

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5299810号
(P5299810)

(45) 発行日 平成25年9月25日(2013.9.25)

(24) 登録日 平成25年6月28日(2013.6.28)

(51) Int.Cl.	F 1
C07C 59/84	(2006.01) C07C 59/84 C S P
C07D 277/24	(2006.01) C07D 277/24
C07D 307/42	(2006.01) C07D 307/42
C07D 317/54	(2006.01) C07D 317/54
C07D 213/30	(2006.01) C07D 213/30

請求項の数 14 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-500959 (P2007-500959)	(73) 特許権者 500049716
(86) (22) 出願日	平成17年2月24日 (2005.2.24)	アムジエン・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2007-525516 (P2007-525516A)	アメリカ合衆国 シーエー 91320,
(43) 公表日	平成19年9月6日 (2007.9.6)	サウザンド オークス, ワン アムジエン
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/005815	センター ドライブ
(87) 國際公開番号	W02005/086661	(74) 代理人 100103920
(87) 國際公開日	平成17年9月22日 (2005.9.22)	弁理士 大崎 勝真
審査請求日	平成20年2月7日 (2008.2.7)	(74) 代理人 100114188
(31) 優先権主張番号	60/548,741	弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成16年2月27日 (2004.2.27)	(74) 代理人 100140523
(33) 優先権主張国	米国(US)	弁理士 渡邊 千尋
(31) 優先権主張番号	60/601,579	(74) 代理人 100119253
(32) 優先日	平成16年8月12日 (2004.8.12)	弁理士 金山 賢教
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人 100124855
		弁理士 坪倉 道明

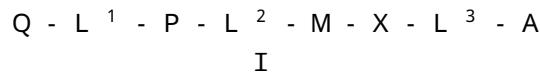
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】代謝疾患の治療に使用するための、化合物、薬学的組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :



[式中、Qは、アリールであり；

L¹は、結合であり；

Pは、アリール環であり；

L²は、オキシメチレンであり；

Mは、アリール環であり；

Xは、CR³R⁴であり；L³は、(C₁-C₅)アルキレンであり；Aは、-CO₂Hであり；R³は、アリール、ヘテロアリール、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、または-C(O)NR¹⁰R¹¹であり；R⁴は、水素、またはR³と共にシクロアルキルを形成し；R¹⁰およびR¹¹は、独立に、水素、または(C₁-C₈)アルキルから選択され；

上記アリールは、単環または縮合している芳香族炭化水素環を表す；

上記ヘテロアリールは、N、OおよびSからなる群から選択される1から4個までのヘテロ原子を含有する芳香環を表す；

10

20

ここで前記アリール及びヘテロアリール基は、ハロゲン、-C N、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ及びペルフルオロ(C₁ - C₄)アルキルからなる群から選択される置換基によって0からアリール及びヘテロアリール環系の解放された原子価の数まで置換されてもよい]を有する

化合物、或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Mがベンゼンであり、XがL²に対してパラであり、L³がメチレンであり、R³がアリール、ヘテロアリール、(C₂ - C₈)アルケニル又は(C₂ - C₈)アルキニルであり、R⁴が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Mがベンゼンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R³がアリール、ヘテロアリール、(C₂ - C₈)アルケニル又は(C₂ - C₈)アルキニルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

L³が、メチレンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R³がアリール、ヘテロアリール、(C₂ - C₈)アルケニル又は(C₂ - C₈)アルキニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Mがベンゼンである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R⁴が水素である、請求項7に記載の化合物。

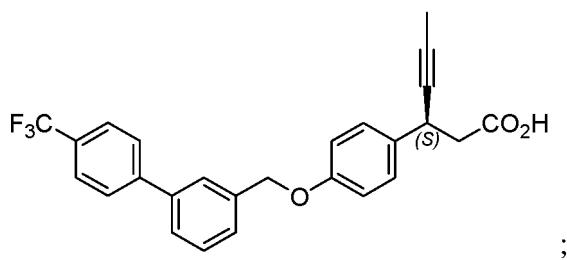
【請求項9】

下記の化合物から選択される請求項1に記載の化合物或いは薬学的に許容されるその塩。

10

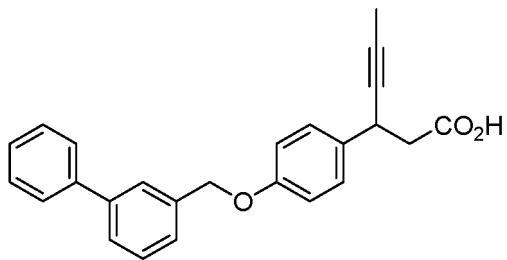
20

【化 1】

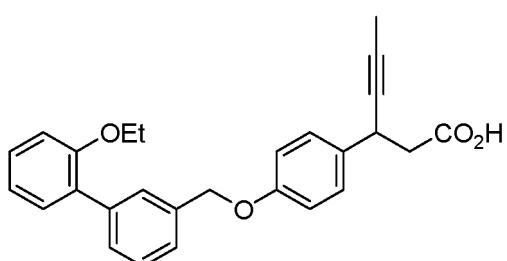


;

10

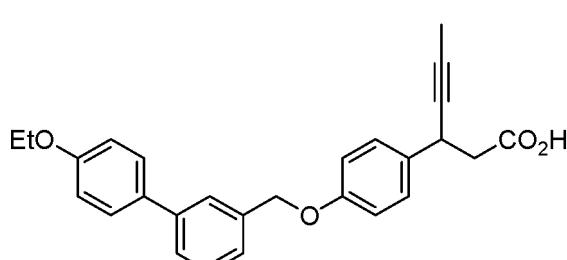


;



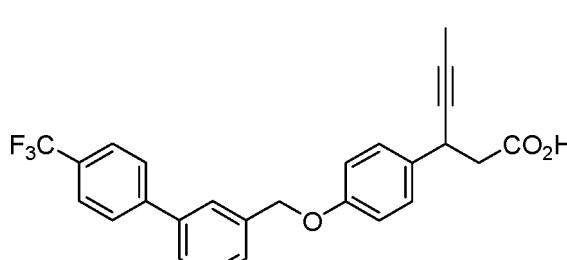
;

20



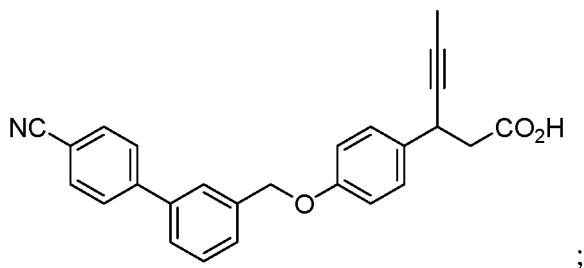
;

30



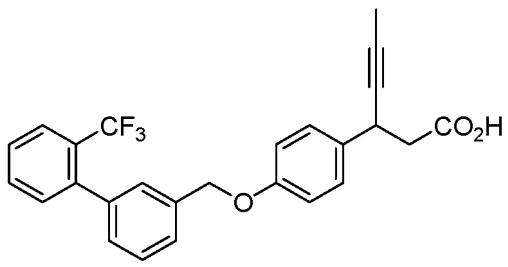
;

40



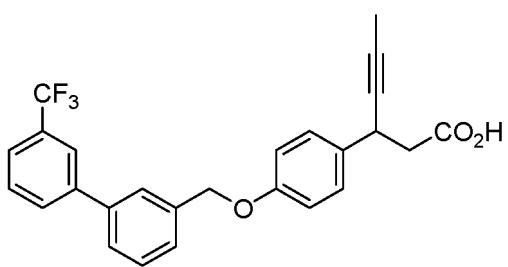
;

10



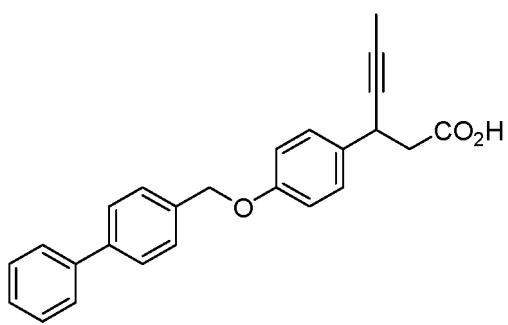
;

20



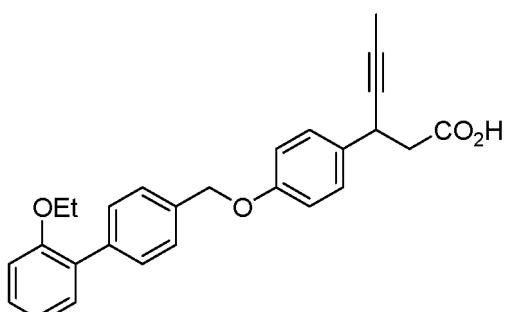
;

30

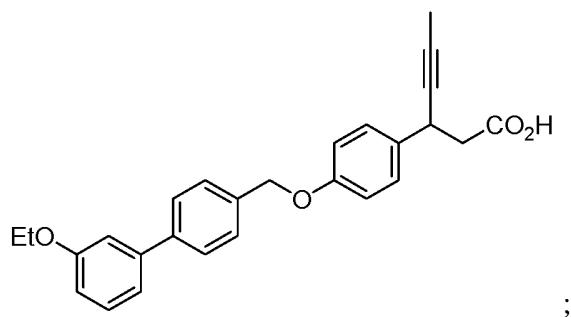


;

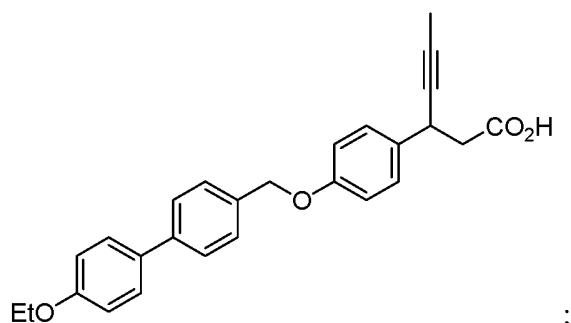
40



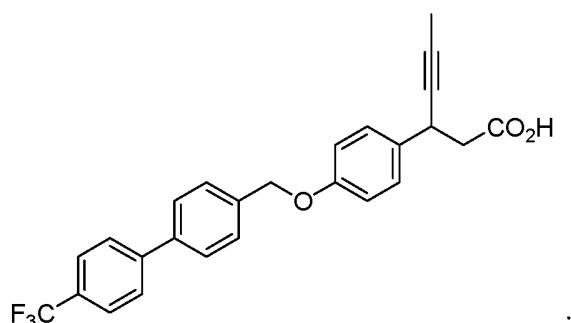
;



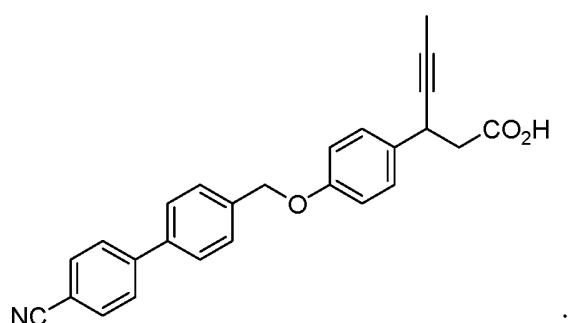
10



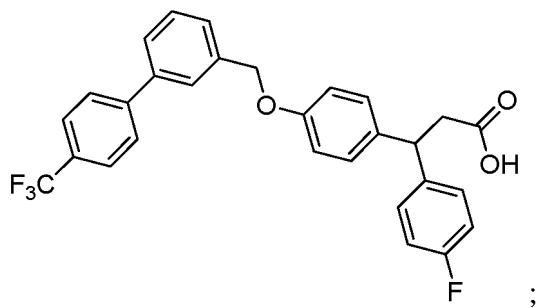
20



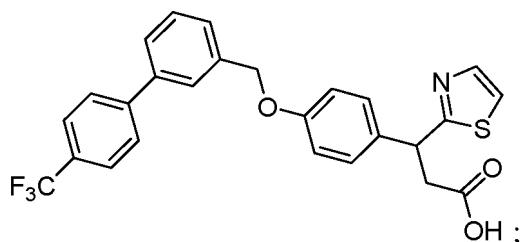
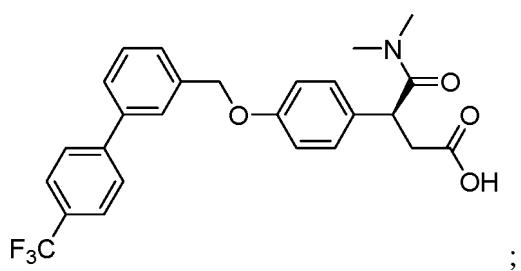
30



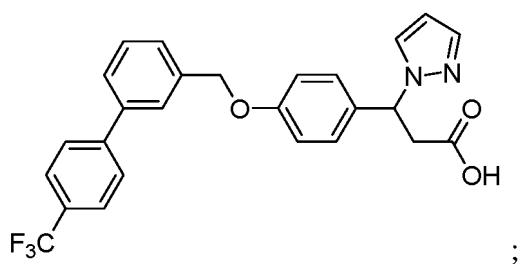
40



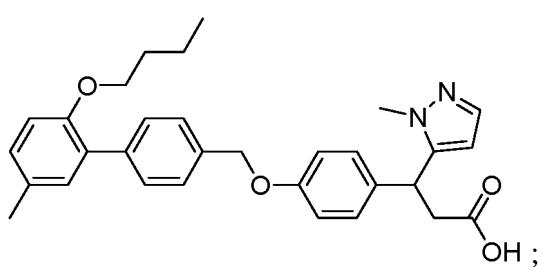
10



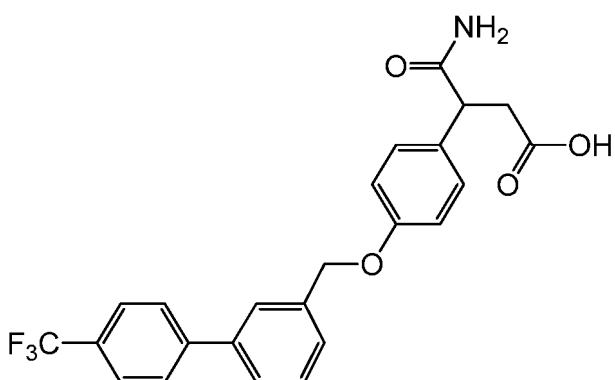
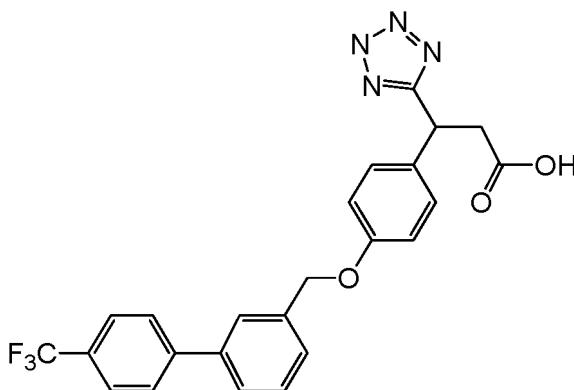
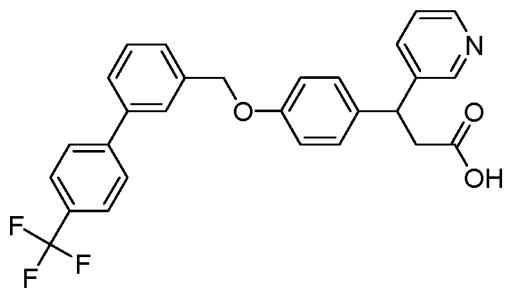
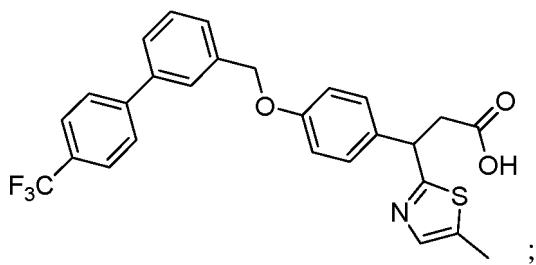
20



30



40



【請求項 10】

薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と、請求項 9 に記載の化合物とを含む、薬学的組成物。

【請求項 11】

I 型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドローム X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫からなる群から選択される疾病又は症状を治療するための医薬の製造における、請求項 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記疾病又は症状がⅠⅠ型糖尿病である、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

GPR40によって仲介される疾病又は症状の治療に使用するための、組合せ製剤としての請求項9に記載の化合物および第二の治療剤を含む治療用組成物。

【請求項14】

対象中の循環インシュリン濃度を調節するための医薬の製造における、請求項9に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願

本出願は、2004年2月27日に出願された米国仮出願第60/548,741号及び2004年8月12日に出願された米国仮出願第60/601,579号の利益を主張し、これらは、その全体が参考として本明細書に援用されている。

【0002】

本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40を調節することができる化合物、該化合物を含む組成物、並びに、インビボでインシュリンレベルを調節するためにこれらを使用する方法、及びⅠⅠ型糖尿病、高血圧、ケトアシドーシス、肥満、グルコース不耐症及び高コレステロール血症及び異常に高い又は低い血漿リポタンパク質、トリグリセリド又はグルコースレベルを伴う関連疾患などの症状を治療するためにこれらを使用する方法に関する。 20

