551 の 0.2–8.2 倍, ピオグリタゾンの 0.9–34 倍, ロシグリタゾンの 0.2–6 倍であり, 最大反応は 77–119% であった。

オキサゾール 2 位に 1-エチルプロペニル基を導入した **18j** の PPAR γ アゴニスト活性はロシグリタゾンの 1/3 に留まった。しかし, 炭素数が等しい 1-メチルブテニル基導入化合物 **18k** はロシグリタゾンと同等の活性を示したことから, 鎖長が長く 1 位の分岐鎖が短い方が好ましいことが示唆された。また, 末端を分岐させた **18l**, **18n**, **18r** は鎖長の伸長とともに活性が増強し, **18r** はリード化合物 KY-551 の約 5 倍, ロシグリタゾンの約 4 倍強力な活性を示した。分岐の位置について 4 位へのメチル基導入は活性に影響を与えなかった (**18n** および **18p**) が, 3 位へのメチル基, ジメチル基, およびエチル基導入は同鎖長化合物に比べ活性を著しく減弱させた (**18l** および **18m** vs. **18k**; **18o** および **18q** vs. **18n** および **18p**; **18s** vs. **18r** および **18t**)。二重結合を還元した **18u** も活性が減弱した。但し, 1 位にメチル基を導入した **18t** は強力な活性を維持した。第三章で, オキサゾール環上のシクロアルキルビニル置換基が相互作用する PPAR γ タンパク質の脂溶性ポケットは一定の方向性を有し, 前方で狭く, 先端で広いのではないかと想定し, ビニル基による方向の固定と, 末端の環構造のサイズ効果を考察した。本章の研究において, 1-メチルブチル基 **18k** より長い分岐アルケニル基導入により, シクロアルキルビニル基導入より活性が上昇した。PPAR γ タンパク質の脂溶性ポケットの先端部分は比較的長いものと推定される。分岐アルキルビニル導入化合物は, ビニル基で方向を固定した側鎖の先端に分岐構造を有することにより脂溶性ポケットと相互作用し, 強力な PPAR γ アゴニスト作用を示したものと考えられる。

分岐アルケニル誘導体 **18j-u** の中で, **18l**, **18n** のみが PPAR α アゴニスト活性を示した。これらの化合物ではアルケニル鎖が比較的小さく, 3-メチルブテニル基および 4-メチルペンテニル基が, 第三章で述べたシクロアルキルビニル構造に類似したためと考えられる。その他の化合物はほとんど PPAR α 活性化作用を示さなかった。従ってこれらの化合物は PPAR γ 選択的フルアゴニストと言える。シクロアルキルビニル基を分岐アルケニル基に変換することで, PPAR γ アゴニスト活性は増大し, PPAR α 活性は消失したことから, PPAR α タンパク質の脂溶性ポケットの前方部分は, PPAR γ タンパク質より広い可能性がある。

Table 6. 2-アルケニルオキサゾール側鎖を有する 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体の分子量, log D_{7.0}, PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性および雄性 KK-A^y マウスにおける血糖低下作用.



Compound	R ³	M.W. ^{a)}	log D _{7.0}	PPAR γ ^{b)}		PPAR α ^{b)}		PTP-1B ^{b)}	KK-A ^y mice (10 mg/kg, 4 days) ^{g)}
				EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	EC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)	IC ₅₀ (μ M)	
KY-551^{g)}		472.53	2.00	164	90.9	378	87.0	9.40	60**
18j		464.55	2.75	350	91	- ^{e)}	<50 ^{f)}	5.60	47**
18k		464.55	2.88	120	96	- ^{e)}	<50 ^{f)}	4.40	40
18l		464.55	2.77	670	104	300	62	2.20	38*
18m		478.58	3.10	540	97	- ^{e)}	<50 ^{f)}	2.25	23
18n		478.58	3.23	160	103	240	81	2.00	58**
18o		492.61	3.52	760	77	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.20	16
18p		492.61	3.59	160	92	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.95	39**
18q		492.61	3.68	760	90	- ^{e)}	66 ^{f)}	1.30	18
18r (KY-699)		492.61	3.81	30	98	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.18	55**
18s		492.61	3.84	310	82	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.41	71**
18t		506.63	4.29	20	119	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.02	56**
18u		494.62	3.79	110	89	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.15	17
Pioglitazone^{g)}		356.44	NT	671	104	- ^{e)}	64.1	>30	41*
Rosiglitazone		357.43	NT	120	136	- ^{e)}	105 ^{f)}	>30	48**
Ertiprotafib		559.51	NT	NT	NT	NT	NT	0.41	NT

NT: not tested. a) Molecular weight as free form. b) n = 2. c) The activation level induced by farglitazar (10⁻⁷ M) was taken as 100%. d) The activation level induced by WY14643 (10⁻⁵ M) was taken as 100%. e) The EC₅₀ value was not determined, since the response did not reach the plateau level at 10⁻⁵ M. f) Responses induced at 10⁻⁵ M. g) n = 5, *p<0.05, **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test. g) The data from Table 1.

化合物 **18j–u** は全て PTP-1B 阻害作用を示した。鎖長の伸長とともに活性が向上し、**18o**, **18r**, **18t**, **18u** の IC₅₀ 値は約 1 μM であった。PTP-1B 阻害活性は、オキサゾール環上の側鎖長および脂溶性にほぼ相関したが、末端に *t*-ブチル基を有する **18p** および 3-メチルヘキセニル基 **18s** が同鎖長かつ同等の脂溶性をもつ化合物に比べやや活性が減弱した。脂溶性に加え、立体構造の影響も示唆される。

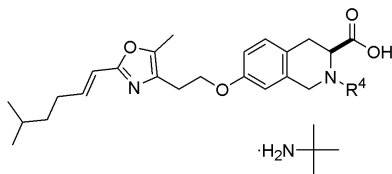
化合物 **18j**, **18l**, **18n**, **18p**, **18r–t** は KK-A^y マウスにおいて 10 mg/kg 4 日間経口投与により有意な血糖低下作用を示した。一方、比較的 PPAR_γ アゴニスト活性が弱い **18m**, **18o**, **18q** に加え、比較的活性が強い **18k** および **18u** も有意な作用を示さなかった。つまり、KK-A^y マウスにおける血糖低下作用は PPAR_γ アゴニスト活性と必ずしも相関しなかった。血糖低下作用には PPAR_γ アゴニスト活性と血中濃度が影響し、強い PPAR_γ アゴニスト活性を有しながら薬効を示さなかった化合物は、経口吸収性または代謝安定性が低かったものと考えられる。

次に、**18r** のテトラヒドロイソキノリン 2 位アシル側鎖を変換した誘導体 **28A–N** の分子量, log D_{7.0}, PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性, 血中濃度, 血糖低下作用を Table 7 に示した。

PPAR_γ アゴニスト活性に関して、2,4-ヘキサジエノイル基の 5 位にメチル基を導入した **28A** では活性が保持されたが、2 位にメチル基を導入した **28B**, 不飽和結合を末端に移動させた **28E** および **28F**, シクロプロピルアクリロイル基を導入した **28G** では、わずかに活性が低下した。またヘテロ原子の導入ではビニルエーテル結合を有する **28K** は活性を保持したが、アルキルエーテル結合を有する **28J** および **28L** やヘテロ環を導入した **28M** および **28N** は軽度低下した。一方、ヒドロキシル基を導入した **28H** および **28I** では著しく活性が低下した。2 位置換基は PPAR_γ の脂溶性ポケットと相互作用し、極性基であるヒドロキシル基は相互作用を妨害するものと考えられる。

一方、PPAR_α アゴニスト活性において 5-メチル-2,4-ヘキサジエノイル基 **28A** のみが活性を示したが、その理由は明らかでない。2 位置換基により PPAR_α アゴニスト活性を付与することも可能であると考えられる。

Table 7. 2-アシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体の分子量, log D_{7.0}, PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性および雄性 KK-A^y マウスにおける血糖低下作用.



Compound	R ⁴	M.W. ^{a)}	log D _{7.0}	PPAR _γ ^{b)}		PPAR _α ^{b)}		PTP-1B ^{b)}	KK-A ^y mice (10 mg/kg, 4 days) ^{g)}
				EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	EC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)		
18r (KY-699)		492.61	3.81	30	98	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.18	55 **
28A		506.63	4.09	30	85	100	64	0.95	44 **
28B		506.63	4.10	50	98	- ^{e)}	<50 ^{f)}	2.03	21
28C		494.42	4.04	30	96	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.18	50 **
28D		496.64	4.34	20	94	- ^{e)}	<50 ^{f)}	0.94	30
28E		494.42	4.03	50	106	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.43	22
28F		480.60	3.76	40	105	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.69	45 **
28G		492.61	3.69	70	84	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.05	27
28H		508.61	3.09	- ^{e)}	61 ^{f)}	- ^{e)}	<50 ^{f)}	3.20	14
28I		510.62	3.33	240	104	- ^{e)}	<50 ^{f)}	6.20	19
28J		510.62	3.52	90	108	- ^{e)}	<50 ^{f)}	3.80	3
28K		496.60	3.56	20	101	- ^{e)}	<50 ^{f)}	2.55	33
28L		498.61	3.48	70	86	- ^{e)}	<50 ^{f)}	3.35	-13
28M		518.60	3.76	70	102	- ^{e)}	<50 ^{f)}	0.57	29
28N		534.67	3.95	40	99	- ^{e)}	<50 ^{f)}	1.05	45 **

NT: not tested. a) Molecular weight as free form. b) n = 2. c) The activation level induced by farglitazar (10⁻⁷ M) was taken as 100%. d) The activation level induced by WY14643 (10⁻⁵ M) was taken as 100%. e) The EC₅₀ value was not determined, since the response did not reach the plateau level at 10⁻⁵ M. f) Responses induced at 10⁻⁵ M. g) n = 5, *p<0.05, **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test.

PTP-1B に対して、2,4-ヘキサジエノイル基の 5 位へメチル基を導入した **28A**、二重結合を還元した **28C**、**28D** およびシクロプロピルアクリロイル基へ変換した **28G** は **18r** と同等の阻害活性を示したが、2 位へメチル基を導入した **28B**、末端に二重結合を導入した **28E** および **28F** では **18r** よりやや低下し、ヒドロキシル基およびエーテル結合を導入した **28H-L** では著しく低下した。一方、チエニルアクリロイル基を導入した **28N** の阻害活性は **18r** と同等であり、フリルアクリロイル基を導入した **28M** の活性は **18r** より 2 倍強力であった。2 位置換基は PTP-1B タンパク質の脂溶性ポケットと相互作用しているものと考えられる。

KK-A^y マウスにおいて、**28A**、**28C**、**28F** および **28N** のみが有意な血糖および血中 TG 低下作用を示し、強い PPAR γ アゴニスト活性を有する **28B**、**28D**、**28E** を含め、他の化合物はいずれも有意な作用を示さなかった。これらの化合物は経口吸収性または代謝安定性が低いものと考えられる。

以上の構造活性相関を Figure 21 に要約した。

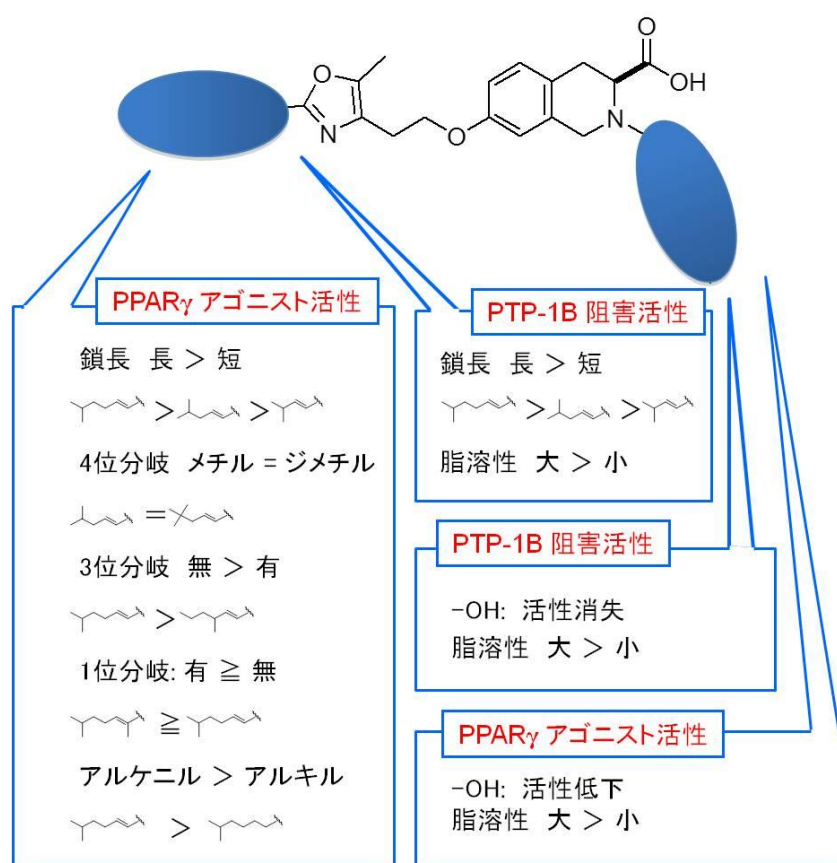


Figure 21. 構造活性相関

第五節 選択化合物 KY-699

オキサゾール環上に分岐アルキルビニル基を導入した化合物の中で、**18r** および **18t** が最も強力な PPAR γ アゴニスト活性および PTP-1B 阻害活性を示した。また、両化合物は KK-A y マウス 4 日間投与試験において、ほぼ同等の血糖低下作用を示した。しかし、**18t** は **18r** より分子量が大きく、脂溶性が高いことから、**18r** を選択し、KY-699 と命名した。KY-699 およびロシグリタゾン (3–30 mg/kg) を雄性 KK-A y マウスに 14 日間経口投与した。両化合物は用量依存的に血糖および血中 TG を低下させた。KY-699 およびロシグリタゾンの血糖低下作用の ED₅₀ 値は、それぞれ 4.3 mg/kg および 23 mg/kg であった。また、KY-699 およびロシグリタゾンの血中 TG 低下作用の ED₅₀ 値はそれぞれ 6.2 mg/kg および 30 mg/kg であった。すなわち、KY-699 の血糖低下作用および血中 TG 低下作用はロシグリタゾンより約 5 倍強力であった (Table 8)。

Table 8. 雄性 KK-A y マウス 14 日間経口投与における KY-699 (**18r**) およびロシグリタゾンの血糖および血中 TG 低下作用

	Dose (mg/kg)	Glucose (mg/dL)	TG (mg/dL)
Control		648.4 \pm 77.1	819.9 \pm 135.5
KY-699 (18r)	3	385.2 \pm 46.3 **	625.6 \pm 136.3 *
	10	273.7 \pm 64.8 **	243.8 \pm 55.6 **
	30	252.5 \pm 49.2 **	318.4 \pm 53.7 *
	ED ₅₀ (mg/kg)	4.3	6.2
Rosiglitazone	3	413.5 \pm 25.7 **	593.3 \pm 132.4 **
	10	392.9 \pm 47.5 **	672.3 \pm 60.5 **
	30	320.6 \pm 32.8 **	504.9 \pm 3.2 **
	ED ₅₀ (mg/kg)	23	>30

Mean \pm SE (n = 4), *p<0.05, ** p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test.

次に、KY-699 およびロシグリタゾン (12.5–100 mg/kg) を、雄性 SD ラットに 28 日間経口投与し、Ht 値および赤血球数に対する作用を検討した (Table 9)。ロシグリタゾンは 25 mg/kg から Ht 値および赤血球数を有意に減少させたが、KY-699 は 100 mg/kg においても有意な作用を示さなかった。つまり、KY-699 の毒性は用量にしてロシグリタゾンの 1/4 以下であった。KK-A y マウスにおける ED₅₀ 値より算出した KY-699 およびロシグリタゾンの安全域は、それぞれ 20 倍以上および 1 倍であり、KY-699 の安全域はロシグリタゾンより 20 倍以上広いと推察された。

Table 9. 雌性 SD ラット 28 日間経口投与における KY-699 (18r) およびロシグリタゾンの Ht 値および赤血球数に対する作用

	Dose (mg/kg)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)
KY-699 (18r)	0	49.4 \pm 0.4	862 \pm 21.5
	12.5	49.7 \pm 0.9	868 \pm 23.7
	25	47.1 \pm 1.3	807 \pm 33.2
	50	48.2 \pm 1.0	835 \pm 15.7
	100	47.8 \pm 1.2	817 \pm 26.0
Rosiglitazone	0	47.5 \pm 0.6	832 \pm 25.2
	12.5	46.3 \pm 0.7	791 \pm 6.8
	25	43.9 \pm 1.1 *	727 \pm 13.8 **
	50	43.1 \pm 1.6 *	724 \pm 28.4 *
	100	42.3 \pm 0.9 **	679 \pm 27.8 **

Mean \pm SE (n = 5), *p<0.05, ** p<0.01, vs Control, unpaired Student's t-test.

KY-699 の PPAR γ アゴニスト活性はロシグリタゾンの 4 倍であり, KK-A y マウスにおける薬効は 5 倍であった. 一方, SD ラットにおける KY-699 およびロシグリタゾン 10 mg/kg 経口投与後の血中濃度の C_{max} はそれぞれ 2.2 $\mu\text{g/mL}$ (4.5 μM) および 12.4 $\mu\text{g/mL}$ (34.7 μM) であり, KY-699 の血中濃度は ロシグリタゾンの約 1/6 であった. KY-699 とロシグリタゾンの薬効の差は, PPAR γ アゴニスト活性と血中濃度のみでは説明できない. KY-699 の血中濃度は PTP-1B 阻害作用の IC₅₀ 値を超えているため, PTP-1B 阻害作用が薬効の一部に寄与しているものと考えられる. 毒性の差については, ロシグリタゾンの PPAR γ アゴニスト活性は KY-699 より弱い, 血中濃度が著しく高いため, 副作用臓器への集積・残存により KY-699 より毒性が強かった可能性が考えられる. さらに, KY-699 の PTP-1B 阻害作用が, 毒性軽減に何らかの形で寄与している可能性も否定できない. 以上より, PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニスト KY-699 の血糖低下作用がロシグリタゾンより 5 倍強力, 20 倍以上広い安全域を有することが明らかになった. KY-699 のプロフィールを Figure 22 に示した.

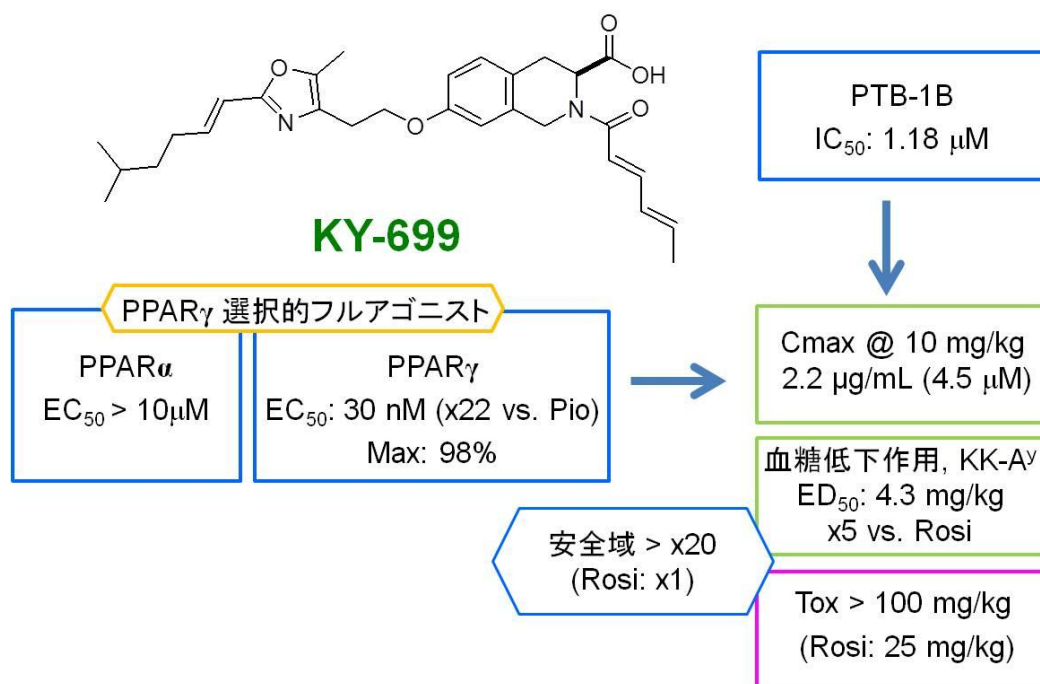


Figure 22. KY-699 のプロフィール

第六節 小括

1. リード化合物 **KY-551** の $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性増強および $\text{PPAR}\alpha$ アゴニスト活性低減 (選択性向上) 並びに **PTP-1B** 阻害活性の強化を目指して, 7 位側鎖のオキサゾール環上に分岐アルケニル基を有する化合物を合成した.
2. 分岐アルケニル誘導体および分岐アルキル誘導体 **18j-u** の $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性は, リード化合物 **KY-551** の 0.2–8.2 倍, ピオグリタゾンの 0.9–34 倍, ロシグリタゾンの 0.2–6 倍であり, また, 最大反応は 77–119% であった.
3. 分岐アルケニル基の伸長に伴い $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性が上昇した. また, 末端で分岐し, 1 位に二重結合を有する側鎖が $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性に好適であった. **18r** および **18t** が最も強力な $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性を示し, **KY-551** のそれぞれ 6 倍および 8 倍, ピオグリタゾンの 22 倍および 34 倍, ロシグリタゾンの 4 倍および 6 倍強力であった.
4. 分岐アルケニル基導入化合物の中で, **18l** および **18n** が $\text{PPAR}\alpha$ アゴニスト活性を示した. 従って, **18l** および **18n** 以外の化合物は $\text{PPAR}\gamma$ 選択的アゴニストであった.
5. 分岐アルケニル基の伸長に伴い $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性が増大し, $\text{PPAR}\alpha$ アゴニスト活性が消失したことから, $\text{PPAR}\gamma$ タンパク質の脂溶性ポケットは先端部分が $\text{PPAR}\alpha$ タンパク質より狭く長いものと考えられた.
6. 分岐アルケニル基導入化合物の **PTP-1B** 阻害活性は, シクロアルキルビニル基導入化合物より上昇した. また, 側鎖伸長に伴い活性が上昇し, **18o**, **18r**, **18t** および **18u** が最も強力な活性を示した.
7. KK-A^y マウスにおいて, 化合物 **18r** および **18t** はいずれも 10 mg/kg 4 日間経口投与後で血糖および血中 TG 低下作用を示した. しかし, 化合物 **18t** は **18r** より分子量および脂溶性が高いため, **18r** を選択しテトラヒドロイソキノリン 2 位側鎖の検討を行った. 脂肪族アシル基導入は $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性および **PTP-1B** 阻害活性にほとんど影響しなかった. ヒドロキシル基およびアルキルエーテル基導入により $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性および **PTP-1B** 阻害活性が低下した. また, フリルアクリロイル基を有する **28M** は最も強い **PTP-1B** 阻害作用を示した. しかし, 2 位側鎖変換化合物の中で, KK-A^y マウスにおける薬効が **18r** に優るものは見いだせなかった. そこで, **18r** を **KY-699** と命名し, さらなる検討を行った.
8. **KY-699** は KK-A^y マウスにおいて, 血糖低下作用および血中 TG 低下作用がロシグリタゾンの 5 倍以上, 血液希釈作用は 1/4 以下であった. また, 雄性 **SD** ラットにおける 28 日間経口投与でロシグリタゾンは 25 mg/kg から Ht 値および赤血球数を有意に減少させたが, **KY-699** は 100 mg/kg においても有意な作用を示さなかった. つまり, **KY-699** の毒性は用量にしてロシグリタゾンの 1/4 以下であった. KK-A^y マウスにおける ED_{50} 値を考慮した **KY-699** およびロシグリタゾンの安全域はそれぞれ 20 倍以上および約 1 倍であった.
9. **KY-699** の $\text{PPAR}\gamma$ アゴニスト活性はロシグリタゾンの約 4 倍強力で, 血中濃度は約 1/6 と低い, 薬効は約 4 倍強力であった. 従って, **KY-699** の著しく強力な薬効には, **PTP-1B**

阻害作用が一部関与しているものと推察される。一方、強力な薬効を示すにもかかわらず、低い曝露量のため $\text{PPAR}\gamma$ 活性化が弱く、 $\text{PPAR}\gamma$ 依存的副作用を免れたものと推定された。**KY-699** は **PTP-1B** 阻害作用を有する $\text{PPAR}\gamma$ 選択的フルアゴニストであり、強力かつ安全な抗糖尿病作用を示すものと期待される。

第五章 PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的部分アゴニストの創製

第一節 はじめに

前章までに PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニストおよび PPAR γ 選択的フルアゴニストの創製について述べてきた。本章では、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 部分アゴニストの創製について述べる。PPAR γ 部分アゴニストは PPAR γ の部分活性化により薬効に寄与する遺伝子の発現を誘導する一方で、副作用に関わる遺伝子の発現には影響せず、副作用を示すことなく優れた薬効を示すと期待されている。しかし、PPAR γ 部分アゴニストである INT-131 の臨床開発は第 2 相試験で停滞し、FK-614 の開発は有効性、安全性プロファイルにおいて、既存薬との有意な差が得られなかったとして中止されている^{36, 37)}。また、メタグリダセンはインスリンとの併用で開発が行われていたが、その後痛風へと適応を変更したことから薬効が弱かったものと推察される³³⁾。すなわち、部分アゴニストであることから、副作用は低減するが、部分活性化では十分な薬効を示すことは難しいものと考えられる。そこで、PPAR γ 部分アゴニストに PTP-1B 阻害作用を付与することにより優れた薬効と、確かな安全性を有するインスリン抵抗性改善薬が創出できると考えた。PPAR γ アゴニストは、カルボキシ基などの酸性基が PPAR γ タンパク質の Tyr⁴⁷³, His³²³, His⁴⁴⁹ などのアミノ酸残基と相互作用し、ヘリックス 12 が活性化コンホメーションを取ることで作用を示すが、部分アゴニストは Tyr⁴⁷³ などとの相互作用がフルアゴニストと異なると報告されている⁵⁸⁾。そこで、リード化合物 KY-551 のフェニル基にメチル基を導入し、嵩高くすることにより立体構造が変化し、アゴニスト活性に重要とされる PPAR γ タンパク質の Tyr⁴⁷³ などとの相互作用が変化することを期待した。その結果、2,6-ジメチルフェニル基が部分アゴニスト活性をもたらした。さらにオキサゾールとテトラヒドロイソキノリン間の短縮により活性が向上し、最大反応が低下した。そこで、オキサゾール 2 位の平面性のフェニル基を、四級炭素を介した脂溶性側鎖に変換した一連の化合物を合成し、PTP-1B 作用を有する PPAR γ 部分アゴニストの創製を目指した (Figure 23)。

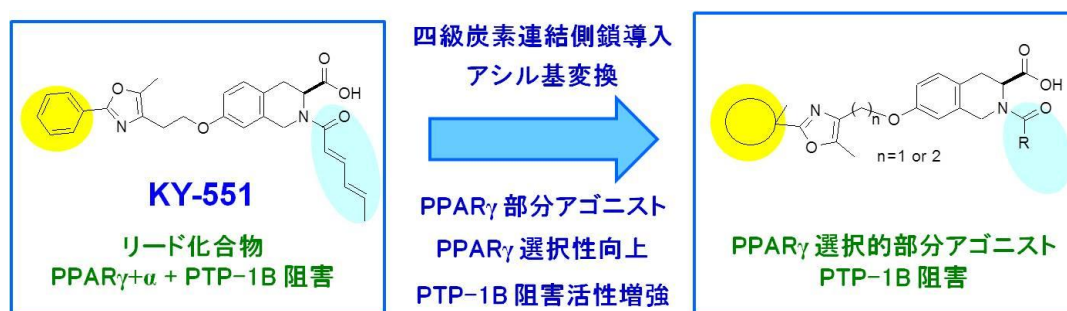
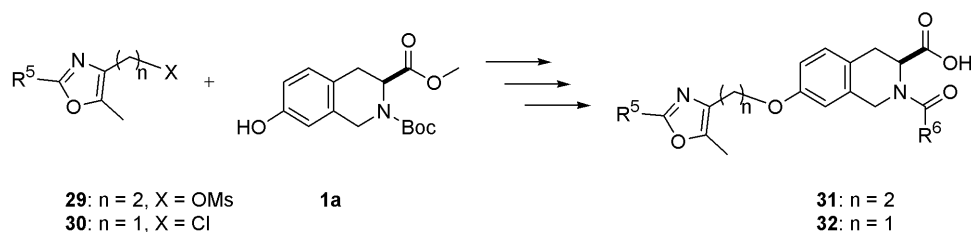


Figure 23. PTP-1B 作用を有する PPAR γ 選択的部分アゴニストの分子設計

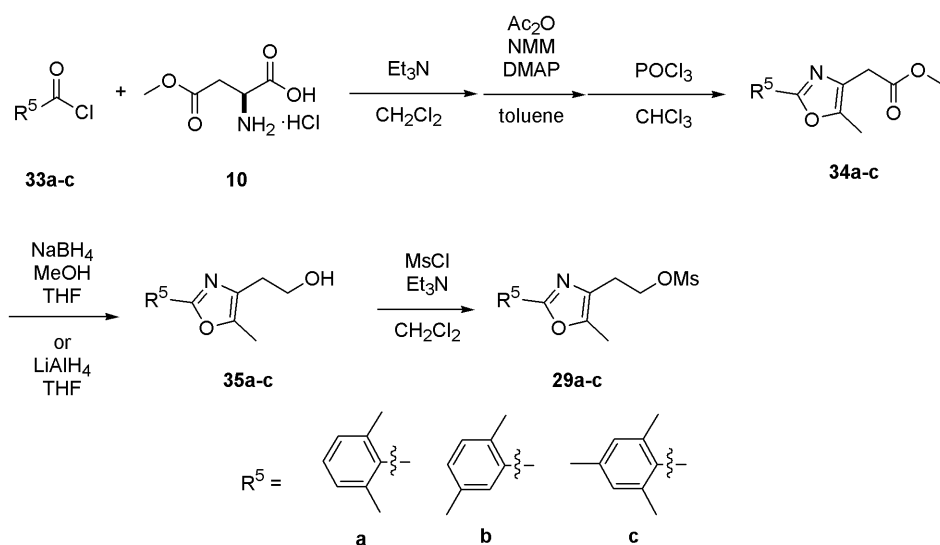
第二節 合成

前章までに述べたように、まず、種々のオキサゾール誘導体を合成し、テトラヒドロイソキノリン 7 位水酸基のアルキル化を経て、目的の新規テトラヒドロイソキノリン誘導体を合成することにした (Scheme 15).