【背景技術】

【0003】

インシュリンの產生は、炭水化物及び脂質代謝の制御の中核を成す。インシュリンの不均衡は、西欧諸国の人口の約5%及び全世界の1億5千万人が罹患している深刻な代謝疾患であるⅠⅠ型糖尿病などの症状を引き起こす。インシュリンは、脂肪酸の存在によって増強される血漿グルコースの上昇に応答して、臍臓の細胞から分泌される。インシュリン分泌の調節におけるGタンパク質共役受容体GPR40の機能が、最近、認識されることによって、脊椎動物での炭水化物及び脂質代謝の制御に洞察が得られ、さらに、肥満、糖尿病、心血管疾患及び異脂肪血症などの疾患に対する治療剤を開発するための標的が得られた。 30

【0004】

GPR40は、Gタンパク質共役受容体(「GPCR」)の遺伝子スーパーファミリーのメンバーである。GPCRは、多様な生理的機能にとって不可欠な細胞内シグナル伝達経路を活性化することによって、様々な分子に対して応答する7つの推定膜貫通ドメインを有する性質が特定された膜タンパク質である。GPR40は、最初、ヒトゲノムDNA断片からオーファン受容体(すなわち、公知のリガンドが存在しない受容体)として同定された。Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547。GPR40は、臍臓の細胞及びインシュリン分泌細胞株中で高度に発現されている。 40

【0005】

GPR40の活性化は、細胞内シグナル伝達タンパク質のG_qファミリーの調節及び付随して起こるカルシウムレベル上昇の誘導に関連している。脂肪酸はGPR40に対するリガンドとして機能すること、及び脂肪酸はGPR40を通じてインシュリン分泌を制御することが認められている。Ittoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410。

【0006】

50

I型糖尿病、肥満、高血圧、心血管疾患及び異脂肪血症の広がりは、これらの症状を効果的に治療又は予防するための新しい治療が必要であることを明確に示している。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

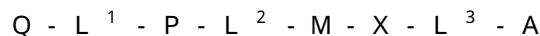
【0007】

I型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌又は浮腫などの症状又は疾患を治療又は予防するのに有用な化合物、薬学的組成物及び方法が、本明細書において提供される。

10

【0008】

一側面において、本発明の化合物は、一般式(I)：



I

[Qは、水素、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルであり；L¹は、結合、(C₁-C₄)アルキレン、(C₂-C₄)ヘテロアルキレン、O、S(O)_m、N(R¹)、C(O)-(C₅-C₇)ヘテロシクロアルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)SO₂又はC(O)N(R²)であり；Pは、芳香環、複素芳香環、(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキレン又は(C₃-C₈)シクロアルキレンであり；L²は、結合、(C₁-C₆)アルキレン、(C₂-C₆)ヘテロアルキレン、O、S(O)_m、N(R¹)、C(O)N(R²)、SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)C(O)、(C₂-C₄)アルケニレン-C(O)N(R²)、(C₂-C₄)アルケニレン-N(R²)C(O)、(C₁-C₄)アルキレン-SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)SO₂、(C₂-C₄)アルケニレン-SO₂N(R²)又は(C₂-C₄)アルケニレン-N(R²)SO₂であり；

20

Mは、芳香環、複素芳香環、(C₅-C₈)シクロアルキレン、アリール(C₁-C₄)アルキレン又はヘテロアリール(C₁-C₄)アルキレンであり；Xは、CR³R⁴、N(R⁵)、O又はS(O)_nであり；L³は、結合、(C₁-C₅)アルキレン又は(C₂-C₅)ヘテロアルキレンであり(但し、L²が結合である場合には、L³は、結合でない。)；Aは、-CO₂H、テトラゾル-5-イル、-SO₃H、-PO₃H₂、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂CH₃、-CHO、-C(O)R⁶、-C(O)NR⁶、-C(O)NHOR⁷、チアゾリジンジオン-イル、ヒドロキシフェニル又はピリジルであり；R¹は、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルであり；R²は、水素、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルであり；R³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、-NR⁸R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(O)R¹³又は-NR¹²S(O)_pR¹³であり；R⁴は、水素、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル又は(C₂-C₈)アルキニルであり；必要に応じて、R³とR⁴は結合して、N、O及びSから選択される0ないし3個の複素原子を含有する3員、4員、5員、6員又は7員環を形成し；R⁵は、水素、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル又は(C₃-C₈)シクロアルキルであり；R⁶は、ヘテロアリールであり；R⁷は、水素又は(C₁-C₅)アルキルであり；R⁸及びR⁹は、独立に、水素、(C₁-C₅)アルキル、オキシ(C₁-C₅)アルキル又はカルボキシ(C₁-C₅)アルキルであり；必要に応じて、R⁸とR⁹は結合して、それらが結合されている窒素原子とN、O及びSから選択される0ないし2個の追加の複

30

40

50

素原子とを含有する4員、5員、6員又は7員環を形成し；R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、独立に、水素、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)ヘテロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル及び(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキルから選択され；必要に応じて、R¹⁰及びR¹¹は結合して、それらが結合されている窒素原子とN、O及びSから選択される0ないし2個の追加の複素原子とを含有する4員、5員、6員又は7員環を形成し；R¹³は、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)ヘテロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル又は(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキルであり；下付き文字m及びnは、独立に、0、1又は2であり；並びに、下付き文字pは、1又は2である。]を有する{但し、該化合物は、3-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)ペント-4-イン酸；-エテニル-4-フェニルメトキシ-ベンゼンプロパン酸；4-(2-キノリニルメトキシ)-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]-ベンゼンプロパン酸；N-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-N-フェニル-グリシン；3-(4-(イソペンチルオキシ)ベンズアミド)-3-フェニルプロパノエート；3-(4-イソブトキシベンズアミド)-3-フェニルプロパノエート；(R)-2-((1R,4R)-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド)-3-フェニルプロパン酸；(R)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)プロパン酸；3-(4-クロロフェニル)-3-(フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸；3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸；3-(4-クロロベンズアミド)-3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)プロパン酸；3-(2-(2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン酸；{2-ブロモ-4-[(3,4-ジクロロ-フェニル)-ヒドラゾノメチル]-6-エトキシ-フェノキシ}-酢酸；2-(4-(2-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)エチル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸；5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(2-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル)-5-オキソペンタン酸；2-(2-(3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イルオキシ)アセトアミド)酢酸；3-(4'-ブロモ-ビフェニル-4-イル)-4-フェニル-酪酸；3-(4'-ブロモ-ビフェニル-4-イル)-3-フェニルスルファニル-プロピオン酸；3-(5-(2-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジニトロフェニル)プロパン酸；3-(3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸；3-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)ペント-4-イン酸；3-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-5-(トリメチルシリル)ペント-4-イン酸；，-ジメチル-4-[[[4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-チアゾリル] メチル] チオ]-ベンゼンプロパン酸；-アミノ-4-[(4-ブロモ-2,5-ジヒドロ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ]-3-メトキシ-ベンゼンプロパン酸；又はこれらの塩ではない。}。

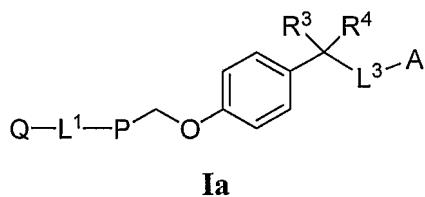
本発明の化合物には、薬学的に許容されるこれらの塩、溶媒和物又はプロドラッグが含まれる。

【0009】

ある種の実施態様において、本発明は、式(Ia)：

【0010】

【化1】



(Q、L¹、P、L³、A、R³及びR⁴は上記式Iに関して定義されているとおりである。)

10

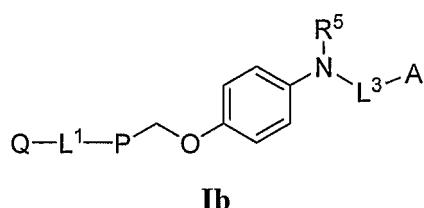
を有する化合物を提供する。

【0011】

ある種の実施態様において、本発明は、式(Ib)：

【0012】

【化2】



20

(Q、L¹、P、L³、A及びR⁵は上記式Iに関して定義されているとおりである。)

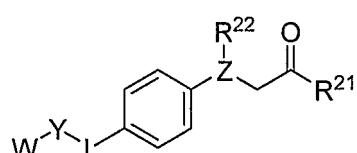
を有する化合物を提供する。

【0013】

別の側面において、本発明の化合物は、一般式(II)：

【0014】

【化3】



30

II

[Zは、

【0015】

【化4】



40

又は

【0016】

【化5】



であり；R²¹は、-H、-OH、-NH₂、-NHSC(=O)₂CH₃、ヘテロアリール又は-NH-

50

- ヘテロアリールであり； R^{2-2} は、 - ($C_2 - C_8$) アルキル、 - ($C_3 - C_8$) アルケニル、 - $NR^{2-3}R^{2-4}$ 、置換された若しくは置換されていないアリール、置換された若しくは置換されていないヘテロアリール、 - C_N 若しくは $C-C-R^{2-5}$ であり、又は、必要に応じて、 Z は、窒素原子であり、 R^{2-2} は、 - H であり； R^{2-3} 及び R^{2-4} は、独立に、 - H 、 - ($C_1 - C_5$) アルキル、若しくは - ($C_1 - C_5$) オキシアルキルであり； R^{2-5} は、 - H 、 - ($C_1 - C_5$) アルキル、 - ヘテロ ($C_1 - C_5$) アルキル、 - ($C_1 - C_5$) オキシアルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールであり； L は、 - $O-$ 、 - $S-$ 又は - $N(R^{2-6})-$ であり； R^{2-6} は、 - H 、 - ($C_1 - C_5$) アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールであり； Y は、存在しないか、又は、 - CH_2- 、 - CH_2CH_2- 、 $CH=CH-$ 、 - $C(O)CH_2-$ 、 - $C(O)CH_2CH_2-$ 、 - $C(O)CH=CH-$ 、 - $S(O_2)-$ 、 - $S(O_2)CH_2CH_2-$ 、 - $S(O_2)CH-CH-$ 又は - $C(O)-$ であり； W は、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。] を有する。
10

【0017】

別の側面において、本発明は、薬学的に許容される、担体、希釈剤又は賦形剤と、式I、Ia、Ib又はIIの化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0018】

別の側面において、本発明は、以下の疾病又は症状の治療又は予防を必要としている対象に、式I、Ia、Ib又はIIに記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、II型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、血栓疾患、皮膚症、消化不良、低血糖症、高血圧、癌及び浮腫からなる群から選択される疾病又は症状を治療又は予防する方法を提供する。

【0019】

別の側面において、本発明は、GPR40の調節に対して応答する疾病又は症状の治療又は予防を必要とする対象に、式I、Ia、Ib又はIIに記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、GPR40の調節に対して応答する疾病又は症状を治療又は予防する方法を提供する。

【0020】

別の側面において、本発明は、脾臓細胞によって仲介され、制御され、又は影響された疾病又は症状の治療又は予防を必要とする対象に、式I、Ia、Ib又はIIに記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、脾臓細胞によって仲介され、制御され、又は影響された疾病又は症状を治療又は予防する方法を提供する。

【0021】

別の側面において、本発明は、細胞を、式I、Ia、Ib又はIIに記載の化合物と接触させることを含む、細胞中のGPR40の機能を調節する方法を提供する。

【0022】

別の側面において、本発明は、GPR40を、式I、Ia、Ib又はIIに記載の化合物と接触させることを含む、GPR40の機能を調節する方法を提供する。

【0023】

別の側面において、本発明は、式I、Ia、Ib又はIIの化合物を対象に投与することを含む、対象中の循環インシュリン濃度を調節する方法を提供する。

【0024】

本発明の別の目的、特徴及び利点は、以下の説明及び特許請求の範囲から、当業者に明らかとなるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

5.1 略号及び定義

本明細書において使用される「治療する」、「治療している」及び「治療」という用語は、症状又は疾病及び／又はその付随する症候を緩和し、又は治癒すること、及び緩和することを意味するものとする。本明細書において使用される「予防する」、「予防している」及び「予防」という用語は、症状又は疾病及びその付隨する症候の発症を遅延し、又は防止する方法、対象が、症状若しくは疾病を獲得しないようにする方法、又は、対象が症状若しくは疾病を獲得するリスクを低減する方法を表す。

【0026】

10

「治療的有効量」という用語は、求められている組織、系、又は対象の生物学的又は医学的応答を惹起し得る化合物の量を表す。「治療的有効量」という用語には、投与されたときに、対象中の、治療されている症状又は疾患の症候の1以上の発生を予防し、又はある程度緩和するのに十分である化合物の量を表す。対象中での治療的有効量は、化合物、疾病及びその重篤度、並びに治療されるべき対象の年齢、体重などに応じて変動し得る。

【0027】

本明細書において、「対象」は、哺乳動物（霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むが、これらに限定されない。）などの動物を含むものとして定義される。好ましい実施態様において、前記対象は、ヒトである。

20

【0028】

「調節する」、「調節」などの用語は、GPR40の機能又は活性を、直接又は間接的に、増加又は減少する、化合物の能力を表す。阻害剤とは、例えば、結合し、部分的に又は完全に刺激を遮断し、活性化を減少し、抑制し、遅延し、シグナル伝達を不活性化し、脱感作し、又は下方制御する化合物、例えばアンタゴニストなどである。活性化因子とは、例えば、結合し、刺激し、増加し、活性化し、促進し、活性化を増強し、感作し、又はシグナル伝達を上方制御する化合物、例えばアゴニストなどである。調節は、インビトロ又はインビボで起こり得る。

【0029】

30

本明細書において使用される「GPR40によって仲介される症状又は疾患」などの用語は、不適切なGPR40活性、例えば、正常より少ない又は多いGPR40活性を特徴とする症状又は疾患を表す。GPR40によって仲介される症状又は疾患は、不適切なGPR40活性によって完全に又は部分的に仲介され得る。しかしながら、GPR40によって仲介される症状又は疾患は、GPR40の調節が、その基礎を成す症状又は疾患に対して何らかの影響をもたらす症状又は疾患である（例えば、GPR40調節物質は、少なくとも一部の患者において、患者の健康に何らかの改善をもたらす。）。GPR40によって仲介される典型的な症状及び疾患には、癌及び代謝性疾患、例えば、II型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、ケトアシドーシス、低血糖、血栓疾患、メタボリックシンドローム、シンドロームX及び関連疾患、例えば、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良及び浮腫が含まれる。

40

【0030】

単独又は別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、別段の記載がなければ、完全に飽和であり、表記されている炭素原子数を有する（例えば、C₁-C₁₀は、1ないし10個の炭素を意味する。）直鎖若しくは分枝鎖、又は環状炭化水素基、又はこれらの組み合わせを意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロヘキシリ、（シクロヘキシリ）メチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシリ、n-ヘプチル、n-オクチルなどの相同体及び異性体が含まれる。

50

【0031】

単独又は別の置換基の一部としての「アルケニル」という用語は、一又は多不飽和であり得る、表記されている炭素原子数（すなわち、C₂ - C₈は、2ないし8個の炭素を意味する。）及び1以上の二重結合を有する直鎖若しくは分枝鎖、又は環状炭化水素基、又はこれらの組み合わせを意味する。アルケニル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニイル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)並びに、さらに高級なこれらの相同体及び異性体が含まれる。

【0032】

単独又は別の置換基の一部としての「アルキニル」という用語は、一又は多不飽和であり得る、表記されている炭素原子数（すなわち、C₂ - C₈は、2ないし8個の炭素を意味する。）及び1以上の三重結合を有する直鎖若しくは分枝鎖又はこれらの組み合わせを意味する。アルキニル基の例には、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル並びにさらに高級なこれらの相同体及び異性体が含まれる。

10

【0033】

単独又は別の置換基の一部としての「アルキレン」という用語は、アルキルから誘導される二価の基、例えば、-CH₂CH₂CH₂CH₂-を意味する。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は、1から24個までの炭素原子を有し得るが、本発明では、12個以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」とは、一般的には8個以下の炭素原子を有する、さらに短鎖のアルキル又はアルキレン基である。

20

【0034】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」（又はチオアルコキシ）という用語は、慣用的な意味で使用され、それぞれ酸素原子、アミノ基又は硫黄原子を介して分子の残部に付着されたアルキル基を意味する。同様に、ジアルキルアミノという用語は、同一又は異別とすることができる2個の結合されたアルキル基を有するアミノ基を表す。

【0035】

単独又は別の用語と一部と組み合わされた「ヘテロアルキル」という用語は、別段の記載がなければ、炭素原子と、O、N及びSからなる群から選択される1ないし3個の複素原子とからなり、窒素及び硫黄原子が必要に応じて酸化されていてもよく、窒素複素原子が必要に応じて四級化されていてもよい、安定な直鎖若しくは分枝鎖若しくは環状炭化水素基又はこれらの組み合わせを意味する。複素原子O、N及びSは、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置され得る。例には、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃及び-CH₂-CH=N-OCH₃が含まれる。

30

【0036】

最大2個の複素原子が、例えば、-CH₂-NH-OCH₃のように、連続してもよい。ヘテロアルキル基を表すために(C₂ - C₈)などの接頭語が使用される場合には、炭素の数（この例では、2ないし8）は、複素原子も含むものとする。例えば、C₂-ヘテロアルキル基は、例えば、-CH₂OH（1個の炭素原子及び炭素原子を置換する1個の複素原子）及び-CH₂SHを含むものとする。

40

【0037】

ヘテロアルキル基の定義をさらに例示するために、複素原子が酸素である場合には、ヘテロアルキル基はオキシアルキル基である。例えば、(C₂ - C₅)オキシアルキルは、例えば、-CH₂-O-CH₃（2個の炭素原子及び炭素原子を置換する1個の複素原子を有するC₃-オキシアルキル基）、-CH₂CH₂CH₂CH₂OHなどを含むものとする。

【0038】

50

単独又は別の置換基の一部としての「ヘテロアルキレン」という用語は、ヘテロアルキルから得られる二価の基、例えば、-CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂-及び-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-を意味する。ヘテロアルキレン基の場合、複素原子が、鎖末端の一方又は両方を占めることも可能である（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。さらに、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の配向は、全く示唆されない。

【0039】

単独又は別の用語と一部と組み合わされた「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の記載がなければ、それぞれ、「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状様式を表す。このため、「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それぞれ、「アルキル」及び「ヘテロアルキル」という用語に含まれるものとする。さらに、ヘテロシクロアルキルの場合、複素原子は、複素環が分子の残部に付着されている位置を占めることが可能である。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシリル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキルの例には、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0040】

単独又は別の用語と一部と組み合わされた「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、別段の記載がなければ、それぞれ、「アルキレン」及び「ヘテロアルキレン」の環状様式を表す。このため、「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、それぞれ、「アルキレン」及び「ヘテロアルキレン」という用語に含まれるものとする。さらに、ヘテロシクロアルキレンの場合、1以上の複素原子は、複素環が分子の残部に結合されている位置を占めることができる。典型的には、シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレンは、環を形成する3から9個までの原子、より典型的には、環を形成する4から7個までの原子を有し、さらに典型的には、5又は6個の原子が、シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレン環を形成し得る。

【0041】

単独又は別の置換基の一部としての「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、別段の記載がなければ、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、同一又は異別であり得る、1ないし(2m'+1)個の範囲の数(m'は、アルキル基中の炭素原子の総数である。)のハロゲン原子で置換されたアルキルを含むものとする。例えば、「ハロ(C₁-C₄)アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含むものとする。このため、「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル(1個のハロゲン原子で置換されたアルキル)及びポリハロアルキル(2ないし(2m'+1)個の範囲の数のハロゲン原子で置換されたアルキル)を含む。「ペルハロアルキル」という用語は、別段の記載がなければ、(2m'+1)個(m'は、アルキル基中の炭素原子の総数である。)のハロゲン原子で置換されたアルキルを意味する。例えば、「ペルハロ(C₁-C₄)アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1,1,1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエチルなどを含むものとする。

【0042】

「アリール」という用語は、別段の記載がなければ、互いに縮合し、又は共有結合された单一環又は複数環(最大3個の環)とすることが可能な、多不飽和の、典型的には芳香族の、炭化水素置換基を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSからなる群から選択される1から4個までの複素原子を含有し、窒素及び硫黄原子が必要に応じて酸化されており、並びに窒素原子が必要に応じて四級化されているアリール基(又は環)を表す。ヘテロアリール基は、複素原子を通じて分子の残部に付着させることができ

10

20

30

40

50

である。アリール及びヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ビフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、5 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、ジベンゾフリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、5 - ベンゾチアゾリル、2 - ベンゾキサゾリル、5 - ベンゾキサゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、ブリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1H - インダゾリル、カルバゾリル、- カルボニル、- カルボニル、- カルボニル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、5 - キノリル、6 - キノリル、7 - キノリル及び8 - キノリルが含まれる。

【0043】

好ましくは、「アリール」という用語は、置換されていない又は置換されている、フェニル又はナフチル基を表す。好ましくは、「ヘテロアリール」という用語は、置換されていない又は置換された、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ブリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル又はキノリル基を表す。

【0044】

簡略のため、他の用語と組み合わせて使用される場合（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、「アリール」という用語は、上記定義のアリール及びヘテロアリール環の両方を含む。このため、「アリールアルキル」という用語は、アリール基が、アルキル基（炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えは、酸素原子によって置換されたアルキル基（例えは、フェノキシメチル、2 - ピリジルオキシメチル、3 - (1 - ナフチルオキシ) プロピルなど）を含む。）に付着された基（例えは、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）を含むものとする。

【0045】

上記各用語（例えは、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」の各々は、別段の記載がなければ、表記されている基の置換された形態及び置換されていない形態の両方を含むものとする。各種類の基に対する好ましい置換基が、以下に記載されている。

【0046】

アルキル及びヘテロアルキル基に対する置換基（並びに、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと称される基）は、0から3個までの範囲の数の、- OR'、= O、= NR'、= N - OR'、- NR'R'、- SR'、- ハロゲン、- OC(O)R'、- C(O)R'、- CO₂R'、- CONR'R'、- OC(O)NR'R'、- NR'C(O)R'、- NR'-C(O)NR'R'、- NR'-SO₂NR'R'、- NR'CO₂R'、- NH-C(NH₂)=NH、- NR'C(NH₂)=NH、- NH-C(NH₂)=NR'、- SiR'R'R'、- S(O)R'、- S(O)₂R'、- S(O)₂NR'R'、- NR'SO₂R'、- CN及び- NO₂から選択される様々な基とすることが可能であり、0、1又は2個の置換基を有するこれらの基が特に好ましい。R'、R''及びR'''は、各々独立に、水素、置換されていない(C₁ - C₈)アルキル及びヘテロアルキル、置換されていないアリール、1ないし3個のハロゲン、置換されていないアルキル、アルコキシ又はチオアルコキシ基、ハロ(C₁ - C₄)アルキル又はアリール-(C₁ - C₄)アルキル基で置換されたアリールを表す。R'及びR'''が同一の窒素原子に付着されて

10

20

30

40

50

いる場合には、それらは、窒素原子と組み合わされて5、6又は7員環を形成することが可能である。例えば、-NR'R''は、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含むものとする。

【0047】

典型的には、アルキル又はヘテロアルキル基は、0から3個までの置換基を有し得るが、本発明では、2個以下の置換基を有する基が好ましい。より好ましくは、アルキル又はヘテロアルキル基は、置換されていないか、又は一置換され得る。最も好ましくは、アルキル又はヘテロアルキル基は、置換されてない。置換基の上記論述から、当業者は、「アルキル」という用語が、トリハロアルキル(例えば、-CF₃及び-CH₂CF₃)などの基を含むものとする。

10

【0048】

アルキル及びヘテロアルキル基に対する好ましい置換基は、-OR'、=O、=NR'、R''、-SR'、ハロゲン、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''CO₂R'、-NR''SO₂NR''R'''、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR''R'''、-NR''SO₂R、-CN及び-NO₂(R'及びR''は、上記定義のとおりである。)から選択される。さらなる好ましい置換基は、-OR'、=O、=NR'R''、ハロゲン、-OC(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''CO₂R'、-NR''SO₂NR''R'''、SO₂R'、-SO₂NR''R'''、-NR'',SO₂R、-CN及び-NO₂から選択される。

20

【0049】

同様に、アリール及びヘテロアリール基に対する置換基は多様であり、0から芳香環系上の開放された原子価の総数までの数の、ハロゲン、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R、-CONR'R''、-CO(R)'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、-NR''-C(O)NR''R'''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR''C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR''R'''、-N₃、-CH(Ph)₂、ペルフルオロ(C₁-C₄)アルコキシ及びペルフルオロ(C₁-C₄)アルキル(R'、R''及びR''')及びは、独立に、水素、(C₁-C₈)アルキル及びヘテロアルキル、置換されていないアリール及びヘテロアリール、(置換されていないアリール)- (C₁-C₄)アルキル、並びに(置換されていないアリール)オキシ-(C₁-C₄)アルキルから選択される。)から選択される。

30

あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、必要に応じて、式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-(T及びUは、独立に、-NH-、-O-、-CH₂-又は単結合であり、qは、0から2までの整数である。)の置換基で置換され得る。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、必要に応じて、式-A-(CH₂)_r-B-(A及びBは、独立に、-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'又は単結合であり、rは、1から3までの整数である。)の置換基で置換され得る。このようにして形成された新たな環の単結合の一つは、必要に応じて、二重結合で置換され得る。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、必要に応じて、式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-(s及びtは、独立に、0から3までの整数であり、Xは-O-、NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-又は-S(O)₂NR'-である。)の置換基で置換され得る。-NR'-及び-S(O)₂NR'-中の置換基R'は、水素又は置換されていない(C₁-C₆)アルキルから選択される。あるいは、R'は、上記定義のとおりである。

40

【0050】

本明細書において使用される、「複素原子」という用語には、酸素(O)、窒素(N)

50

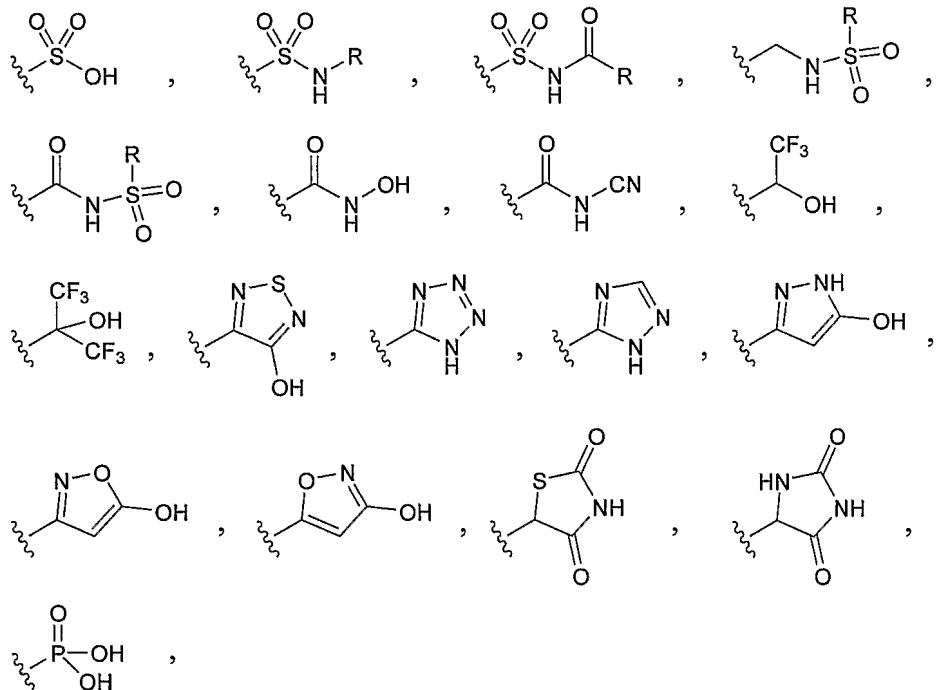
及び硫黄（S）が含まれるものとする。

〔 0 0 5 1 〕

本明細書において使用される「-CO₂Hの生物同配体(biososteroid)」という用語は、置換基-CO₂Hが、

【 0 0 5 2 】

【化 6】



などの生物同配体置換物で、必要に応じて置換され得ることを意味する。例えば、「The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth, C. G., Ed., Academic Press: New York, 1996, p. 203」を参照されたい。

【 0 0 5 3 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載されている化合物上に見出される置換基に応じて、比較的無毒の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むものとする。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合には、無水又は適切な不活性溶媒中で、このような化合物の中性形態を所望の塩基の十分量と接触することによって、塩基付加塩を得ることが可能である。薬学的に許容される塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、又はマグネシウム塩、又は類似の塩が含まれる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合には、無水又は適切な不活性溶媒中で、このような化合物の中性形態を所望の酸の十分量と接触することによって、酸付加塩を得ることが可能である。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又はホスホン酸などの無機酸から誘導される酸付加塩、及び、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの、比較的無毒の有機酸から誘導される塩が含まれる。アルギニンなどのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトロン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al. (1977) J.

Pharm. Sci. 66: 1 - 19)。本発明のある種の特定の化合物は、塩基及び酸官能基の両方を含有し、これによって、化合物を塩基又は酸付加塩の何れにも変換することが可能となる。

【 0 0 5 4 】

化合物の中性形態は、慣用の様式で、塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度など、ある種の物理的特性が様々な塩形態と異なるが、その他の点では、前記塩は、本発明において、前記化合物の親形態と等価である。

【0055】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を提供するために、生理的条件下で、化学的变化を直ちに行う化合物である。さらに、プロドラッグは、エキソビオ環境で、化学的又は生化学的方法によって、本発明の化合物へ変換されることが可能である。例えば、適切な酵素又は化学試薬を有する経皮パッチ貯蔵器中に配置されたときに、本発明の化合物へゆっくり変換されることが可能である。幾つかの状況では、親薬物より投与しやすい場合があり得るので、多くの場合、プロドラッグは有用である。例えば、プロドラッグは、経口投与によって生体利用可能となり得るのに対して、親薬物は生体利用可能とならない。プロドラッグは、親薬物に比べて、薬学的組成物中で向上した溶解度も有し得る。プロドラッグの加水分解切断又は酸化的活性化に依存するものなど、様々なプロドラッグ誘導体が本分野において公知である。プロドラッグの例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、活性体であるカルボン酸へと代謝的に加水分解される本発明の化合物であり得るが、これに限定されない。さらなる例には、化合物のペプチジル誘導体が含まれる。

【0056】

本明細書において使用される「溶媒和物」は、非共有分子間力によって結合された溶媒の化学両論量又は非化学量論量をさらに含む、本発明の化合物又はその塩を表す。溶媒が水である場合には、溶媒和物は水和物である。

【0057】

本発明のある種の化合物は、複数の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。一般には、全ての物理的形態は、本発明によって想定される使用に対して等価であり、本発明の範囲に属するものとする。

【0058】

本発明のある種の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有し、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体及び個別の異性体は、全て、本発明の範囲に包含されるものとする。

【0059】

本明細書において使用される「立体異性体」又は「立体異性体として純粋な」という用語は、別段の記載がなければ、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、化合物の一つの立体異性体を意味する。例えば、一つのキラル中心を有する、立体異性体として純粋な化合物は、化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まないであろう。二つのキラル中心を有する、立体異性体として純粋な化合物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないであろう。立体異性体として純粋な典型的な化合物は、化合物の一つの立体異性体を約80重量%超含有し、且つ化合物の他の立体異性体を約20重量%未満含有し、より好ましくは、化合物の一つの立体異性体を約90重量%超含有し、且つ化合物の他の立体異性体を約10重量%未満含有し、さらに好ましくは、化合物の一つの立体異性体を約95重量%超含有し、且つ化合物の他の立体異性体を約5重量%未満含有し、最も好ましくは、化合物の一つの立体異性体を約97重量%超含有し、且つ化合物の他の立体異性体を約3重量%未満含有する。構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で表記されていなければ、該構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものと解釈されることに留意すべきである。

【0060】

本発明の様々な化合物は、1以上のキラル中心を含有し、鏡像異性体のラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物又は鏡像異性体的に若しくは光学的に純粂な化合物として存在することが可能である。本発明は、このような化合物の立体的に純粂な形態の使用及びこ

10

20

30

40

50

これらの形態の混合物の使用を包含する。例えば、本発明のある化合物の鏡像異性体の等しい量又は等しくない量を含む混合物が、本発明の方法及び組成物において使用され得る。これらの異性体は、キラルカラム又はキラル分割剤などの標準的な技術を用いて、不斉に合成され、又は分割され得る。例えば、「Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981)」; Wilen, S. H., et al. (1997) Tetrahedron 33: 2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)）を参照。

【0061】

本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。例えば、前記化合物は、例えば、トリチウム(³H)、ヨウ素-125(¹²⁵I)又は炭素-14(¹⁴C)などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、GPR40アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

【0062】

5.2 発明の実施態様

一側面において、GPR40を調節する化合物のクラスが、本明細書に記載されている。生物環境に応じて（例えば、細胞の種類、対象の病理的条件など）、これらの化合物は、例えば、GPR40の作用を調節（例えば、活性化又は阻害）することができる。GPR40を調節することによって、前記化合物は、対象中のインシュリンレベルを制御することができる治療剤として用途を見出す。前記化合物は、GPR40の調節に応答し、及び／又はGPR40によって仲介され、及び／又は膵臓細胞によって仲介される疾患及び症状を調節するための治療剤として用途を見出す。上述のように、このような疾患及び症状には、糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、癌、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、ケトアシドーシス、低血糖、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、腎症、血栓疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、皮膚症、消化不良、低血糖症及び浮腫が含まれる。さらに、前記化合物は、これらの疾患及び疾患の合併症（例えば、II型糖尿病、性機能不全、消化不良など）の治療及び／又は予防に対して有用である。

【0063】

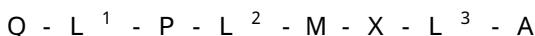
本発明の化合物は、GPR40と相互作用することによってそれらの効果を発揮すると考えられているが、化合物が作用する作用機序は、本発明の実施態様を限定するものではない。

【0064】

本発明によって想定される化合物には、本明細書に提供されている典型的な化合物が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0065】

一側面において、本発明は、式(I)：



I

(Q、L¹、P、L²、M、X、L³及びAは以下に定義されているとおりである。)を有する化合物を提供する。

【0066】

10

20

30

40

50

Qは、水素、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルである。

【0067】

好ましい実施態様では、Qはアリールである。

【0068】

さらなる好ましい実施態様において、Qは、4-(トリフルオロメチル)フェニル又はp-トリルである。

【0069】

L¹は、結合、(C₁-C₄)アルキレン、(C₂-C₄)ヘテロアルキレン、O、S(O)_m、N(R¹)、C(O)-(C₅-C₇)ヘテロシクロアルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)SO₂又はC(O)N(R²)である。
10