Scheme 15. テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成方針

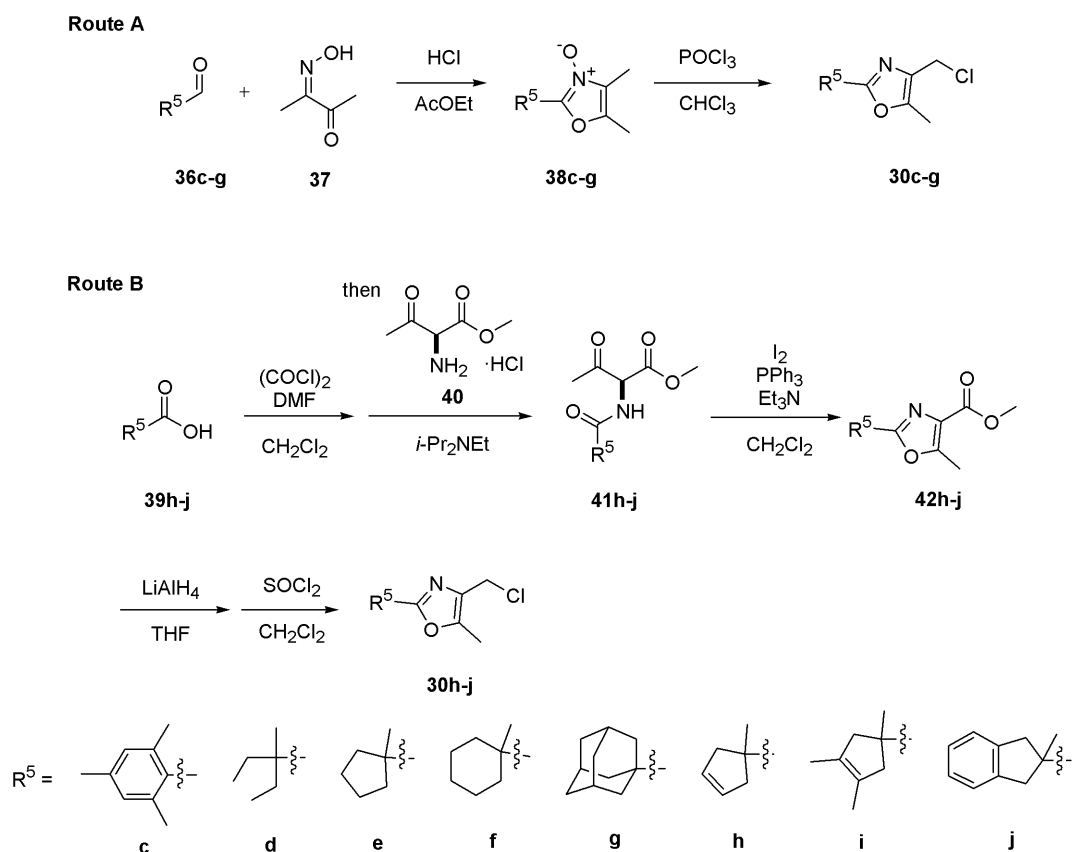
鍵中間体となるオキサゾール誘導体の合成を Scheme 16 に示す. オキサゾール 4 位にメタンスルホニルオキシエチル基を有する化合物 **29** は, Robinson–Gabriel オキサゾール合成法により合成した. なお, エステルの還元は, LiAlH_4 を用いる条件, または NaBH_4 をメタノールで活性化させる条件で行った.



Scheme 16. Robinson–Gabriel 法によるフェニルオキサゾール誘導体の合成

また、オキサゾール 4 位にクロロメチル基が置換した化合物 **30c-j** は Scheme 17 のルート A および B に従って合成した. すなわち、ルート A では市販または既知のアルデヒド **36c-g** をジアセチルモノオキシム (**37**) とともに塩化水素で処理し、オキサゾール *N*-オキシド **38c-g** とした. 次いで、 POCl_3 を用いて目的のオキサゾール誘導体 **30c-g** を得た (収率 8.7–24%)⁴⁸⁾. Goto らの報告では、4-クロロメチルオキサゾール生成の反応機構にオキサゾール上の芳香環が寄与していると報告されているが⁵²⁾、四級炭素で連結する脂肪族側鎖においても反応が進行した. 想定される反応機構を Figure 24 に示す. ルート A による **30c-g** の合成は低収率で

あったことが、不飽和結合を有する側鎖では強酸性の反応条件でさらに収率が低下することを懸念し、ルート B によりオキサゾール **30h-j** を合成した。すなわち、カルボン酸 **39h-j** を酸クロライドに変換後、**40**⁵⁹⁾ をアシル化し環化前駆体 **41h-j** とした。これを単離することなく Robinson-Gabriel オキサゾール合成法の変法に従い、ヨウ素、トリフェニルホスフィン (PPh₃) およびトリエチルアミン (Et₃N) による脱水環化によりオキサゾール **42h-j** を得た。LiAlH₄を用いてエステルを還元後、アルコールを SOCl₂ にてクロル化しオキサゾール誘導体 **30h-j** を得た。



Scheme 17. 4-クロロメチルオキサゾール誘導体の合成

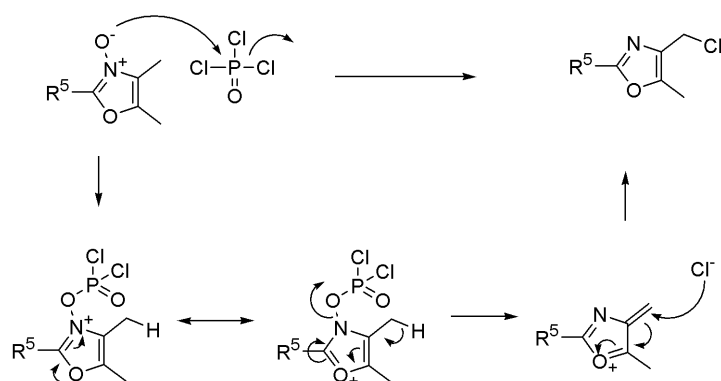
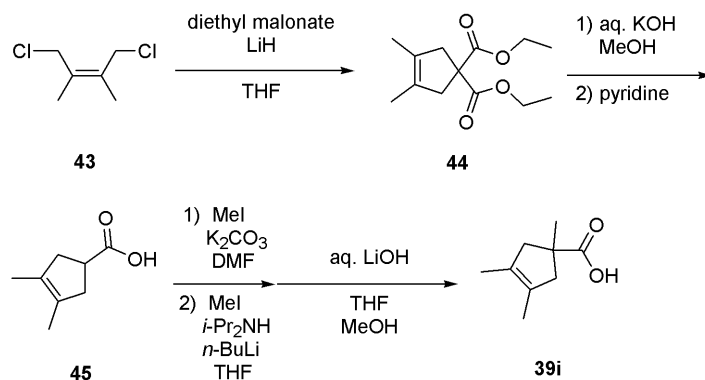


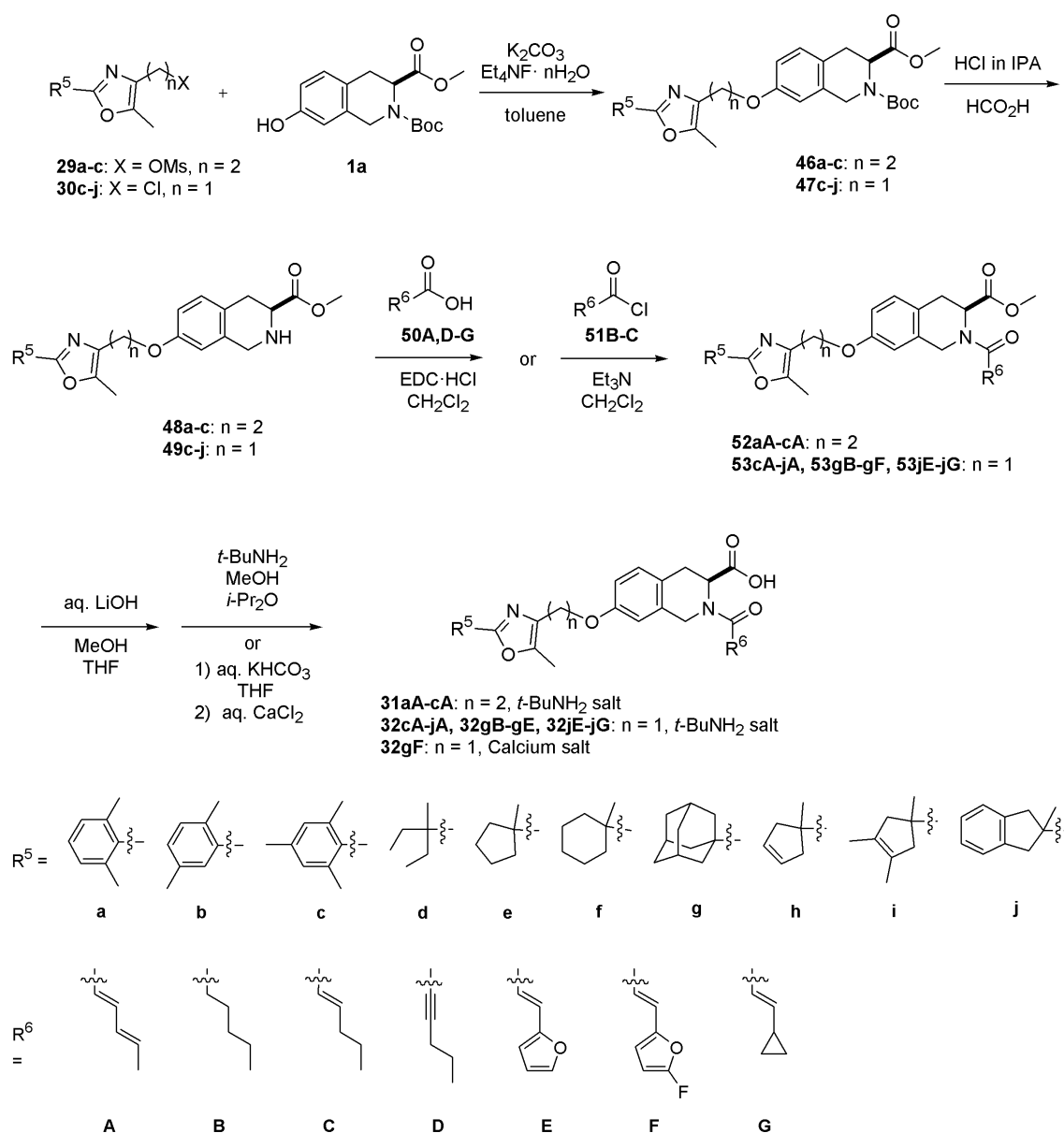
Figure 24. 推定反応機構

なお **39i** は *cis*-1,4-ジクロロ-2,3-ジメチル-2-ブテン (**43**)⁶⁰⁾ を出発原料として合成した (Scheme 18). すなわち, 化合物 **43** を用いたマロン酸ジエチルの α 位アルキル化により, シクロペンテン環を構築し **44** を得た. 続いて, ジエステルの加水分解および脱炭酸によりモノカルボン酸 **45** とし, エステル化, α 位のメチル化, 加水分解により **39i** を合成した.



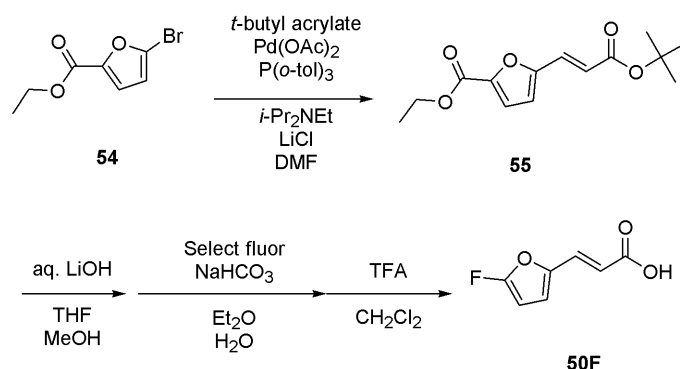
Scheme 18. 1,3,4-トリメチルシクロペンテンカルボン酸の合成

得られたオキサゾール誘導体 **29a-c** および **30c-j** を用いた新規テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成法を Scheme 19 に示した. 第四章までに述べた合成法に準じ, 化合物 **1** をオキサゾール誘導体 **29a-c** および **30c-j** を用いてアルキル化し, **46a-c** および **47c-j** を合成した. ついで, Boc 基を脱保護し **48a-c** および **49c-j** とした. テトラヒドロイソキノリン 2 位を 2,4-ヘキサジエノイル化し, 化合物 **52aA-cA**, **53cA-jA** を, また, 側鎖 **g** および **j** を有する **49g** および **49j** を種々のカルボン酸または酸クロライドを用いてアシル化し, 対応する **53gB-gE** および **53jD-jF** を合成した. エステル加水分解後 *t*-ブチルアミン塩として, 目的の **31aA-cA**, **32gB-gE** および **32gE-gG** を得た. なお, 化合物 **32gF** は *t*-ブチルアミン塩生成過程で分解したため Ca 塩として取り出した.



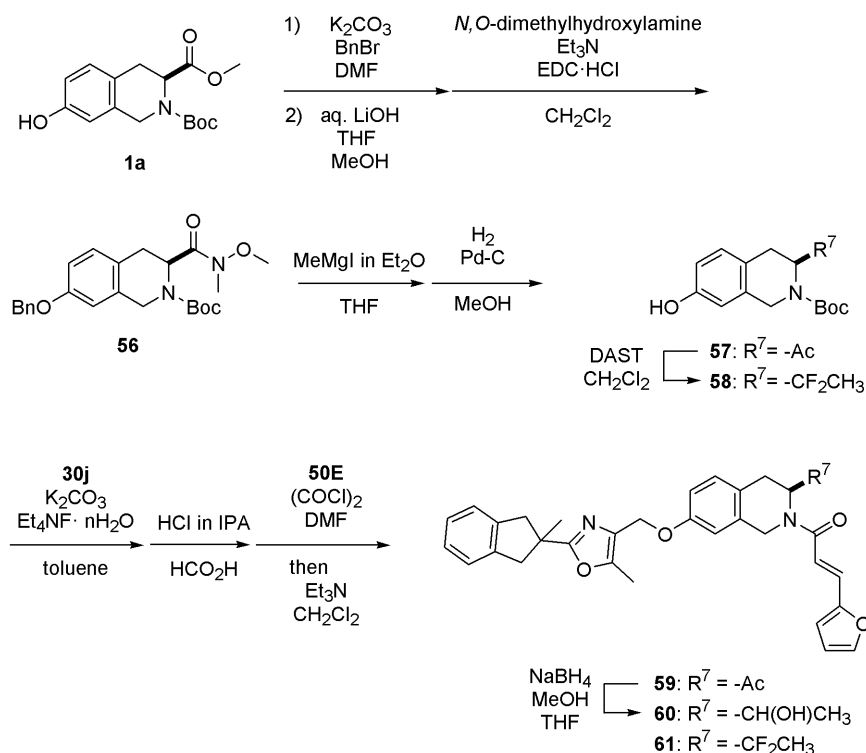
Scheme 19. 四級炭素連結側鎖を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成

テトラヒドロイソキノリン 2 位側鎖導入に用いた 5-フルオロフリルアクリル酸 **50F** の合成を Scheme 20 に示した. 5-ブロモフラン-2-カルボン酸エチルエステル (**54**) を出発原料に用い, Heck 反応によりアクリル酸誘導体 **55** とした. エチルエステルを加水分解し, 生じたカルボン酸に NaHCO₃ 存在下で, セレクトフルオールを反応させ, ハロゲン化脱炭酸によりフッ素を導入後, トリフルORO酢酸により *t*-ブチル基を脱保護し **50F** を得た.



Scheme 20. 5-フルオロフリルアクリル酸の合成

最後に、テトラヒドロイソキノリン 3 位のカルボン酸を他の水素結合性置換基に変換した誘導体の合成を Scheme 21 に示した. まず, 化合物 **1a** の 7 位をベンジル基で保護し, 3 位エステルを加水分解後, *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンとの縮合により Weinreb アミド **56** を得た. メチル Grignard 試薬を用い 3 位をアセチル基としたのち 7 位を脱保護し **57** を得た. 得られた **57** の 7 位を **30j** を用いアルキル化後, 2 位の脱保護およびアシル化を経て, 目的の 3 位アセチル体 **59** を得た. さらに NaBH₄ によるアセチル基の還元によりヒドロキシエチル体 **60** をジアステレオマー混合物 (d.r. = 71:29) として得た. また, **57** にジメチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) を作用させ, アセチル基を 1,1-ジフルオロエチル基へと変換後, 7 位アルキル化, 2 位脱保護およびアシル化を経て目的の 1,1-ジフルオロエチル体 **61** を得た.



Scheme 21. テトラヒドロイソキノリン 3 位変換化合物の合成

第三節 評価方法

合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体について、 $\log D_{7.0}$ 、PPAR γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性、および血中濃度を検討した、また選択した化合物について PPAR α および PPAR δ アゴニスト活性、PTP-1B 阻害活性、雄性 KK-A y マウス 14 日間投与による血糖および血中 TG 低下作用および血漿量および肝重量増加作用を検討した。

PPAR γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性

第二章で記載した方法に準じて PPAR γ アゴニスト活性を測定した。さらに、PPAR γ フルアゴニストであるファルグリタザール (10^{-7} M) の最大転写反応に対するアンタゴニスト作用を検討し、 IC_{50} 値および最大阻害率 (%) を求めた。なお、 IC_{50} 値が低いほど、ファルグリタザールとの競合におけるタンパク質への親和性が高いことになる。本論文では、この親和性を「阻害活性」と表現する (Figure 25)。

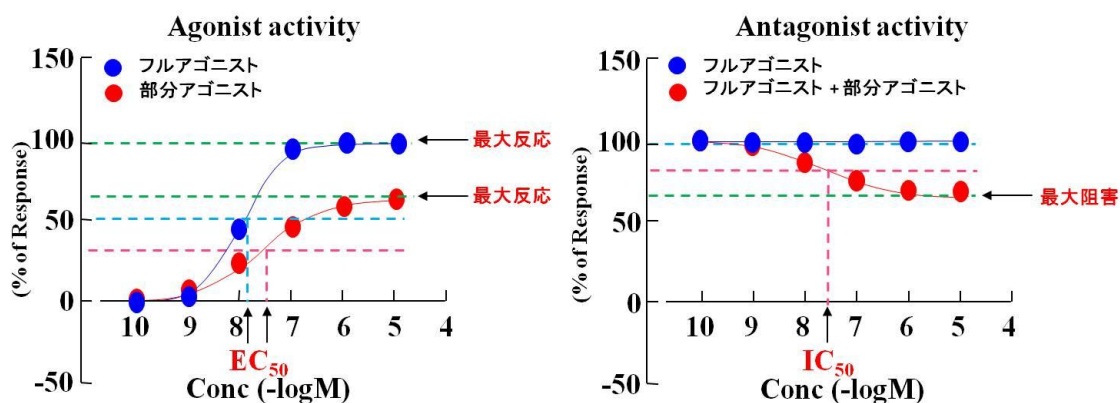


Figure 25. PPAR γ 部分アゴニスト活性

PPAR α および PPAR δ アゴニスト活性、PTP-1B 阻害活性、血中濃度

第二章で記載した方法に準じて測定した。また PPAR δ アゴニスト活性については全長ヒト PPAR δ プラスミドを用い PPAR δ フルアゴニスト GW-501516 (10^{-7} M) による最大転写反応を 100% として表した。

雄性 KK-A y マウス 14 日間投与における血糖、血中 TG、血漿量および肝重量に対する作用

第三章で記載した方法に準じて、血中グルコースおよび血中 TG 濃度を測定した。また血漿量をエバンスブルーを用いた色素希釈法により測定した。ペントバルビタールナトリウムを用いた深麻酔下にて採血し、安楽死後、肝重量を測定した。また、コントロール群と薬物処置群の血糖値、血中 TG 値、血漿量および肝重量について、平均値の差の検定を行った。なお、血糖値、血中 TG 値、血漿量および肝重量について、コントロール群の値を 100% として変化率 (%) を算出した。

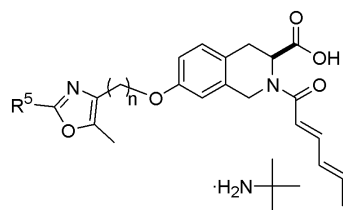
第四節 構造活性相関













リード化合物 KY-551 の 7 位オキサゾール環上の置換基を変換したテトラヒドロイソキノリン誘導体 **31aA–cA**, **32cA–jA** の分子量, PPAR γ アゴニスト活性ならびにフルアゴニストに対するアンタゴニスト活性, および血中濃度を Table 10 に示した.

リード化合物 KY-551 のオキサゾール 2 位のフェニル基にメチル基を導入した化合物の PPAR γ アゴニスト活性は KY-551 の 1–7 倍, ピオグリタゾンの 0.7–4 倍およびロシグリタゾンの 0.1–0.5 倍であった. 2,5-ジメチル基を有する **31bA** は PPAR γ アゴニスト活性における最大反応の低下およびファルグリタザールに対する阻害作用が見られずフルアゴニストであった. 一方, 2,6-ジメチルおよび 2,4,6-トリメチル基を有する **31aA** および **31cA** は最大反応がそれぞれ 66%および 62%であり, 弱いながらファルグリタザールに拮抗し, PPAR γ 部分アゴニストであった. 部分アゴニスト特性にはオキサゾール 2 位周辺の嵩高さおよびオキサゾールとベンゼン環が立体障害により捻れて平面性を失うことが必要であると考えられた. さらに, **31cA** のテトラヒドロイソキノリン 7 位とオキサゾール環をつなぐエトキシ基をメトキシ基へ短縮した **32cA** は **31cA** の約 2 倍の活性と最大反応の低下を示した. 7 位フェニルオキサゾール構造のコンホメーションの変化により PPAR γ タンパク質との親和性が向上し, 脂溶性部分とカルボン酸間の距離の短縮により, PPAR γ タンパク質の His³²³, His⁴⁴⁹, Tyr⁴⁷³ などのアミノ酸残基との相互作用が変化し部分アゴニスト特性を獲得したものと考えられる⁵⁸⁾. なお, **32cA** の SD ラットにおける Cmax は KY-551 の 1/100 に留まった.

次に, 2,4,6-トリメチルフェニル基と同様の立体障害をもたらすことを期待して, ベンゼン環を嵩高い脂肪族環状構造に変換し, PPAR γ 部分アゴニスト活性の強化と経口吸収性の向上を目指した. 四級炭素を介してオキサゾール環に結合する脂肪族側鎖として, 3-メチルペンタン-3-イル基 (**32dA**), 1-メチルシクロペンチル基 (**32eA**), 1-メチルシクロヘキシル基 (**32fA**), アダマンチル基 (**32gA**), 1-メチルシクロペンテニル基 (**32hA**), 1,3,4-トリメチルシクロペンテニル基 (**32iA**) および 2-メチルインダニル基 (**32jA**) を評価した. これらの化合物はいずれも **32cA** より強力な PPAR γ アゴニスト活性を示し, KY-551 より 4–10 倍, ピオグリタゾンの 2–6 倍強力であったが, ロシグリタゾンよりは弱かった. また, いずれも最大反応が低下し, 部分アゴニスト特性を示した (Max: 52–71%).

Table 10. 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体の分子量, log D_{7.0}, PPAR γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性および雄性 SD ラットにおける血中濃度



Compound	R ⁵	n	M.W. ^{a)}	PPAR γ ^{b)}				Plasma levels ^{c)}	
				EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	IC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)	Cmax (μ g/mL)	AUC (μ g·h/mL)
KY-551		2	472.53	1062	105	>1000	-	39	177
31aA		2	500.59	972	66	-	14	NT	NT
31bA		2	500.59	156	87	>1000	<10	NT	NT
31cA		2	514.61	518	62	94	22	NT	NT
32cA		1	500.59	301	51	62	21	0.32	3.4
32dA		1	466.57	237	52	124	30	2.9	6.0
32eA		1	454.55	131	55	227	25	3.4	14.2
32fA		1	478.58	230	68	177	15	2.8	9.0
32gA		1	516.63	117	63	314	35	1.2	5.5
32hA		1	462.54	184	62	45	30	9.4	52.9
32iA		1	490.59	142	71	476	17	11.9	114.5
32jA		1	512.60	122	69	622	26	11.0	74.9
Rosiglitazone			357.43	70	119	>1000	-	NT	NT

NT: not tested. a) Molecular weight as the free form. b) n = 3. c) The activation level induced by farglitazar (10^{-7} M) was taken as 100%. d) The maximal inhibitory effects against the response induced by farglitazar (10^{-7} M). e) Plasma levels after oral administration at 10 mg/kg in male SD rats, n = 3.

飽和脂肪族側鎖を有する化合物をラットに経口投与し、血中濃度を測定した。いずれの化合物も C_{max} がリード化合物 KY-551 の 1/10 以下に留まった。しかし、不飽和結合を有する **32hA**, **32iA** および **32jA** は C_{max} が約 10 $\mu\text{g/mL}$ であり、良好な経口吸収性を示した。飽和脂肪族側鎖は不飽和結合を有する側鎖より代謝を受けやすいものと推察される。

最も活性が強かったアダマンチル基導入化合物 **32gA** および 2-インダニル基導入化合物 **32jA** につきテトラヒドロイソキノリン 2 位側鎖の変換を行った (Table 11).

Table 11. 2-アダマンチルオキサゾールおよび 2-(2-メチルインダン-2-イル) オキサゾールを有する 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体の分子量, log $D_{7.0}$, PPAR γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性, および雄性 SD ラットにおける血中濃度

Compound	R ⁵	R ⁶	M.W. ^{a)}	PPAR γ ^{b)}				Plasma levels ^{e)}	
				EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	IC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)	Cmax (μ g/mL)	AUC (μ g·h/mL)
32gA			516.63	117	63	314	35	1.2	5.5
32gB			520.66	117	60	108	27	0.22	0.92
32gC			518.64	139	61	170	30	0.12	0.69
32gD			516.63	154	59	27	32	0.23	0.81
32gE			542.62	48	48	14	29	0.13	0.81
32gF^{f)}			560.61	70	52	82	32	NT	NT
32jA			512.60	122	69	622	26	11.0	74.9
32jE			538.59	85	65	202	20	28.6	367.9
32jF			556.58	193	62	120	20	20.4	229.5
32jG			512.60	87	55	214	30	8.5	97.4

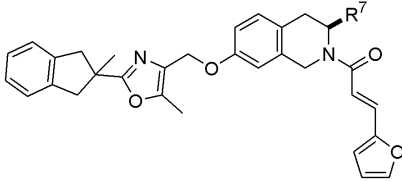
NT: not tested. a) Molecular weight as the free form. b) n = 3. c) The activation level induced by farglitazar (10^{-7} M) was taken as 100%. d) The maximal inhibitory effects against the response induced by farglitazar (10^{-7} M). e) Plasma levels after oral administration at 10 mg/kg in male SD rats, n = 3. f) Calcium salt.





アダマンチル基導入化合物の中で, 2 位側鎖に 2,4-ヘキサジエノイル基を有する誘導体 **32gA** に対しヘキサノイル体 **32gB** は同等の活性を示したが, 2-ヘキセノイル体 **32gC** および 2-ヘキシノイル体 **32gD** は活性が低下した. しかし, 最大反応は同等であった. 一方, フラン環を有する **32gE** および **32gF** は **32gA** に比し, それぞれ 1.5 倍および 2.5 倍活性が向上し, 最大反応はさらに低下した. しかし, 経口吸収性はいずれも低下した. アダマンチル基は代謝安定性が低いものと考えられる. オキサゾール 2 位に 2-メチル-2-インダニル基を有する化合物についてフラン環を有する側鎖とシクロプロピル基を有する側鎖の検討を行った. ヘキサ

ジエノイル体 **32jA** に対しフリルアクリロイル体 **32jE** およびシクロプロピル体 **32jG** への変換では約 1.5 倍活性が向上し, **32jG** では最大反応がさらに低下した. 一方, 5-フルオロフリルアクリロイル体 **32jF** では活性が低下した. 雄性 SD ラットにおいて, **32jG** は **32jA** より低い C_{max} を示したが AUC は増加し, 代謝安定性の向上が示唆された. さらに, フラン環を有する **32jE** および **32jF** は **32jA** を上回る C_{max} を示し, **32jE** の C_{max} は 28.6 µg/mL, AUC は 367.9 µg·h/mL に達した.

次に, **32jE** のテトラヒドロイソキノリン 3 位カルボン酸を水素結合性置換基となり得る非解離性基に変換した (Table 12).

Table 12. 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 3 位に非解離性基を有する誘導体の分子量, PPAR_γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性, および雄性 SD ラットにおける血中濃度



Compound	R ⁷	M.W. ^{a)}	PPAR _γ ^{b)}				Plasma levels ^{e)}	
			EC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	IC ₅₀ (nM)	Max ^{d)} (%)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
32jE ^{f)} (KY-755)		538.59	85	65	202	20	28.6	367.9
59		536.62	30	21	169	63	0.07	0.04
60		538.63	120	38	1597	54	NT	NT
61		558.62	62	24	2221	62	NT	NT

NT: not tested. a) Molecular weight as the free form. b) n = 3. c) The activation level induced by farglitazar (10⁻⁷ M) was taken as 100%. d) The maximal inhibitory effects against the response induced by farglitazar (10⁻⁷ M). e) Plasma levels after oral administration at 10 mg/kg in male SD rats, n = 3. f) *t*-BuNH₂ salt.

アセチル基 **59**, 1-ヒドロキシエチル基 **60** およびジフルオロエチル基 **61** への変換は, いずれも最大反応の大幅な低下と最大阻害率の向上を示し, アンタゴニストに近い特性を示した. カルボン酸を変換したことにより PPAR_γ タンパク質の活性化に重要なアミノ酸残基である Tyr⁴⁷³, His³²³ との相互作用が不十分になり, ヘリックス 12 が活性化コンホメーションを取れず, コアクチベーターのリクルートが十分に惹起されなかったものと考えられる.

以上の構造活性相関を Figure 26 に要約した.

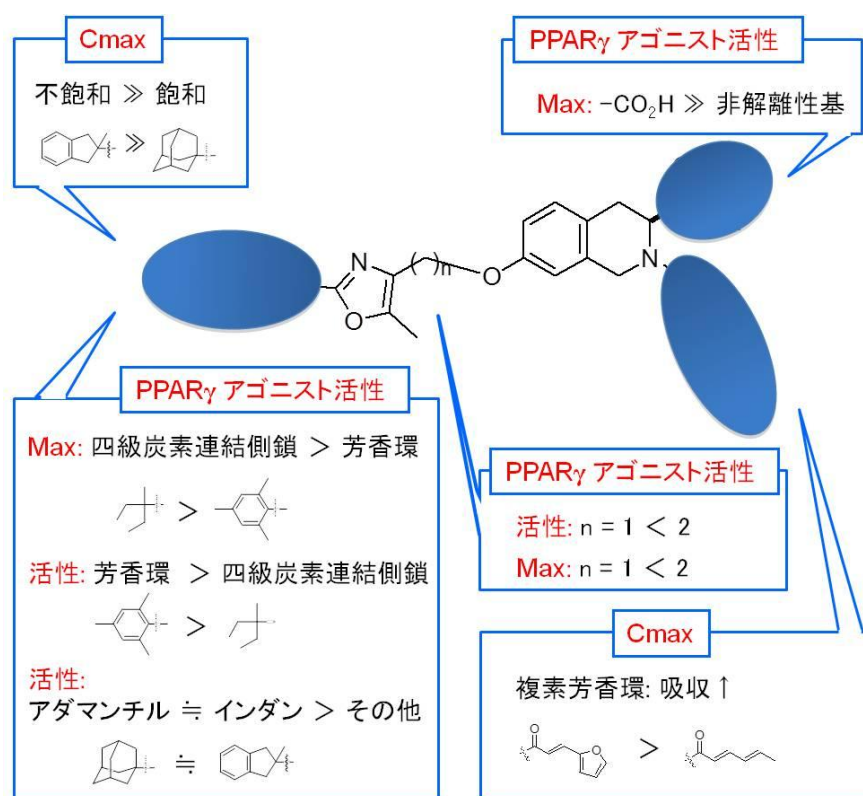


Figure 26. 構造活性相関

第五節 選択化合物 KY-755

良好な PPAR γ 部分アゴニスト活性と著しく高い経口吸収性を示した **32jE** を KY-755 と命名し、さらなる評価を行った。KY-755 の PPAR γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性, PPAR α アゴニスト活性, PPAR δ アゴニスト活性, PTP-1B 阻害活性を Table 13 に, KK-A y マウスにおける 10 mg/kg 14 日間投与における血糖低下作用, 血中 TG 低下作用, 血漿量および肝重量増加作用を Table 14 に示した。KY-755 は PPAR α および δ アゴニスト活性を示さなかったが, PTP-1B 阻害作用を示した ($IC_{50} = 1.0 \mu M$)。KY-755 は PTP-1B 阻害活性を有する PPAR γ 選択的部分アゴニストであることが明らかになった。また, KK-A y マウスにおいて, ロシグリタゾンより強力な血糖および血中 TG 低下作用を示した。さらに, ロシグリタゾンは血漿量および肝重量を有意に増加させたが, KY-755 は影響しなかった。

Table 13. KY-755 およびロシグリタゾンの PPAR γ アゴニストおよびアンタゴニスト活性, PPAR α アゴニスト活性, PPAR δ アゴニスト活性および PTP-1B 阻害活性

Compound	PPAR γ ^{a)}				PPAR α ^{a)}	PPAR δ ^{a)}	PTP-1B ^{a)}
	EC ₅₀ (nM)	Max ^{b)} (%)	IC ₅₀ (nM)	Max ^{c)} (%)	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μ M)
KY-755 (32jE)	85	65	202	20	>1000	>1000	1.0
Rosiglitazone	70	119	>1000	-	>1000	>1000	>30

a) n = 3. b) The activation level induced by farglitazar (10^{-7} M) was taken as 100%
c) The maximal inhibitory effects against the response induced by farglitazar (10^{-7} M).

Table 14. KK-A^y マウスにおける KY-755 および ロシグリタゾン 10 mg/kg 14 日間投与における血糖, 血中 TG, 血漿量および肝重量に対する作用

Compound	KK-A ^y mice (10 mg/kg)			
	Glucose % decrease ^{a)}	TG % decrease ^{a)}	Plasma volume % increase ^{b)}	Liver weight % increase ^{b)}
KY-755 (32jE)	45.0 \pm 7.2**	41.0 \pm 3.7**	0.7 \pm 7.5	29.1 \pm 9.0
Rosiglitazone	31.8 \pm 4.5**	35.4 \pm 8.6*	13.1 \pm 3.9*	60.8 \pm 15.6**

Mean \pm SE. *P<0.05, **p<0.01, vs. Control, unpaired Student's t-test. The mean value in control mice were taken as 100%. a) 32jE; n = 6, rosiglitazone; n = 11. b) 32jE; n = 6, rosiglitazone; n = 5.

KY-755 はロシグリタゾンより PPAR γ アゴニスト活性が弱く, 最大反応が低いことから, 薬効には他の作用の寄与が示唆される. KY-755 の最大血中濃度 (53.1 μ M) は PTP-1B 阻害活性の IC₅₀ 値 (1.00 μ M) の約 50 倍に達することから, 薬効に対する PTP-1B 阻害作用の寄与が考えられる. PPAR γ 部分アゴニスト活性に加え PTP-1B 阻害活性により PPAR γ 活性化による副作用を示すことなく強力な血糖低下作用を示したものと考察した. KY-755 のプロフィールを Figure 27 に示した.

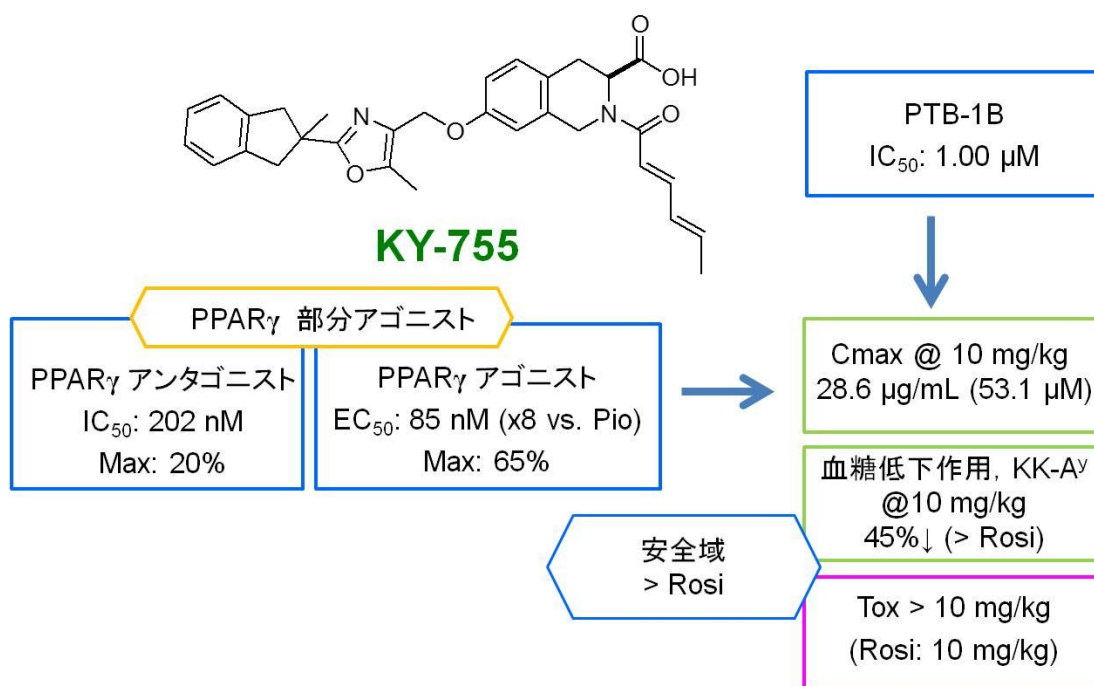


Figure 27. KY-755 のプロフィール

第六節 小括

1. PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的部分アゴニストの創製を目指し、リード化合物 KY-551 の 7 位側鎖オキサゾール環上のフェニル基にメチル基を導入した化合物を合成した。その中で、2,4,6-トリメチル体 **31cA** は KY-551 の約 2 倍、ピオグリタゾンの約 1.3 倍、ロシグリタゾンの約 1/7 の PPAR γ アゴニスト活性を示した。また、**31cA** の最大反応は 62% であり、ファルグリタザールに拮抗した。**31cA** は PPAR γ 部分アゴニストであった。
2. フェニル基上のメチル基導入位置と活性の相関から、部分アゴニスト特性にはオキサゾール 2 位周辺の嵩高さおよびオキサゾールとベンゼン環が立体障害により捻れて平面性を失うことが必要であると考えられた。また、**31cA** の 7 位の炭素鎖を短縮することにより、PPAR γ アゴニスト活性が向上し、最大反応が低下することが明らかになった。
3. 芳香環数低減と、オキサゾール 2 位周辺の嵩高さおよび立体障害の最適化を目指して、四級炭素で結合する種々脂肪族側鎖を導入した。アダマンチル基導入化合物 **32gA** および 2-インダニル基導入化合物 **32jA** が最も強力な PPAR γ アゴニスト活性を示し、KY-551 の約 9 倍、ピオグリタゾンの約 6 倍、ロシグリタゾンの約 0.6 倍であった。最大反応はそれぞれ 63% および 69% であった。化合物 **32gA** および **32jA** の雄性ラットにおける 10 mg/kg 経口投与後の血中濃度は、それぞれ 1.2 $\mu\text{g/mL}$ および 11.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。アダマンチル構造は代謝を受けやすいものと推定された。
4. 化合物 **32gA** および **32jA** の 2 位側鎖の検討を行った。**32gA** では、フリルアクリロイル基を導入した **32gE** および 5-フルオロフリルアクリロイル基を導入した **32jF** で、PPAR γ アゴニスト活性が、それぞれ 2.4 倍および 1.7 倍上昇した。しかし、いずれもラットにおける血中濃度は低下した。**32jA** では、フリルアクリロイル基を導入した **32jE** およびシクロプロピルアクリロイル基を導入した **32jG** で、PPAR γ アゴニスト活性がそれぞれ 1.4 倍上昇した。**32jG** はラットにおける血中濃度が低下したが、**32jE** は約 2 倍に上昇した。
5. 化合物 **32jE** の 3 位カルボキシ基を他の水素結合性置換基に変換した。アセチル基に変換した **59** および 1,1-ジフルオロエチル基に変換した **61** では、PPAR γ アゴニスト活性が KY-551 の 17 倍以上に増大したが、最大反応が 20% 程度に留まり、むしろ PPAR γ 拮抗薬であった。**59** は、ラットにおいて 10 mg/kg 経口投与でほとんど吸収されなかった。
6. 化合物 **32jE** を選択し、KY-755 と命名した。KY-755 の PPAR γ アゴニスト作用の EC_{50} 値は 85 nM、最大反応は 65% であった。また、ファルグリタザールの PPAR γ アゴニスト作用に拮抗し、 IC_{50} 値は 202 nM、最大抑制率は 20% であった。PPAR α および PPAR δ アゴニスト作用は示さなかった。
7. KY-755 は雄性 KK-A y マウスにおける 10 mg/kg 14 日間経口投与で、ロシグリタゾンより優れた血糖および血中 TG 低下作用を示した。さらに、ロシグリタゾンは血漿量および肝重量を増加させたが KY-755 は影響しなかった。
8. KY-755 のラット血中濃度は PTP-1B 阻害 IC_{50} 値の約 50 倍に達したことから、PPAR γ アゴ

ニスト活性に, **PTP-1B** 阻害活性が加わり, **PPAR γ** 活性化による副作用を示さず, 強力な薬効を示したものと推察される. **KY-755** は **PTP-1B** 阻害作用を有する **PPAR γ** 選択的部分アゴニストであり, **PPAR γ** 活性化による副作用を低減した有望な糖尿病治療薬として期待される.

総 括

1. 研究の背景

近年、糖尿病、高血圧症および動脈硬化症などいわゆる生活習慣病の治療薬が豊富に開発され、これらの疾患については治療薬が充足してきている。実際、糖尿病については、種々の治療薬の開発により、かなり良好に血糖コントロールを行えるようになってきた。しかし、糖尿病性大血管障害が危険因子となる心筋梗塞や、細小血管障害に起因する末梢神経障害、網膜症および腎症などの合併症の発症率は依然として高く、治療満足度および薬剤貢献度が低い疾患として知られている。従って、より強力に血糖を正常化し、糖尿病合併症への進行を着実に阻止するとともに、合併症に対しても有効な治療薬が求められている。

糖尿病は、インスリン分泌不全、インスリン抵抗性もしくはそれら両方によるインスリン作用不足により発症する。現在、用いられている経口糖尿病治療薬はインスリン分泌促進薬であるSU 剤、グリニド薬および DPP-4 阻害薬、インスリン抵抗性改善薬であるビグアナイドや PPAR γ アゴニスト、糖吸収阻害薬である α -グルコシダーゼ阻害薬および糖排泄促進薬である SGLT2 阻害薬に分類される。インスリン分泌促進薬は、低血糖を起こす場合があり、インスリン抵抗性患者では奏功しにくい。また、インスリンは動脈硬化を助長する作用を有する。インスリン作用に依存しない糖排泄促進薬は、体重低下作用を示すため有用な治療薬であるが、組織への糖取り込みの改善にはつながらない。インスリン抵抗性改善薬は、内因性インスリンに対する組織の感受性を高めるため、低血糖のリスクは少ない。さらに、PPAR γ アゴニストであるピオグリタゾンには、優れた血糖低下作用を有し、2 型糖尿病患者において心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントの再発および総死亡数を減少させるとのエビデンスが得られている。しかし、体液貯留、浮腫、体重増加、心不全リスクや発癌リスクなどが問題となっている。

2. 研究の目的

これまでに、副作用回避を目指して多くの PPAR アゴニストが開発されてきたが、未だ成功したものはない。すなわち、TZD 構造をカルボン酸に変換した PPAR γ 選択的アゴニスト、PPAR α 作用を付与した PPAR γ + α デュアルアゴニスト、PPAR γ 選択的部分アゴニストである。いずれの化合物も、完全に副作用を回避することはできなかった。薬効発現には一定の PPAR γ 活性化は不可欠であり、PPAR γ 活性化に伴う副作用は避けがたいものと考えられる。そこで、機序の異なるインスリン抵抗性改善作用を付与することにより、この難関を突破できるのではないかと考えた。

これまでにインスリン抵抗性改善薬として PTP-1B 阻害薬が注目されてきた。PTP-1B はインスリンおよびレプチンシグナルを負に制御することが知られ、糖尿病および肥満に関与していると考えられている。また、腎症や皮膚潰瘍など糖尿病合併症にも関与していると報告されている。多くの PTP-1B 阻害薬の開発が試みられてきたが、未だ開発に成功したものはない。インスリン作用時の細胞内シグナリングを直接増強する機序であり、安全性は高いが、薬効が弱いと考えられる。

そこで優れた血糖低下作用を示し、心血管系に対するエビデンスが確立している PPAR γ アゴニストに、PTP-1B 阻害作用を付与すれば、強力な抗糖尿病作用を有し、PPAR γ 依存的な副作用を示さない複合型 PPAR γ アゴニストの創製が可能であると考え、本研究を実施した。

3. 研究の成果

化合物の設計およびリード化合物

これまでに報告されてきたカルボン酸型 PPAR γ アゴニストと PTP-1B 阻害薬は、構造的に脂溶性モイエティーとカルボキシ基の配置において類似性を有する。しかし、PPAR γ アゴニストは一定の側鎖構造を必須とする一方、PTP-1B 阻害薬の側鎖構造は多様である。そこで、カルボン酸型 PPAR γ フルアゴニストであるテトラヒドロイソキノリン誘導体 KY-021 の側鎖の変換ないし修飾により PPAR γ アゴニスト作用と PTP-1B 阻害作用を併せ持たせることができるのではないかと考えた。

まず、KY-021 のテトラヒドロイソキノリンの 2 位置換基をベンジル基から炭素数同数のアルキル基およびアシル基に変換した。PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性は、ベンジル基とヘキサノイル基ではほぼ同等であったが、ヘキシル基で低下した。しかし、いずれもピオグリタゾンやロシグリタゾンより強力であった。ヘキシノイル基および 2,4-ヘキサジエノイル基では、PPAR γ アゴニスト活性と PPAR α アゴニスト活性が近接し、PPAR γ + α デュアルアゴニストとなった。弱いながら PPAR γ および PPAR α アゴニスト作用と PTP-1B 阻害作用を有する KY-551 を、PTP-1B 阻害作用を有する強力な PPAR γ + α デュアルアゴニスト、PPAR γ フルアゴニスト、並びに PPAR γ 部分アゴニスト創製のリード化合物として選択した。

PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ + α デュアルアゴニスト

リード化合物 KY-551 の 7 位側鎖オキサゾール環上にシクロアルキルビニル基を導入することにより、PPAR γ および PPAR α 活性が増大することが明らかになった。PPAR γ アゴニスト活性はシクロアルキル基の環サイズに比例して増強した。一方、PPAR α 活性はサイズに比例し向上したが最大反応は低下した。中員環側鎖であるシクロペンチル基導入化合物 KY-601 (18c) は PPAR γ アゴニスト活性の 1/2 の PPAR α アゴニスト活性を有する PPAR γ 優位型 PPAR γ + α デュアルアゴニストであった。さらに、PTP-1B 阻害作用も環サイズに比例して増大し、KY-601 は KY-551 の 5 倍の活性を示した。また、KY-601 は KK-A^y マウスにおいてロシグリタゾンより約 10 倍強力な血糖低下作用と 10 倍以上広い安全域を有することが明らかになった。PPAR γ 作用に PTP-1B 阻害作用が加わることにより、薬効が増強され、PPAR γ 依存性副作用が回避されたものと考えられる。なお、KY-601 は臨床投与において PPAR α アゴニスト作用によるコレステロール低下作用や血中 TG 低下作用が薬効および合併症の軽減に寄与することが期待される。

PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニスト

リード化合物 KY-551 のオキサゾール環上に分岐アルケニル基を導入することにより、鎖長に比例し PPAR γ アゴニスト活性が増大し、PPAR α 活性が消失し、PPAR γ 選択的フルアゴニスト作用を示すことが明らかとなった。アルケニル側鎖 3 位で分岐する置換基の導入およびテトラヒドロイソキノリン 2 位側鎖への極性基導入は活性を著しく減弱させた。5-メチルヘキセニル基を有する KY-699 (18r) はロシグリタゾンより 4 倍強い PPAR γ フルアゴニスト活性、5 倍以上強い血糖低下作用と 20 倍以上広い安全域を示すことを明らかにした。PPAR γ 作用に PTP-1B 阻害作用が加わることにより、薬効が増強され、PPAR γ 依存性副作用が回避されたものと考えられる。KY-699 は PPAR γ + α デュアルアゴニスト KY-601 より、PPAR γ アゴニスト活性

および PTP-1B 阻害活性が増大した。PPAR α アゴニスト作用の付与は、好ましい効果が期待される一方、副作用を増強するリスクも否定できない。PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的フルアゴニストが、臨床において強力かつ安全なインスリン抵抗性改善作用を示すことが期待される。

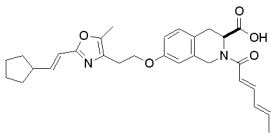
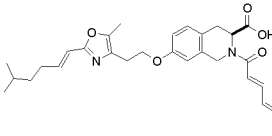
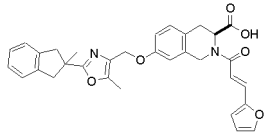
PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ 選択的部分アゴニスト

KY-551 のオキサゾール 2 位への嵩高い脂肪族側鎖導入により部分アゴニスト特性を示すことを見出した。これらの化合物は、KY-551 より PPAR γ アゴニスト活性が増大したが、最大反応が低下した。オキサゾール 2 位に 2-メチル-2-インダニル基を、テトラヒドロイソキノリン 2 位にフリルアクリロイル基を有する **32jE** (KY-755) は典型的な部分アゴニスト特性を有し、良好な PPAR γ アゴニスト活性と最大反応の低下を示し、PPAR α および PPAR δ アゴニスト作用は示さなかった。すなわち、PPAR γ 選択的部分アゴニストであった。また、KY-551 より強力な PTP-1B 阻害活性を示した。KY-755 は極めて高い経口吸収性を示し、KK-A y マウスにおいて、ロシグリタゾンより強力な血糖および血中 TG 低下作用を示したが、ロシグリタゾンと異なり、血漿量および肝重量増加作用は示さなかった。PPAR γ の部分活性化と PTP-1B 阻害作用により、強力で安全な薬効を示したものと考えられる。KY-601, KY-699 および KY-755 のプロフィールを Table 15 に示した。

構造活性相関

カルボン酸型 PPAR γ フルアゴニストであるテトラヒドロイソキノリン誘導体 KY-021 においてベンジル基からアシル基への変換による 2 位塩基性消失は PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性には大きな影響を与えなかった。一方、PTP-1B 阻害活性は、2 位の塩基性が消失したアシル基導入により増大した。7 位オキサゾール環上のフェニル基を脂肪族のシクロアルキルビニル基に変換することにより、PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性が上昇した。環サイズに依存して、PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性が増大したが、PPAR α アゴニストの最大反応は低下した。シクロペンチル基が最適の PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性バランスを示した。PTP-1B 阻害活性も環サイズに依存して増大した。さらに 7 位オキサゾール環上のフェニル基を脂肪族の分岐アルキルビニル基に変換することにより、PPAR γ アゴニスト活性が上昇し、PPAR α アゴニスト活性は消失した。側鎖長に依存して、PPAR γ アゴニスト活性が上昇し、シクロアルキルビニル基導入化合物より強力な活性を示した。PTP-1B 阻害活性も側鎖長に依存して上昇した。次に 7 位オキサゾール環上に四級炭素を介する嵩高い脂肪族置換基を導入することにより、PPAR γ アゴニスト活性を示すとともに、最大反応が低下した。すなわち、部分アゴニスト特性を示した。さらに、7 位アルキル鎖を短縮することにより部分アゴニスト特性が向上した。なお、3 位カルボン酸の非解離性基への変換により顕著に最大反応が低下し、アンタゴニスト特性を示した。また 2 位置換基は 2,4-ヘキサジエノイル基およびフリルアクリロイル基が優れた経口吸収性をもたらした。以上の構造活性相関を Figure 28 に要約した。

Table 15. PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ アゴニスト

				
		KY-601 PPAR γ + α アゴニスト + PTP-1B 阻害作用	KY-699 PPAR γ フルアゴニスト + PTP-1B 阻害作用	KY-755 PPAR γ 部分アゴニスト + PTP-1B 阻害作用
M.W.		490.59	492.61	538.59
PPAR γ agonist	EC ₅₀ Max	x1/5 vs. Pio 84%	x1/22 vs. Pio 98%	x1/8 vs. Pio 65%
PPAR γ antagonist	IC ₅₀ Max	- -	- -	202 nM 20%
PPAR α	EC ₅₀	200 nM	> 10 μ M	> 10 μ M
PPAR δ	EC ₅₀	-	-	> 10 μ M
PTP-1B	IC ₅₀	1.85 μ M	1.30 μ M	1.00 μ M
PK (Cmax)		1.7 μ g/mL @ 3 mg/kg ^{a)}	2.2 μ g/mL @ 10 mg/kg ^{a)}	28.6 μ g/mL @ 10 mg/kg ^{b)}
血糖低下作用 (KK-A ^y mice, p.o.)		x10 vs. Rosi	x5 vs. Rosi	> Rosi
毒性		>100 mg/kg ^{c)} > Rosi	> 100 mg/kg ^{d)} > Rosi	> 10 mg/kg ^{e)} > Rosi
安全域		> x10 vs. Rosi	> x20 vs. Rosi	> Rosi

a) male KK-A^y mice, p.o. b) male SD rats, p.o. c) male ICR mice, p.o., 14 days. d) SD rat, p.o., 28 days. e) KK-A^y mice, p.o., 14 days.

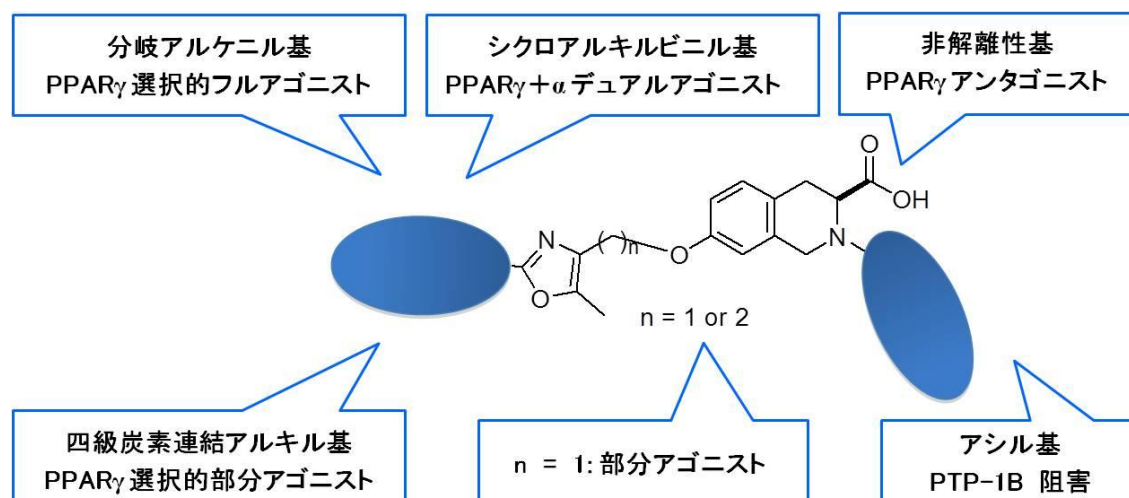


Figure 28. 構造活性相関

4. 結論

本研究において、テトラヒドロイソキノリン骨格を有する構造が、PTP-1B 阻害作用を有する PPAR γ フルアゴニスト、PPAR γ + α デュアルアゴニストおよび PPAR γ 部分アゴニストのスキヤホールドとなりうることを明らかにした。また、KY-601, KY-699 および KY-755 はそれぞれ特性の異なる糖尿病治療薬候補化合物であり、さらなる研究により糖尿病および合併症治療における有用性が明らかになり、開発が進展することが期待される。さらに、構造が類似し、作用特性が異なるこれらの化合物を用いることにより、糖尿病における PTP-1B と PPAR の役割が明らかになることが期待される。

実験の部

融点 (m.p.) は, 融点測定装置 MP-21 (ヤマト科学) を用いて測定し, 未補正值を記載した. プロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は, FT-NMR R-1900 (90 MHz, 日立製作所) または AX-400 (400 MHz, JEOL) を用い, 測定した. 化学シフトはテトラメチルシランを内部標準として使用し, δ 値 (ppm) を記載した. また, シグナル分裂は s (singlet), d (doublet), dd (doublet of doublets), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad) を表記した. 赤外吸収スペクトル (IR) は FT-IR 8200PC (島津製作所) を用いて測定した. マススペクトルは API2000 QTRAP LC/MS/MS 装置 (Applied Biosystems) を用いて測定した. 比旋光度は DIP-1000 (日本分光) を用いて測定した. カラムクロマトグラフィーは, Daisogel No.1001W を用いて行った. 反応は, TLC silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) を用いてモニターした. HPLC 装置はポンプ (PU-980; 日本分光), UV 検出器 (UV-970; 日本分光), オートインジェクター (AS-950; 日本分光) および Cosmosil 5C18-AR-II カラム (5 μm , 4.6 mm \times 150 mm; ナカライテスク) で構成した.