【0070】

ある種の実施態様において、L¹は、結合、(C₁-C₄)アルキレン、(C₂-C₄)ヘテロアルキレン、O、S(O)_m、N(R¹)又はC(O)N(R²)である。

【0071】

ある種の実施態様において、L¹は、結合、O又はN(R¹)である。

【0072】

好ましい実施態様において、L¹は結合である。

【0073】

Pは、芳香環、複素芳香環、(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキレン又は(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキレンである。ある種の実施態様において、Pが芳香環である場合には、芳香族という用語はアリールを含む。他の実施態様において、Pが複素芳香環である場合には、複素芳香族という用語はヘテロアリールを含む。
20

【0074】

幾つかの実施態様において、Pは、芳香環又は複素芳香環である。

【0075】

ある種の実施態様において、Pは、単環式芳香環又は单環式複素芳香環である。

【0076】

幾つかの実施態様において、Pは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、フラン、チオフエン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ジベンゾフラン、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン及びキノリンからなる群から選択される。例えば、Pは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、プリン、インドール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン又はキノリンであり得る。幾つかの実施態様において、Pは、ベンゼン、チアゾール又はオキサゾール環である。
30

【0077】

好ましい実施態様において、L¹は結合、O又はN(R¹)であり、Pは芳香環又は複素芳香環である。
40

【0078】

L²は、結合、(C₁-C₆)アルキレン、(C₂-C₆)ヘテロアルキレン、オキシメチレン、O、S(O)_m、N(R¹)、C(O)N(R²)、SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-C(O)N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)C(O)、(C₂-C₄)アルケニレン-C(O)N(R²)、(C₂-C₄)アルケニレン-N(R²)C(O)、(C₁-C₄)アルキレン-SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)SO₂、(C₂-C₄)アルケニレン-SO₂N(R²)又は(C₂-C₄)アルケニレン-N(R²)SO₂である。

【0079】

ある種の実施態様において、 L^2 は、結合、($C_1 - C_6$)アルキレン、($C_2 - C_6$)ヘテロアルキレン、オキシメチレン、O、S(O)_m、N(R¹)、C(O)N(R²)、SO₂N(R²)、($C_1 - C_4$)アルキレン-C(O)N(R²)、($C_2 - C_4$)アルケニレン-C(O)N(R²)、($C_1 - C_4$)アルキレン-SO₂N(R²)又は($C_2 - C_4$)アルケニレン-SO₂N(R²)である。

【0080】

ある種の実施態様において、 L^2 は、($C_2 - C_6$)ヘテロアルキレンである。

【0081】

幾つかの実施態様では、 L^2 は、($C_2 - C_4$)ヘテロアルキレンである。

【0082】

幾つかの実施態様において、 L^1 は、結合、O又はN(R¹)であり、 L_2 は、($C_2 - C_6$)ヘテロアルキレンである。

【0083】

ある種の実施態様において、 L^2 はオキシメチレン又はチオメチレンである。

【0084】

好ましい実施態様において、 L^1 は、結合であり、 L^2 は、オキシメチレン又はチオメチレンである。

【0085】

Mは、芳香環、複素芳香環、($C_5 - C_8$)シクロアルキレン、アリール($C_1 - C_4$)アルキレン又はヘテロアリール($C_1 - C_4$)アルキレンである。ある種の実施態様において、Mが芳香環である場合には、芳香族という用語はアリールを含む。他の実施態様において、Mが複素芳香環である場合には、複素芳香族という用語はヘテロアリールを含む。

【0086】

幾つかの実施態様において、Mは、芳香環又は複素芳香環である。

【0087】

幾つかの実施態様では、Mは、($C_5 - C_8$)シクロアルキレンである。

【0088】

ある種の実施態様において、Mは、単環式芳香環、単環式複素芳香環又は($C_5 - C_8$)シクロアルキレンである。

【0089】

幾つかの実施態様において、Mは、置換されていない単環式芳香環又は置換されていない単環式複素芳香環である。

【0090】

ある種の実施態様において、Mは、ベンゼン環又は複素芳香環である。

【0091】

好ましい実施態様において、Mはベンゼン環である。

【0092】

好ましい実施態様において、Pは、芳香環又は複素芳香環であり、Mは、芳香環、複素芳香環又は($C_5 - C_8$)シクロアルキレンである。

【0093】

Xは、CR³R⁴、N(R⁵)、O又はS(O)_nである。

【0094】

好ましい実施態様において、Xは、CR³R⁴又はN(R⁵)である。

【0095】

さらなる好ましい実施態様において、XはCHR³である。

【0096】

ある種の実施態様において、Mは、置換された又は置換されていないベンゼン環であり、XはL²に対してパラである。

【0097】

10

20

30

40

50

ある種の好ましい実施態様において、Mは芳香環、複素芳香環又は(C₅-C₈)シクロアルキレンであり、Xは、CR³R⁴又はN(R⁵)である。

【0098】

好ましい実施態様において、Pは、芳香環又は複素芳香環であり、Xは、CR³R⁴又はN(R⁵)である。

【0099】

L³は、結合、(C₁-C₅)アルキレン又は(C₂-C₅)ヘテロアルキレンであるが、但し、L²が結合である場合には、L³は、結合でない。

【0100】

幾つかの実施態様では、L³は、(C₁-C₅)アルキレン又は(C₂-C₅)ヘテロ 10
アルキレンである。

【0101】

ある種の実施態様では、L³は、(C₁-C₃)アルキレンである。

【0102】

幾つかの実施態様では、L³は、メチレンである。

【0103】

ある種の実施態様において、L³は、単環式アリール又は単環式ヘテロアリールで置換されたメチレンである。

【0104】

ある種の実施態様において、Xは、CR³R⁴又はN(R⁵)であり、L³は、置換された又は置換されていないメチレンである。 20

【0105】

好ましい実施態様では、L²は、(C₂-C₄)ヘテロアルキレンであり、L³は、(C₁-C₃)アルキレンである。

【0106】

ある種の好ましい実施態様では、L¹は結合、O又はN(R¹)であり、L²は、(C₂-C₄)ヘテロアルキレンであり、L³は、(C₁-C₃)アルキレンである。

【0107】

Aは、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-SO₃H、-PO₃H₂、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂CH₃、-CHO、-C(O)R⁶、-C(O)NHR⁶、-C(O)NHOR⁷、チアゾリジンジオン-イル、ヒドロキシフェニル又はピリジルである。 30

【0108】

ある種の実施態様において、Aは、-CO₂Hの生物同配体である。

【0109】

ある種の実施態様において、Aは、-CO₂H又はテトラゾール-5-イル、-C(O)NH₂CH₃又はC(O)NHR⁶である。

【0110】

幾つかの実施態様において、Aは、-CO₂H又はテトラゾール-5-イルである。

【0111】

好ましい実施態様において、Aは、-CO₂H又はこの塩である。 40

【0112】

幾つかの実施態様において、Pは、芳香環又は複素芳香環であり、Aは、-CO₂Hである。

【0113】

ある種の実施態様において、Xは、CR³R⁴又はN(R⁵)であり、Aは、-CO₂Hである。

【0114】

好ましい実施態様において、Mは芳香環、複素芳香環又は(C₅-C₈)シクロアルキレンであり、Aは、-CO₂H又はテトラゾール-5-イルである。 50

【0115】

ある種の好ましい実施態様において、Mは芳香環、複素芳香環又は(C₅-C₈)シクロアルキレンであり、Xは、CR³R⁴又はN(R⁵)であり、L³は、(C₁-C₅)アルキレン又は(C₂-C₅)ヘテロアルキレンであり、Aは-CO₂Hである。

【0116】

R¹は、(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₃)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルである。

【0117】

ある種の実施態様では、R¹は、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルである。 10

【0118】

R²は、水素、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルである。

【0119】

R³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₃-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)アルキニル、-NR⁸R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(O)R¹³又は-NR¹²S(O)_pR¹³である。

【0120】

ある種の実施態様において、R³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、-NR⁸R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(O)R¹³又は-NR¹²S(O)_pR¹³である。 20

【0121】

幾つかの実施態様において、R³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル又は-NR⁸R⁹である。

【0122】

ある種の実施態様では、R³は、シアノ、ヘテロアリール、(C₂-C₆)アルケニル又は(C₂-C₆)アルキニルである。

【0123】

ある種の実施態様では、R³は、(C₂-C₈)アルキル、(C₃-C₈)アルケニル又は(C₃-C₈)アルキニルである。 30

【0124】

幾つかの実施態様では、R³は、アリール又はヘテロアリールである。

【0125】

ある種の好ましい実施態様では、R³は、テトラゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロピル、チエニル又はプロブ-1-イニルである。

【0126】

ある種の実施態様では、R³は、テトラゾリル、チアゾリル又はプロブ-1-イニルである。 40

【0127】

R⁴は、水素、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル又は(C₂-C₈)アルキニルである。

【0128】

必要に応じて、R³及びR⁴は、N、O及びSから選択される0ないし3個の複素原子を含有する3員、4員、5員、6員又は7員環を形成するために結合される。R³及びR⁴を結合することによって形成された環は、飽和又は不飽和環であり得る。

【0129】

幾つかの実施態様では、R⁴は、水素又はメチルである。

【0130】

好ましい実施態様では、R⁴は、水素である。

【0131】

さらなる好ましい実施態様において、R³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₃-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)アルキニル又はNR⁸R⁹であり、R⁴は、水素である。

【0132】

R⁵は、水素、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル又は(C₃-C₈)シクロアルキルである。

【0133】

R⁶は、ヘテロアリールである。

【0134】

R⁷は、水素又は(C₁-C₅)アルキルである。

【0135】

R⁸及びR⁹、独立に、水素、(C₁-C₅)アルキル、オキシ(C₁-C₅)アルキル又はカルボキシ(C₁-C₅)アルキルである。

【0136】

必要に応じて、R⁸及びR⁹は結合して、それらが結合されている窒素原子と、N、O及びSから選択される0ないし2個のさらなる複素原子とを含有する4員、5員、6員又は7員環を形成する。R⁸及びR⁹を結合することによって形成された環は、飽和、不飽和又は芳香環であり得る。

【0137】

R¹⁰、R¹¹及びR¹²は結合して、水素、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)ヘテロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル及び(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキルから独立に選択される。

【0138】

必要に応じて、R¹⁰及びR¹¹は、結合してそれらが結合されている窒素原子と、N、O及びSから選択される0ないし2個の追加の複素原子を含有する4員、5員、6員又は7員環を形成する。R¹⁰及びR¹¹を結合することによって形成される環は、飽和、不飽和又は芳香環であり得る。

【0139】

R¹³は、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)ヘテロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル又は(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキルである。

【0140】

下付き文字m及びnは、独立に、0、1又は2である。

【0141】

下付き文字pは、1又は2である。

【0142】

幾つかの実施態様において、Pは芳香環又は複素芳香環であり、XはCR³R⁴であり、及びR³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル又は-NR⁸R⁹である。

【0143】

幾つかの実施態様において、Aは-CO₂Hであり、XはCR³R⁴であり、及びR³は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル又は-NR⁸R⁹である。

【0144】

ある種の実施態様において、P及びMが、ベンゼンである場合には、L²、X及びL³の少なくとも2つはCH₂以外である。

【0145】

10

20

30

40

50

ある種の実施態様において、式Iの化合物は、3-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)ペント-4-イン酸；-エテニル-4-フェニルメトキシ-ベンゼンプロパン酸；4-(2-キノリニルメトキシ)-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]-ベンゼンプロパン酸；N-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-N-フェニル-グリシン；3-(4-(イソペンチルオキシ)ベンズアミド)-3-フェニルプロパノエート；3-(4-イソブトキシベンズアミド)-3-フェニルプロパノエート；(R)-2-((1R,4R)-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド)-3-フェニルプロパン酸；(R)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)プロパン酸；3-(4-クロロフェニル)-3-(フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸；3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸；3-(4-クロロベンズアミド)-3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)プロパン酸；3-(2-(2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン酸；{2-ブロモ-4-[(3,4-ジクロロ-フェニル)-ヒドラゾノメチル]-6-エトキシ-フェノキシ}-酢酸；2-(4-(2-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)エチル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸；5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(2-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル)-5-オキソペンタン酸；2-(2-(3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イルオキシ)アセトアミド)酢酸；3-(4'-ブロモ-ビフェニル-4-イル)-4-フェニル-酪酸；3-(4'-ブロモ-ビフェニル-4-イル)-3-フェニルスルファニル-ブロピオン酸；3-(5-(2-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジニトロフェニル)プロパン酸；3-(3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸；3-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)ペント-4-イン酸；又は3-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-5-(トリメチルシリル)ペント-4-イン酸、これらの塩又はこれらのエステルを含まない。

【0146】

ある種の実施態様において、式Iの化合物は、Qがアリール又はヘテロアリールであり、L¹が結合であり、Mが単環式芳香環であり、XがN(R⁵)、O又はS(O)_nであり、及びAがカルボニル基を含有する場合には、Pが1,2-アゾール環である化合物を含まないことを理解すべきである。

【0147】

ある種の実施態様において、式Iの化合物は、Qがアリールであり、L¹が結合であり、Mが芳香環であり、XがCR³R⁴、O又はS(O)_nであり、及びAがカルボニル基を含有する場合には、Pがフラン又はチオフェンである化合物を含まないことを理解すべきである。

【0148】

本発明の化合物には、薬学的に許容されるこれらの塩、溶媒和物又はプロドラッグが含まれる。

【0149】

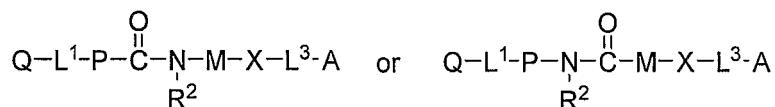
ある種の実施態様では、エステルプロドラッグが好ましい。

【0150】

当業者であれば、別段の記載がない場合、C(O)N(R²)、SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-C(O)N(R²)などの二価の基は、基の可能な両方の配向が可能であることを理解できるであろう。例えば、L²がC(O)N(R²)である式Iでは、炭素原子は、図示されているように、P又はMに結合され得る。

【0151】

【化7】



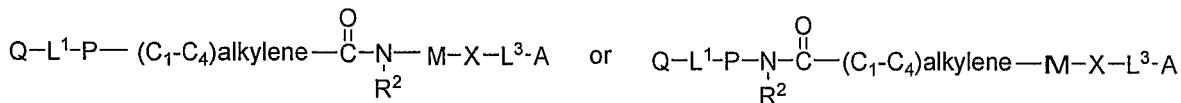
【0152】

別の例として、 L^2 が、式Iaにおいて($C_1 - C_4$)アルキレン- $C(O)N(R^2)$ である式Iでは、アルキレン基は、図示されているように、P又はMに結合され得る。

【0153】

【化8】

10



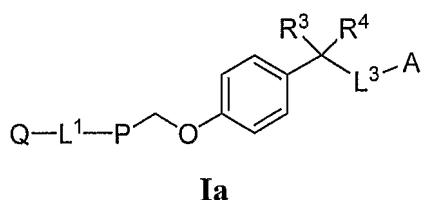
【0154】

ある種の実施態様において、本発明は、式(Ia)：

【0155】

【化9】

20



(Q、 L^1 、P、 L^3 、A、 R^3 及び R^4 は上記式Iに関して定義されているとおりである。)

を有する化合物を提供する。

【0156】

30

式Iaの幾つかの実施態様において、Qは、置換された又は置換されていないベンゼンであり、 L^1 は結合、($C_1 - C_4$)アルキレン、O又は $S(O)_m$ である。

【0157】

幾つかの実施態様において、Pは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン及びキノリンからなる群から選択される。

【0158】

ある種の実施態様において、Pはベンゼンであり、Qは水素、アリール、ヘテロアリール又は($C_1 - C_6$)アルキルであり、 L^1 は結合、($C_1 - C_4$)アルキレン、O又は $S(O)_m$ である。

40

【0159】

幾つかの実施態様では、 L^3 は、($C_1 - C_5$)アルキレンである。ある種の実施態様では、 L^3 は、メチレンである。

【0160】

ある種の実施態様において、 R^3 は、シアノ、アリール、ヘテロアリール、($C_2 - C_8$)アルキル、($C_3 - C_8$)アルケニル、($C_3 - C_8$)アルキニル、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 又は $-NR^{12}S(O)_pR^{13}$ であり、 R^4 は、水素、シアノ、アリール、ヘテロアリール、($C_1 - C_8$)アルキル、($C_2 - C_8$)アルケニル又は($C_2 - C_8$)アルキニルである。

【0161】

50

ある種の実施態様において、R³は、シアノ、置換されていないアリール若しくはヘテロアリール単環式環、(C₂-C₈)アルキル、(C₃-C₈)アルケニル、(C₃-C₈)アルキニル又は-C(O)NR¹⁰R¹¹であり、R⁴は水素であり、Pは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン及びキノリンからなる群から選択される。

【0162】

幾つかの実施態様において、R³は、シアノ、置換されていないアリール又はヘテロアリール単環式、(C₃-C₈)アルケニル、(C₃-C₈)アルキニル、-C(O)NR¹⁰R¹¹であり、R⁴は水素であり、L³はメチレンである。 10

【0163】

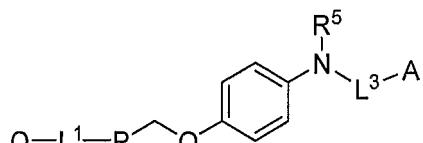
ある種の実施態様において、Qは、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₆)アルキル又は(C₂-C₆)ヘテロアルキルであり、L¹は結合、(C₁-C₄)アルキレン、(C₂-C₄)ヘテロアルキレン、S(O)_m、N(R¹)、(C₁-C₄)アルキレン-SO₂N(R²)、(C₁-C₄)アルキレン-N(R²)SO₂又はC(O)N(R²)であり、Pは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン及びキノリンからなる群から選択され、R³は、シアノ、置換されていない芳香族又は複素芳香族単環式環、(C₂-C₈)アルキル、(C₃-C₈)アルケニル、(C₃-C₈)アルキニル又は-C(O)NR¹⁰R¹¹であり、R⁴は水素であり、L³はメチレンである。 20