第二章に関する実験

化合物 **5a**, **5b** は既知の方法⁶⁾ に従い合成した.

Ethyl (S)-2-Hexanoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (6a)

化合物 **5b** (1.00 g, 2.55 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し, 氷冷下で Et_3N (0.51 mL, 3.7 mmol) およびヘキサノイルクロライド (0.41 mL, 3.0 mmol) を加え, 同温にて 15 min 撹拌した. 反応液を水および飽和食塩水で洗浄後乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/ AcOEt) で精製し, 化合物 **6a** の無色油状物 (1.02 g, 収率 84%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70–1.05 (3H, m), 1.05–1.60 (7H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.20–2.60 (5H, m), 2.90–3.30 (4H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.40–5.10 (2H, m), 5.47 (1H, dd, $J = 5.4, 4.0$ Hz), 6.60–6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30–7.50 (3H, m), 7.80–8.10 (2H, m). IR (neat) cm^{-1} : 1736, 1653, 1587, 1506.

Methyl (S)-2-[(3E)-Hexenoyl]-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (6b)

化合物 **5a** (400 mg, 1.02 mmol) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解し, 氷冷下 (3E)-ヘキセン酸 (0.18 mL, 1.52 mmol) および EDC \cdot HCl (330 mg, 1.72 mmol) を加え, 室温で 1 h 撹拌した. 反応液を水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/ AcOEt) で精製し, 化合物 **6b** の白色固体 (493 mg, 収率 99%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.80–2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.80–3.35 (6H, m), 3.59 (3H, s), 4.00–4.30 (2H, m), 4.40–5.10 (3H, m), 5.30–5.70 (2H, m), 6.50–7.10 (3H, m), 7.30–7.60 (3H, m), 7.80–8.10 (2H, m).

化合物 **6c-f** は化合物 **6b** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-2-[(2E)-Hexenoyl]-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (6c)

収率 98%. 淡黄色固体, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–1.05 (3H, m), 1.10–1.90 (2H, m), 2.00–2.50 (5H, m), 2.80–3.20 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.00–4.20 (2H, m), 4.50–5.10 (3H, m), 5.35–5.60 (1H, m), 6.00–7.10 (4H, m), 7.30–7.60 (3H, m), 7.80–8.10 (2H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2957, 1740, 1660, 1622, 1554, 1506.

Methyl (S)-2-(5-Hexenoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (6d)

収率 93%. 淡黄色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.00 (2H, m), 2.00–2.30 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90–3.30 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.40–5.20 (4H, m), 5.30–6.10 (2H, m), 6.60–6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20–7.60 (3H, m), 7.80–8.20 (2H, m).

Methyl (S)-2-(2-Hexynoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (6e)

収率 quant. 無色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.10 (3H, m), 1.60–1.90 (2H, m), 2.25–2.50 (5H, m), 2.96 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.61, 3.63 (total 3H, s, s) 4.10–4.30 (2H, m), 4.35–5.20 (2H, m), 5.25–5.50 (1H, m), 6.60–6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30–7.60 (3H, m), 7.80–8.05 (2H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2239, 1740, 1634, 1587, 1555, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (6f)

収率 93%. 淡黄色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00–3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.50–5.65 (3H, m), 5.90–6.50 (3H, m), 6.55–6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15–7.60 (4H, m), 7.80–8.15 (2H, m). IR (neat) cm^{-1} : 1740, 1653, 1626, 1601, 1555, 1506.

(S)-2-Hexanoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid (7a)

化合物 **6a** (1.02 g, 2.02 mmol) を THF–メタノール (3:1, 10 mL) に溶解し, 1.0 M LiOH 水 (6.00 mL, 6.0 mmol) を加え, 室温で 4 h 攪拌した. 減圧下, 溶媒を留去後, 得られた残渣に 10% クエン酸水を加え酸性とした. 析出物をろ取し, 化合物 **7a** の白色粉末 (0.56 g, 収率 58%) を得た.

m.p. 129–131 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.1$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75–1.00 (3H, m), 1.10–1.90 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.35–2.50 (2H, m), 2.70–3.10 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.60 (2H, s), 5.40–5.60 (1H, m), 6.60–6.80 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35–7.65 (3H, m), 7.75–8.10 (2H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 1742, 1572. MS m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.26; H, 6.85; N, 5.77. Found: C, 69.25; H, 6.69; N, 5.73.

化合物 **7b-e** は化合物 **7a** の合成法に準じて合成した。

(S)-2-[(3E)-Hexenoyl]-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid (7b)

収率 90%. 白色固体, m.p. 115–117 °C. $[\alpha]_D^{20} +16.6$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.88–2.10 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.70–3.50 (6H, m), 3.90–4.30 (2H, m), 4.35–5.10 (3H, m), 5.30–5.75 (2H, m), 6.50–7.10 (3H, m), 7.30–7.60 (3H, m), 7.70–8.10 (2H, m), 8.50–9.10 (1H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2854, 1741, 1641, 1610, 1575, 1554, 1506. MS *m/z*: 475 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₈H₃₀N₂O₅·0.5H₂O: C, 69.55; H, 6.46; N, 5.79. Found: C, 69.69; H, 6.29; N, 5.71.

(S)-2-[(2E)-Hexenoyl]-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid (7c)

収率 92%. 白色固体, m.p. 136.5–138.5 °C. $[\alpha]_D^{20} +13.2$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75–1.05 (3H, m), 1.10–1.80 (2H, m), 2.00–2.50 (5H, m), 2.70–3.40 (4H, m), 3.90–4.10 (2H, m), 4.35–5.10 (3H, m), 5.30–5.60 (1H, m), 6.00–7.10 (4H, m), 7.30–7.60 (3H, m), 7.70–8.00 (2H, m), 8.20–8.70 (1H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2854, 1740, 1652, 1612, 1552, 1506. MS *m/z*: 475 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₈H₃₀N₂O₅·0.5H₂O: C, 69.55; H, 6.46; N, 5.79. Found: C, 69.64; H, 6.29; N, 5.80.

(S)-2-(5-Hexenoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid (7d)

収率 93%. 白色固体, m.p. 113–115 °C. $[\alpha]_D^{20} +11.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.60–2.00 (2H, m), 2.00–2.30 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.43 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.80–3.40 (4H, m), 4.06 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.30–5.20 (4H, m), 5.30–6.10 (2H, m), 6.50–6.80 (2H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.20–7.60 (3H, m), 7.80–8.20 (2H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 1624, 1508, 1460. MS *m/z*: 475 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₈H₃₀N₂O₅·0.5H₂O: C, 69.55; H, 6.46; N, 5.79. Found: C, 69.48; H, 6.32; N, 5.72.

(S)-2-(2-Hexynoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid (7e)

収率 91%. 白色固体, m.p. 78–81 °C. $[\alpha]_D^{20} +25.4$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.90–1.05 (3H, m), 1.35–1.80 (2H, m), 2.30–2.60 (5H, m), 2.91 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 4.18 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.35–5.30 (3H, m), 6.65–7.00 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.40–7.70 (3H, m), 7.80–8.10 (2H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2235, 1732, 1634, 1583, 1553, 1506. MS *m/z*: 473 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₈H₂₈N₂O₅·0.5H₂O: C, 69.84; H, 6.07; N, 5.82. Found: C, 69.89; H, 6.03; N, 5.83.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (7f)

化合物 **6f** (3.25 g, 6.68 mmol) を THF–メタノール (3:1, 80 mL) に溶解し, 1.0 M LiOH

水 (20 mL, 20 mmol) を加え、室温で 1 h 攪拌した。反応液に 6 M 塩酸を加え酸性とし、減圧下、濃縮した。得られた残渣を AcOEt で抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na₂SO₄) した。減圧下、溶媒を留去し化合物 **7f** のフリー体を得た。得られた **7f** のフリー体をメタノール (30 mL) に溶解し、*t*-ブチルアミン (0.8 mL, 7.6 mmol) を滴下後、*i*-Pr₂O (300 mL) を加え、氷冷下、1.5 h 攪拌した。析出晶をろ取し、化合物 **7f** の白色粉末 (3.03 g, 収率 83%) を得た。

m.p. 141–143 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -7.7 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (9H, s), 1.60–2.00 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.70–3.40 (4H, m), 4.17 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.70–7.15 (10H, m), 7.15–7.60 (3H, m), 7.80–8.15 (2H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2743, 2637, 2550, 2210, 1624, 1599, 1587, 1556, 1506. MS *m/z*: 546 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₈H₂₈N₂O₅·C₄H₁₁N·0.2H₂O: C, 69.97; H, 7.23; N, 7.65. Found: C, 69.81; H, 7.09; N, 7.63.

log D_{7.0}

被験化合物を *n*-オクタノール 1 mL に溶解し、Britton–Robinson 緩衝液 (pH 7.0) 1 mL を加えた。得られた溶液を室温で 30 min 激しく振盪後、同温、3,000 r.p.m. で 10 min 遠心分離した。*n*-オクタノール層および Britton–Robinson 緩衝液層の化合物濃度を HPLC 装置 または LC-MS/MS 装置を用いて測定し、log D_{7.0} 値を算出した。

PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性

全長 ヒト PPAR_γ 1 プラスミド (Open Biosystems) または PPAR_α プラスミド (GeneCopoeia Inc.) およびヒト RXR_α プラスミド (GeneCopoeia Inc.) をレポータープラスミド pGL3-PPREx4-tk-luc とともに COS-1 細胞 (大日本住友製薬) へ Nucleofator II (AAD-1001S, Lonza Group) を用いて遺伝子導入した。細胞を被験化合物存在下または非存在下、37 °C, 5% CO₂ 気流下、10% FBS 含有 Dulbecco's modified Eagle's 培地 (DMEM; 日水製薬) 中で 24 h 培養した。培地を除去後、市販のキット (PicaGene LT7.5, 東洋ビーネット) およびマイクロプレートリーダー (大日本住友製薬) を用いてルシフェラーゼ活性を測定し、PPAR_γ フルアゴニスト、ファルグリタザール (10⁻⁷ M) または PPAR_α フルアゴニスト、WY14643 (10⁻⁵ M) を 100% として、被験化合物による転写反応を表し、EC₅₀ 値 および最大反応を算出した。

PTP-1B 阻害活性

被験化合物存在下または非存在下にヒト PTP-1B, 3 mM *p*-ニトロフェニルホスフェート (*p*NPP), 1 mM ジチオトレイトールおよび 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 含有 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.5) を用いて PTP-1B 活性を測定した。反応は *p*NPP 添加により開始し、37 °C で 30 min 振盪後、1 M NaOH 50 μL を加えて反応を停止後、405 nm における吸光度を測定した。被験化合物非存在下の PTP-1B 活性を 100% として被験化合物存在下の活性を表し、IC₅₀ 値を算出した。

雄性 SD ラットにおける経口投与後の血中濃度

雄性 SD ラット (7 週齢; 日本エスエルシー) に 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した被験化合物 (10 mg/kg) を経口投与した。投与後 0.5, 1, 3, 5 および 8 h 後に採血後、血漿

中化合物濃度を HPLC 装置で測定し, C_{max} および AUC を算出した.

雄性 KK-A^y マウスにおける血糖低下作用

雄性 KK-A^y マウス (11 週齢; 日本クレア) を 1 群 4 例としてコントロール群および薬物処置群に割り付けた. 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した被験化合物を, 1 日 1 回, 4 日間反復経口投与した. 最終投与 24 h 後, 非絶食下にマウスの尾静脈より採血し, 市販の測定キット (和光純薬工業) を用いて血中グルコース濃度を測定し, コントロール群と薬物処置群の血糖値について, 平均値の差の検定を行った. なお, 血糖低下作用は, コントロール群と薬物処置群から減少率 (%) を算出した.

第三章に関する実験

Methyl {2-[(*E*)-2-Cyclopropylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15a)

化合物 **10** (22.7 g, 124 mmol) を CH₂Cl₂ (320 mL) に懸濁し, Et₃N (52.0 mL, 373 mmol) を滴下後, 室温で 30 min 攪拌した. 別に化合物 **19a** (9.40 g, 83.8 mmol) を CH₂Cl₂ (130 mL) に溶解し, Et₃N (13.0 mL, 93.3 mmol) を加え, 氷冷下, クロロ炭酸イソブチル (12.0 mL, 92.5 mmol) を 10 °C 以下で滴下し, 同温で 20 min 攪拌後, 先の懸濁液に 10 °C 以下で滴下し, 同温で, さらに 1 h 攪拌した. 反応液を水, 1.0 M 塩酸および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na₂SO₄) した. 減圧下, 溶媒を留去し, 化合物 **20a** を含む混合物 (24.1 g) を得た.

得られた混合物 (24.1 g) をトルエン (240 mL) に溶解し, 無水酢酸 (39.0 mL, 413 mmol), NMM (36.0 mL, 327 mmol) および DMAP (2.00 g, 16.3 mmol) を加え, 60–70 °C で 1.5 h 攪拌した. 反応液を放冷後, 飽和重曹水を加え, 2 層を分離した. 有機層を水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na₂SO₄) した. 減圧下, 溶媒を留去し, 化合物 **21a** を含む混合物 (7.68 g) を得た.

得られた混合物 (7.68 g) をトルエン (150 mL) に溶解し, POCl₃ (4.0 mL, 43 mmol) を加え, 100 °C で 45 min 攪拌した. 反応液を放冷後, 冷水に注加し, NaHCO₃ で中和後 AcOEt で抽出した. 有機層を水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na₂SO₄) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し, 化合物 **15a** の淡黄色油状物 (2.17 g, 収率 12%) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.45–0.70 (2H, m), 0.75–1.05 (2H, m), 1.40–1.80 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.70 (3H, s), 5.95–6.45 (2H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1744, 1655, 1537.

化合物 **15b–f** は化合物 **15a** の合成法に準じて合成した.

Methyl {2-[(*E*)-2-Cyclobutylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15b)

収率 32%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80–2.01 (4H, m), 2.12–2.24 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.04–3.16 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.13 (1H, dd, *J* = 15.9, 1.5 Hz), 6.72 (1H, dd, *J* = 15.9, 7.1 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1746, 1644, 1610, 1534.

Methyl {2-[(*E*)-2-Cyclopentylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15c)

収率 30%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10–2.00 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.35–2.78 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.16 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.62 (1H, dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2953, 2870, 1746, 1659, 1643, 1551, 1535.

Methyl {2-[(*E*)-2-Cyclohexylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15d)

収率 38%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.80–2.40 (11H, m), 2.27 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.14 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 16.0, 6.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1746, 1643, 1533.

Methyl (2-Cyclohexylidenemethyl-5-methyloxazol-4-yl)acetate (15e)

収率 23%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40–1.90 (6H, m), 2.00–2.35 (2H, m), 2.60–3.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.70 (3H, s), 5.95 (1H, s). IR (neat) cm⁻¹: 2930, 2855, 1778, 1743,

1655, 1546, 1520.

Methyl {2-[(Z)-2-Cyclopentyl-1-methylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15f)

収率 40%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–2.15 (8H, m), 2.05 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.16–3.60 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.66 (1H, dd, $J = 9.5, 0.9$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2593, 2866, 1747, 1645, 1541, 1522.

Methyl [2-(2-Cyclopentylethyl)-5-methyloxazol-4-yl]acetate (15i)

10% Pd-C (300 mg) に化合物 **15c** (2.00 g, 8.02 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液を加え、室温、0.4 MPa の水素雰囲気下で 15 h 接触水素添加した。不溶物をろ別後、減圧下、溶媒を留去し、化合物 **15i** を含む油状物 (1.86 g) を得た。得られた **15i** は精製することなく次の反応に用いた。

(E)-3-(1-Methylcyclopentyl)acrylamide (22g)

化合物 **19g** (12.5 g, 81.0 mmol) に SOCl_2 (18 mL, 0.25 mol) を加え、室温で 2 h 撹拌した。 SOCl_2 を留去後、得られた残渣を氷冷下 28% アンモニア水 (50 mL, 0.74 mol) に滴下し、同温で 1 h 撹拌した。反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣に *n*-ヘキサンを加え、不溶物をろ取し、化合物 **22g** の白色固体 (9.77 g, 収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, s), 1.30–2.00 (8H, m), 5.20–6.40 (2H, m), 5.75 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 15.8$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 3350, 3161, 1668, 1601.

化合物 **22h** は化合物 **22g** の合成法に準じて合成した。

(E)-3-(1-Methylcyclohexyl)acrylamide (22h)

収率 96%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.10–1.75 (10H, m), 5.20–6.20 (2H, m), 5.75 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 16.0$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 3339, 3186, 2928, 2853, 1672, 1638, 1609.

Methyl {5-Methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclopentyl)vinyl]oxazol-4-yl}acetate (15g)

化合物 **22g** (9.75 g, 63.6 mmol) をトルエン (50 mL) に懸濁し、化合物 **23** (17.5 g, 83.7 mmol) を加え、14 h 加熱還流した。放冷後、AcOEt (100 mL) を加え、水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し化合物 **15g** の淡黄色固体 (5.40 g, 収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, s), 1.30–2.00 (8H, m), 2.27 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.15 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 16.5$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2955, 2872, 1746, 1653, 1551.

化合物 **15h** は化合物 **15g** の合成法に準じて合成した。

Methyl {5-Methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclohexyl)vinyl]oxazol-4-yl}acetate (15h)

収率 29%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, s), 1.20–1.80 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.15 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 16.5$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2928, 2853, 1746, 1647.

2-{2-[(E)-2-Cyclopropylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16a)

化合物 **15a** (2.15 g, 9.72 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し, -40°C で 1.5 M DIBAL トルエン溶液 (20.0 mL, 30.0 mmol) を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 反応液を冷水 (50 mL) に注加後, 室温で 30 min 攪拌し, 析出物をろ別した. ろ液の 2 層を分離し有機層を飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した.

得られた残渣 (1.81 g) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解し, 氷冷下, Et_3N (1.76 mL, 12.6 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (MsCl) (0.90 mL, 12 mmol) を加え, 同温で 20 min 攪拌した. 反応液を 10% クエン酸水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/ AcOEt) で精製し, 化合物 **16a** の淡黄色油状物 (1.67 g, 収率 63%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50–0.70 (2H, m), 0.75–1.10 (2H, m), 1.40–1.80 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.93 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.95–6.40 (2H, m). IR (neat) cm^{-1} : 1655, 1538.

化合物 **16b-i** は化合物 **16a** の合成法に準じて合成した.

2-{2-[(E)-2-Cyclobutylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16b)

収率 63%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77–2.01 (4H, m), 2.12–2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.04–3.16 (1H, m), 4.45 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.10 (1H, dt, $J = 16.1$, 1.4 Hz), 6.71 (1H, dt, $J = 16.1$, 7.1 Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1645, 1533.

2-{2-[(E)-2-Cyclopentylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16c)

収率 68%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–2.00 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.36–2.78 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 15.8$, 7.5 Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2955, 2870, 1736, 1645, 1533.

2-{2-[(E)-2-Cyclohexylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16d)

収率 33%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–2.50 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 16.1$, 6.6 Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1643, 1533.

2-(2-Cyclohexylidenemethyl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl Methanesulfonate (16e)

収率 69%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.90 (6H, m), 2.00–2.35 (2H, m), 2.60–3.00 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.93 (3H, s), 4.46 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.95 (1H, s). IR (neat) cm^{-1} : 1651, 1545.

2-{2-[(Z)-2-Cyclopentyl-1-methylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16f)

収率 88%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08–2.06 (8H, m), 2.04, (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J =$

6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 3.12–3.61 (1H, m), 4.47 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J = 9.5, 1.2$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3630, 3416, 3020, 2953, 2866, 1645, 1522.

2-{5-Methyl-2-[(*E*)-2-(1-methylcyclopentyl)vinyl]oxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16g)

収率 96%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, s), 1.20–1.80 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.95 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 16.5$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2928, 2852, 1645, 1531.

2-{5-Methyl-2-[(*E*)-2-(1-methylcyclohexyl)vinyl]oxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16h)

収率 81%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, s), 1.35–1.90 (10H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 16.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2957, 2871, 1645, 1551, 1533.

2-[2-(2-Cyclopentylethyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl Methanesulfonate (16i)

収率 63%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06–1.18 (2H, m), 1.46–1.65 (4H, m), 1.68–1.83 (5H, m), 2.23 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.94 (3H, s), 4.42 (2H, t, $J = 6.8$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1738, 1653, 1578.

Methyl (*S*)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(*E*)-2-cyclopropylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17a)

化合物 **1a** (1.25 g, 4.07 mmol), **16a** (1.65 g, 6.08 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NF}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ (250 mg) および K_2CO_3 (1.70 g, 12.3 mmol) にトルエン (40 mL) を加え, 90 °C で 12 h 攪拌した. 放冷後, 反応液に AcOEt を加え, 水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/ AcOEt) で精製し, 化合物 **17a** の無色油状物 (1.95 g, 収率 80%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50–0.70 (2H, m), 0.75–1.10 (2H, m), 1.40–1.80 (10H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.95–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.95–6.40 (2H, m), 6.55–6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1742, 1699, 1655, 1614, 1587, 1535, 1506.

化合物 **17b-i** は化合物 **17a** の合成法に準じて合成した.

Methyl (*S*)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(*E*)-2-cyclobutylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17b)

収率 87%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.77–2.01 (4H, m), 2.12–2.23 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.02–3.21 (3H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.62 (1.5H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.41 and 4.64 (1H, AB-q, $J = 16.4$ Hz), 4.46 and 4.67 (1H, AB-q, $J = 16.4$ Hz), 4.74 (0.5H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.10 (0.5H, dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.58–6.75 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1743, 1699, 1615, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(*E*)-2-cyclopentylvinyl]-5-methyl-oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17c)

收率 80%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20–2.00 (17H, m), 2.27 (3H, s), 2.34–2.74 (1H, m), 2.86 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.99–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.12 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.24–5.20 (3H, m), 6.15 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 6.61 (1H, dd, *J* = 16.1, 7.5 Hz), 6.53–6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2955, 2970, 1742, 1699, 1614, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(*E*)-2-cyclohexylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17d)

收率 91%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.80–2.10 (19H, m), 2.00–2.40 (4H, m), 2.86 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.95–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 6.13 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.35–6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1742, 1703, 1614, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(2-cyclohexylidenemethyl-5-methyloxazol-4-yl)-ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17e)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35–1.95 (15H, m), 2.00–2.35 (5H, m), 2.60–3.00 (2H, m), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.25–5.25 (3H, m), 5.94 (1H, s), 6.55–6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2977, 2930, 2855, 1741, 1701, 1654, 1643, 1613, 1546, 1507.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(*Z*)-2-cyclopentyl-1-methyl]vinyl}-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17f)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10–2.05 (17H, m), 2.05 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.60 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.16 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.28–5.25 (3H, m), 5.65 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 6.58–6.83 (2H, m), 7.02 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 3464, 2928, 2870, 1742, 1699, 1645, 1614, 1587, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(*E*)-2-(1-methylcyclopentyl)vinyl]-oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17g)

收率 99%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, s), 1.25–2.00 (17H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.45–5.30 (3H, m), 6.14 (1H, d, *J* = 16.3 Hz), 6.60–6.90 (3H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2934, 2872, 1740, 1699, 1647, 1616, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(*E*)-2-(1-methylcyclohexyl)vinyl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17h)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (3H, s), 1.10–1.80 (19H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.95–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.25–5.25 (3H, m), 6.14 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 6.60–6.85 (3H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2928, 2853, 1742, 1701, 1616, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-{2-[2-(2-cyclopentylethyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17i)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06–1.16 (2H, m), 1.44–1.64 (13H, m), 1.70–1.83 (5H, m),

2.23 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.02–3.21 (2H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.07–4.17 (2H, m), 4.36–4.50 (1H, m), 4.58–4.77 (1.5H, m), 5.07–5.14 (0.5H, m), 6.58–6.75 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1741, 1703, 1653, 1614, 1578, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclopropylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24a)

化合物 **17a** (1.93 g, 4.00 mmol) をギ酸 (10 mL) に溶解し、氷冷下、飽和塩化水素イソプロパノール (IPA) 溶液 (1.20 mL) を加え、室温で 30 min 攪拌した。反応液に AcOEt (100 mL) を加え、飽和重曹水で中和後、2 層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) した。減圧下、溶媒を留去し、化合物 **24a** の淡黄色油状物 (1.41 g, 収率 92%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.50–0.70 (2H, m), 0.75–1.10 (2H, m), 1.40–1.80 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.90–3.10 (2H, m), 3.60–3.80 (4H, m), 4.04 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.95–6.40 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1738, 1651, 1614, 1583, 1537, 1504.

化合物 **24b-i** は化合物 **24a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclobutylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24b)

収率 94%。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.76 (1H, br-s), 1.77–2.01 (4H, m), 2.12–2.23 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (1H, dd, $J = 15.9, 10.2$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 15.9, 4.4$ Hz), 3.04–3.15 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.02 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.11 (1H, dd, $J = 16.1, 1.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.64–6.76 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1739, 1644, 1615, 1583, 1505.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclopentylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24c)

収率 98%。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.20–1.97 (8H, m), 1.99 (1H, s), 2.27 (3H, s), 2.30–2.77 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.80–3.10 (2H, m), 3.60–3.83 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.95–4.34 (4H, m), 6.15 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.41–6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3344, 2951, 2870, 2777, 2740, 1659, 1643, 1612, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclohexylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24d)

収率 92%。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.80–2.45 (12H, m), 2.27 (3H, s), 2.70–3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.55–3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.40–6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1740, 1612, 1504.

Methyl (S)-7-[2-(2-Cyclohexylidenemethyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24e)

収率 94%。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.35–1.95 (6H, m), 2.00–2.35 (2H, m), 2.60–3.00 (2H, m),

2.16 (1H, s), 2.27 (3H, s), 2.70–3.10 (4H, m), 3.50–3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.94 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3344, 2929, 2854, 1740, 1653, 1645, 1612, 1545, 1505.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(Z)-2-Cyclopentyl-1-methylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24f)

収率 quant. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09–2.09 (9H, m), 2.04 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.85–3.04 (4H, m), 3.16–3.60 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.46–6.80 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3346, 2951, 2868, 1740, 1643, 1612, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclopentyl)vinyl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24g)

収率 93%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, s), 1.30–1.94 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.31 (1H, s), 2.65–3.25 (4H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.50–6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3323, 2955, 2872, 1736, 1618, 1531, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclohexyl)vinyl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24h)

収率 97%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, s), 1.20–1.80 (10H, m), 1.97 (1H, s), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.05 (2H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.55–6.85 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3346, 2926, 2851, 1740, 1645, 1612, 1531, 1504.

Methyl (S)-7-{2-[2-(2-Cyclopentylethyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24i)

収率 90%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03–1.19 (2H, m), 1.45–1.64 (4H, m), 1.68–1.83 (5H, m), 2.20–2.27 (4H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.82–2.91 (3H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 15.8, 4.6$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 10.2, 4.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.00–4.16 (4H, m), 6.55 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1742, 1653, 1612, 1578, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclopropylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25a)

化合物 **24a** (1.39 g, 3.63 mmol) を CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解し、氷冷下、 Et_3N (0.76 mL, 5.5 mmol) および (2E,4E)-ヘキサジエノイルクロライド (570 mg, 4.37 mmol) を加え、同温で 30 min 攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/ AcOEt) で精製し、化合物 **25a** の油状物 (1.42 g, 収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50–0.70 (2H, m), 0.75–1.10 (2H, m), 1.40–1.80 (1H, m), 1.80–2.00 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.40–5.20 (2H, m), 5.40–5.65 (1H, m), 5.80–6.50 (5H, m), 6.60–6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20–7.55 (1H, m). IR (neat) cm^{-1} : 1738, 1653, 1628, 1614, 1535, 1506.

化合物 **25b**, **25f-h** は化合物 **25a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclobutylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25b**)**

収率 88%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79–1.99 (7H, m), 2.13–2.23 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.04 (0.66H, dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz), 3.07–3.28 (1.68H, m), 3.15 (0.66H, dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.52 and 4.93 (0.68H, AB-q, *J* = 17.6 Hz), 4.70 and 4.77 (1.32H, AB-q, *J* = 15.4 Hz), 4.87–4.93 (0.34H, m), 5.53 (0.66H, dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz), 6.06–6.36 (3H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 6.63 (1H, br-s), 6.67–6.75 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 14.7, 10.8 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1739, 1652, 1627, 1606, 1532, 1505.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(Z)-2-Cyclopentyl-1-methylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}-ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25f**)**

収率 85%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20–2.15 (14H, m), 2.29 (3H, s), 2.90 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.00–3.22 (2H, m), 3.22–3.70 (4H, m), 4.16 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.33–5.65 (3H, m), 5.65 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 6.00–6.86 (5H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.16–7.62 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 3464, 2953, 2868, 1740, 1653, 1628, 1614, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclopentyl)vinyl]-oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25g**)**

収率 87%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, s), 1.40–2.00 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.16 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.50–5.20 (2H, m), 5.40–5.60 (1H, m), 6.00–6.50 (4H, m), 6.60–6.90 (3H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.15–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1653, 1616, 1531, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclohexyl)vinyl]-oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25h**)**

収率 99%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (3H, s), 1.40–1.80 (10H, m), 1.86 (3H, d, *J* = 4.9 Hz), 2.29 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.16 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.55–5.20 (2H, m), 5.45–5.65 (1H, m), 6.00–6.50 (4H, m), 6.60–6.90 (3H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.20–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2928, 2853, 1740, 1653, 1628, 1616, 1531, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclopentylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25c**)**

化合物 **24c** (9.46 g, 23.0 mmol) を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、氷冷下、ソルビン酸 (2.70 g, 24.1 mmol) および EDC·HCl (5.20 g, 27.1 mmol) を加え、室温で 1.5 h 攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、化合物 **25c** の無色油状物 (7.54 g, 収率 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20–1.97 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.40–2.75 (1H, m), 2.86 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.00–3.22 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 4.36–5.00 (2H, m), 5.40–5.60 (1H, m), 6.07–6.80 (7H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.13–7.50 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 3464, 2953, 2870, 1740, 1657, 1628, 1605, 1506.