【0164】

ある種の実施態様において、本発明は、式(Ib)：

【0165】

【化10】



(Q、L¹、P、L³、A及びR⁵は上記式Iに関して定義されているとおりである。)
)

を有する化合物を提供する。

【0166】

式Ibの幾つかの実施態様において、Pは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン及びキノリンからなる群から選択される。 40

【0167】

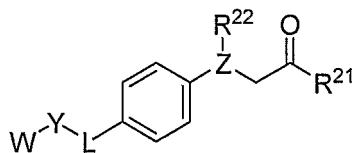
ある種の実施態様において、R⁵は置換されていない又は置換されたベンゼンである。

【0168】

別の側面において、本発明は、式(II)：

【0169】

【化11】



(R^{21} 、 R^{22} 、 Z 、 L 、 Y 及び W は、以下に定義されているとおりである。)
を有する化合物を提供する。

10

【0170】

R^{21} は、 - H 、 - OH 、 - NHSC(=O)CH₃ 、 ヘテロアリール又は - NH - ヘテロアリールである。

【0171】

ある種の実施態様において、 R^{21} は、 - OH 、 - NHSC(=O)CH₃ 、 - NH - テトラゾリル又はテトラゾリルである。

【0172】

ある種の実施態様において、 R^{21} は、 テトラゾリル、 ピリミジニル又はピリジニルである。

【0173】

好みの実施態様において、 R^{21} は、 - OH 又はこの塩である。

20

【0174】

R^{22} は、 - H 、 (C_2 - C_8) アルキル、 (C_3 - C_8) アルケニル、 - N $R^{23}R^{24}$ 、 置換された若しくは置換されていないアリール、 置換された若しくは置換されていないヘテロアリール、 - C = N 又は - C = C - R^{25} である。

【0175】

幾つかの実施態様において、 R^{22} は、 - (C_2 - C_8) アルキル、 - (C_3 - C_8) アルケニル、 $NR^{23}R^{24}$ 、 置換された若しくは置換されていないアリール、 置換された若しくは置換されていないヘテロアリール、 - C = N 又は - C = C - R^{25} である。

【0176】

ある種の実施態様において、 R^{22} は、 - (C_2 - C_3) アルキル、 - $NR^{23}R^{24}$ 、 置換された若しくは置換されていないフェニル、 - CH = C(CH₃)₂ 、 - CH₂CH = C(H₂) 又は - C = C - R^{25} である。

30

【0177】

他の実施態様において、 R^{22} は、 置換されていないアリール又は置換されていないヘテロアリールである。

【0178】

他の実施態様において、 R^{22} は、 置換されたアリールであり、 アリール上への置換は、 置換されていない - (C_1 - C_5) アルキル、 - (C_1 - C_5) オキシアルキル又は - ハロ (C_1 - C_5) アルキルである。

40

【0179】

ある種の実施態様では、 R^{22} は、 - C = C - R^{25} であり、 R^{25} は、 0 又は 1 個の複素原子を有する - (C_1 - C_5) アルキルである。

【0180】

好みの実施態様において、 R^{22} は - C = CCH₃ である。

【0181】

幾つかの実施態様では、 R^{22} は、 - CH = C(CH₃)₂ 又は - CH₂CH = C(H₂)₂ である。

【0182】

R^{23} 及び R^{24} は、 独立に、 - H 、 - (C_1 - C_5) アルキル又は - (C_1 - C_5)

50

オキシアルキルである。

【0183】

$R^{2\text{--}5}$ は、-H、-(C₁-C₅)アルキル、-ヘテロ(C₁-C₅)アルキル、-(C₁-C₅)オキシアルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。

【0184】

幾つかの実施態様において、 $R^{2\text{--}5}$ は、-(C₁-C₅)アルキル、-(C₁-C₅)オキシアルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。

【0185】

幾つかの実施態様において、 $R^{2\text{--}5}$ は、Siを含有しない-ヘテロ(C₁-C₅)アルキルである。

【0186】

幾つかの実施態様では、 $R^{2\text{--}5}$ は、置換されていないフェニルである。

【0187】

他の実施態様において、 $R^{2\text{--}5}$ は、置換されたフェニルである。

【0188】

好みの実施態様において、 $R^{2\text{--}5}$ はメチルである。

【0189】

Zは、

【0190】

【化12】



又は

【0191】

【化13】



である。幾つかの実施態様において、Zは、窒素である。他の実施態様において、Zは、炭素である。

【0192】

Lは、-O-、-S-又は-N(R²⁻⁶)-である。幾つかの実施態様では、Lは、-O-である。他の実施態様において、Lは、-O-である。他の実施態様において、Lは、-S-である。他の実施態様において、Lは、-N(R²⁻⁶)-である。

【0193】

ある種の実施態様において、Zは窒素であり、Lは-N(R²⁻⁶)-である。

【0194】

$R^{2\text{--}6}$ は、-H、(C₁-C₅)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。

【0195】

ある種の実施態様において、 $R^{2\text{--}6}$ は、-H、置換された若しくは置換されていないアリール(C₁-C₁₀)アルキル又は置換された若しくは置換されていないアリールである。

【0196】

幾つかの実施態様では、 $R^{2\text{--}6}$ は-Hである。

【0197】

10

20

30

40

50

他の実施態様では、 R^{2-6} は、置換された又は置換されていないフェニルである。

【0198】

Yは、不存在であるか、又は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH=CH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)CH_2-$ 、 $-S(O_2)CH_2CH_2-$ 、 $-S(O_2)CH=CH-$ 若しくは $-C(O)$ である。

【0199】

ある種の実施態様において、Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH=CH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)CH_2-$ 、 $-S(O_2)CH_2CH_2-$ 、 $-S(O_2)CH=CH-$ である。 10

【0200】

幾つかの実施態様では、Yは $-CH_2-$ である。

【0201】

幾つかの実施態様では、Lは、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ である。

【0202】

Wは、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。 20

【0203】

例えば、Wは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ジベンゾフラン、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン又はキノリンなどの環とすることが可能であるが、これらに限定されない。

【0204】

幾つかの実施態様において、Wは、置換された若しくは置換されていない単環式アリール環又は置換された若しくは置換されていない単環式ヘテロアリール環である。

【0205】

幾つかの実施態様において、Wは、置換された若しくは置換されていない縮合アリール二環式環又は置換された若しくは置換されていない縮合ヘテロアリール二環式環である。ある種の実施態様において、Wは、8員ないし11員の縮合アリール二環式環又は8員ないし11員の縮合ヘテロアリール二環式環である。 30

【0206】

他の実施態様において、Wは、置換された若しくは置換されていない5若しくは6員のアリール環又は置換された若しくは置換されていない5若しくは6員のヘテロアリール環である。

【0207】

ある種の実施態様において、Wは、置換されたアリール又はヘテロアリール環である場合、置換する基は、ハロゲン、置換された若しくは置換されていない(C_1-C_{10})アルキル、置換された若しくは置換されていないヘテロ(C_1-C_{10})アルキル、置換された若しくは置換されていないハロ(C_1-C_{10})アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール(C_1-C_{10})アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されてないヘテロアリールとすることが可能である。 40

【0208】

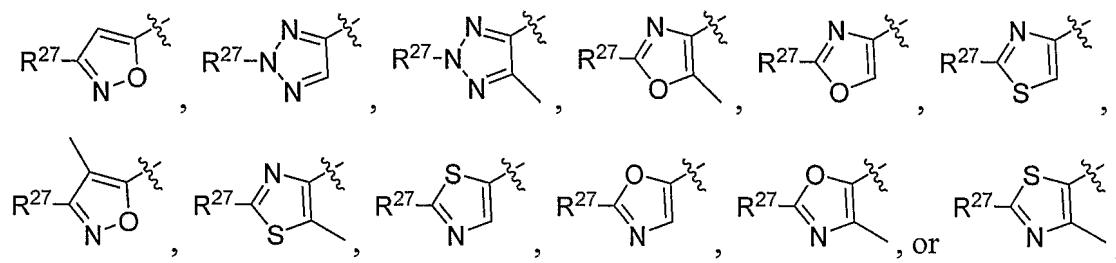
幾つかの実施態様において、Wは、2以上の複素原子を有する5員環である。

【0209】

ある種の実施態様において、Wは、

【0210】

【化14】



10

(R^{27} は、置換された若しくは置換されていない ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換された若しくは置換されていないヘテロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換された若しくは置換されていないハロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。) からなる群から選択される 5 員環である。

【0211】

幾つかの実施態様において、Z は、

【0212】

【化15】

20



であり、 R^{21} は、-OH であり、L は、-O-、-S- 又は -N(R^{26}) - であり、Y は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(O)CH₂-、-C(O)CH₂CH₂-、-C(O)CH=CH- 又は -C(O) であり、W はフラン又はチオフェンではない。

【0213】

ある種の実施態様では、W は、置換された又は置換されていないフェニルである。

【0214】

30

幾つかの実施態様において、Z は炭素であり、 R^{22} は、($C_2 - C_8$) アルキル、($C_3 - C_8$) アルケニル、置換された若しくは置換されていないアリール、置換された若しくは置換されていないヘテロアリール又は -C-C-R²⁵ である。

【0215】

幾つかの実施態様において、Z が炭素である場合には、W はベンゼン環であり、 R^{22} は -C-C-R²⁵ であり、 R^{25} は、-ヘテロ ($C_1 - C_5$) アルキル、L は -O- 又は -S- であり、 R^{25} 中の任意の複素原子は Si でない。

【0216】

幾つかの実施態様において、 R^{21} は、-OH であり、L は -O- であり、Y は -CH₂- であり、W は p-メトキシフェニルであり、 R^{22} は -C-C-R²⁵ であり、 R^{25} は -H でない。

40

【0217】

ある種の実施態様において、L が -N(R^{26}) - である場合には、Z は窒素であり、 R^{22} はフェニルであり、 R^{26} は水素又はフェニルであり、W はフェニルであり、Y は -C(O) - でない。

【0218】

Z が、

【0219】

【化16】

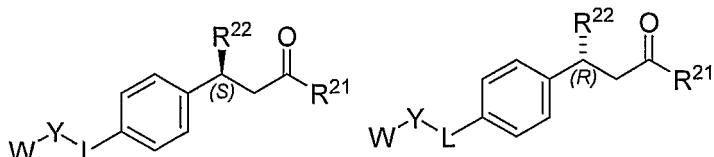


であり、 R^{2-2} が、- (C_2 - C_8) アルキル、- (C_3 - C_8) アルケニル、- N R^{2-3}
 R^{2-4} 、置換された若しくは置換されていないアリール、置換された若しくは置換され
 ていないヘテロアリール、- $\text{C}=\text{N}$ 又は- $\text{C}=\text{C}-\text{R}^{2-5}$ である式IIの実施態様では、
 Z の炭素は、以下に示されているように、キラル炭素である。

【0220】

【化17】

10



【0221】

このため、本発明の化合物は、S鏡像異性体、R鏡像異性体又はS鏡像異性体とR鏡像
 異性体の両方の混合物とすることが可能である。

【0222】

好みしい実施態様において、化合物は、S鏡像異性体である。

20

【0223】

ある種の実施態様では、 R^{2-1} は、- OHであり；Lは、- O- 又は- S- であり；Y
 は、- CH_2 - 又は- CH_2CH_2 - である。

【0224】

幾つかの実施態様において、Zが窒素である場合、Wは1, 2-アゾール環ではない。

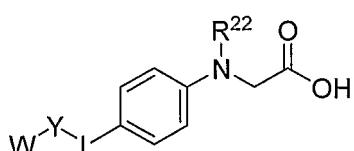
【0225】

ある種の他の実施態様において、本発明は、式(III)：

【0226】

【化18】

30



III

(R^{2-2} 、L、Y及びWは上記式IIに関して定義されているとおりである。)
 を有する化合物、又は薬学的に許容されるこの塩、水和物又はプロドラッグを提供する。

【0227】

幾つかの実施態様では、 R^{2-2} は、- H、- (C_2 - C_3) アルキル、- $\text{N R}^{2-3}\text{R}^{2-4}$
 R^{2-5} 又は置換された若しくは置換されていないフェニルである。

40

【0228】

ある種の実施態様において、Lは、- O-、- S- 又は- N(R^{2-6})- である。

【0229】

幾つかの実施態様において、 R^{2-6} は、- H、置換された若しくは置換されていないア
 リール(C_1 - C_{10})アルキル又は置換された若しくは置換されていないアリールであ
 る。

【0230】

幾つかの実施態様において、Yは、- CH_2 -、- CH_2CH_2 -、- $\text{CH}=\text{CH}$ -、
 - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$ -、- $\text{S}(\text{O}_2)$

50

) C H₂ - 、 - S (O₂) C H₂ C H₂ - 、 - C (O) - 又は - S (O₂) C H = C H - である。

【 0 2 3 1 】

幾つかの実施態様において、Wは、置換された若しくは置換されていない5員若しくは6員のアリール環又は置換された若しくは置換されていない5員若しくは6員のヘテロアリール環である（但し、R²⁻²がフェニル、Lは、-O-、-S-又は-N(R²⁻⁶)であり、Wがベンゼン環であれば、Yは-C(=O)-としないことができる。）。

【 0 2 3 2 】

幾つかの実施態様において、Lは、-N(R²⁻⁶)あり、R²⁻⁶は水素である。

【 0 2 3 3 】

ある種の実施態様において、Wは、1，2-アゾール環ではない。

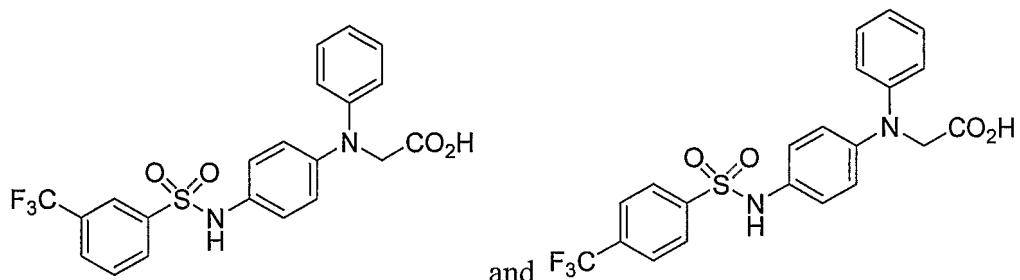
10

【 0 2 3 4 】

他の実施態様において、式I I Iの化合物は、

【 0 2 3 5 】

【 化 1 9 】



20

又はこれらの塩からなる群から選択される。

【 0 2 3 6 】

さらなる実施態様において、本発明は、R²⁻¹が-OH、-NH S(O)₂CH₃、-NH-テトラゾリル又はテトラゾリルであり；R²⁻²が-(C₂-C₈)アルキル、-NR²⁻³R²⁻⁴、置換された又は置換されていないフェニル、-CH=CH(C₂H₃)₂、-CH₂CH=CH₂又は-C-C-R²⁻⁵であり；R²⁻³及びR²⁻⁴が、独立に、-H、-(C₁-C₅)アルキル又は-(C₁-C₅)オキシアルキルであり；R²⁻⁵は、-H、-(C₁-C₅)アルキル、-(C₁-C₅)オキシアルキル、置換された若しくは置換されていないアリール、又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールであり；Zが、

30

【 0 2 3 7 】

【 化 2 0 】



又は

40

【 0 2 3 8 】

【 化 2 1 】



であり；Lは、-O-、-S-又は-N(R²⁻⁶) - であり；R²⁻⁶は、-H、-(C₁-C₅)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール-(C₁-C₅)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールであり；Yは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(=O)CH₂-、-C(=O)CH₂CH₂-、-C(=O)CH=CH-、-S(O)₂

50

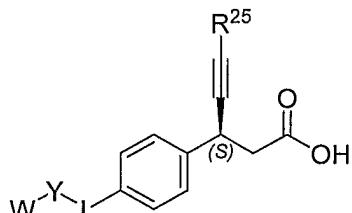
) C H₂ - 、 - S (O₂) C H₂ C H₂ - 又は - S (O₂) C H = C H - であり；及び W は、置換された若しくは置換されていない 5 員若しくは 6 員のアリール環又は置換された若しくは置換されていない 5 員若しくは 6 員のヘテロアリール環である、式 II の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを提供する。

【0239】

ある種の実施態様において、本発明は、式 (IV) :

【0240】

【化22】



IV

(R²⁵ 、 W 、 Y 及び L は、パラグラフ [0236] において、上で定義されているとおりである。)

に記載の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、水和物若しくはプロドラッグを提供する。

【0241】

幾つかの実施態様において、R²⁵ は、メチルである。

【0242】

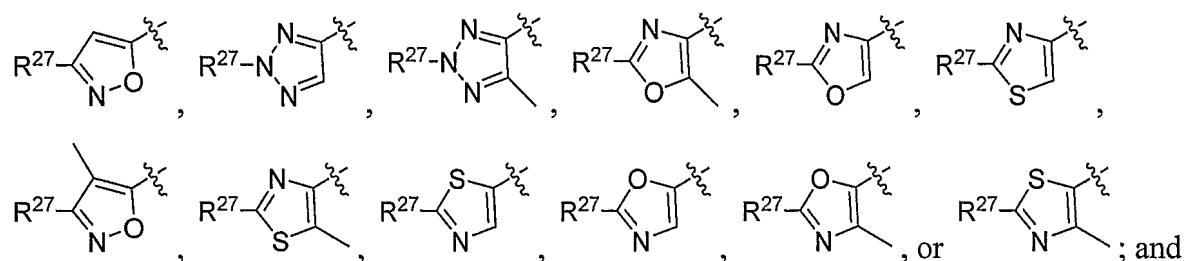
幾つかの実施態様において、L は、-O- 又は -S- であり、Y は、-C H₂- 又は -C H₂ C H₂- である。