化合物 **25d**, **25e** および **25i** は化合物 **25c** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclohexylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25d**)**

収率 77%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85–2.45 (17H, m), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.35 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.30–5.65 (3H, m), 6.00–7.55 (8H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1745, 1614, 1531, 1506.

Methyl (S)-7-[2-(2-Cyclohexylidenemethyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25e**)**

収率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45–1.80 (6H, m), 1.80–2.00 (3H, m), 2.00–2.35 (2H, m), 2.60–3.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.45–5.20 (2H, m), 5.40–5.70 (1H, m), 5.94 (1H, s), 5.95–6.50 (3H, m), 6.60–6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2930, 2855, 1740, 1657, 1628, 1614, 1545, 1506.

Methyl (S)-7-{2-[2-(2-Cyclopentylethyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-[(2E,4E)-hexadienyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25i**)**

収率 87%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04–1.17 (2H, m), 1.45–1.66 (4H, m), 1.69–1.82 (5H, m), 1.83–1.92 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.67 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.85 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.01–3.29 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.45–5.00 (2H, m), 5.50–5.60 (1H, m), 6.08–6.37 (3H, m), 6.60–6.78 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 14.6, 10.7 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1655, 1628, 1578, 1506.

(S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclopropylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18a**)**

化合物 **25a** (1.40 g, 2.03 mmol) を THF–メタノール (3:1, 20 mL) に溶解し, 1.0 M LiOH 水 (9.0 mL, 9.0 mmol) を加え, 室温で 1 h 撹拌した. 反応液に 6.0 M 塩酸を加え酸性とし, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣を AcOEt で抽出し, 有機層を水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na₂SO₄) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣を メタノール (20 mL) に溶解し, *t*-ブチルアミン (0.60 mL, 5.7 mmol) および *i*-Pr₂O (100 mL) を加え, 氷冷下 0.5 h 撹拌した. 析出物をろ取し, **18a** の淡黄色固体 (1.20 g, 収率 76%) を得た.

m.p. 169–171°C. [α]_D²⁰ -13.0 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50–0.70 (2H, m), 0.75–1.10 (2H, m), 0.98 (9H, s), 1.40–1.80 (1H, m), 1.80–2.00 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.84 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.90–3.40 (2H, m), 4.16 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.25–5.45 (3H, m), 5.60–6.75 (8H, m), 6.60–6.85 (2H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.05–7.35 (1H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 1652, 1624, 1601, 1587, 1504. MS *m/z*: 463 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₇H₃₀N₂O₅·C₄H₁₁N·0.6H₂O: C, 68.13; H, 7.78; N, 7.69. Found: C, 67.88; H, 7.54; N, 7.62.

化合物 **18b–i** は化合物 **18a** の合成法に準じて合成した。

(S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclobutylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18b)

收率 75%. 白色固体, m.p. 167–169.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -26.5 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s), 1.77–2.01 (4H, m), 1.79 (1.5H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.85 (1.5H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.13–2.23 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.85–3.21 (5H, m), 4.09 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.10 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.45 and 4.92 (1H, AB-q, *J* = 17.6 Hz), 4.65 and 4.70 (1H, AB-q, *J* = 16.4 Hz), 4.61–4.65 (0.5H, m), 5.00–5.05 (0.5H, m), 5.10–5.80 (3H, m), 5.97–6.36 (4H, m), 6.56–6.74 (3H, m), 6.93 (0.5H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.97 (0.5H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.17 (0.5H, dd, *J* = 14.4, 10.7 Hz), 7.20 (0.5H, dd, *J* = 14.4, 10.7 Hz). IR (Nujol) cm⁻¹: 1653, 1626, 1587, 1553, 1506. MS *m/z*: 477 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₈H₃₂N₂O₅·C₄H₁₁N·0.5H₂O: C, 68.79; H, 7.94; N, 7.52. Found: C, 68.76; H, 7.79; N, 7.45.

(S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclopentylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18c)

收率 64%. 白色固体. m.p. 115–118 °C (dec.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.2 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (9H, s), 1.20–2.05 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.38–2.73 (1H, m), 2.85 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.90–3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 4.26–5.20 (3H, m), 5.86–7.38 (12H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 3464, 2731, 2631, 2544, 1653, 1626, 1553, 1506. MS *m/z*: 491 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₉H₃₄N₂O₅·C₄H₁₁N: C, 70.31; H, 8.05; N, 7.45. Found: C, 70.29; H, 7.92; N, 7.45.

(S)-7-(2-{2-[(E)-2-Cyclohexylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18d)

收率 82%. 白色固体, m.p. 170.5–173 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.2 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (9H, s), 1.00–2.40 (14H, m), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.90–3.30 (2H, m), 4.10 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.20–5.20 (3H, m), 5.80–7.45 (12H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2739, 2635, 2548, 1655, 1630, 1560, 1506. MS *m/z*: 505 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₃₀H₃₆N₂O₅·C₄H₁₁N·0.6H₂O: C, 69.38; H, 8.25; N, 7.14. Found: C, 69.19; H, 8.10; N, 7.18.

(S)-7-[2-(2-Cyclohexylidenemethyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18e)

收率 72%. 淡黄色固体, m.p. 161.5–163.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -23.5 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s), 1.45–1.75 (6H, m), 1.75–2.00 (3H, m), 2.00–2.40 (2H, m), 2.65–3.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.90–3.30 (2H, m), 4.12 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.94 (1H, s), 5.95–7.40 (10H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2631, 1542, 1652, 1624, 1549, 1506. MS *m/z*: 491 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₉H₃₄N₂O₅·C₄H₁₁N·1.0H₂O: C, 68.13; H, 8.14; N, 7.22. Found: C, 68.31; H, 7.99; N, 7.35.

(S)-7-(2-{2-[(Z)-2-Cyclopentyl-1-methylvinyl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18f)

收率 65%. 白色固体, m.p. 131.5–133.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -13.0 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0.98 (9H, s), 1.10–2.10 (11H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.90–3.20 (2H, m), 3.10–3.70 (1H, m), 4.12 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.64 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.90–7.53 (10H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 3017, 2735, 2623, 2523, 1653, 1626, 1593, 1537. MS m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.60; H, 8.25; N, 7.16. Found: C, 68.69; H, 8.26; N, 7.14.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclopentyl)vinyl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18g)

収率 81%. 白色固体, m.p. 145–147.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.14 (3H, s), 1.30–2.05 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.25–5.30 (3H, m), 5.80–7.40 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2632, 2543, 2212, 1634, 1549, 1504. MS m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.60; H, 8.25; N, 7.16. Found: C, 69.48; H, 8.07; N, 7.16.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(E)-2-(1-methylcyclohexyl)vinyl]-oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18h)

収率 62%. 白色固体, m.p. 137.5–140 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -17.8 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.20–2.00 (13H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.90–3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.80–7.50 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 1651, 1622, 1599, 1585, 1547, 1508. MS m/z : 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 70.61; H, 8.36; N, 7.06. Found: C, 70.45; H, 8.17; N, 6.96.

(S)-7-{2-[2-(2-Cyclopentylethyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18i)

収率 78%. 白色固体, m.p. 151–153.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.02–1.18 (2H, m), 1.42–1.66 (4H, m), 1.68–1.88 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.78–2.88 (2H, m), 2.90–3.30 (2H, m), 4.02–4.15 (2H, m), 4.43 (0.4H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.57–4.74 (1.6H, m), 4.96–5.09 (1H, m), 5.95–6.34 (3H, m), 6.40–7.10 (6H, m), 7.13–7.25 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 1654, 1626, 1595, 1576, 1539, 1506. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.96; H, 8.42; N, 7.31. Found: C, 69.12; H, 8.40; N, 7.30.

log $D_{7.0}$

log $D_{7.0}$ 値は HPLC 法により決定した⁵⁴⁾. log $D_{7.0}$ 値が既知であるアセトアニリド, ベンゾニトリル, ベンゼン, ブロモベンゼン, ビフェニルおよびヘキサクロロベンゼンを標準物質として使用した. 被験化合物および標準物質を 1% DMSO 含有アセトニトリル 10 $\mu\text{g/mL}$ 溶液とし, 10 μL を HPLC 装置に注入し, 移動相としてリン酸緩衝液 (pH 7.0)–メタノール (8:2) を用いて保持時間を測定した. 被験化合物と標準物質の保持時間からキャパシティーファクターを計算し, キャパシティーファクターと標準物質の log $D_{7.0}$ より被験化合物の log $D_{7.0}$ 値を算出した.

PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性

第二章で記載した方法に準じて測定した.

PTP-1B 阻害活性

第二章で記載した方法に準じて測定した.

雄性 KK-A^y マウス 4 日間投与における血糖低下作用

第二章で記載した方法に準じて測定した.

雄性 KK-A^y マウス 14 日間投与における血糖および血中 TG 低下作用

雄性 KK-A^y マウス (11 週齢; 日本クレア) を 1 群 4 例としてコントロール群および薬物処置群に割り付けた. 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した被験化合物を, 1 日 1 回, 4 日間反復経口投与した. 最終投与 24 h 後, 非絶食下にマウスの尾静脈より採血し, 市販の測定キット (和光純薬工業) を用いて血中グルコースおよび血中 TG を測定した. また, コントロール群と薬物処置群の血糖値および血中 TG 値について, 平均値の差の検定を行った.

雄性シリアンハムスターにおける肝ペルオキシソーム ACO 活性に対する作用

雄性シリアンハムスター (10 週齢; 日本エスエルシー) を 1 群 4 例としてコントロール群および薬物処置群に割り付けた. KY-601 および ロシグリタゾン を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し, 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与した. 最終投与 24 h 後, ペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg) 腹腔内投与により麻酔後, 腹部大動脈より採血した. 深麻酔下採血による安楽死後, 肝重量を測定し, ホモジナイズ後, ペルオキシソーム分画を取り出し, ACO 活性を測定した⁵⁵⁾. また, コントロール群と薬物処置群の ACO 活性値について, 平均値の差の検定を行った.

雄性 ICR マウスにおける血漿量, 心重量および肝重量に対する作用

雄性 ICR マウス (7 週齢, 日本エスエルシー) を 1 群 5-6 例としてコントロール群および薬物処置群に割り付けた. KY-601 およびロシグリタゾン を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し, 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与した. 血漿量をエバンスブルーを用いた色素希釈法により測定した⁵⁶⁾. 最終投与 24 h 後, エバンスブルー (100 µg/animal) を静注後, Et₂O による麻酔下, 眼窩穿刺により採血した. 血漿中色素濃度を測定し血漿量を算出した. また, 深麻酔下採血による安楽死後, 心重量および肝重量を測定した. また, コントロール群と薬物処置群の血漿量, 心重量および肝重量について, 平均値の差の検定を行った.

雄性 KK-A^y マウスにおける経口投与後の血中濃度

雄性 KK-A^y マウス (11 週齢; 日本エスエルシー) に 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した KY-601 (3 mg/kg) および ロシグリタゾン (30 mg/kg) を経口投与し, 投与後 1, 4, 12 および 24 h に尾静脈より採血した. 血漿中化合物濃度を第二章に準じて測定し, C_{max} および AUC を算出した.

第四章に関する実験

化合物 **15j**, **15m** および **15q–t** は第三章に記載した化合物 **15a** の合成法に準じて合成した。

Methyl {2-[(1*E*)-1-Ethylpropen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (**15j**)

収率 19%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.81 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.26 (3H, s), 2.51 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 3.49 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.49 (1H, q, *J* = 7.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1746, 1647, 1535.

Methyl {2-[(1*E*)-3-Ethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (**15q**)

収率 18%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (6H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.10–2.15 (5H, m), 2.28 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.14 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1771, 1746, 1643, 1533.

Methyl {5-Methyl-2-[(1*E*)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}acetate (**15r**)

収率 20%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.14–1.80 (3H, m), 2.22 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.27 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.18 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 6.62 (1H, dt, *J* = 15.7, 7.7 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 3445, 2955, 2928, 2870, 2851, 1747, 1645, 1537.

Methyl {5-Methyl-2-[(1*E*)-3-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}acetate (**15s**)

収率 46%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.06 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.30–1.38 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.28–2.35 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.16 (1H, dd, *J* = 15.9, 1.2 Hz), 6.51 (1H, dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2957, 2928, 1747.

Methyl {2-[(1*E*)-1,5-Dimethylhexen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (**15t**)

収率 34%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.33 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.0 Hz), 1.55–1.64 (1H, m), 2.01 (3H, d, *J* = 1.2 Hz), 2.21 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 2.27 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.44 (1H, dt, *J* = 7.3, 1.2 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1747, 1647, 1537.

化合物 **22k**, **22l** および **22n–p** は第三章に記載した化合物 **22g** の合成法に準じて合成した。

2-Methyl-(2*E*)-pentenamide (**22k**)

収率 64%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.84 (3H, s), 2.17 (2H, quintet, *J* = 7.5 Hz), 5.40–6.60 (2H, m), 6.40 (1H, t, *J* = 7.5 Hz). IR (Nujol) cm⁻¹: 3346, 3177, 1666, 1605.

5-Methyl-(2*E*)-hexenamide (**22n**)

収率 90%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.60–2.10 (1H, m), 2.08 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 5.60–7.20 (2H, m), 5.87 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.81 (1H, dt, *J* = 15.3, 7.3 Hz). IR (Nujol) cm⁻¹: 3325, 3171, 1674, 1616.

4,4-Dimethyl-(2E)-hexenamide (22o)

収率 79%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.03 (6H, s), 1.40 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.10–6.30 (2H, m), 5.72 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.8$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 3391, 3333, 3196, 1668, 1634, 1607.

5, 5-Dimethyl-(2E)-hexenamide (22p)

収率 79%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (9H, s), 2.07 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.00–6.60 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 3352, 3173, 1678, 1622, 1464.

化合物 **15k**, **15l** および **15n–15p** は第三章に記載した化合物 **15g** の合成法に準じて合成した.

Methyl {5-Methyl-2-[(1E)-1-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}acetate (15k)

収率 29%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.10–2.45 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.45 (1H, dt, $J = 7.2, 1.3$ Hz).

Methyl {5-Methyl-2-[(1E)-4-methylpenten-1-yl]oxazol-4-yl}acetate (15n)

収率 32%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.50–2.10 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.61 (1H, dt, $J = 16.0, 6.9$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 1746, 1643, 1551.

Methyl {2-[(1E)-3,3-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15o)

収率 39%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.06 (6H, s), 1.42 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.12 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 16.5$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3468, 3059, 2964, 2926, 2878, 2855, 1746, 1647, 1551, 1533.

Methyl {2-[(1E)-4,4-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}acetate (15p)

収率 23%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 2.10 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.64 (1H, dt, $J = 15.8, 7.5$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1746, 1643, 1535.

Methyl [5-Methyl-2-(5-methylhexyl)oxazol-4-yl]acetate (15u) は **15r** より第三章に記載した **15i** の合成法に準じて合成し, 精製せず次の反応に使用した.

化合物 **16j–u** は第三章に記載した化合物 **16a** の合成法に準じて合成した.

2-{2-[(1E)-1-Ethylpropen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16j)

収率 85%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.50 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.93 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.48 (1H, q, $J = 7.0$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1701, 1647, 1535.

2-{5-Methyl-2-[(1E)-1-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16k)

收率 50%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.04 (3H, s), 2.10–2.45 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.44 (1H, dt, *J* = 7.3, 1.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2966, 2934, 2876, 1647, 1572, 1535.

2-{2-[(1E)-3,3-Dimethylbuten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16m)

收率 75%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 6.11 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 16.2 Hz).

2-{5-Methyl-2-[(1E)-4-methylpenten-1-yl]oxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16n)

收率 53%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.50–2.10 (1H, m), 2.12 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.15 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.62 (1H, dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1643, 1535.

2-{2-[(1E)-3,3-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16o)

收率 69%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.06 (6H, s), 1.43 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 6.09 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 6.59 (1H, d, *J* = 16.5 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 3034, 3005, 1643, 1545.

2-{2-[(1E)-4,4-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16p)

收率 73%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 2.10 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.15 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.65 (1H, dt, *J* = 16.0, 7.5 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1661, 1643, 1533.

2-{2-[(1E)-3-Ethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16q)

收率 50%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (6H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.20–1.70 (4H, m), 1.70–2.20 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.12 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2963, 2928, 2876, 1643, 1578, 1551, 1533.

2-{5-Methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16r)

收率 66%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.13–1.90 (3H, m), 2.00–2.22 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 6.20 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 6.62 (1H, dt, *J* = 15.7, 6.2 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 3632, 3410, 2957, 2928, 2870, 1661, 1643, 1535.

2-{5-Methyl-2-[(1E)-3-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16s)

收率 67%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.30–1.41 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.29–2.36 (1H, m), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.14 (1H, dd, *J* = 16.1, 1.0 Hz), 6.51 (1H, dd, *J* = 16.1, 7.8 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2959, 2928, 1738, 1643.

2-{2-[(1E)-1,5-Dimethylhexen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethyl Methanesulfonate (16t)

收率 86%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 1.55–1.64 (1H, m), 2.01 (3H, d, *J* = 1.2 Hz), 2.22 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 2.27 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J*

= 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.44 (1H, t, $J = 7.8$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1647, 1535.

2-[5-Methyl-2-(5-methylhexyl)oxazol-4-yl]ethyl Methanesulfonate (16u)

収率 56%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.16–1.24 (2H, m), 1.30–1.38 (2H, m), 1.53 (1H, heptet, $J = 6.6$ Hz), 1.69 (2H, quintet, $J = 7.8$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.94 (3H, s), 4.43 (2H, t, $J = 6.1$ Hz).

化合物 **17j-u** は第三章の化合物 **17a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-{2-[(1*E*)-1-ethylpropen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17j)

収率 91%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.30–1.70 (9H, m), 1.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.52 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.20–5.25 (3H, m), 6.47 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.55–6.90 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1744, 1699, 1647, 1614, 1587, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1*E*)-1-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17k)

収率 74%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35–1.65 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.10–2.45 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.25–5.25 (3H, m), 6.44 (1H, dt, $J = 7.3, 1.3$ Hz), 6.60–6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2967, 2932, 1742, 1703, 1648, 1614, 1587, 1534, 1507.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1*E*)-3-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17l)

収率 45%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.35–1.60 (9H, m), 2.20–2.80 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.25–5.25 (3H, m), 6.14 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.45–6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 2961, 2930, 1746, 1699, 1643, 1614, 1585, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1*E*)-4-methylpenten-1-yl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17n)

収率 99%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.35–1.95 (10H, m), 2.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.45–5.25 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.45–6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1744, 1701, 1663, 1638, 1614, 1587, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(1*E*)-3,3-dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17o)

収率 89%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05 (6H, s), 1.22–1.76 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.98–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.40–5.20 (3H, m), 6.10 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.43–6.86 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3464, 2964, 2928, 2876, 1742, 1699, 1643, 1614, 1531, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(1*E*)-4,4-dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17p)

収率 98%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (9H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.51 (4.5H, s), 2.10 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.25–5.25 (3H, m), 6.16 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.40–6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1744, 1703, 1614, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(1*E*)-3-ethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17q)

収率 89%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.10–1.70 (4H, m), 1.46 (4.5H, s), 1.51 (4.5H, s), 1.70–2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.95–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.20–5.20 (3H, m), 6.13 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.40 (1H, dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz), 6.50–6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1742, 1701, 1614, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1*E*)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17r)

収率 71%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.16–1.72 (12H, m), 2.06–2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.98–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.24–5.20 (3H, m), 6.17 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.55–6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.1 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 3389, 2955, 2930, 2870, 1746, 1699, 1614, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1*E*)-3-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17s)

収率 95%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.06 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.30–1.39 (4H, m), 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 2.28 (3H, s), 2.28–2.35 (1H, m), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.02–3.20 (2H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.20–5.25 (3H, m), 6.15 (1H, dd, *J* = 16.1, 1.0 Hz), 6.40–6.90 (3H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2959, 2928, 2872, 1742, 1703, 1506.

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-(2-{2-[(1*E*)-1,5-dimethylhexen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (17t)

収率 86%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 1.30–1.70 (10H, m), 2.02 (3H, s), 2.21 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.02–3.21 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.20–5.25 (3H, m), 6.43 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.55–6.90 (2H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.5 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1742, 1703, 1648, 1614, 1534, 1507.

化合物 **24j–u** は第三章に記載した化合物 **24a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-{2-[(1*E*)-1-Ethylpropen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24j)

収率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.95–2.40 (8H, m), 2.80–3.20 (4H, m), 3.60–3.83 (4H, m), 4.00–4.15 (4H, m), 6.47 (1H, q, *J* = 7.3 Hz), 6.50–6.85 (2H, m), 6.99 (1H, d,

$J = 8.3$ Hz).

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-1-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24k)

收率 95%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.10–2.45 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.70–3.10 (4H, m), 3.50–3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.30–6.85 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3342, 2956, 2932, 2875, 1738, 1646, 1611, 1533, 1505.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-3-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24l)

收率 85%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20–2.80 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.95–3.10 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.90–4.10 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.40–6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3342, 2957, 2928, 2870, 1742, 1686, 1643, 1580, 1533, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-4-methylpenten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24n)

收率 91%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.50–1.95 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.12 (1H, s), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.10 (2H, m), 3.67 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.40–6.80 (3H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3344, 1738, 1661, 1641, 1612, 1583, 1533, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-3,3-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24o)

收率 99%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05 (6H, s), 1.42 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.12 (1H, s), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.90–3.08 (2H, m), 3.60–3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.42–6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3348, 2963, 2924, 2878, 1744, 1643, 1612, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-4,4-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24p)

收率 99%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.06 (1H, s), 2.10 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.10 (2H, m), 3.60–3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.40–6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3346, 1742, 1641, 1612, 1533, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-3-Ethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24q)

收率 89%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.10–1.70 (4H, m), 1.70–2.55 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.70–3.20 (3H, m), 3.55–3.95 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J = 15.8, 7.5$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 1740, 1612, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24r)

収率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.15–1.73 (3H, m), 1.86 (1H, br-s), 2.04–2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.90–3.06 (2H, m), 3.55–3.75 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.22 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.17 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.39–6.81 (3H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 8.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 3346, 2953, 2926, 2870, 2849, 1742, 1641, 1612, 1533, 1504.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-3-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24s)

収率 95%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.06 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.30–1.39 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.28–2.35 (1H, m), 2.82–2.91 (4H, m), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz), 3.77 (3H, s), 4.02 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.08 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.15 (1H, dd, *J* = 16.0, 1.0 Hz), 6.49 (1H, dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz), 6.55 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.70 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2957, 2928, 2872, 1742, 1612.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-1,5-Dimethylhexen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (24t)

収率 95%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 1.55–1.64 (1H, m), 1.87 (1H, s), 2.02 (3H, s), 2.21 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 2.27 (3H, s), 2.86 (1H, dd, *J* = 15.9, 10.5 Hz), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.6 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.02 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.13 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 6.42 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.54 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.68 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.3 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1739, 1644, 1615, 1583, 1505.

化合物 **25j–u**, **27D** および **27E** は第三章の化合物 **25a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-1-Ethylpropen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25j)

収率 75%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.70–2.00 (3H, m), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.52 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.88 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.50–5.20 (3H, m), 5.40–5.65 (1H, m), 5.80–6.80 (6H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.15–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1655, 1628, 1605, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-1-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25k)

収率 76%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.85 (3H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.01 (3H, s), 2.10–2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.35–5.20 (2H, m), 5.40–5.70 (1H, m), 5.95–6.90 (6H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.15–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2961, 2933, 2875, 1739, 1652, 1627, 1605, 1534, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-3-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25l)

收率 54%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.80–1.95 (3H, m), 2.20–2.80 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.50–5.15 (2H, m), 5.40–5.70 (1H, m), 6.00–6.90 (7H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2957, 2928, 2872, 1739, 1651, 1614, 1533, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-3,3-Dimethylbuten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25m)

收率 78%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.85 (3H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.01–3.35 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.39–5.08 (2H, m), 5.38–5.65 (1H, m), 6.00–7.50 (9H, m). IR (neat) cm⁻¹: 3464, 3020, 2959, 2868, 1740, 1657, 1628, 1531.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-4-methylpenten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25n)

收率 96%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.50–1.95 (4H, m), 2.11 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.50–5.15 (2H, m), 5.40–5.70 (1H, m), 6.00–6.90 (7H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15–7.55 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1655, 1628, 1533, 1508.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-3,3-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25o)

收率 79%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.06 (6H, s), 1.42 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.75–1.95 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.01–3.24 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.33–5.02 (2H, m), 5.40–5.66 (1H, m), 6.06–6.80 (7H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.16–7.53 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 3466, 2963, 2924, 2878, 1740, 1653, 1628, 1614, 1531, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-4,4-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25p)

收率 79%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (9H, s), 1.75–1.95 (3H, m), 2.10 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.50–5.15 (2H, m), 5.40–5.70 (1H, m), 6.00–6.90 (7H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.15–7.55 (1H, m).

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-3-Ethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25q)

收率 79%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (6H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.10–1.70 (4H, m), 1.70–2.20 (1H, m), 1.85 (3H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.50–5.65 (3H, m), 5.80–6.50 (5H, m), 6.55–6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.15–7.50 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1655, 1628, 1605, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25r)

收率 67%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.14–1.72 (3H, m), 1.86 (3H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.05–2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.39–5.20 (2H, m), 5.42–5.65 (1H, m), 6.00–6.87 (7H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.18–7.51 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 3462, 2955, 2928, 2870, 1740, 1653, 1630, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-3-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25s)

收率 81%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.06 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.29–1.40 (4H, m), 1.87 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.29–2.35 (1H, m), 2.88 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.52 and 4.94 (0.6H, AB-q, *J* = 17.2 Hz), 4.70 and 4.77 (1.4H, AB-q, *J* = 15.4 Hz), 4.85–5.53 (1H, m), 6.07–6.75 (7H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.34 (1H, dd, *J* = 14.9, 11.0 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2957, 2928, 1740, 1655, 1628, 1612, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{2-[(1E)-1,5-Dimethylhexen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25t)

收率 78%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 1.55–1.64 (1H, m), 1.82–1.88 (3H, m), 2.02 (3H, s), 2.21 (2H, dt, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.52 and 4.93 (0.4H, AB-q, *J* = 17.3 Hz), 4.70 and 4.77 (1.6H, AB-q, *J* = 15.4 Hz), 4.85–5.20 (1H, m), 6.06–6.36 (3H, m), 6.43 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.60–6.75 (2H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 14.7, 10.8 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1657, 1628, 1614, 1535, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-(5-methylhexyl)oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (25u)

收率 88%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.13–1.23 (2H, m), 1.29–1.39 (2H, m), 1.53 (1H, heptet, *J* = 6.8 Hz), 1.70 (2H, quintet, *J* = 7.6 Hz), 1.79–1.91 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.65 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.85 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.00–3.09 (1H, m), 3.14–3.26 (1H, m), 3.60 (3H, s), 4.53 (0.3H, d, *J* = 17.3 Hz), 4.70 (0.7H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.77 (0.7H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.87–4.93 (0.3H, m), 4.94 (0.3H, d, *J* = 17.3 Hz), 5.48–5.56 (0.7H, m), 6.04–6.35 (3H, m), 6.55–6.76 (2H, m), 6.98–7.07 (1H, m), 7.27–7.39 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1740, 1655, 1629, 1614, 1578, 1506.

Methyl (S)-2-Hexanoyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27D)

收率 89%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.30–1.43 (6H, m), 1.45–1.77 (3H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.42–2.50 (2H, m), 2.88 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.30–5.60 (3H, m), 6.18 (1H, dt, *J* = 15.9, 1.4 Hz), 6.18 (1H, dt, *J* = 15.9, 7.1 Hz), 6.60–6.80 (2H, m), 6.99–7.05 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1743, 1657, 1614, 1587, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-(5-Hexenoyl)-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27E)

収率 93%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.35 (2H, dt, *J* = 7.8, 6.8 Hz), 1.54–1.68 (1H, m), 1.74–1.87 (2H, m), 2.09–2.27 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.47 (2H, dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.30–5.90 (6H, m), 6.19 (1H, dt, *J* = 15.9, 1.4 Hz), 6.59 (1H, dt, *J* = 15.9, 7.1 Hz), 6.60–7.05 (3H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1744, 1651, 1614, 1589, 1533, 1506.

化合物 **27A–C** および **27F–N** は第三章に記載した化合物 **25c** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-5-Methylhexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27A)

収率 79%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.10–1.30 (3H, m), 1.88 (6H, s), 2.00–2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.30–5.70 (3H, m), 5.85–6.85 (4H, m), 6.17 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 6.65 (1H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30–7.80 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2743, 2637, 2552, 1655, 1626, 1603, 1556, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-2-Methylhexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27B)

収率 69%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.20–1.50 (2H, m), 1.50–1.90 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.00–2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.20 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.13 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.30–5.40 (3H, m), 5.60–6.75 (7H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). IR (neat) cm⁻¹: 2955, 2928, 2853, 1740, 1641, 1612, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E)-Hexenoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27C)

収率 79%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.96 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.35 (2H, dt, *J* = 8.3, 7.1 Hz), 1.45–1.67 (3H, m), 2.18–2.27 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.30–5.70 (3H, m), 6.00–7.05 (7H, m). IR (neat) cm⁻¹: 1742, 1661, 1622, 1533, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-2-(4-pentenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27F)

収率 81%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.31–1.39 (2H, m), 1.55–1.65 (1H, m), 2.18–2.26 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.36–2.53 (2H, m), 2.54–2.60 (2H, m), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.61 (1.5H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.30–5.50 (5H, m), 5.80–6.00 (1H, m), 6.19 (1H, dt, *J* = 16.1, 1.5 Hz), 6.56–6.76 (3H, m), 7.00–7.05 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2955, 2928, 2851, 1740, 1659, 1614, 1506.

Methyl (S)-2-(3-Cyclopropylacryloyl)-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27G)

収率 75%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50–1.90 (14H, m), 2.00–2.45 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.00–3.26 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.50–5.70 (3H, m), 6.17

(1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.21–6.87 (5H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3462, 2955, 2928, 2870, 1738, 1659, 1614.

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-6-Hydroxyhexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27H)

收率 77%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.35 (2H, dt, $J = 8.3, 7.1$ Hz), 1.54–1.67 (1H, m), 1.88–2.03 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.25–4.34 (2H, m), 4.45–5.70 (3H, m), 6.00–6.26 (2H, m), 6.37–6.50 (2H, m), 6.59 (1H, dt, $J = 15.9, 7.1$ Hz), 6.60–6.75 (2H, m), 7.00–7.04 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 14.9, 11.2$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3402, 1740, 1653, 1622, 1553, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E)-4-Hydroxyhexenoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27I)

收率 79%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.00 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.01 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (2H, dt, $J = 8.1, 7.1$ Hz), 1.56–1.73 (4H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.21–4.38 (2H, m), 4.45–5.70 (3H, m), 6.16 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.55–6.76 (4H, m), 6.95–7.08 (2H, m). IR (neat) cm^{-1} : 3389, 1744, 1661, 1614, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E)-4-Ethoxybutenoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27J)

收率 34%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (1.5H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.28 (1.5H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.31–1.39 (2H, m), 1.54–1.66 (1H, m), 2.19–2.26 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.56 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.58 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (3H, s), 4.11–4.22 (4H, m), 4.45–5.60 (3H, m), 6.19 (1H, dt, $J = 15.8, 1.5$ Hz), 6.40–7.08 (6H, m). IR (neat) cm^{-1} : 2955, 2928, 2870, 1742, 1666, 1626, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E)-3-Ethoxyacryloyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27K)

收率 78%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32–1.41 (5H, m), 1.54–1.67 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00–3.30 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.67 (2H, s), 5.48–5.57 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.19 (1H, dt, $J = 16.1, 1.5$ Hz), 6.59 (1H, dt, $J = 16.1, 7.1$ Hz), 6.61–6.73 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 11.7$ Hz). IR (neat) cm^{-1} : 3458, 1740, 1651, 1597, 1551, 1533, 1506.

Methyl (S)-2-(3-Ethoxypropionyl)-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27L)

收率 93%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (2H, dt, $J = 7.8, 7.1$ Hz), 1.54–1.67 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.74–2.81 (2H, m), 2.83–2.93 (2H, m), 3.00–3.30 (2H, m), 3.47–3.55 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.73–3.85 (2H, m), 4.10–4.17 (2H, m), 4.40–5.50 (3H, m), 6.19 (1H, dt, $J = 15.9, 1.2$ Hz), 6.54–6.66 (2H, m), 6.68–6.76 (1H, m), 7.00–7.04 (1H, m). IR (neat) cm^{-1} : 1744, 1653, 1616, 1506.

Methyl (S)-2-[(2E)-3-(Furan-2-yl)acryloyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]-oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27M)

収率 93%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.31–1.39 (2H, m), 1.54–1.65 (1H, m), 2.18–2.26 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.05–3.35 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.50–5.60 (3H, m), 6.19 (1H, dt, *J* = 15.9, 1.5 Hz), 6.43–6.50 (1H, m), 6.54–6.64 (2H, m), 6.65–7.07 (4H, m), 7.42–7.56 (2H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2978, 2955, 1740, 1655, 1614, 1506.

Methyl (S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E)-3-(thiophen-2-yl)acryloyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (27N)

収率 89%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.31–1.39 (2H, m), 1.54–1.64 (1H, m), 2.19–2.26 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.03–3.33 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.16 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.50–5.60 (3H, m), 6.19 (1H, dt, *J* = 16.1, 1.5 Hz), 6.59 (1H, dt, *J* = 16.1, 7.1 Hz), 6.67–6.72 (1H, m), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 7.01–7.08 (2H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.30–7.38 (1H, m), 7.83–7.91 (1H, m). IR (neat) cm⁻¹: 2955, 2928, 2870, 1740, 1645, 1605, 1506.

化合物 **18j–m** および **28A–N** は第三章に記載した化合物 **18a** の合成法に準じて合成した。

(S)-7-(2-{2-[(1E)-1-Ethylpropen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18j)

収率 90%. 白色固体. m.p. 149.5–151.5 °C. [α]_D²⁰ -20.4 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (9H, s), 1.08 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.65–1.95 (3H, m), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.51 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.87 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.90–3.35 (2H, m), 4.10 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.20–5.30 (3H, m), 5.90–6.80 (9H, m), 6.85–7.50 (2H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 1653, 1626, 1605, 1585, 1556, 1506. MS *m/z*: 465 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₇H₃₂N₂O₅·C₄H₁₁N·0.4H₂O: C, 68.33; H, 8.10; N, 7.71. Found: C, 68.44; H, 7.78; N, 7.98.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-1-methylbuten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18k)

収率 86%. 白色固体, m.p. 160–163 °C. [α]_D²⁰ -13.3 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (9H, s), 1.05 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.60–1.95 (3H, m), 2.01 (3H, s), 2.10–2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.90–3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.25–5.25 (3H, m), 5.95–6.75 (5H, m), 6.80–8.20 (6H, m). IR (Nujol) cm⁻¹: 2638, 1652, 1623, 1600, 1554, 1506. MS *m/z*: 465 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₂₇H₃₂N₂O₅·C₄H₁₁N·0.5H₂O: C, 68.11; H, 8.11; N, 7.69. Found: C, 68.26; H, 7.91; N, 7.83.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-{5-methyl-2-[2-((1E)-3-methylbuten-1-yl)oxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18l)

収率 79%. 淡褐色固体, m.p. 166–168 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s), 1.08 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.60–2.00 (3H, m), 2.20–2.80 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.80–3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.95–6.75 (6H, m), 6.80–7.40 (6H, m). IR

(Nujol) cm^{-1} : 2741, 2633, 2544, 2432, 2363, 1651, 1622, 1553, 1506. MS m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{2-[(1E)-3,3-dimethylbuten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18m)

收率 85%. 淡黄色固体, m.p. 177–179.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -9.8 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (18H, s), 1.60–2.00 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.90–3.35 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.28–5.20 (3H, m), 5.90–7.48 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 3568, 2745, 2637, 2216, 1653, 1553. MS m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 68.76; H, 8.26; N, 7.52. Found: C, 68.85; H, 8.06; N, 7.53.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-4-methylpenten-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18n)

收率 75%. 白色固体, m.p. 122.5–125 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.2 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75–1.30 (15H, m), 1.60–2.00 (4H, m), 2.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.30–5.25 (3H, m), 6.00–7.50 (9H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 1653, 1630, 1551, 1504. MS m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.54; H, 8.27; N, 7.49. Found: C, 68.42; H, 8.14; N, 7.48.

(S)-7-(2-{2-[(1E)-3,3-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18o)

收率 82%. 白色固体, m.p. 138–140.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10.3 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.98 (9H, s), 1.05 (6H, s), 1.41 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.63–1.94 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.37 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.23–5.20 (3H, m), 6.00–7.39 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 3400, 2745, 2635, 2544, 2220, 1651, 1622, 1553. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.96; H, 8.42; N, 7.31. Found: C, 69.05; H, 8.34; N, 7.32.

(S)-7-(2-{2-[(1E)-4,4-Dimethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18p)

收率 59%. 白色固体, m.p. 147–149.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -16.8 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 1.01 (9H, s), 1.65–1.95 (3H, m), 2.09 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.90–3.35 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.30–5.20 (3H, m), 5.90–7.40 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 1657, 1634, 1611, 1558, 1506. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C, 68.32; H, 8.44; N, 7.44. Found: C, 68.29; H, 8.32; N, 7.29.

(S)-7-(2-{2-[(1E)-3-Ethylpenten-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18q)

收率 63%. 白色固体, m.p. 154–156 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -15.6 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.96 (9H, s), 1.20–1.63 (4H, m), 1.63–2.10 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.04 (1H, m), 3.12–3.28 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.40–5.30 (3H, m),

5.80–7.60 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2735, 2633, 2544, 1653, 1624, 1599, 1551, 1506. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.96; H, 8.42; N, 7.31. Found: C, 68.95; H, 8.24; N, 7.34.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18r)

收率 51%. 白色固体, m.p. 155–158.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.0 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.97 (9H, s), 1.20–1.70 (3H, m), 1.70–1.98 (3H, m), 2.06–2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.90–3.25 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.72–7.38 (12H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 3400, 2735, 2635, 2550, 1657, 1634, 1558, 1506. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 69.84; H, 8.38; N, 7.40. Found: C, 69.61; H, 8.37; N, 7.43.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-3-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18s)

收率 76%. 白色固体, m.p. 102–104.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -1.1 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (9H, s), 1.08 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25–1.41 (4H, m), 1.75–2.00 (3H, m), 2.26–2.35 (4H, m), 2.80–3.28 (4H, m), 4.09 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.11 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.40–5.10 (3H, m), 5.10–6.60 (8H, m), 6.60–6.70 (2H, m), 6.90–7.30 (2H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2737, 2633, 2544, 1653, 1634, 1553, 1504. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-(2-{2-[(1E)-1,5-Dimethylhexen-1-yl]-5-methyloxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18t)

收率 42%. 白色固体, m.p. 119–121 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.3 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (9H, s), 1.33 (2H, dt, $J = 7.8, 7.6$ Hz), 1.75–2.00 (3H, m), 2.01 (3H, s), 2.21 (2H, dt, $J = 7.8, 7.6$ Hz), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.87 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.88 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.94 (0.5H, dd, $J = 15.4, 6.1$ Hz), 3.01 (0.5H, dd, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 3.00–3.25 (1H, m), 4.09 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.10 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.40–5.10 (3H, m), 5.10–6.50 (7H, m), 5.90–6.45 (4H, m), 6.56–6.67 (2H, m), 6.93 (0.5H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.96 (0.5H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (0.5H, dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz), 7.20 (0.5H, dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 1655, 1632, 1611, 1556, 1504. MS m/z : 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C, 68.73; H, 8.58; N, 7.07. Found: C, 68.74; H, 8.41; N, 7.04.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-{5-methyl-2-(5-methylhexyl)oxazol-4-yl}ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (18u)

收率 76%. 白色固体, m.p. 150.5–153.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.0 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (9H, s), 1.13–1.23 (2H, m), 1.28–1.39 (2H, m), 1.52 (1H, heptet, $J = 6.6$ Hz), 1.70 (2H, quintet, $J = 7.6$ Hz), 1.77 (1.2H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.85 (1.8H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1.5H, s), 2.24 (1.5H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.78–2.88 (2H, m), 2.89–3.05 (1H, m), 3.08–3.26 (1H, m), 4.02–4.13 (2H, m), 4.44 and 5.01 (0.8H, AB-q, $J = 17.6$ Hz), 4.60–4.74 (1.6H, m), 5.01–5.08 (0.6H, m), 5.50–6.60 (3H, m), 5.94–6.35 (3H, m), 6.55–6.68 (2H, m), 6.93

(0.4H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (0.6H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13–7.24 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 1655, 1628, 1556, 1506. MS m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 69.59; H, 8.71; N, 7.38. Found: C, 69.27; H, 8.46; N, 7.34.

(S)-2-[(2E,4E)-5-Methylhexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28A)

收率 83%. 白色固体, m.p. 138–140.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.01 (9H, s), 1.30–1.39 (2H, m), 1.52–1.66 (1H, m), 1.80 (1.5H, s), 1.84 (1.5H, s), 1.86 (1.5H, s), 1.87 (1.5H, s), 2.17–2.28 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90–3.30 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.25–5.20 (6H, m), 5.80–6.45 (3H, s), 6.52–6.68 (3H, m), 6.91–7.01 (1H, m), 7.45–7.55 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2743, 2637, 2552, 1655, 1626, 1603, 1556, 1506. MS m/z : 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 70.44; H, 8.52; N, 7.25. Found: C, 70.31; H, 8.31; N, 7.19.

(S)-2-[(2E,4E)-2-Methylhexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28B)

收率 84%. 白色固体, m.p. 123–127 °C (dec). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (9H, s), 1.30–1.39 (2H, m), 1.52–1.66 (1H, m), 1.77–1.86 (3H, m), 1.88 (3H, s), 2.17–2.26 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.92–3.30 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.25–5.20 (3H, m), 5.00–6.50 (3H, m), 5.67–5.85 (1H, m), 6.04–6.33 (3H, m), 6.50–6.70 (3H, m), 6.88–7.38 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2731, 2637, 2552, 1636, 1612, 1558, 1506. MS m/z : 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-[(2E)-Hexenoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28C)

收率 73%. 白色固体, m.p. 124–126.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.97 (9H, s), 1.35 (2H, dt, $J = 8.3, 7.1$ Hz), 1.40–1.66 (3H, m), 2.06–2.27 (4H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.80–2.90 (2H, m), 2.90–3.30 (2H, m), 4.05–4.16 (2H, m), 4.30–5.20 (3H, m), 6.10–7.02 (10H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2745, 2637, 2552, 1665, 1630, 1556, 1506. MS m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 69.81; H, 8.70; N, 7.40. Found: C, 69.60; H, 8.47; N, 7.39.

(S)-2-Hexanoyl-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28D)

收率 79%. 白色固体, m.p. 135.5–139 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88–0.93 (9H, m), 0.96 (9H, s), 1.28–1.41 (6H, m), 1.54–1.68 (3H, m), 2.18–2.27 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.32–2.44 (2H, m), 2.80–3.30 (4H, m), 4.05–4.16 (2H, m), 4.30–5.20 (2H, m), 6.00–7.20 (8H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2743, 2637, 2552, 1639, 1612, 1589, 1558, 1506. MS m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 69.56; H, 9.02; N, 7.37. Found: C, 69.26; H, 8.81; N, 7.38.

(S)-2-(5-Hexenoyl)-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28E)

收率 55%. 白色固体, m.p. 131–133 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (9H, s), 1.30–1.40 (2H, m), 1.53–1.66 (1H, m), 1.67–1.79 (2H, m), 2.04–2.27 (4H, m), 2.27 (3H,

s), 2.33–2.44 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.90–3.30 (2H, m), 4.05–4.16 (2H, m), 4.30–5.10 (5H, m), 5.70–5.85 (1H, m), 6.00–7.20 (8H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2745, 2637, 2550, 1651, 1612, 1589, 1556. MS m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 69.81; H, 8.70; N, 7.40. Found: C, 69.54; H, 8.69; N, 7.41.

(S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-2-(4-pentenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28F)

収率 77%. 白色固体, m.p. 134.5–136.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.01 (9H, s), 1.31–1.39 (2H, m), 1.52–1.65 (1H, m), 2.18–2.26 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.32–2.43 (2H, m), 2.44–2.53 (2H, m), 2.80–3.30 (4H, m), 4.00–5.70 (10H, m), 5.78–5.92 (1H, m), 6.18 (1H, dt, $J = 16.1, 1.5$ Hz), 6.53–6.69 (3H, m), 6.90–7.00 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2746, 2637, 2548, 1645, 1612, 1556, 1506. MS m/z : 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 69.41; H, 8.56; N, 7.59. Found: C, 69.17; H, 8.42; N, 7.57.

(S)-2-(3-Cyclopropylacryloyl)-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28G)

収率 72%. 白色固体, m.p. 124–127 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48–0.65 (2H, m), 0.80–0.90 (2H, m), 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (9H, s), 1.29–1.39 (2H, m), 1.44–1.67 (2H, m), 2.17–2.27 (5H, m), 2.81–2.90 (2H, m), 2.90–3.28 (2H, m), 4.04–4.15 (2H, m), 4.39–5.70 (6H, m), 6.13–6.70 (6H, m), 6.92–7.03 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2741, 2635, 2550, 1661, 1614, 1556. MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.96; H, 8.42; N, 7.31. Found: C, 68.96; H, 8.42; N, 7.34.

(S)-2-[(2E,4E)-6-Hydroxyhexadienoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28H)

収率 63%. 白色固体, m.p. 117–120 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.00 (9H, s), 1.35 (2H, dt, $J = 8.3, 6.8$ Hz), 1.52–1.64 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.92–3.23 (2H, m), 4.05–4.14 (2H, m), 4.17–4.28 (2H, m), 4.40–5.10 (3H, m), 5.20–6.80 (11H, m), 6.92–7.00 (1H, m), 7.09–7.23 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 3337, 1651, 1622, 1558, 1504. MS m/z : 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\cdot\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 66.89; H, 8.20; N, 7.09. Found: C, 66.73; H, 8.14; N, 7.00.

(S)-2-[(2E)-4-Hydroxyhexenoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28I)

収率 31%. 白色固体, m.p. 吸湿性のため測定不可, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05–1.10 (12H, m), 1.34 (2H, dt, $J = 7.8, 7.1$ Hz), 1.52–1.72 (4H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.82–2.93 (2H, m), 2.95–3.29 (2H, m), 4.05–4.14 (2H, m), 4.11–4.34 (1H, m), 4.42–4.96 (3H, m), 5.10–6.30 (4H, m), 6.54–6.76 (4H, m), 6.96–7.07 (2H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 3377, 1661, 1614, 1553, 1504. MS m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-[(2E)-4-Ethoxybutenoyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28J)

収率 60%. 白色固体, m.p. 101.5–104.0 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.04 (9H, s), 1.19 (1.5H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (1.5H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30–1.39 (2H, m), 1.53–1.65

(1H, m), 2.17–2.26 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.80–2.90 (2H, m), 2.91–3.30 (2H, m), 3.49 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.56 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.60–5.10 (10H, m), 6.13–6.24 (1H, m), 6.40–7.02 (6H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2743, 2635, 2550, 1665, 1622, 1558, 1506. MS m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.86; H, 8.50; N, 7.09. Found: C, 66.98; H, 8.37; N, 7.10.

(S)-2-[(2E)-3-Ethoxyacryloyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28K)

收率 82%. 白色固体, m.p. 141.5–144.0 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.00 (9H, s), 1.24–1.40 (5H, m), 1.54–1.67 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80–3.30 (4H, m), 3.80–4.00 (2H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 4.40–5.10 (3H, m), 5.60–5.75 (1H, m), 5.80–7.30 (8H, m), 7.50 (1H, d, $J = 11.7$ Hz). IR (Nujol) cm^{-1} : 2742, 2635, 2550, 1663, 1641, 1601, 1556, 1506. MS m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 67.46; H, 8.31; N, 7.38. Found: C, 67.23; H, 8.25; N, 7.39.

(S)-2-(3-Ethoxypropionyl)-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28L)

收率 67%. 白色固体, m.p. 121–124 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (9H, s), 1.15 (1.5H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.17 (1.5H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.54–1.67 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.44–2.82 (2H, m), 2.83–3.30 (6H, m), 3.48–3.54 (2H, m), 3.66–3.78 (2H, m), 4.09 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.11 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.30–5.10 (3H, m), 6.14–6.24 (1H, m), 6.53–6.70 (3H, m), 6.91–6.98 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2745, 2637, 2550, 1655, 1611, 1558, 1506. MS m/z : 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 67.22; H, 8.64; N, 7.35. Found: C, 66.96; H, 8.47; N, 7.38.

(S)-2-[(2E)-3-(Furan-2-yl)acryloyl]-7-(2-{5-methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28M)

收率 80%. 白色固体, m.p. 114.5–117 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.97 (9H, s), 1.30–1.39 (2H, m), 1.53–1.65 (1H, m), 2.17–2.26 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.80–3.30 (4H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 4.40–5.10 (3H, m), 5.20–6.86 (9H, m), 6.81–7.00 (2H, m), 7.34–7.50 (2H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2741, 2635, 2552, 1655, 1614, 1556, 1506. MS m/z : 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-(2-{5-Methyl-2-[(1E)-5-methylhexen-1-yl]oxazol-4-yl}ethoxy)-2-[(2E)-3-(thiophen-2-yl)acryloyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (28N)

收率 84%. 白色固体, m.p. 119–122 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.98 (9H, s), 1.30–1.39 (2H, m), 1.52–1.65 (1H, m), 2.17–2.26 (2H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.80–3.30 (4H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 4.40–5.07 (3H, m), 5.10–6.23 (4H, m), 6.53–6.79 (4H, m), 6.90–7.06 (2H, m), 7.11–7.32 (2H, m), 7.69–7.79 (1H, m). IR (Nujol) cm^{-1} : 2737, 2633, 2550, 1651, 1611, 1553, 1506. MS m/z : 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 66.64; H, 7.59; N, 6.82. Found: C, 66.59; H, 7.38; N, 6.80.

log D_{7.0}

第三章に記載した方法に準じて測定した.

PPAR γ および PPAR α アゴニスト活性

第二章に記載した方法に準じて測定した.

PTP-1B 阻害活性

第二章に記載した方法に準じて測定した.

雄性 KK-A^y マウスにおける血糖低下および血中 TG 低下作用

第三章に記載した方法に準じて測定した.

雄性 SD ラットにおける Ht 値および赤血球数に対する作用

雌性 SD ラット (6 週齢; 日本チャールス・リバー) を 1 群 5 例としてコントロール群および薬物処置群に割り付けた. 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した KY-699 (12.5, 25, 50 および 100 mg/kg) およびロシグリタゾン (12.5, 25, 50 および 100 mg/kg) を 28 日間反復経口投与した. ペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg) 腹腔内投与による深麻酔下採血し, 放血により安楽死させた. Ht 値および赤血球数を測定し, コントロール群と薬物処置群の Ht 値および赤血球数について, 平均値の差の検定を行った.

雄性 SD ラットにおける経口投与後の血中濃度

第二章に記載した方法に準じて測定した.

第五章に関する実験

34a–c の合成は第三章に記載した化合物 **15a** の合成法に準じて合成した.

Methyl [5-Methyl-2-(2,6-dimethylphenyl)oxazol-4-yl]acetate (**34a**)

収率 12%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.73 (3H, s), 7.07 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

Methyl [5-Methyl-2-(2,5-dimethylphenyl)oxazol-4-yl]acetate (**34b**)

収率 32%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.73 (3H, s), 7.06–7.16 (2H, m), 7.73 (1H, s).

Methyl [5-Methyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)oxazol-4-yl]acetate (**34c**)

収率 65%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.72 (3H, s), 6.82 (2H, s).

2-[5-Methyl-2-(2,6-dimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethanol (**35a**)

化合物 **34a** (2.25 g, 8.68 mmol) を THF (70 mL) に溶解し, NaBH_4 (1.35 g, 35.7 mmol) を加え, 60°C でメタノール (10 mL) を滴下後, 同温で 30 min 攪拌した. 放冷後, 反応液を冷水に注加し, AcOEt で抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/ AcOEt) で精製し, 化合物 **35a** の無色油状物 (1.60 g, 収率 80%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.25–3.40 (1H, m), 3.88–3.95 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

35b の合成は **35a** の合成法に準じて合成した.

2-[5-Methyl-2-(2,5-dimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethanol (**35b**)

収率 42%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.73 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.55–3.70 (1H, m), 3.93 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.07–7.15 (2H, m), 7.74 (1H, s).

2-[5-Methyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethanol (**35c**)

化合物 **34c** (3.60 g, 13.2 mmol) を THF (75 mL) に溶解し, 氷冷下, LiAlH_4 (500 mg, 13.2 mmol) を分割添加し, 同温で 1 h 攪拌した. 反応液に冷水および AcOEt を加え, 不溶物をろ別後, 2 層を分離した. 有機層を飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) した. 減圧下, 溶媒を留去し, 化合物 **35c** の淡黄色油状物 (3.07 g, 収率 95%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (6H, s), 2.30 (6H, s), 2.72 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.80–3.20 (1H, m), 3.92 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.90 (2H, s).

2-[5-Methyl-2-(2,6-dimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethyl Methanesulfonate (**29a**)

化合物 **35a** (1.60 g, 6.92 mmol) を CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解し, 氷冷下, Et_3N (1.16 mL, 8.30 mmol) および MsCl (0.59 mL, 7.6 mmol) を加え, 同温で 15 min 攪拌した. 反応液を

水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na₂SO₄) した。減圧下、溶媒を留去し、化合物 **29a** (2.13 g, crude) を得た。得られた **29a** はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

29b, 29c の合成は **29a** の合成法に準じて合成した。

4-Chloromethyl-5-methyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)oxazole (**30c**)

化合物 **36c** (15.8 g, 416 mmol) およびジアセチルモノオキシム (**37**) (10 g, 98.9 mmol) を AcOEt (40 mL) に溶解し、氷冷下、塩化水素ガスを 0.5 h 吹き込んだ。同温で 1.5 h 攪拌後、反応液に *i*-Pr₂O を加え、析出物をろ取し、**38c** を含む粉末 (13.8 g) を得た。

得られた粉末 (13.8 g) を CHCl₃ (140 mL) に溶解し、POCl₃ (6.9 mL, 74.8 mmol) を加え、3 h 加熱還流した。放冷後、反応液を冷水に注加し AcOEt で抽出した。有機層を 1 M NaOH 水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し化合物 **30c** 淡黄色油状物 (4.39 g, 収率 29%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.90 (2H, s).

30d–g の合成は **30c** の合成法に準じて合成した。

4-Chloromethyl-2-(1-ethyl-1-methylpropyl)-5-methyloxazole (**30d**)

収率 21%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (6H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.21 (3H, s), 1.56–1.66 (2H, m), 1.72–1.83 (2H, m), 2.30 (3H, s), 4.47 (2H, s).

4-Chloromethyl-2-(1-methylcyclopentan-1-yl)-5-methyloxazole (**30e**)

収率 24%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, s), 1.59–1.79 (6H, m), 2.12–2.24 (2H, m), 2.30 (3H, s), 4.47 (2H, s).

4-Chloromethyl-2-(1-methylcyclohexan-1-yl)-5-methyloxazole (**30f**)

収率 8.7%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, s), 1.35–1.62 (8H, m), 2.07–2.18 (2H, m), 2.31 (3H, s), 4.48 (2H, s).

4-Chloromethyl-2-(adamantan-1-yl)-5-methyloxazole (**30g**)

収率 11%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70–1.80 (6H, m), 2.01 (6H, s), 2.03–2.09 (3H, m), 2.29 (3H, s), 4.47 (2H, s).

Methyl 5-Methyl-2-(cyclopent-3-enyl)oxazole-4-carboxylate (**42h**)

化合物 **39h** (34.0 g, 0.27 mmol) を CH₂Cl₂ (370 mL) に溶解し、(COCl)₂ (23.2 mL, 270 mmol) および DMF (3 mL) を加え、室温で 1 h 攪拌した。氷冷下、反応液に化合物 **40** (37.7 g, 230 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (*i*-Pr₂NEt) (99 mL, 580 mmol) を加え、同温で 1 h 攪拌した。反応液を 10% クエン酸水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。

得られた残渣を CH₂Cl₂ (140 mL) に溶解し、氷冷下、ヨウ素 (164 g, 650 mmol), PPh₃ (171 g, 650 mmol) および Et₃N (183 mL, 1.31 mol) の CH₂Cl₂ 1.0 L 溶液へ滴下し、同温で

0.5 h 攪拌した。反応液を水に注加し CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣に *i*- Pr_2O を加え不溶物をろ別後、ろ液をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/ AcOEt) で精製し、化合物 **42h** の無色油状物 (29.9 g, 収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 2.38–2.47 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.99–3.06 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.66 (2H, s).

42i, 42j の合成は **42h** の合成法に準じて合成した。

Methyl 5-Methyl-2-(1,3,4-trimethylcyclopent-3-enyl)oxazole-4-carboxylate (42i)

収率 50%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, s), 1.61 (6H, s), 2.30 (2H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.60 (3H, s), 3.01 (2H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.89 (3H, s).

Methyl 5-Methyl-2-(1-methylindan-2-yl)oxazole-4-carboxylate (42j)

収率 46%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.99 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.62 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 7.12–7.26 (4H, m).

4-Chloromethyl-5-methyl-2-(cyclopent-3-en-1-yl)oxazole (30h)

LiAlH_4 (5.84 g, 150 mmol) を THF (500 mL) に懸濁し、**42h** (29.9 g, 140 mmol) の THF (100 mL) 溶液を 25 °C 以下で滴下し、同温で 1 h 攪拌した。反応液に冷水および AcOEt を加え、不溶物をろ別後、2 層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) した。減圧下、溶媒を留去し、油状物 (25.3 g) を得た。

得られた油状物 (25.3 g) を CH_2Cl_2 (250 mL) に溶解し、 SOCl_2 (11.4 g, 160 mmol) を 30 °C 以下で滴下した。反応液を水に注加し、重曹で中和後、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/ AcOEt) で精製し、化合物 **30h** の無色油状物 (22.9 g, 収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.36–2.46 (2H, m), 2.94–3.04 (2H, m), 4.47 (2H, s), 5.66 (2H, s).