【0243】

幾つかの実施態様において、W は、

【0244】

【化23】



からなる群から選択される 5 員環であり、R²⁷ は、置換された若しくは置換されていない (C₁ - C₁₀) アルキル、置換された若しくは置換されていないヘテロ (C₁ - C₁₀) アルキル、置換された若しくは置換されていないハロ (C₁ - C₁₀) アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール (C₁ - C₁₀) アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。

【0245】

ある種の実施態様において、R²⁷ は、置換されたフェニルである。

【0246】

他の実施態様において、R²⁷ は、置換されていないフェニルである。

【0247】

幾つかの実施態様において、本発明は、式 (V) :

【0248】

10

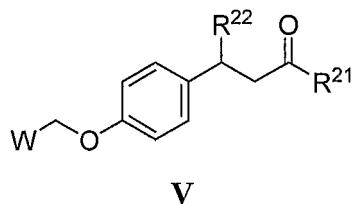
20

30

40

50

【化 2 4】



(R^{21} 、 R^{22} 及び W は、 パラグラフ [0236] において、 上で定義されていると
おりである。)

に記載の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、水和物若しくはこのプロドラッグを提供
する。

【0249】

幾つかの実施態様において、 R^{21} は、 -OH 又はこの塩である。

【0250】

幾つかの実施態様において、 W は、 置換されたフェニルである。

【0251】

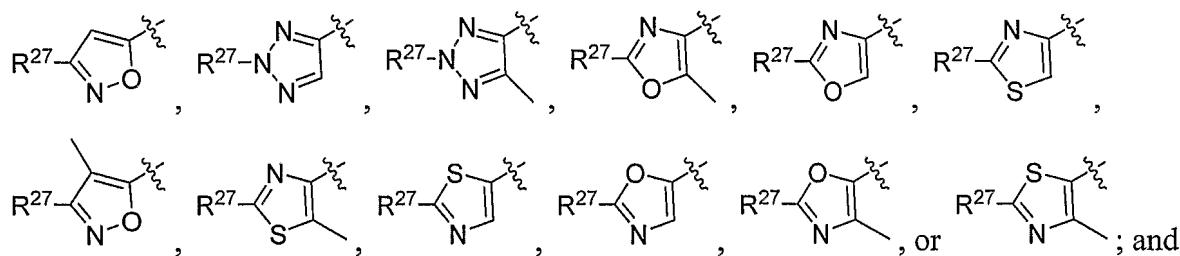
ある種の実施態様において、 W は、 置換された若しくは置換されていない ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないヘテロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないハロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないアリール ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。

【0252】

他の実施態様において、 W は、

【0253】

【化 2 5】



(R^{27} は、 水素、 置換された若しくは置換されていない ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないヘテロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないハロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないアリール ($C_1 - C_{10}$) アルキル、 置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。) からなる群から選択される 5 員環である。

【0254】

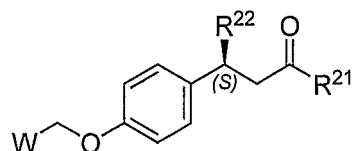
ある種の実施態様において、 式 V の化合物は、 ラセミ体である。ある種の実施態様において、 式 V の化合物は、 (S) 及び (R) 鏡像異性体の混合物を含む。

【0255】

ある種の実施態様において、 本発明は、 式 (Va) :

【0256】

【化26】



Vа

(R^{21} 、 R^{22} 及び W は、式 V において、上で定義されている。)
を有する化合物を提供する。

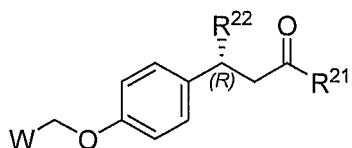
【0257】

10

他の実施態様において、前記化合物は、式 (Vb) :

【0258】

【化27】



Vb

20

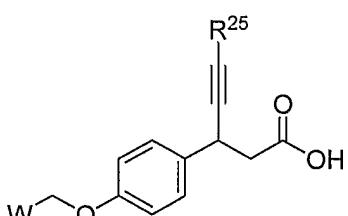
(R^{21} 、 R^{22} 及び W は、式 V において、上で定義されている。)
を有する。

【0259】

ある種の実施態様において、本発明は、式 (VI) :

【0260】

【化28】



VI

30

(R^{25} 及び W は、上記パラグラフ [0236] において定義されている。)
に記載の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、水和物若しくはこのプロドラッグを提供
する。

【0261】

幾つかの実施態様において、 R^{25} は、メチルである。

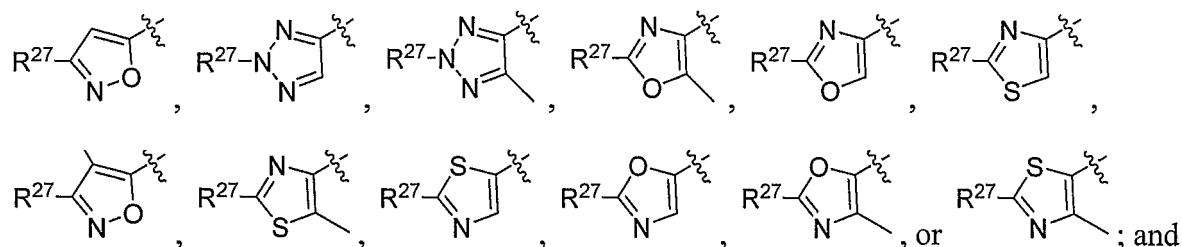
40

【0262】

幾つかの実施態様において、 W は、

【0263】

【化 2 9】



(R²⁷は、水素、置換された若しくは置換されていない(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないヘテロ(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないハロ(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。)からなる群から選択される5員環である。

【0 2 6 4】

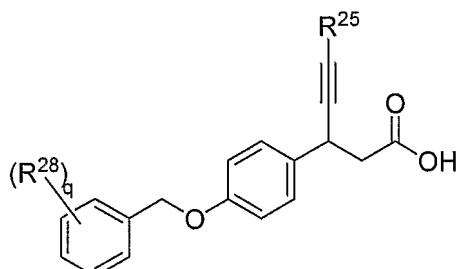
ある種の実施態様において、式V Iの化合物は、立体異性体的に純粹なS鏡像異性体を含む。他の実施態様において、式V Iの化合物は、立体異性体的に純粹なR鏡像異性体を含む。さらに別の実施態様において、式V Iの化合物は、S及びR鏡像異性体の混合物を含む。

【0 2 6 5】

ある種の実施態様において、本発明は、式(V I I)：

【0 2 6 6】

【化 3 0】



VII

(各R²⁸は、置換された若しくは置換されていない(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないヘテロ(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないハロ(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール(C₁-C₁₀)アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール及び置換された若しくは置換されていないヘテロアリールからなる群から独立に選択され、下付き文字qは、0から5までの整数であり、R²⁵は、パラグラフ[0 2 3 6]において、上で定義されているとおりである。)に記載の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、水和物若しくはこのプロドラッグを提供する。

【0 2 6 7】

幾つかの実施態様において、下付き文字qは、0、1又は2である。

【0 2 6 8】

他の実施態様において、R²⁸は、メトキシ、エトキシ、トリハロメチル、メチル、ハロ又はシアノ基及び下付き文字qは、1又は2である。

【0 2 6 9】

他の実施態様において、R²⁸は、フェニル、メトキシフェニル、メチルフェニル、トリハロメチルフェニル、ベンジル、フェノキシ、エトキシフェニル、シアノフェニル、ハ

10

20

30

40

50

ロフェニル、ハロベンジル、ピリジル、メトキシベニル (methoxybenyl) 又はピリル基であり、下付き文字 q は、1 又は 2 である。

【0270】

他の実施態様では、R^{2~5} は、メチルである。

【0271】

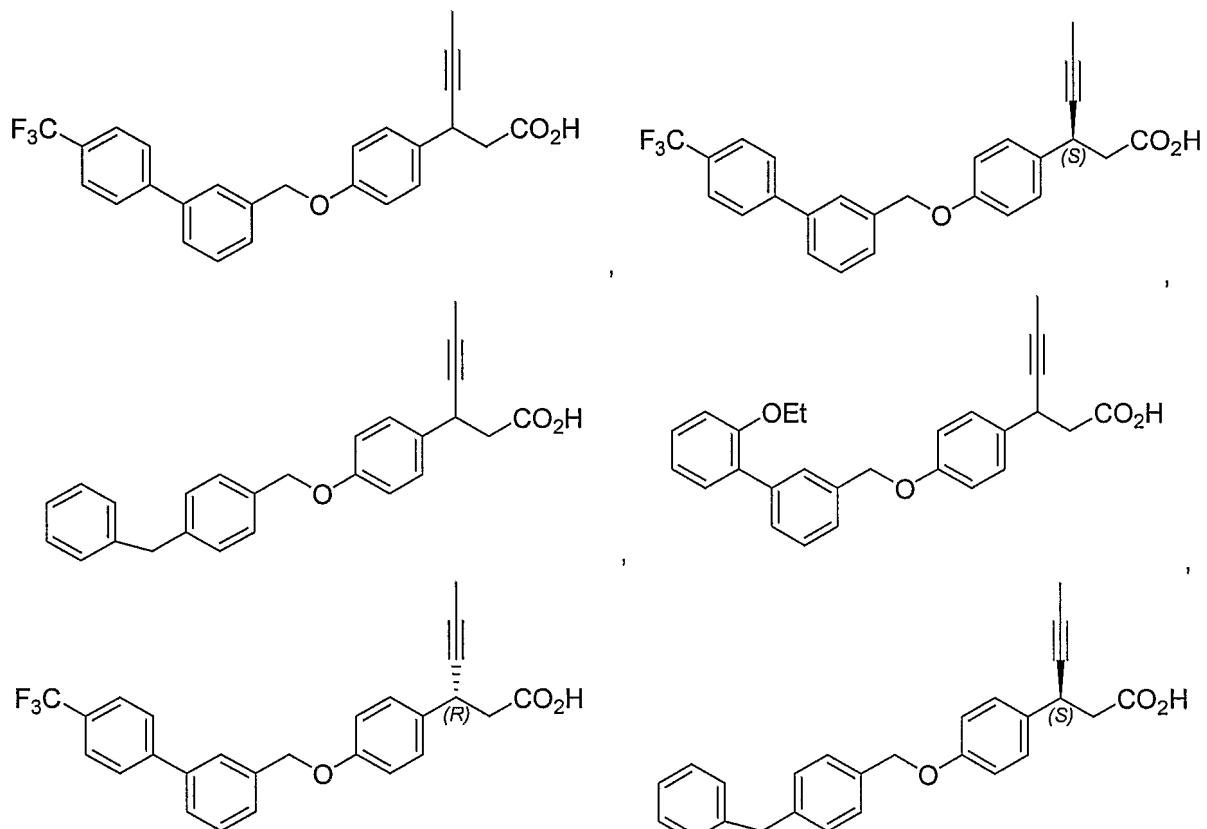
ある種の実施態様において、式VIIの化合物は、立体異性体的に純粋な S 鏡像異性体を含む。他の実施態様において、式VIIの化合物は、R 鏡像異性体を含む。さらに別の実施態様において、式VIIの化合物は、S 及び R 鏡像異性体の混合物を含む。

【0272】

他の実施態様において、前記式、

【0273】

【化31】



及びこれらの塩からなる群から選択される。

【0274】

ある種の実施態様において、本発明は、式(VIII)：

【0275】

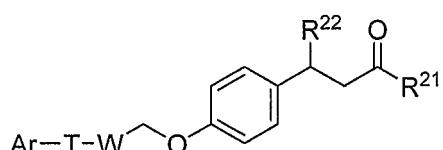
【化32】

40

20

30

40



VIII

(R^{2~1}、R^{2~2} 及び W は、パラグラフ [0236] において、上で定義されているとおりであり、Ar 及び T は、以下で定義されている。) に記載の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、水和物若しくはこのプロドラッグを提供する。

50

【0276】

Tは、直接結合、(C₁-C₅)アルキレン、ヘテロ(C₁-C₅)アルキレン、O、C(O)-(C₅-C₇)ヘテロシクロアルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-SO₂NH又は(C₁-C₄)アルキレン-NHSO₂である。

【0277】

幾つかの実施態様において、Tは、直接結合、置換された若しくは置換されていない(C₁-C₅)アルキル又は置換された若しくは置換されていないヘテロ(C₁-C₅)アルキルである。

【0278】

Arは、置換された若しくは置換されていないアリール又は置換された若しくは置換されていないヘテロアリールである。 10

【0279】

ある種の実施態様において、Arは、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ジベンゾフラン、インドール、インダゾール、カルバゾール、カルボリン、イソキノリン、キノキサリン又はキノリンである。

【0280】

幾つかの実施態様では、R²⁻²は、-C-C-C_H₃である。 20

【0281】

幾つかの実施態様では、R²⁻¹は-OHである。

【0282】

ある種の実施態様において、Tは、直接結合であり、Arは、置換された又は置換されていないベンゼン環である。

【0283】

幾つかの実施態様において、Wは、フェニルである。

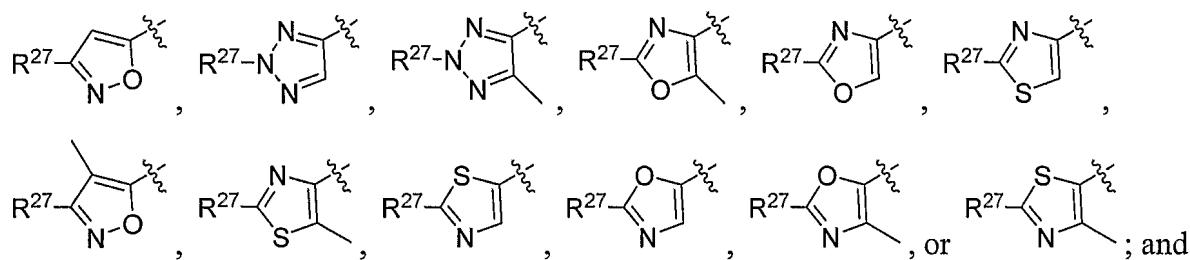
【0284】

他の実施態様において、Wは、

【0285】

30

【化33】



(R²⁻⁷は、Ar-T-である。)
からなる群から選択される5員環である。 40

【0286】

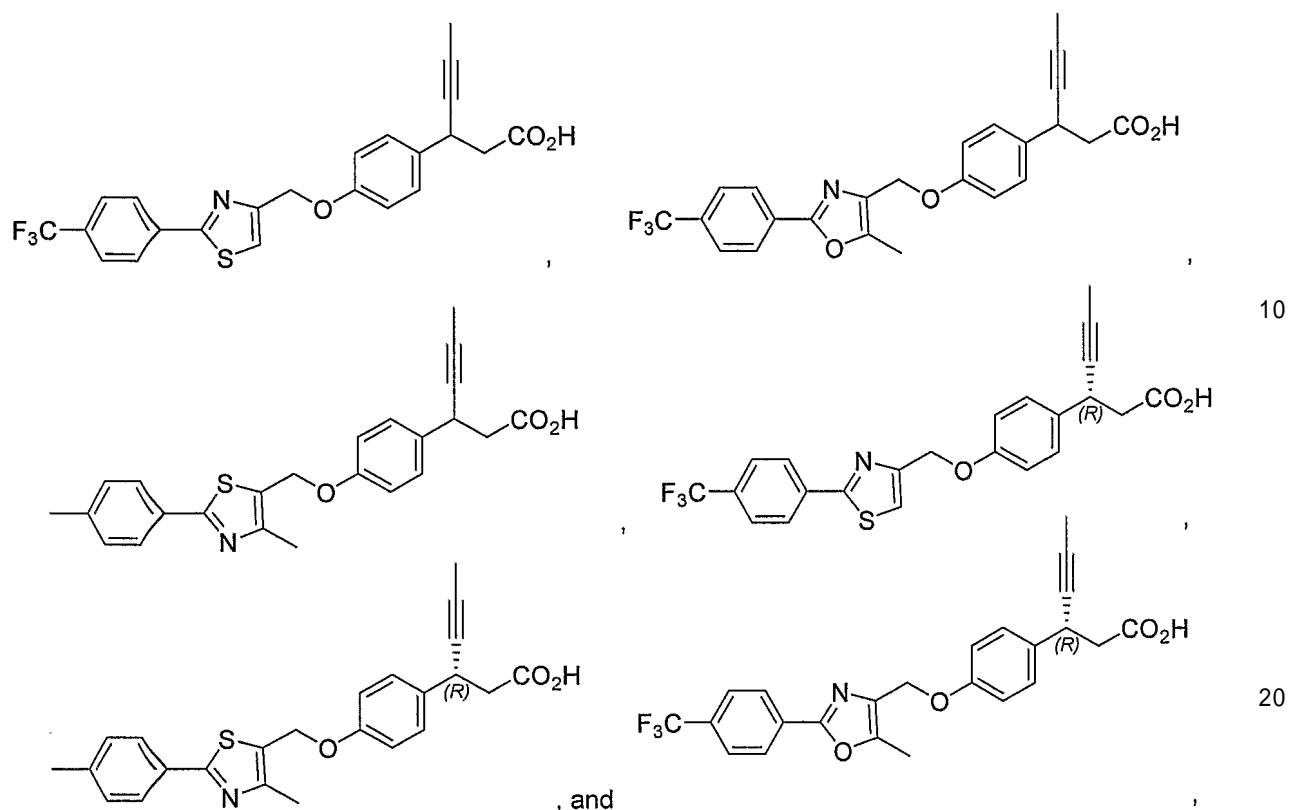
ある種の実施態様において、式VIIIの化合物は、立体異性体的に純粋なS鏡像異性体を含む。他の実施態様において、式VIIIの化合物は、立体異性体的に純粋なR鏡像異性体を含む。さらに別の実施態様において、式VIIIの化合物は、S及びR鏡像異性体の混合物を含む。