30i, 30j の合成は **30h** の合成法に準じて合成した。

4-Chloromethyl-5-methyl-2-(1,3,4-trimethylcyclopent-3-enyl)oxazole (30i)

収率 99%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, s), 1.61 (6H, s), 2.28 (2H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.98 (2H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.48 (2H, s).

4-Chloromethyl-5-methyl-2-(1-methylindan-2-yl)oxazole (30j)

収率 quant. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.98 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.47 (2H, s), 7.13–7.26 (4H, m).

Diethyl 3,4-Dimethylcyclopent-3-ene-1,1-dicarboxylate (44)

マロン酸ジエチル (4.57 g, 28.5 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、室温で LiH (567 mg, 71.3 mmol) を分割添加した。同温で 1 h 攪拌後、化合物 **43** (4.41 g, 28.8 mmol) の DMF

(10 mL) 溶液を滴下し、室温で 5 日間攪拌した。反応液を水に注加後、AcOEt で抽出し、AcOEt 層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、**44** の無色油状物 (3.55 g, 収率 51%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.59 (6H, s), 2.92 (4H, s), 4.18 (4H, q, *J* = 7.1 Hz).

3,4-Dimethylcyclopent-3-enecarboxylic Acid (**45**)

化合物 **44** (3.55 g, 14.8 mmol) をメタノール (70 mL) に溶解し、3.5 M KOH 水 (25 mL, 88 mmol) 溶液を加え 50 °C で 5 h 攪拌した。減圧下、メタノールを留去後、残渣に濃塩酸を加え酸性とし、AcOEt で抽出した。AcOEt 層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をピリジン (25 mL) に溶解し、110 °C で 3 h 攪拌した。減圧下、ピリジンを留去後、6.0 M 塩酸を加え酸性とし、AcOEt で抽出した。AcOEt 層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、AcOEt を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/メタノール) で精製し、化合物 **45** の淡黄色油状物 (1.62 g, 収率 78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (6H, s), 2.55–2.71 (4H, m), 3.03–3.14 (1H, m), 11.50 (1H, br-s).

1,3,5-Trimethylcyclopent-3-enecarboxylic Acid (**39i**)

化合物 **45** (1.41 g, 10.1 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、K₂CO₃ (4.17 g, 30.2 mmol) およびヨウ化メチル (1.00 mL, 16.1 mmol) を加え、室温で 15 h 攪拌した。反応液に水を加え、Et₂O で抽出し、Et₂O 層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去し、油状物 (2.01 g) を得た。

ジイソプロピルアミン (2.12 mL, 15.1 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、-78 °C で 2.6 M *n*-ブチルリチウム *n*-ヘキサン溶液 (5.83 mL, 15.2 mmol) を滴下し、同温で 15 min 攪拌後、先に得られた油状物 (2.01 g) の THF 20 mL 溶液を滴下した。同温で 15 min 攪拌後、MeI 1.00 mL (16.1 mmol) を滴下後、室温まで昇温した。反応液に水を加えた後、Et₂O で抽出し、Et₂O 層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) した。減圧下、溶媒を留去し、油状物 (2.12 g) を得た。

得られた油状物 (2.12 g) を THF-メタノール (3: 1) 60 mL に溶解し、1.0 M LiOH 水 20 mL (20 mmol) を加え、室温で 2 h, 40 °C で、さらに 2 h 攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去し、残液を AcOEt で洗浄後、水層を 6.0 M 塩酸で酸性とし、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/メタノール) で精製し、化合物 **39i** の無色油状物 (1.27 g, 収率 82%, 3 steps) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, s), 1.59 (6H, s), 2.15 (2H, d, *J* = 14.9 Hz), 2.91 (2H, d, *J* = 14.9 Hz), 11.10 (1H, br-s).

46a–c および **47c–j** の合成は第三章に記載した化合物 **17a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(2,6-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (46a)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 2.23 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.97 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.05–3.20 (2H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.23 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.38–4.50 (1H, m), 4.60–4.75 (1.5H, m), 5.06–5.13 (0.5H, m), 6.60–6.75 (2H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 7.6 Hz).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(2,5-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (46b)

收率 99%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.51 (4.5H, s), 2.35 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.96 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.04–3.21 (2H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.62 (1.5H, s), 4.21 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.37–4.50 (1H, m), 4.60–4.76 (1.5H, m), 5.07–5.13 (0.5H, m), 6.61–6.75 (2H, m), 6.98–7.15 (3H, m), 7.69–7.74 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl-ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (46c)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35–1.70 (9H, m), 2.20 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.96 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.22 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.30–5.20 (3H, m), 6.60–6.80 (2H, m), 6.90 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47c)

收率 94%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 2.23 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.05–3.25 (2H, m), 3.60 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.40–4.53 (1H, m), 4.62–4.79 (1.5H, m), 4.99 (2H, s), 5.10–5.15 (0.5H, m), 6.76–6.88 (2H, m), 6.90 (2H, s), 7.01–7.07 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(1-Ethyl-1-methylpropan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47d)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (6H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.29 (3H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.56–1.69 (2H, m), 1.72–1.84 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.02–3.21 (2H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.38–4.76 (2.5H, m), 4.86 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.05–5.14 (0.5H, m), 6.68–6.83 (2H, m), 6.98–7.05 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(1-methylcyclopentan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47e)

收率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.61–1.79 (6H, m), 2.15–2.24 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.05–3.20 (2H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.40–4.52 (1H, m), 4.62–4.78 (1.5H, m), 4.84 (2H, s), 5.08–5.15 (0.5H, m), 6.72–6.82 (2H, m), 7.00–7.06 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(1-methylcyclohexyl-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47f)

收率 98%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, s), 1.32–1.60 (17H, m), 2.08–2.21 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.05–3.23 (2H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.38–4.52 (1H, m), 4.60–4.80 (1.5H, m),

4.86 (2H, s), 5.06–5.18 (0.5H, m), 6.72–6.86 (2H, m), 6.98–7.06 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[[2-(Adamantan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47g)

収率 98%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.70–1.81 (6H, m), 1.98–2.10 (9H, m), 2.30 (3H, s), 3.03–3.22 (2H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.40–4.52 (1H, m), 4.64–4.77 (1.5H, m), 4.84 (2H, s), 5.08–5.15 (0.5H, m), 6.70–6.84 (2H, m), 7.00–7.07 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(1-methylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47h)

収率 99%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.46 (3H, s), 1.52 (4.5H, s), 2.31 (3H, s), 2.34–2.44 (2H, m), 2.95–3.22 (4H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.40–4.52 (1H, m), 4.64–4.78 (1.5H, m), 4.84 (2H, s), 5.07–5.15 (0.5H, m), 5.66 (2H, s), 6.70–6.84 (2H, m), 7.00–7.06 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(1,4,5-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47i)

収率 97%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (4.5H, s), 1.45 (3H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.61 (6H, s), 2.25–2.33 (5H, m), 2.95–3.22 (4H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.63 (1.5H, s), 4.40–4.51 (1H, m), 4.64–4.79 (1.5H, m), 4.84 (2H, s), 5.07–5.14 (0.5H, m), 6.70–6.85 (2H, m), 6.97–7.05 (1H, m).

Methyl (S)-2-*t*-Butoxycarbonyl-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (47j)

収率 93%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.50 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.93–3.22 (4H, m), 3.55–3.66 (5H, m), 4.41–4.51 (1H, m), 4.64–4.79 (1.5H, m), 4.85 (2H, s), 5.07–5.15 (0.5H, m), 6.70–6.85 (2H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.11–7.23 (4H, m).

48a–c および **49c–j** の合成は **24a** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-[2-(2,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (48a)

収率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.22 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.86 (1H, dd, *J* = 15.6, 10.2 Hz), 2.95–3.04 (3H, m), 3.71 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz), 3.77 (3H, s), 4.03 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.23 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 7.3 Hz).

Methyl (S)-7-[2-(2,5-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (48b)

収率 98%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.86 (1H, dd, *J* = 16.1, 10.5 Hz), 2.92–3.04 (3H, m), 3.70 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.03 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 4.21 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.72 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.06–7.14 (2H, m), 7.69–7.73 (1H, m).

Methyl (S)-7-[2-(2,4,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylate (48c)

收率 91%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.90–3.10 (4H, m), 3.68 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.77 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.22 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.59 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.60–6.85 (1H, m), 6.88 (2H, s), 7.00 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Methyl (S)-7-[2-(2,4,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylate (49c)

收率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60–1.85 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.88 (1H, dd, *J* = 15.6, 10.5 Hz), 3.03 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.6 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz), 3.77 (3H, s), 4.02–4.10 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.71 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 6.90 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 8.3 Hz).

Methyl (S)-7-[2-(1-Ethyl-1-methylpropan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49d)

收率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (6H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3H, s), 1.56–1.69 (2H, m), 1.72–1.85 (2H, m), 1.97–2.07 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.87 (1H, dd, *J* = 15.9, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.6 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.99–4.10 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.65 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.79 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.3 Hz).

Methyl (S)-7-[2-(1-Methylcyclopentan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49e)

收率 89%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, s), 1.61–1.78 (6H, m), 2.10–2.24 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.89 (1H, dd, *J* = 15.9, 10.2 Hz), 3.04 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.4 Hz), 3.72–3.77 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.11 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.84 (2H, s), 6.67 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

Methyl (S)-7-[2-(1-Methylcyclohexyl-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49f)

收率 95%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, s), 1.32–1.63 (8H, m), 2.08–2.18 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.87 (1H, dd, *J* = 15.9, 10.5 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.4 Hz), 3.67–3.77 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.00–4.10 (2H, m), 4.86 (2H, s), 6.67 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.3 Hz).

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49g)

收率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71–1.83 (6H, m), 1.95–2.10 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.87 (1H, dd, *J* = 15.9, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.6 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz), 3.74 (3H, s), 4.00–4.12 (2H, m), 4.84 (2H, s), 6.66 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.79 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.5 Hz).

Methyl (S)-7-[2-(1-Methylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49h)

收率 94%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (3H, s), 1.86–2.03 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35–2.44 (2H,

m), 2.87 (1H, dd, $J = 15.9, 10.5$ Hz), 2.95–3.08 (3H, m), 3.72 (1H, dd, $J = 10.2, 4.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.03–4.12 (2H, m), 4.84 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

Methyl (S)-7-[2-(1,4,5-Trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49i)

収率 94%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 1.61 (6H, s), 2.25–2.34 (5H, m), 2.95–3.03 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.17–4.25 (1H, m), 4.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.84 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

Methyl (S)-7-[2-(2-Methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (49j)

収率 79%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 1.51–1.70 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.83–3.05 (4H, m), 3.55–3.65 (2H, m), 3.69–3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.01–4.12 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.14–7.24 (4H, m).

52aA–cA および **53cA–jA** の合成は第三章に記載した化合物 **18c** の合成法に準じて合成した。

Methyl (S)-7-[2-(2,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (52aA)

収率 82%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–1.89 (3H, m), 2.23 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.03–3.27 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.53 (0.25H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.71 (0.75H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.77 (0.75H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.87–4.98 (0.5H, m), 5.53 (0.75H, dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz), 6.05–6.35 (3H, m), 6.64–6.78 (2H, m), 7.00–7.09 (3H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27–7.36 (1H, m).

Methyl (S)-7-[2-(2,5-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (52bA)

収率 81%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–1.89 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.02–3.28 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.53 (0.25H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.70 (0.75H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.77 (0.75H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.88–4.97 (0.5H, m), 5.53 (0.75H, dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz), 6.06–6.34 (3H, m), 6.64–6.78 (2H, m), 6.99–7.15 (3H, m), 7.27–7.36 (1H, m), 7.73 (1H, s).

Methyl (S)-7-[2-(2,4,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (52cA)

収率 quant. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.20 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00–3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.50–5.10 (2H, m), 5.40–5.65 (1H, m), 6.00–6.55 (3H, m), 6.60–6.85 (2H, m), 6.89 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15–7.55 (1H, m).

Methyl (S)-7-[2-(2,4,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53cA)

収率 95%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.83–1.90 (3H, m), 2.22 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.03–3.32 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.55 (0.3H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.68–5.03 (4H, m), 5.51–5.57 (0.7H, m), 6.07–6.36 (3H, m), 6.80–6.93 (4H, m), 7.03–7.10 (1H, m), 7.27–7.39 (1H, m).

Methyl (S)-7-[2-(1-Ethyl-1-methylpropan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53dA)

収率 87%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (6H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.29 (3H, s), 1.56–1.68 (2H, m), 1.73–1.90 (5H, m), 2.30 (3H, s), 3.00–3.30 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.54 (0.3H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.66–4.96 (4H, m), 5.50–5.58 (0.7H, m), 6.05–6.37 (3H, m), 6.70–6.84 (2H, m), 7.00–7.07 (1H, m), 7.27–7.39 (1H, m).

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1-methylcyclopentan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53eA)

収率 99%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, s), 1.60–1.78 (6H, m), 1.82–1.89 (3H, m), 2.15–2.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.06–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.55 (0.3H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.68–5.00 (4H, m), 5.55 (0.7H, dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz), 6.06–6.38 (3H, m), 6.73–6.86 (2H, m), 7.04–7.09 (1H, m), 7.27–7.38 (1H, m).

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1-methylcyclohexyl-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53fA)

収率 89%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, s), 1.32–1.63 (8H, m), 1.82–1.91 (3H, m), 2.08–2.20 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.55 (0.3H, d, *J* = 17.3 Hz), 4.67–4.98 (4H, m), 5.50–5.59 (0.7H, m), 6.05–6.40 (3H, m), 6.72–6.86 (2H, m), 7.04–7.09 (1H, m), 7.27–7.38 (1H, m).

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53gA)

収率 86%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72–1.82 (6H, m), 1.83–1.89 (3H, m), 1.97–2.10 (9H, m), 2.30 (3H, s), 3.00–3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.55 (0.3H, d, *J* = 17.3 Hz), 4.67–4.98 (4H, m), 5.51–5.58 (0.7H, m), 6.05–6.38 (3H, m), 6.71–6.86 (2H, m), 7.02–7.09 (1H, m), 7.27–7.37 (1H, m).

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1-methylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53hA)

収率 93%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (3H, s), 1.80–1.90 (3H, m), 2.25–2.45 (5H, m), 2.95–3.30 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.55 (0.3H, d, *J* = 17.3 Hz), 4.68–4.98 (4H, m), 5.51–5.58 (0.7H, m), 5.67 (2H, s), 6.07–6.40 (3H, m), 6.72–6.86 (2H, m), 7.02–7.10 (1H, m), 7.27–7.38 (1H, m).

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1,4,5-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53iA)

収率 96%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (3H, s), 1.61 (6H, s), 1.85–1.90 (3H, m), 2.27–2.32 (5H, m), 2.95–3.31 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.55 (0.3H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.69–4.98 (4H, m), 5.51–5.58 (0.7H, m), 6.07–6.38 (3H, m), 6.74–6.86 (2H, m), 7.02–7.10 (1H, m), 7.29–7.40 (1H, m).

Methyl (S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53jA)

収率 91%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.80–1.90 (3H, m), 2.32 (3H, m), 2.94–3.30 (4H, m), 3.55–3.64 (5H, m), 4.55 (0.3H, d, *J* = 16.8 Hz), 4.67–4.98 (4H, m), 5.50–5.58 (0.7H, m), 6.05–6.40 (3H, m), 6.72–6.86 (2H, m), 7.02–7.10 (1H, m), 7.13–7.24 (4H, m), 7.27–7.40 (1H, m).

53gB, 53gC の合成は第二章の化合物 **6a** の合成法に準じて合成した.

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53gB)

収率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86–0.96 (3H, m), 1.29–1.40 (4H, m), 1.55–1.62 (0.6H, m), 1.65–1.81 (8H, m), 2.01–2.10 (9H, m), 2.30 (3H, s), 2.44–2.52 (1.4H, m), 3.00–3.31 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.45 (0.3H, d, *J* = 17.1 Hz), 4.65 (1.4H, s), 4.80–4.86 (2.3H, m), 5.46–5.51 (0.7H, m), 6.73–6.85 (2H, m), 7.03–7.10 (1H, m).

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-(2-hexenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53gC)

収率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91–1.00 (3H, m), 1.45–1.57 (2H, m), 1.72–1.82 (6H, m), 2.01–2.10 (9H, m), 2.13–2.27 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.02–3.30 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.53 (0.3H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.68–4.96 (4H, m), 5.50–5.56 (0.7H, m), 6.14 (0.3H, d, *J* = 15.2 Hz), 6.37 (0.7H, d, *J* = 15.2 Hz), 6.75–7.08 (4H, m).

53gD–gF および **53jE–jG** の合成は対応するカルボン酸を用い, 第三章に記載した化合物 **18c** の合成法に準じて合成した.

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-(2-hexynoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53gD)

収率 quant. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (1.5H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.07 (1.5H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.56–1.70 (2H, m), 1.72–1.81 (6H, m), 2.00–2.11 (9H, m), 2.30 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 2.35 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.41 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.05–3.32 (2H, m), 3.63 (1.5H, s), 3.64 (1.5H, s), 4.49 (0.5H, d, *J* = 17.8 Hz), 4.74 (0.5H, d, *J* = 16.3 Hz), 4.83 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.94 (0.5H, d, *J* = 17.8 Hz), 5.08 (0.5H, d, *J* = 16.3 Hz), 5.35–5.42 (1H, m), 6.74–6.86 (2H, m), 7.03–7.09 (1H, m).

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-(2-furylacryloyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53gE)

収率 98%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73–1.82 (6H, m), 2.00–2.10 (9H, m), 2.31 (3H, s), 3.05–3.35 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.59 (0.3H, d, *J* = 17.1 Hz), 4.78–5.07 (4H, m), 5.55–5.63 (0.7H, m), 6.45–6.51 (1H, m), 6.56–6.62 (1H, m), 6.45–6.51 (1H, m), 6.74–6.94 (3H, m), 7.03–7.12 (1H, m), 7.44–7.55 (1H, m).

Methyl (S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-[2-(5-fluorofuryl)-acryloyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53gF)

収率 92%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70–1.80 (6H, m), 1.97–2.09 (9H, m), 2.31 (3H, s), 3.05–3.35

(2H, m), 3.62 (3H, s), 4.59 (0.3H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.77–5.07 (4H, m), 5.51–5.61 (1.7H, m), 6.45–6.58 (1.3H, m), 6.72–6.88 (2.7H, m), 7.03–7.12 (1H, m), 7.34–7.43 (1H, m).

Methyl (S)-2-(2-Furylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53jE)

収率 quant. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.94–3.35 (4H, m), 3.56–3.66 (5H, m), 4.59 (0.3H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.77–4.93 (3.5H, m), 4.95–5.09 (0.5H, m), 5.55–5.62 (0.7H, m), 6.42–6.50 (1H, m), 6.55–6.61 (1H, m), 6.69 (0.3H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.75–6.87 (2H, m), 6.91 (0.7H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.05–7.10 (1H, m), 7.14–7.23 (4H, m), 7.42–7.56 (2H, m).

Methyl (S)-2-[2-(5-Fluorofuryl)acryloyl]-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53jF)

収率 72%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.95–3.35 (4H, m), 3.56–3.65 (5H, m), 4.58 (0.3H, d, $J = 18.1$ Hz), 4.75–4.89 (3.5H, m), 4.94–5.06 (0.5H, m), 5.54–5.60 (1.7H, m), 6.45–6.55 (1.3H, m), 6.74–6.86 (2.7H, m), 7.02–7.09 (1H, m), 7.13–7.23 (4H, m), 7.34–7.43 (1H, m).

Methyl (S)-2-(2-Cyclopropylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (53jG)

収率 quant. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57–0.72 (2H, m), 0.83–1.00 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.55–1.68 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.93–3.30 (4H, m), 3.56–3.65 (5H, m), 4.53 (0.3H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.66–5.00 (4H, m), 5.45–5.58 (0.7H, m), 6.24 (0.3H, d, $J = 14.9$ Hz), 6.35–6.53 (1.7H, m), 6.70–6.88 (2H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.13–7.27 (4H, m).

31aA–cA, 32cA–jA, 32gB–gE および 32jE–jG の合成は **7f** の合成法に準じて合成した。

(S)-7-[2-(2,6-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (31aA)

収率 quant. 白色粉末, m.p. 135–137 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.0 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.72–1.88 (3H, m), 2.22 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.87–3.05 (3H, m), 3.12–3.30 (1H, m), 4.10–4.25 (2H, m), 4.45 (0.5H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.55–4.77 (1.5H, m), 4.95–5.09 (1H, m), 5.95–6.40 (3H, m), 6.56–6.72 (2H, m), 6.90–7.00 (1H, m), 7.06 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.12–7.25 (2H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1652, 1623, 1589, 1538, 1392. MS m/z : 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-[2-(2,5-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (31bA)

収率 quant. 白色粉末, m.p. 134–135 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.0 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.71–1.92 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.88–3.05 (3H, m), 3.12–3.26 (1H, m), 4.13–4.21 (2H, m), 4.45 (0.5H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.59–4.72 (1.5H, m), 4.96–5.04 (1H, m), 5.95–6.35 (3H, m), 6.57–6.71 (2H, m), 6.92–7.00 (1H, m), 7.05–7.26 (3H, m), 7.72 (1H, s). IR (ATR) cm^{-1} : 1650, 1621, 1585, 1506, 1378. MS m/z : 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (31cA)

收率 72%. 白色粉末, m.p. 130–132 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -20.6 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (9H, s), 1.60–2.05 (3H, m), 2.20 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.75–3.40 (4H, m), 4.19 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.45–5.25 (3H, m), 5.80–7.40 (12H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1623, 1592, 1540, 1504, 1394. MS *m/z*: 515 [M+H]⁺.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32cA)

收率 63%. 白色粉末, m.p. 135–138 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -25.9 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s), 1.70–1.90 (3H, m), 2.22 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.38 (1.5H, s), 2.39 (1.5H, s), 2.90–3.07 (1H, m), 3.15–3.32 (1H, m), 4.49 (0.5H, d, *J* = 17.1 Hz), 4.55–4.75 (1.5H, m), 4.91–5.08 (3H, m), 5.95–6.35 (3H, m), 6.72–6.84 (2H, m), 6.89 (2H, s), 6.95–7.04 (1H, m), 7.16–7.25 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1623, 1592, 1536, 1504, 1392. MS *m/z*: 501 [M+H]⁺.

(S)-7-[2-(1-Ethyl-1-methylpropan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32dA)

收率 70%. 白色粉末, m.p. 120–123 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (6H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.98 (9H, s), 1.28 (1.5H, s), 1.29 (1.5H, s), 1.56–1.69 (2H, m), 1.75–1.88 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.92–3.07 (1H, m), 3.15–3.30 (1H, m), 4.47 (0.5H, d, *J* = 17.8 Hz), 4.65–4.75 (1.5H, m), 4.82 (1H, s), 4.83 (1H, s), 4.99–5.12 (1H, m), 5.96–6.37 (3H, m), 6.65–6.78 (2H, m), 6.93–7.00 (1H, m), 7.16–7.25 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1627, 1560, 1504, 1384. MS *m/z*: 467 [M+H]⁺.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1-methylcyclopentan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32eA)

收率 74%. 白色粉末, m.p. 130–133 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (9H, s), 1.38 (1.5H, s), 1.39 (1.5H, s), 1.60–1.88 (9H, m), 2.13–2.24 (2H, m), 2.29 (1.5H, s), 2.30 (1.5H, s), 2.91–3.07 (1H, m), 3.15–3.30 (1H, m), 4.47 (0.5H, d, *J* = 17.3 Hz), 4.63–4.77 (1.5H, m), 4.80 (1H, s), 4.81 (1H, s), 5.04 (0.5H, d, *J* = 17.3 Hz), 5.08–5.13 (0.5H, m), 5.96–6.37 (3H, m), 6.64–6.78 (2H, m), 6.93–7.02 (1H, m), 7.15–7.26 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1623, 1592, 1538, 1506, 1394. MS *m/z*: 465 [M+H]⁺.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1-methylcyclohexyl-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32fA)

收率 70%. 白色粉末, m.p. 144–146 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -20.0 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s), 1.28 (3H, s), 1.32–1.65 (8H, m), 1.72–1.90 (3H, m), 2.06–2.18 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.90–3.08 (1H, m), 3.11–3.29 (1H, m), 4.48 (0.5H, d, *J* = 17.1 Hz), 4.62–4.71 (1.5H, m), 4.81 (1H, s), 4.83 (1H, s), 4.96–5.12 (1H, m), 5.96–6.37 (3H, m), 6.66–6.81 (2H, m), 6.93–7.05 (1H, m), 7.15–7.26 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1625, 1554, 1502, 1378. MS *m/z*: 479 [M+H]⁺.

(S)-7-[[2-(Adamantan-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-[(2E,4E)-hexadienoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32gA)

收率 82%. 白色粉末, m.p. 154–156 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -23.5 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (9H, s), 1.72–1.89 (9H, m), 2.03 (6H, s), 2.03–2.10 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.90–3.07 (1H, m), 3.13–3.31 (1H, m), 4.47 (0.5H, d, *J* = 17.4 Hz), 4.58–4.78 (1.5H, m), 4.80 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.99–5.13 (1H, m), 5.96–6.38 (3H, m), 6.66–6.78 (2H, m), 6.95–7.04 (1H, m), 7.15–7.26 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1623, 1592, 1540, 1506, 1392. MS *m/z*: 517 [M+H]⁺.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1-methylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32hA)

收率 59%. 白色粉末, m.p. 134–137 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.5 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s), 1.46 (1.5H, s), 1.46 (1.5H, s), 1.78 (1.5H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.85 (1.5H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.30 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 2.35–2.44 (2H, m), 2.93–3.08 (3H, m), 3.15–3.31 (1H, m), 4.47 (0.5H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.59–4.85 (3.5H, m), 4.99–5.12 (1H, m), 5.66 (2H, s), 5.96–6.37 (3H, m), 6.66–6.79 (2H, m), 6.93–7.02 (1H, m), 7.15–7.26 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1625, 1592, 1560, 1540, 1504, 1382. MS *m/z*: 463 [M+H]⁺.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(1,4,5-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32iA)

收率 63%. 白色粉末, m.p. 114–116 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.0 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (9H, s), 1.43 (3H, s), 1.61 (6H, s), 1.78 (1.5H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.85 (1.5H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.23–2.33 (5H, m), 2.92–3.04 (3H, m), 3.15–3.31 (1H, m), 4.49 (0.5H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.65–4.85 (3.5H, m), 4.97–5.08 (1H, m), 5.96–6.37 (3H, m), 6.66–6.79 (2H, m), 6.95–7.05 (1H, m), 7.15–7.26 (1H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1625, 1554, 1504, 1378. MS *m/z*: 491 [M+H]⁺.

(S)-2-[(2E,4E)-Hexadienoyl]-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32jA)

收率 65%. 白色粉末, m.p. 150–155 °C (dec.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.2 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (9H, s), 1.49 (1.5H, s), 1.50 (1.5H, s), 1.78 (1.5H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.84 (1.5H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.30 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 2.90–3.06 (3H, m), 3.15–3.31 (1H, m), 3.60 (2H, d, *J* = 15.9 Hz), 4.47 (0.5H, d, *J* = 17.4 Hz), 4.64–4.76 (1.5H, m), 4.80 (1H, s), 4.81 (1H, s), 5.00–5.10 (1H, m), 5.95–6.37 (3H, m), 6.66–6.79 (2H, m), 6.94–7.03 (1H, m), 7.12–7.26 (5H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1652, 1625, 1554, 1504, 1380. MS *m/z*: 513 [M+H]⁺.

(S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32gB)

收率 76%. 白色粉末, m.p. 124–126 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.5 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86–0.95 (3H, m), 1.03 (9H, s), 1.25–1.39 (4H, m), 1.58–1.69 (2H, m), 1.72–1.81 (6H, m), 2.03 (6H, s), 2.03–2.10 (3H, m), 2.29 (1.5H, s), 2.30 (1.5H, s), 2.31–2.48 (2H, m), 2.92–3.06 (1H, m), 3.13–3.33 (1H, m), 4.45–4.70 (2H, m), 4.80 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.94–5.05 (1H, m),

6.66–6.80 (2H, m), 6.95–7.04 (1H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1635, 1548, 1504, 1382. MS m/z : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-(2-hexenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32gC)

收率 79%. 白色粉末, m.p. 141–143 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -26.8 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86–0.98 (3H, m), 1.03 (9H, s), 1.38–1.55 (2H, m), 1.72–1.81 (6H, m), 2.02–2.25 (11H, m), 2.29 (1.5H, s), 2.29 (1.5H, s), 2.95–3.07 (1H, m), 3.15–3.33 (1H, m), 4.47 (0.5H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.62–4.76 (1.5H, m), 4.80 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.96–5.09 (1H, m), 6.25 (0.5H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.35 (0.5H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.67–6.85 (3H, m), 6.95–7.04 (1H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1658, 1621, 1548, 1504, 1384. MS m/z : 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-(2-hexynoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32gD)

收率 67%. 白色粉末, m.p. 133–135 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.5 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89–1.05 (12H, m), 1.54–1.69 (2H, m), 1.72–1.81 (6H, m), 2.02 (6H, s), 2.03–2.10 (3H, m), 2.25–2.35 (4H, m), 2.37 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.95–3.10 (1H, m), 3.13–3.35 (1H, m), 4.46 (0.5H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.69–4.84 (2.5H, m), 4.89–4.95 (0.5H, m), 4.97–5.12 (1.5H, m), 6.65–6.80 (2H, m), 6.94–7.04 (1H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1627, 1554, 1506, 1378. MS m/z : 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-(2-furylacryloyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32gE)

收率 60%. 白色粉末, m.p. 140–142 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.4 (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (9H, s), 1.72–1.81 (6H, m), 1.97–2.10 (9H, m), 2.29 (3H, s), 2.94–3.10 (1H, m), 3.13–3.35 (1H, m), 4.52 (0.5H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.69–4.85 (3.5H, m), 5.00–5.13 (1H, m), 6.37–6.58 (2H, m), 6.67–7.03 (4H, m), 7.35–7.50 (2H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1648, 1608, 1554, 1504, 1382. MS m/z : 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(2-Furylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32jE)

收率 63%. 白色粉末, m.p. 165–170 °C (dec.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.8 (c 0.50, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (9H, s), 1.50 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90–3.08 (3H, m), 3.15–3.31 (1H, m), 3.60 (2H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.49 (0.5H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.66–4.84 (3.5H, m), 5.02–5.20 (1H, m), 6.35–6.57 (2H, m), 6.67–7.02 (4H, m), 7.12–7.24 (4H, m), 7.30–7.46 (3H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1650, 1616, 1556, 1504, 1376. MS m/z : 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.66; H, 6.82; N, 6.77. Found: C, 69.54; H, 7.00; N, 6.58.

(S)-2-[2-(5-Fluorofuryl)acryloyl]-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32jF)

收率 64%. 白色粉末, m.p. 168–171 °C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (9H, s), 1.49 (1.5H, s), 1.50 (1.5H, s), 2.30 (1.5H, s), 2.30 (1.5H, s), 2.90–3.08 (3H, m), 3.14–3.32 (1H, m), 3.53–3.65

(2H, m), 4.49 (0.5H, d, $J = 17.7$ Hz), 4.70–4.84 (3.5H, m), 5.01–5.12 (1H, m), 5.45–5.55 (1H, m), 6.36–6.48 (1H, m), 6.60–6.79 (3H, m), 6.96–7.02 (1H, m), 7.12–7.30 (5H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1652, 1569, 1542, 1506, 1376. MS m/z : 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(2-Cyclopropylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid *t*-Butylamine Salt (32jG)

収率 65%. 白色粉末, m.p. 148–156 °C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50–0.65 (2H, m), 0.77–0.95 (2H, m), 1.04 (9H, s), 1.49 (1.5H, s), 1.50 (1.5H, s), 1.54–1.67 (1H, m), 2.30 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 2.92–3.07 (3H, m), 3.05–3.32 (1H, m), 3.54–3.65 (2H, m), 4.46 (0.5H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.64–4.87 (3.5H, m), 4.94–5.08 (1H, m), 6.45–6.53 (2H, m), 6.67–6.80 (2H, m), 6.95–7.05 (1H, m), 7.12–7.27 (4H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1654, 1610, 1550, 1504, 1382. MS m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-7-[[2-(Adamantann-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy]-2-[2-(5-fluorofuryl)acryloyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid Calcium Salt (32gF)

化合物 **53gF** (1.82 g, 3.17 mmol) を 1,4-ジオキサン (38 mL) に溶解し, 1.0 M LiOH 水 (9.5 mL, 9.5 mmol) を滴下し, 室温で 2 h 撹拌した. 反応液に 2 M 塩酸を加え酸性とし, AcOEt で抽出した. 有機層を水および飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (Na_2SO_4) し, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/AcOEt) で精製し, **32gF** のフリー体 (1.65 g, crude) を得た. 得られた **32gF** のフリー体 (500 mg, 0.89 mmol) を THF (25 mL) に溶解し, 0.1 M KHCO_3 水 (9.0 mL, 0.9 mmol) を加え室温で 1 h 撹拌した. 反応液を減圧下, 濃縮後, カラムクロマトグラフィー [ODS シリカゲル (富士シリシア化学), 10% MeCN 水で溶出] により精製した. 目的分画を集め減圧下, 濃縮後, 1 M CaCl_2 水 (1.0 mL, 1.0 mmol) を滴下し, 室温で 3 h 撹拌した. 析出晶をろ取し, 化合物 **32gF** の白色粉末 (390 mg, 収率 71%) を得た.

m.p. 160–166 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.75 (6H, m), 1.86–2.05 (9H, m), 2.27 (3H, s), 2.73–2.95 (1H, m), 3.25–3.40 (1H, m), 4.52 (0.7H, d, $J = 18.3$ Hz), 4.56–4.69 (0.7H, m), 4.70–4.95 (3.3H, m), 5.12–5.21 (0.3H, m), 5.86–5.60 (1H, m), 6.67–6.92 (4H, m), 6.96–7.06 (1H, m), 7.15–7.27 (1H, m). IR (ATR) cm^{-1} : 1648, 1608, 1569, 1544, 1502, 1427, 1384. MS m/z : 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ethyl 5-(2-*t*-Butoxycarbonylvinyl)furan-2-carboxylate (55)

化合物 **54** (121 g, 556 mmol), アクリル酸 *t*-ブチル (500 mL, 3.43 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12.5 g, 55.6 mmol), トリ(*o*-トリル)ホスフィン (67.7 g, 222 mmol), *i*- Pr_2NEt (284 mL, 1.67 mol) および LiCl (70.8 g, 1.67 mol) を DMF (1.1 L) に懸濁し, 窒素雰囲気下 130 °C で 0.5 h 撹拌した. 放冷後, 反応液に水および Et_2O を加え, 不溶物をセライトを用いてろ別後, 2 層を分離した. 有機層を 10% クエン酸水, 水および飽和食塩水で洗浄, 乾燥 (Na_2SO_4) 後, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/AcOEt) で精製し, 化合物 **55** の淡褐色油状物 (110 g, 収率 74%) を得た.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.52 (9H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 15.8$ Hz).

5-(2-*t*-Butoxycarbonylvinyl)furan-2-carboxylic Acid (**62**)

化合物 **55** (110 g, 414 mmol) を THF (550 mL) および メタノール (550 mL) に溶解し, 1 M LiOH 水 (500 mL, 500 mmol) を加え, 室温で 1 h 撹拌した. 反応液に 10% クエン酸水を加え酸性とし, AcOEt で抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣に *n*-ヘキサンを加え, 不溶物をろ取し, 化合物 **62** の白色粉末 (83.3 g, 収率 84%) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, s), 6.54 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 15.9 Hz).

t-Butyl 3-(5-Fluorofuryl)acrylate (**63**)

化合物 **62** (83.3 g, 350 mmol) に Et₂O (420 mL), 水 (840 mL) および NaHCO₃ (70.6 g, 840 mmol) を加え, 室温で 0.5 h 撹拌後, セレクトフルオル (149 g, 420 mmol) を分割添加し, 同温で 1.5 h 撹拌した. 2 層を分離し, 有機層を水および飽和食塩水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し, 化合物 **63** の無色油状物 (43.2 g 収率 58%) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 5.53 (1H, dd, *J* = 7.1, 3.6 Hz), 6.11 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.41–6.50 (1H, m), 7.16 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.7 Hz).

3-(5-Fluorofuryl)acrylic Acid (**50F**)

化合物 **63** (20.0 g, 94.2 mmol) を CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解し, 氷冷下, トリフルオロ酢酸 (TFA) (70 mL, 942 mmol) を加え, 同温で 1.5 h 撹拌した. 減圧下, 溶媒を留去し, 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/メタノール) で精製後, 得られた残渣に *n*-ヘキサンを加え, 不溶物をろ取し, **50F** の白色粉末 (9.50 g, 収率 65%) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.59 (1H, dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz), 6.17 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.56–6.63 (1H, m), 7.16 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.7 Hz).

7-Benzyl-2-*t*-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acid (**64**)

化合物 **1a** (20.0 g) を DMF (200 mL) に溶解し, K₂CO₃ (13.5 g, 97.6 mmol) およびベンジルブロミド (7.7 mL, 65.1 mmol) を加え, 室温で 16 h 撹拌した. 反応液に水を加え AcOEt で抽出し, 有機層を水および飽和食塩水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, 減圧下溶媒を留去した.

得られた残渣を THF (330 mL) およびメタノール (110 mL) に溶解し, 1 M LiOH 水 (110 mL, 0.11 mol) を加え, 室温で 18 h 撹拌した. 減圧下, 溶媒を留去後, 10% クエン酸水を加え酸性とし, AcOEt で抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, 減圧下, 溶媒を留去した. 得られた残渣に *n*-ヘキサンを加え, 不溶物をろ取し, 化合物 **64** の白色粉末 (25.7 g, 収率 91%) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (4.5H, s), 1.51 (4.5H, s), 3.00–3.25 (2H, m), 4.43 (1H, dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz), 4.70–4.78 (0.5H, m), 5.01 (2H, s), 5.05–5.12 (0.5H, m), 6.70–6.83 (2H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.27–7.44 (5H, m).

7-Benzoyloxy-2-*t*-butoxycarbonyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide (56)

化合物 **64** (25.0 g, 65.2 mmol) を CH₂Cl₂ (250 mL) に溶解し、氷冷下 *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン (7.63 g, 78.2 mmol), Et₃N (11.8 mL, 84.8 mmol) および EDC·HCl (16.3 g, 84.8 mmol) を加え、室温で 2 h 攪拌した。反応液を 10% クエン酸水、水および飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、化合物 **56** の油状物 (9.11 g 収率 33%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.50 (4.5H, s), 2.85–3.05 (1H, m), 3.07–3.18 (4H, m), 3.76 (1.5H, s), 3.83 (1.5H, s), 4.45–4.90 (2.5H, m), 5.03 (2H, s), 5.18–5.26 (0.5H, m), 6.75–6.85 (2H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.27–7.44 (5H, m).

3-Acetyl-2-*t*-butoxycarbonyl-7-benzoyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (65)

化合物 **56** (5.0 g, 11.7 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、氷冷下 3.0 M MeMgI Et₂O 溶液 (19.5 mL, 58.5 mmol) を加え、室温で 12 h 攪拌した。氷冷下、反応液に 10% クエン酸水を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、化合物 **65** の淡黄色油状物 (4.07 g 収率 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 1.99 (1.5H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.95–3.15 (2H, m), 4.40–4.55 (1.5H, m), 4.60–4.72 (1H, m), 4.84–4.90 (0.5H, m), 5.03 (2H, s), 6.70–6.85 (2H, m), 7.01–7.07 (1H, m), 7.29–7.44 (5H, m).

3-Acetyl-2-*t*-butoxycarbonyl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (57)

10% Pd-C (814 mg) に化合物 **65** (4.07 g, 10.7 mmol) のメタノール (80 mL) 溶液を加え、室温、0.4 MPa で 2 h 接触水素添加した。不溶物をろ別後、減圧下、溶媒を留去し、化合物 **57** を含む油状物 (2.93 g) を得た。得られた **57** はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

2-*t*-Butoxycarbonyl-3-(1,1-difluoroethyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (58)

化合物 **57** (2.0 g, 6.86 mmol) を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解し、氷冷下, DAST (2.70 mL, 20.6 mmol) を加え、室温で 18 h 攪拌後, DAST (2.70 mL, 20.6 mmol) を加え、さらに 18 h 攪拌した。反応液を飽和重曹水に注加し AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、**58** の白色粉末 (620 mg, 収率 29%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45–1.65 (12H, m), 2.88–3.07 (2H, m), 4.07–4.20 (1H, m), 4.50–5.00 (2H, m), 6.52–6.70 (2H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 8.3 Hz).

(*S*)-3-Acetyl-2-*t*-butoxycarbonyl-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (66) は **45j** の合成法に準じて合成し、精製することなく次の反応に用いた。

(S)-3-Acetyl-2-(2-furylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (59)

化合物 **66** (955 mg, 1.85 mmol) をギ酸 (3 mL) に溶解し、氷冷下、飽和塩化水素 2-プロパノール溶液 (0.65 mL, 5.55 mmol) を加え、同温で 15 min 攪拌した。反応液に Et₂O を加え、析出物をろ取し白色粉末 699 mg を得た。

2-フリルアクリル酸 (150 mg, 1.09 mmol) を CH₂Cl₂ (7 mL) に溶解し、(COCl)₂ (0.093 mL, 1.09 mmol) および DMF (1 滴) を加え、室温で 0.5 h 攪拌した。氷冷下、反応液に先の粉末 340 mg および Et₃N (0.51 mL, 3.62 mol) を加え、室温で 2 h 攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、**59** の白色粉末 (240 mg, 収率 76%) を得た。

m.p. 51–52 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (3H, s), 2.00 (1.5H, s), 2.10 (1.5H, s), 2.32 (3H, s), 2.94–3.29 (4H, m), 3.61 (2H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.65–4.97 (4H, m), 5.27–5.35 (1H, m), 6.44–6.51 (1H, m), 6.55–6.62 (1H, m), 6.77–6.95 (3H, m), 7.05–7.24 (5H, m), 7.33–7.57 (2H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1718, 1648, 1604, 1558, 1400. MS *m/z*: 537 [M+H]⁺.

1-[(S)-2-(2-Furylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-yl]ethanol (60)

化合物 **59** (120 mg, 0.224 mmol) を THF (1 mL) および メタノール (1 mL) に溶解し、氷冷下 NaBH₄ (10 mg, 0.268 mmol) を加え、室温で 0.5 h 攪拌した。反応液に水を加え、CHCl₃ で抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/AcOEt) で精製し、**60** の白色粉末 (107 mg, 収率 76%) を 29:71 のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC: R.T. 7.8 min, 8.9 min (移動相: 0.01 M KH₂PO₄ 水/アセトニトリル = 40:60, 温度: 23 °C, 流速: 2.0 mL/min). m.p. 67–69 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16–1.28 (3H, m), 1.51 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.70–2.85 (1H, m), 2.88–3.37 (4H, m), 3.54–3.90 (3H, m), 4.08–4.90 (4.5H, m), 5.25–5.37 (0.5H, m), 6.42–6.62 (2H, m), 6.75–7.12 (4H, m), 7.14–7.24 (4H, m), 7.44–7.54 (2H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1644, 1600, 1583, 1558, 1504, 1484, 1419. MS *m/z*: 539 [M+H]⁺.

61 の合成は **59** の合成法に準じて合成した。

(S)-3-Difluoroethyl-2-(2-furylacryloyl)-7-[2-(2-methylindane-2-yl)-5-methyloxazol-4-yl]-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (61)

収率 56%. 白色粉末, m.p. 50–52 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40–1.67 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.94–3.15 (4H, m), 3.55–3.67 (2H, m), 4.29 (0.5H, d, *J* = 19.2 Hz), 4.50–4.70 (1H, m), 4.84–4.94 (2.5H, m), 5.26–5.45 (1H, m), 6.46–6.60 (2H, m), 6.75–6.94 (3H, m), 7.02–7.27 (5H, m), 7.44–7.54 (2H, m). IR (ATR) cm⁻¹: 1648, 1608, 1558, 1506, 1482, 1457, 1400. MS *m/z*: 559 [M+H]⁺.

PPAR_γ, PPAR_α, PPAR_δ アゴニスト活性および PPAR_γ アンタゴニスト活性

第二章に記載した方法に準じて PPAR_γ および PPAR_α アゴニスト活性を測定した。また、PPAR_δ アゴニスト活性については全長ヒト PPAR_δ プラスミドを用いて測定し、GW-501516

(10^{-7} M) による最大転写反応を 100%として被験化合物の転写反応を表し, EC_{50} 値 および最大反応を算出した. さらに, $PPAR\gamma$ フルアゴニストであるファルグリタザール (10^{-7} M) の最大転写反応に対するアンタゴニスト作用を検討し, IC_{50} 値および最大阻害率 (%) を求めた.

PTP-1B 阻害活性

第二章に記載した方法に準じて測定し, 算出した.

雌性 SD ラットにおける経口投与後の血中濃度

第二章に記載した方法に準じて測定し, 算出した.

雄性 KK-A^y マウスにおける作用

第三章に記載した方法に準じて血中グルコースおよび血中 TG 濃度を測定し, コントロール群の平均値を 100% として減少率 (%) を算出した. また血漿量をエバンスブルーを用いた色素希釈法により測定した⁵⁶⁾. 最終投与 24 h 後, エバンスブルー (100 μ g/animal) を静注後, Et_2O 麻酔下, 眼窩穿刺により採血した. 血漿中色素濃度を測定後, 血漿量を算出した. また, 深麻酔下採血による安楽死後, 肝重量を測定した. なお, コントロール群と薬物処置群の血糖, 血中 TG, 血漿量および肝重量より変化率 (%) を算出し, それぞれ平均値の差の検定を行った.

引用文献

- 1) ヒューマンサイエンス振興財団, 国内基盤技術調査報告書 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ, 2014
- 2) 糖尿病の分子標的と治療薬事典, 羊土社, 2013
- 3) Erdmann E., Dormandy J., Wilcox R., Massi-Benedetti M., Charbonnel B., *Vasc. Health Risk Manag.*, **3**, 355–370, 2007
- 4) Cho N., Momose Y., *Curr. Top. Med. Chem.*, **8**, 1483–1507, 2008
- 5) Thareja S., Aggarwal S., Bhardwaj T. R., Kumar M., *Med. Res. Rev.*, **32**, 459–517, 2012
- 6) Azukizawa S., Kasai M., Takahashi K., Miike T., Kunishiro K., Kanda M., Mukai C., Shirahase H., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 335–345, 2008
- 7) IDF, Diabetes Atlas 6 edition 2014 UPDATE, 2014
- 8) Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A., Herman W. H., Holman R. R., Jones N. P., Kravitz B. G., Lachin J. M., O'Neill M. C., Zinman B., Viberti G., ADOPT Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2427–2443, 2006
- 9) 梅田, 芳彦, 日本胆膵生理機能研究会・胆膵の生理機能第 17 巻 1 号 別冊, 43–48, 2001
- 10) Takahashi A., Nagashima K., Hamasaki A., Kuwamura N., Kawasaki Y., Ikeda H., Yamada Y., Inagaki N., Seino Y., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **77**, 343–350, 2007
- 11) Plosker G. L., *Drugs*, **74**, 223–242, 2014
- 12) Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F., *Clin. Sci. (Lond)*, **122**, 253–270, 2012
- 13) Stang M., Wysowski D. K., Butler-Jones D., *Diabetes Care*, **22**, 925–927, 1999
- 14) Renda F., Mura P., Finco G., Ferrazin F., Pani L., Landoni G., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **17**, 45–49, 2013
- 15) Staels B., *Cell Metab.*, **2**, 77–78, 2005
- 16) Lehrke M., Lazar M. A., **123**, *Cell*, 993–999, 2005
- 17) Krische D., *West. J. Med.*, **173**, 54–57, 2000
- 18) Hussein Z., Wentworth J. M., Nankervis A., Proietto J., Colman P. G., *Med. J. Aust.*, **181**, 536–539, 2004
- 19) Stein S. A., Lamos E. M., Davis S. N., *Expert Opin. Drug Saf.*, **12**, 153–175, 2013
- 20) Kliewer S. A., Umesono K., Noonan D. J., Heyman R. A., Evans R. M., *Nature*, **358**, 771–774, 1992
- 21) Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Murakami K., Motojima K., Komeda K., Ide T., Kubota N., Terauchi Y., Tobe K., Miki H., Tsuchida A., Akanuma Y., Nagai R., Kimura S., Kadowaki T., *J. Biol. Chem.*, **276**, 41245–41254, 2001
- 22) Agarwal R., Saha C., Battiwala M., Vasavada N., Curley T., Chase S. D., Sachs N., Semret M. H., *Kidney Int.*, **68**, 285–292, 2005
- 23) Pistrosch F., Passauer J., Herbrig K., Schwanebeck U., Gross P., Bornstein S. R., *Horm. Metab. Res.*, **68**, 914–918, 2012
- 24) Chou C. J., Haluzik M., Gregory C., Dietz K. R., Vinson C., Gavrilova O., Reitman M. L., *J. Biol. Chem.*, **277**, 24484–24489, 2002
- 25) Wysocki J., Belowski D., Kalina M., Kochanski L., Okopien B., Kalina Z., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **42**, 212–217, 2004

- 26) Koh K. K., Han S. H., Quon M. J., Yeal A. J., Shin E. K., *Diabetes Care*, **28**, 1419–1424 2005.
- 27) Kuwabara K., Murakami K., Todo M., Aoki T., Asaki T., Murai M., Yano J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 970–977, 2004.
- 28) Chaput E., Saladin R., Silvestre M., Edgar A. D., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **271**, 445–450, 2000
- 29) Syversen U., Stunes A. K., Gustafsson B. I., Obrant K. J., Nordsletten L., Berge R., Thommesen L., Reseland J. E., *BMC Endocr. Disord.*, **9**, 2009
- 30) Shinkai H., Onogi S., Tanaka M., Shibata T., Iwao M., Wakitani K., Uchida I. *J. Med. Chem.*, **44**, 1927–33, 1998
- 31) Henke B. R., Blanchard S. G., Brackeen M. F., Brown K. K., Cobb J. E., Collins J. L., Harrington W. W. Jr., Hashim M. A., Hull-Ryde E. A., Kaldor I., Klierer S. A., Lake D. H., Leesnitzer L. M., Lehmann J. M., Lenhard J. M., Orband-Miller L. A., Miller J. F., Mook R. A. Jr., Noble S. A., Oliver W. Jr., Parks D. J., Plunket K. D., Szewczyk J. R., Willson T. M., *J. Med. Chem.*, **41**, 5020–5036, 1998
- 32) Henke B. R., *J. Med. Chem.*, **47**, 4118–4127, 2004
- 33) Zhang F., Lavan B. E., Gregoire F. M., *PPAR Res.*, 32696–32703, 2007
- 34) Larsen P. J., Lykkegaard K., Larsen L. K., Fleckner J., Sauerberg P., Wassermann K., Wulff E. M., *Eur. J. Pharmacol.*, **596**, 173–179, 2008
- 35) Nakano R., Kurosaki E., Shimaya A., Shibasaki M., *J. Pharmacol. Sci.*, **101**, 311–317, 2006
- 36) Minoura H., Takeshita S., Yamamoto T., Mabuchi M., Hirosumi J., Takakura S., Kawamura I., Seki J., Manda T., Ita M., Mutoh S., *Eur. J. Pharmacol.*, **519**, 182–190, 2005
- 37) Taygerly J. P., McGee L. R., Rubenstein S. M., Houze J. B., Cushing T. D., Li Y., Motani A., Chen J. L., Frankmoelle W., Ye G., Learned M. R., Jaen J., Miao S., Timmermans P. B., Thoolen M., Kearney P., Flygare J., Beckmann H., Weiszmann J., Lindstrom M., Walker N., Liu J., Biermann D., Wang Z., Hagiwara A., Iida T., Aramaki H., Kitao Y., Shinkai H., Furukawa N., Nishiu J., Nakamura M., *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 979–992, 2013
- 38) Di Paola R., Frittitta L., Miscio G., Bozzali M., Baratta R., Centra M., Spampinato D., Santagati M. G., Ercolino T., Cisternino C., Soccio T., Mastroianno S., Tassi V., Almgren P., Pizzuti A., Vigneri R., Trischitta V., *Am. J. Hum. Genet.*, **70**, 806–812, 2002
- 39) Ponnusamy M., Ma L., Zhuang S., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **304**, F698–709, 2013
- 40) Dinh T., Tecilazich F., Kafanas A., Doupis J., Gnardellis C., Leal E., Tellechea A., Pradhan L., Lyons T. E., Giurini J. M., Veves A., *Diabetes*, **61**, 2937–2947, 2012
- 41) Zhang S., Zhang Z. Y., *Drug Discov. Today*, **12**, 373–381, 2007
- 42) Liu G., *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **6**, 331–336, 2004
- 43) Krishnan N., Koveal D., Miller D. H., Xue B., Akshinthala S. D., Kragelj J., Jensen M. R., Gauss C. M., Page R., Blackledge M., Muthuswamy S. K., Peti W., Tonks N. K., *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 558–566, 2014
- 44) Kawamatsu Y., Asakawa H., Saraie T., Mizuno K., Imamiya E., Nishikawa K., Hamuro Y., *Arzneimittelforschung*, **30**, 751–758, 1980
- 45) Vamecq J., Latruffe N., *Lancet*, **354**, 141–148, 1999
- 46) Klierer S. A., Willson T. M., *Curr. Opin. Gen. Dev.*, **8**, 576–581, 1998
- 47) Imoto H., Sugiyama Y., Kimura H., Momose Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 138–151, 2003

- 48) Brooks D. A., Etgen G. J., Rito C. J., Shuker A. J., Dominianni S. J., Warshawsky A. M., Ardecky R., Paterniti J. R., Tyhonas J., Karanewsky D. S., Kauffman R. F., Broderick C. L., Oldham B. A., Montrose-Rafizadeh C., Winneroski L. L., Faul M. M., McCarthy J. R., *J. Med. Chem.*, **44**, 2061–2064, 2001
- 49) Chen H., Dardik B., Qiu L., Ren X., Caplan S. L., Burkey B., Boettcher B. R., Gromada J., *Endocrinology*, **151**, 3115–3124, 2010
- 50) Turchi I. J., *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **20**, 32–76, 1981
- 51) Baumann M., Baxendale R. I., Ley V. S., Smith D. C., Tranmer K. G., *Org. Lett.*, **8**, 5231–5234, 2006
- 52) Goto Y., Yamazaki M., Hamana M., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2050–2057, 1971
- 53) Hulin B., Clark D. A., Goldstein S. W., McDermott R. E., Dambek P. J., Kappeler W. H., Lamphere C. H., Lewis D. M., Rizzi J. P., *J. Med. Chem.*, **35**, 1853–1864, 1992
- 54) Masumoto K., Takeyasu A., Oizumi K., Kobayashi T., *Yakugaku Zasshi*, **115**, 213–220, 1995.
- 55) Small G. M., Burdett K., Connock M. J., *Biochem. J.*, **227**, 205–210, 1985
- 56) Wilson R. J., Mills I. H., *J. Clin. Path.*, **23**, 286–290, 1970
- 57) Guo Q., Sahoo S. P., Wang P. R., Milot D. P., Ippolito M. C., Wu M. S., Baffic J., Biswas C., Hernandez M., Lam M. H., Sharma N., Han W., Kelly L. J., MacNaul K. L., Zhou G., Desai R., Heck J. V., Doebber T. W., Berger J. P., Moller D. E., Sparrow C. P., Chao Y. S., Wright S. D., *Endocrinology*, **145**, 1640–1648, 2004
- 58) Pochetti G., Godio C., Mitro N., Caruso D., Galmozzi A., Scurati S., Loiodice F., Fracchiolla G., Tortorella P., Laghezza A., Lavecchia A., Novellino E., Mazza F., Crestani M., *J. Biol. Chem.*, **282**, 17314–17324, 2007
- 59) Judd. D. B., Dowle M. D., Middlemiss D., Scopes D. I., Ross B. C., Jack T. I., Pass M., Tranquillini E., Hobson J. E., Panchal T. A., *J. Med. Chem.*, **37**, 3108–3120, 1994
- 60) Paul M., Jean P., *Helv. Chim. Acta*, **75**, 745–750, 1992

論文目録

- 1) Novel 2,7-Substituted (S)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-Carboxylic Acids: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Partial Agonists with Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Inhibition
Otake K., Azukizawa S., Takeda S., Fukui M., Kawahara A., Kitao T., Shirahase H.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **63**, 998–1014, 2015
- 2) Novel (S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acids: Peroxisomeproliferator-activated receptor γ selective agonists with protein-tyrosine phosphatase 1B inhibition
Otake K., Azukizawa S., Fukui M., Kunishiro K., Kamemoto H., Kanda M., Miike T., Kasai M., Shirahase H.
Bioorganic & Medicinal Chemistry, **20**, 1060–1075, 2012
- 3) A Novel Series of (S)-2,7-Substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acids: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α/γ Dual Agonists with Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity
Otake K., Azukizawa S., Fukui M., Shibabayashi M., Kamemoto H., Miike T., Kunishiro K., Kasai M., Shirahase H.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **59**, 1233–1242, 2011
- 4) 2-Acyl-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acids: Lead Compounds with Triple Actions, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α/γ Agonist and Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activities
Otake K., Azukizawa S., Takahashi K., Fukui M., Shibabayashi M., Kamemoto H., Kasai M., Shirahase H.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **59**, 876–879, 2011

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御助言を賜りました静岡県立大学薬学部教授 菅敏幸先生に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、的確な御助言、ご指導を賜りました静岡県立大学薬学部教授 石川智久先生、同教授 眞鍋敬先生、同教授 濱島義隆先生、ならびに同准教授 江木正浩先生に心より感謝し、御礼申し上げます。

また、貴重な御助言を賜りました静岡県立大学薬学部助教 浅川倫宏先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の機会を与えて頂いた京都薬品工業株式会社代表取締役社長 北尾和彦博士ならびに同監査役 掛谷宣治博士に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

終始懇切な御指導と御鞭撻を賜りました京都薬品工業株式会社専務取締役 白波瀬弘明博士に心より感謝し、御礼申し上げます。

また、御助言、御指導を賜りました京都薬品工業株式会社創薬研究部長 北尾達哉博士をはじめ、本研究に御協力いただいた創薬研究部の皆様に心より感謝申し上げます。

最後に、本論文の執筆に際し、支えとなり、励ましてくれた妻 芳、長女 絢音、二女 春花に感謝いたします。