【0287】

ある種の実施態様において、前記化合物は、

【0288】

【化34】



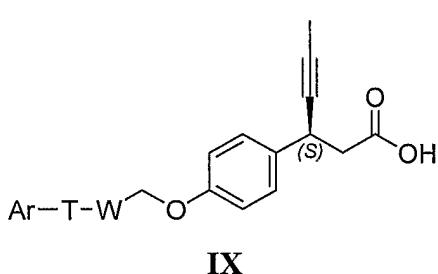
又はこれらの塩からなる群から選択される。

【0289】

ある種の実施態様において、本発明は、式(IX)：

【0290】

【化35】



(W、T及びArは、式VIIIにおいて、上で定義されているとおりである。)
に記載の化合物又は薬学的に許容されるこの塩、水和物若しくはこのプロドラッグを提供する。

【0291】

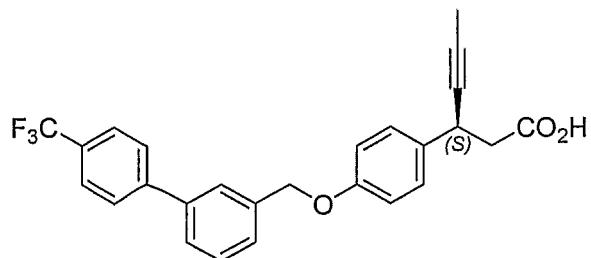
幾つかの実施態様において、前記化合物は、式：

【0292】

30

40

【化 3 6】



又はこの塩を有する。

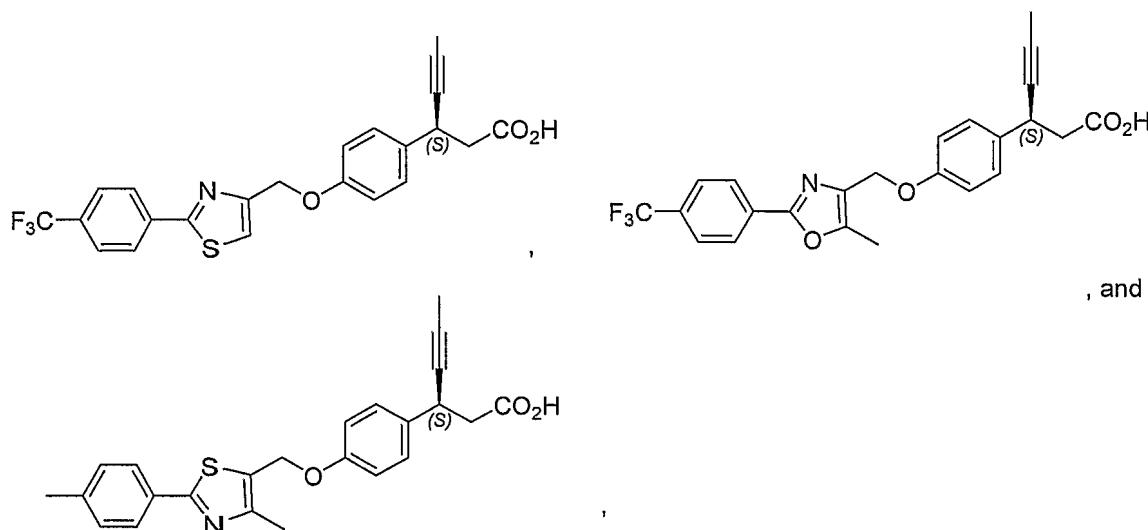
10

【 0 2 9 3 】

一実施態様において、前記化合物は、

【 0 2 9 4 】

【化 3 7】



又はこの塩からなる群から選択される。

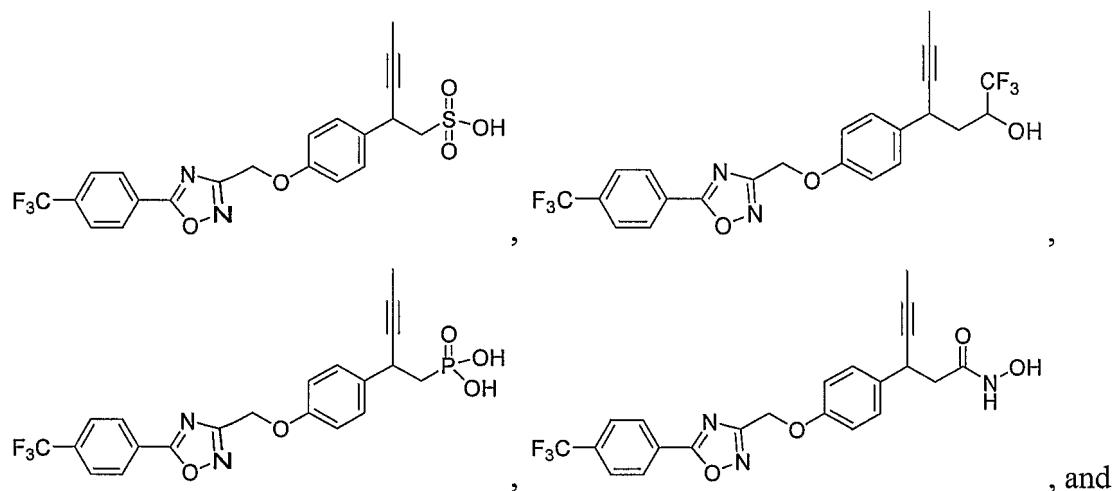
30

【 0 2 9 5 】

ある種の実施態様において、本発明は、-CO₂Hの代わりに、-CO₂Hの生物同配体を含む化合物、例えば、式III、IV、VI、VII又はIXの化合物を提供する。当業者によって認識されるように、以下の例で記載されている、-CO₂Hの代わりに、-CO₂Hの生物同配体を典型的な化合物27.1上に含む化合物は、例示のために、以下の化合物：

【 0 2 9 6 】

【化38】



10

などを含むことが可能であるが、これらに限定されない。例えば、「The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth, C. G., Ed., Academic Press: New York, 1996」を参照されたい(参照により、その全体が、本明細書に組み込まれる)。

【0297】

20

ある種の実施態様において、本発明は、化合物が、以下の酸：

3 - (4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) フェニル) ペント - 4 - イン酸；

- エテニル - 4 - フェニルメトキシ - ベンゼンプロパン酸；

4 - (2 - キノリニルメトキシ) - - [4 - (2 - キノリニルメトキシ) フェニル]

- ベンゼンプロパン酸；

N - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニル] - N - フェニル - グリシン；

3 - (4 - (イソペンチルオキシ) ベンズアミド) - 3 - フェニルプロパノエート；

3 - (4 - イソブトキシベンズアミド) - 3 - フェニルプロパノエート；

(R) - 2 - ((1R, 4R) - 4 - イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド) - 3 - フェニルプロパン酸；

(R) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 - (tert - プトキシカルボニル) プロパン酸；

3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (フラン - 2 - カルボキサミド) プロパン酸；

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (フラン - 2 - カルボキサミド) プロパン酸；

3 - (4 - クロロベンズアミド) - 3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) プロパン酸；

3 - (2 - (2 - (3, 4 - ジメチルフェノキシ) エチルチオ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) プロパン酸；

{ 2 - ブロモ - 4 - [(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ヒドラゾノメチル] - 6 - エトキシ - フェノキシ } - 酢酸；

2 - (4 - (2 - (2 - (4 - クロロフェニル) フラン - 5 - カルボキサミド) エチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸；

5 - (3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル) - 5 - オキソペンタン酸；

2 - (2 - (3 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピン - 7 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 7 - イルオキシ) アセトアミド) 酢酸；

3 - (4' - ブロモ - ビフェニル - 4 - イル) - 4 - フェニル - 酪酸；

3 - (4' - ブロモ - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - フェニルスルファニル - プロピオ

30

40

50

ン酸；

3 - (5 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2 , 4 - ジニトロフェニル)プロパン酸；

3 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸；

3 - (4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)フェニル)ペント - 4 - イン酸；

3 - (4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 5 - (トリメチルシリル)ペント - 4 - イン酸；

, - ジメチル - 4 - [[4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - チアゾリル] メチル] チオ] - ベンゼンプロパン酸；又は

- アミノ - 4 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジヒドロ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メトキシ] - 3 - メトキシ - ベンゼンプロパン酸の 1 つ又はこれらの塩でない限り、上記式に記載の化合物を提供する。

【0298】

5.2.2 化合物の調製

本発明の化合物は、様々な合成又は半合成技術によって調製することが可能である。図 1 及び下記第 6 節の実施例は、本発明で提供される化合物への様々な合成経路を提供する。適切な出発材料は、当業者に公知若しくは明白な技術によって調製することが可能であり、又は出発材料を商業的に入手し得る。当業者であれば、合成経路は、様々な出発材料又は別の試薬を使用するために修飾できること、及び、所望の転換を達成するために、条件（温度、溶媒など）の適切な調節を施すことが可能であることを理解できるであろう。さらに、当業者であれば、ある種の化合物を調製するために、保護基が必要であり得ることを認識し、選択された保護基と適合性がある条件に気付くであろう。従って、典型的な方法及び本明細書に記載されている例は、本発明の例示であり、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0299】

5.2.3 組成物

別の側面において、本発明は、1 以上の本発明の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤とを含む、薬学的使用に適した薬学的組成物を提供する。

【0300】

本明細書において使用される「組成物」という用語は、（表記されている場合には、指定された量で）指定された成分を含む産物、及び指定された量で、指定された成分の組み合わせから、直接又は間接的に得られる任意の産物を包含するものとする。「薬学的に許容される」とは、担体又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合性があり、且つ、その服用者に対して有害でないことを意味する。

【0301】

ある種の実施態様において、本発明は、R²⁻² が Si を含有するアルキニルを含み、R²⁻¹ が L、Y 及び W が、式 I I において、上で定義されている、式 I I の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0302】

幾つかの実施態様において、Si 原子は、最大 3 個のアルキル基で置換される。

【0303】

幾つかの実施態様において、R²⁻² は、- C - C - Si (CH₃)₃ である。

【0304】

組成物製剤は、本発明の化合物（本明細書では、活性成分と称される。）の 1 以上の薬物動態学的な特性（例えば、経口生物利用可能性、膜透過性）を改善し得る。

【0305】

本発明の化合物を投与するための薬学的組成物は、単位剤形で便利に与えることができ、本分野で周知の任意の方法によって調製され得る。全ての方法は、活性成分を、1 以上の補助成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。一般的には、薬学的組成物は、活性

10

20

30

40

50

成分を、液体担体又は細かく分割された固体担体又は両方と、均一且つ密接に混合し、次いで、必要であれば、産物を所望の製剤へと成形することによって調製される。薬学的組成物において、活性な対象化合物は、疾病の過程又は症状に対して所望の効果を引き起こすのに十分な量で含められる。

【0306】

活性成分を含有する薬学的組成物は、例えば、錠剤、トローチ、薬用キャンデー、水性若しくは油性懸濁液、分散可能な粉末若しくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル又はシロップ若しくはエリキシルなど、経口使用に適した形態とすることができます。経口使用のための組成物は、薬学的組成物を製造するための、本分野で公知の任意の方法に従って調製することができる。このような組成物は、薬学的に上品で、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び防腐剤から選択される1以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適した薬学的に許容される無毒の他の賦形剤と混合された活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターク又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア；並びに、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は、コートしなくてもよく、又は、胃腸管中の崩壊と吸収を遅延させることにより、より長期間にわたって持続的な作用を提供するために、公知の技術によってコートしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を使用することができる。錠剤は、徐放のため、浸透圧性治療用錠剤を形成するために、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号及び第4,265,874号に記載されている技術によってコートすることもできる。

10

20

【0307】

経口用製剤は、活性成分が、不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水若しくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセルとして与えることもできる。

【0308】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有し得る。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合産物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどのエチレンオキシドの脂肪酸由来部分エステル及びヘキシトールとの縮合産物、又はエチレンオキシドの脂肪酸由来部分エステル及びヘキシトール無水物との縮合産物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンである。水性懸濁液は、1以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル、1以上の着色剤、1以上の着香剤、及びスクロース又はサッカリンなどの1以上の甘味剤も含有し得る。

30

40

【0309】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油、又は液体パラフィンなどの鉱物油中に活性成分を懸濁することによって調合され得る。油性懸濁液は、濃縮剤、例えば、蜜蠍、固体パラフィン又はセチルアルコールを含有し得る。口当たりのよい経口調製物を提供するために、上述のものなどの甘味剤、及び着香剤を添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによって保存することができる。

【0310】

50

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散可能な粉末及び顆粒は、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び1以上の防腐剤と混合された活性な化合物を与える。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既述されたものが例として挙げられる。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤も存在し得る。

【0311】

本発明の薬学的組成物は、水中油エマルジョンの形態とすることもできる。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、若しくは鉱物油、例えば、液体パラフィン、又はこれらの混合物とすることができます。適切な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えばアラビアゴム又はトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆、レシチン、及び脂肪酸とヘキシトール無水物から得られるエステル又は部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、及び前記部分エステルのエチレンオキシドとの縮合産物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンとすることができます。エマルジョンは、甘味剤及び着香剤も含有することができる。10

【0312】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、ソルビトール又はスクロースとともに調合され得る。このような製剤は、粘滑剤、防腐剤及び着香剤及び着床剤も含有し得る。

【0313】

前記薬学的組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液の形態とすることができます。この懸濁液は、上記されている適切な上記分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、公知の技術に従って調合され得る。無菌の注射可能な調製物は、非経口的に許容される無毒の希釈剤又は溶媒中の無菌注射可能溶液又は懸濁液、例えば、1，3-ブタンジオール中の溶液とすることもできる。使用され得る許容可能なビヒクル及び溶媒には、水、リングル溶液及び等張の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒体として慣用される。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドなどの、任意の無刺激性不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に用途を見出す。20

【0314】

前記薬学的組成物は、薬物を直腸投与するために、坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温では固体であるが、直腸温では液体であり、このため、直腸内で融解して薬物を放出し得る適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。このような材料には、カカオバター及びポリエチレングリコールである。30

【0315】

局所に使用する場合、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などが使用される。本明細書において使用される、局所適用とは、洗口剤及びうがい薬の使用も含むものとする。

【0316】

本発明の薬学的組成物及び方法は、II型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫の治療において有用な、本明細書に記載されているような、治療的に活性な他の化合物をさらに含み得る。40

【0317】

5.2.4 使用方法

別の側面において、本発明は、以下の疾病又は症状の治療又は予防を必要としている対象に、本発明の化合物又は組成物の治療的有効量を投与することを含む、II型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレス50

テロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫からなる群から選択される疾病又は症状を治療又は予防する方法を提供する。

【0318】

一実施態様において、前記疾病又は症状はⅠⅠ型糖尿病である。

【0319】

別の側面において、本発明は、GPR40の調節に対して応答する疾病又は症状の治療を必要とする対象に、本発明の化合物又は組成物の治療的有効量を投与することを含む、
GPR40の調節に対して応答する疾病又は症状を治療する方法を提供する。
10

【0320】

幾つかの実施態様において、前記疾病又は症状は、ⅠⅠ型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫からなる群から選択される。

【0321】

ある種の実施態様において、前記疾病又は症状はⅠⅠ型糖尿病である。
20

【0322】

幾つかの実施態様において、前記疾病又は症状は肥満である。

【0323】

幾つかの実施態様において、前記疾病又は症状は高血圧である。

【0324】

本発明の化合物又は組成物を投与する幾つかの実施態様において、化合物又は組成物は経口投与される。

【0325】

他の実施態様において、前記化合物又は組成物は、非経口的に投与される。
30

【0326】

他の実施態様において、前記化合物又は組成物は、第二の治療剤と組み合わせて投与される。

【0327】

他の実施態様において、前記第二の治療剤は、例えば、メトフォルミン又はチアゾリジンジオンなどのインシュリン増感剤である。

【0328】

別の側面において、本発明は、GPR40の調節に対して応答する疾患有する対象に、1以上の本発明の化合物又は組成物の治療的有効量を投与することを含む、GPR40の調節に対して応答する疾患有する疾患有する方法を提供する。
40

【0329】

さらに別の側面において、本発明は、GPR40によって仲介される症状、疾病又は疾患有する対象に、本発明の化合物又は組成物の1以上の治療的有効量を投与することを含む、GPR40によって仲介される症状、疾病又は症状を治療又は予防する方法を提供する。

【0330】

さらに別の側面において、本発明は、細胞を、本発明の化合物又は組成物の1以上と接触させることを含む、GPR40を調節する方法を提供する。

【0331】

例えば、幾つかの実施態様において、GPR40を恒常に発現する細胞が、本発明の化合物又は組成物の1以上と接触される。
50

【0332】

ある種の実施態様において、例えば、細胞中に導入された異種の核酸からG P R 4 0を発現させることによって、又は、別の例として、細胞に内在する核酸からのG P R 4 0の発現を上方制御することによって、G P R 4 0を発現又は過剰発現するために、接触されるべき細胞を作製することが可能である。

【0333】

治療されるべき疾病及び対象の症状に応じて、本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、脳室内、囊内注射又は注入、皮内注射又はインプラント）、吸入、経鼻、膣内、直腸、舌下又は局所（例えば、経皮、局部）投与経路によって投与することができ、各投与経路に対して適した、薬学的に許容される慣用の非毒性担体、佐剤及びビヒクルを含有する適切な投薬単位製剤中に、単独で又は一緒に、調合され得る。本発明は、活性成分が所定の期間にわたって放出されるデポ製剤中に入れて、本発明の化合物を投与することも想定する。

【0334】

I I型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫又はG P R 4 0が関連する他の症状若しくは疾患の治療又は予防において、適切な投薬レベルは、一般的には、約0.001ないし100mg/kg患者体重/日であり、これは、単回又は複数回投薬で投与することができる。好ましくは、投薬レベルは、約0.01ないし約25mg/kg/day、より好ましくは、約0.05ないし約10mg/kg/dayであろう。適切な投薬レベルは、約0.01ないし25mg/kg/day、約0.05ないし10mg/kg/day、又は約0.1ないし5mg/kg/dayであり得る。この範囲内で、投薬量は、0.005ないし0.05、0.05ないし0.5又は0.5ないし5.0mg/kg/dayであり得る。経口投与の場合、治療されるべき患者に対して投薬の症候性調整を行うために、前記組成物は、好ましくは、活性成分1.0ないし1000mg、特に、活性成分1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mgを含有する錠剤の形態で与えられる。化合物は、1から4回/日、好ましくは1又は2回/日の投与計画で投与することができる。

【0335】

しかしながら、具体的な患者に対する具体的な投薬レベル及び投薬の頻度は、変動することができ、使用される具体的な化合物の活性、化合物の代謝的安定性及び作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄の速度、薬物の組み合わせ、症状の重さ、並びに治療を受けている宿主など、様々な要因に依存し得る。

【0336】

本発明の化合物は、組み合わせることが可能であり、又は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、グルコース不耐症、インシュリン抵抗性、高インシュリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌又は浮腫など、本発明の化合物が有用である疾病又は症状の治療、予防、抑制又は改善に有用な他の因子と組み合わせて使用することが可能である。このような他の因子又は薬物は、該因子又は薬物に対して一般的に使用される経路及び量によって、本発明の化合物と同時に又は逐次に投与され得る。本発明の化合物が1以上の他の薬物と同時に使用される場合には、本発明の化合物の他に、このような他の薬物を含有する薬学的組成物が好ましい。従って、本発明の薬学的組成物には、本発明の化

10

20

30

30

40

50

物の他に、1以上他の活性成分又は治療剤も含有する薬学的組成物も含まれる。

【0337】

本発明の化合物と組み合わせることができ、別々に又は同一の薬学的組成物中で投与され得る他の治療剤の例には、(a) HMG-CoA還元酵素阻害剤などのコレステロール低下剤(例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及び他のスタチン)、胆汁酸捕捉剤(例えば、コレステラミン及びコレステオポール)、ビタミンB₃(ニコチン酸又はナイアシンとしても知られる。)、ビタミンB₆(ピリドキシン)、ビタミンB₁₂(シアノコバラミン)、フィブリン酸誘導体(例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブロート、フェノフィブロート及びベンザフィブロート、プロブコール、ニトログリセリン、及びコレステロール吸収の阻害剤(例えば、メリナミドなどの-シトステロール及びアシルCoA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤)、HMG-CoA合成阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤及びスクアレン合成酵素阻害剤; (b) 血栓溶解剤(例えば、ストレプトキナーゼ、アルテプラーゼ、アニストレプラーーゼ及びレテプラーゼ)、ヘパリン、ヒルジン及びワルファリン誘導体などの抗血栓剤、遮断剤(例えば、アテノロール)、アドレナリン作動性アゴニスト(例えば、イソプロテレノール)、ACE阻害剤及び血管拡張剤(例えば、ニトロプロシドナトリウム、ニカルジピン塩酸塩)、ニトログリセリン及びエナロブリート) ;並びに(c)インシュリン及びインシュリン模倣物質、スルホニル尿素(例えば、グリブリド、メグリナチド)、ビグアニド、例えば、メトフォルミン(Glucophage^(R))、-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース)、インシュリン感作剤、例えば、チアゾリジンジオン化合物、ロシグリタゾン(Avandia^(R))、トログリタゾン(Rezulin^(R))、シグリタゾン、ピオグリタゾン(Actos^(R))及びエングリタゾンなどの抗糖尿病薬が含まれるが、これらに限定されない。

【0338】

第二の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は変動することができ、各成分の有効用量に依存し得る。一般に、各々の有効量を使用し得る。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせも、一般に、先述された範囲内に属すると思われるが、各々の事例において、各活性成分の有効用量を使用すべきである。

【0339】

別の側面において、本発明は、本発明の化合物又は組成物を投与することを含む、対象中の循環インシュリン濃度を調節する方法を提供する。

【0340】

幾つかの実施例において、インシュリン濃度は増加される。

【0341】

他の実施例において、インシュリン濃度は減少される。

【0342】

ある種の実施態様において、R²⁻²がSiを含有するアルキリル(alkylyl)を含み、R²⁻¹、L、Y及びWが、式IIにおいて、上で定義されている、式IIの化合物又は化合物を含む組成物が使用され得る。

【0343】

幾つかの実施態様において、Si原子は、最大3個のアルキル基で置換される。

【0344】

幾つかの実施態様において、R²⁻²は、-C-C-Si(CH₃)₃である。

【0345】

以下の実施例は、例示のために提供されているものであって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者であれば、実質的に同様の結果を得るために改変可能である、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

【0346】

6. 実施例

6.1

10

20

30

40

50

【実施例 1】

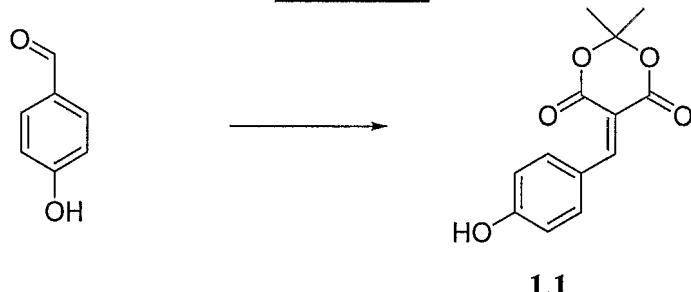
【0347】

本実施例は、(3S)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘクス-4-イン酸メチルエステルの調製を説明する。

【0348】

【化39】

スキーム1.1



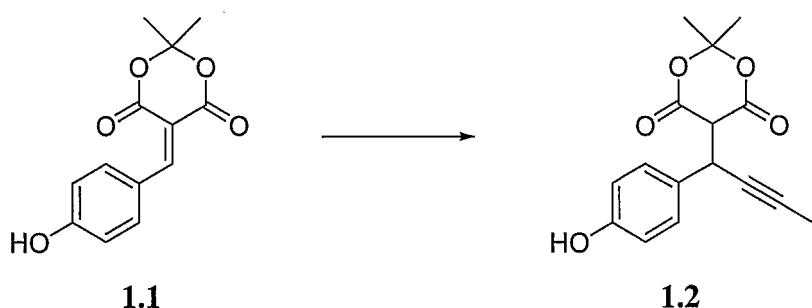
【0349】

5-(4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.1)。Bigi et al. (2001) Tetrahedron Lett. 42: 5203-5202 の方法に従って、メルドラム酸との縮合を実行する。2 L の洋ナシ形フラスコに、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(50 g, 409 mmol)及び水(400 mL)を充填した。前記フラスコを 75 °C で水浴中に配置し、メルドラム酸(62 g, 430 mmol)を、水 400 mL 中にスラリーとして添加した。この反応混合物を、2 時間攪拌し、次いで、氷浴で 2 時間冷却した。ろ過によって生成物を回収し、冷水で濯いだ。完全に乾燥させてから、付加化合物 1.1 を 95 g (94%)、微細な黄色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 9.75 (br s, 1 H); 8.27 (s, 1 H); 8.24 (d, 2 H, J = 10 Hz); 6.98 (d, 2 H, J = 10 Hz); 1.76 (s, 6 H)。MS ESI (正) m/e: 519.0 (2 M + Na)。

【0350】

【化40】

スキーム1.2



【0351】

(+/-)-5-[1-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ブト-2-イニル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.2)。機械式攪拌機、窒素流入口、窒素流出口を装着された、オープン乾燥した 3 L の 3 口フラスコを、室温の水浴に入れた。窒素で 20 分間バージした後、THF (0.5 N, 600 mL) 中の、1-プロピニルマグネシウムプロミドの溶液をカニューレで添加した。オープン乾燥され、窒素を通気した別の 500 mL 丸底フラスコ中で、化合物 1.1 (35 g, 142 mmol) を、徐々に温めながら、無水 THF (350 mL) 中で溶解した。次いで、1.1 の溶液を 15 分にわたり添加した。この添加中、反応混合物は、濃い黄色の懸濁液に変化した。添

10

20

30

40

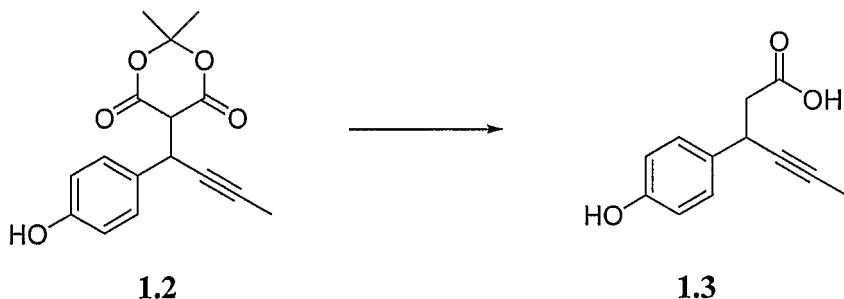
50

加が完了した後、この反応混合物を 15 分間攪拌し、次いで NH_4Cl 水溶液 (0.6 N、750 mL) で反応停止し、ヘキサン (800 mL) で希釈した。この層を分離して、有機層を廃棄した。飽和 KHSO_4 水溶液で、水層を pH 約 2 に酸性化し、酢酸エチル ($2 \times 400 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた抽出物を飽和塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、淡黄色の固体 (37 g、91%) に濃縮した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) (アセトン- d_6) 8.26 (s, 1H); 7.39 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$); 6.76 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); 4.73 (br s, 1H); 4.46 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$); 1.82 (s, 3H); 1.81 (s, 3H); 1.64 (s, 3H)。MS ESI (正) m/e: 599.0 ($2\text{M} + \text{Na}$)。

【0352】

【化41】

10

スキーム1.3

20

【0353】

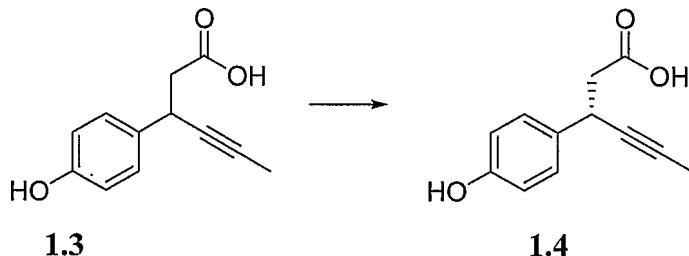
(+/-)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘクス-4-イン酸 (1.3)。化合物 1.2 (37 g)、ジエチルケトン (160 mL) 及び水 (80 mL) を、1 L の丸底フラスコに充填した。この懸濁液を、48 時間加熱還流した。冷却後、水層を NaCl (s) で飽和し、分離した。 MgSO_4 上で有機層を乾燥させ、ろ過し、熱い酢酸エチル : ヘキサン (1:2) から結晶化した薄茶色の油状物に濃縮した。回収して、乾燥させた後、灰白色の粉末として生成物 (20.3 g、77%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) 12.2 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 7.12 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$); 6.67 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$); 3.87 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 1.82 (d, 3H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)。MS ESI (正) m/e: 205.1 ($M + H$) ; 227.1 ($M + \text{Na}$)。

30

【0354】

【化42】

30

スキーム1.4

40

【0355】

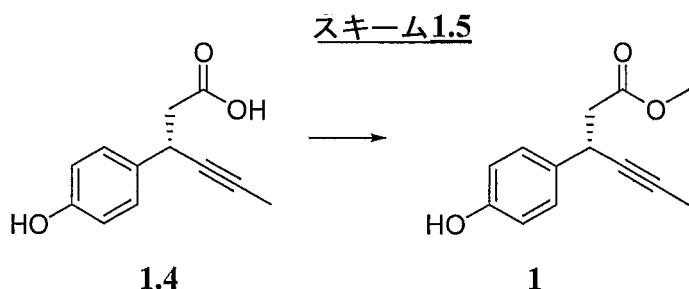
(3S)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘクス-4-イン酸 (1.4)。5 L の丸底フラスコに、化合物 1.3 (66.4 g、325 mmol) 及び 2-プロパノール (1 L) を充填し、次いで、70 °C に加熱した。(1S, 2R)-1-アミノ-2-インダノール (46.1 g、309 mmol) を、徐々に温めながら、2-プロパノール (1 L) 中に溶解した。アミンの溶液を、溶解したカルボン酸へ添加し、生じた溶液を室温まで冷却した。16 時間後、この結晶を回収して乾燥した。塩を、2-プロパノール 2 L 中

50

に再懸濁し、加熱還流して溶解した。室温に冷却してから、16時間後に、塩を回収した。少量の塩試料を、酸性水溶液で分解し、遊離カルボン酸を、キラルHPLC (Daiichi ChiralPAK AD-Hカラム、溶出液：90:10のヘキサン：2-プロパノール中の0.1%TFA) によって分析し、75%eeを有することがわかった。前記塩を2-プロパノール1.5L中に再懸濁し、加熱還流して溶解した。室温に冷却してから、16時間後、前記塩を回収した。キラルHPLCにより、この物質が96%eeであることが明らかとなった。前記物質を酢酸エチル(300mL)及び水(100mL)中に懸濁し、飽和 KHSO_4 水溶液を、激しく混合しながら添加した。2つの透明層を得た後、前記層を分離し、水層を酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた抽出物を飽和塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空乾燥させて結晶化された淡黄色の油状物に濃縮した。化合物1.4を、灰白色の固体(23.5g、35%)として得た。

【 0 3 5 6 】

【化 4 3】



【 0 3 5 7 】

(3S)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘクス-4-イン酸メチルエステル(1)。フェノール1.4(23.5g、115mmol)を、アセトン(230mL)中に溶解し、K₂CO₃(11.5g、115mmol)で処理した。15分後、ヨウ化メチル(5mL、80mmol)を添加し、この反応物を40℃で14時間攪拌した。ヨウ化メチル(3mL、48mmol)の追加部分を添加し、24時間加熱した。カリウム塩を、ろ過して取り除き、アセトンで完全にすすいだ。このろ過物を、油状物へ濃縮し、シリカゲルの1cmプラグを通したろ過によって精製した。ジクロロメタン中の2.5%MeOHで溶出し、次いで濃縮することにより、フェノール1(21.5g、85%)を淡黄色の油状物として得た。¹H NMR(500MHz)(アセトン-d₆) δ 8.2(br,s,1H); 7.20(d,2H,J=9.5Hz); 6.77(d,2H,J=9.0Hz); 3.98(m,1H); 3.60(s,3H), 2.65(m,2H); 1.78(d,3H,J=2.5Hz)。MS ESI(正)m/e: 219.1(M+H); 241.1(M+Na)。

【 0 3 5 8 】

6 . 2

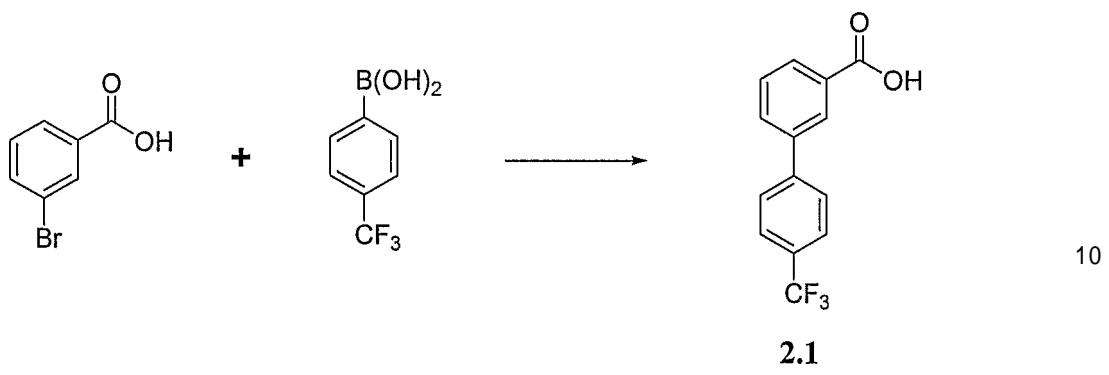
【实施例 2】

【 0 3 5 9 】

本実施例は、(3S)-3-[4-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸ナトリウム塩の調製を説明する。

【 0 3 6 0 】

【化44】

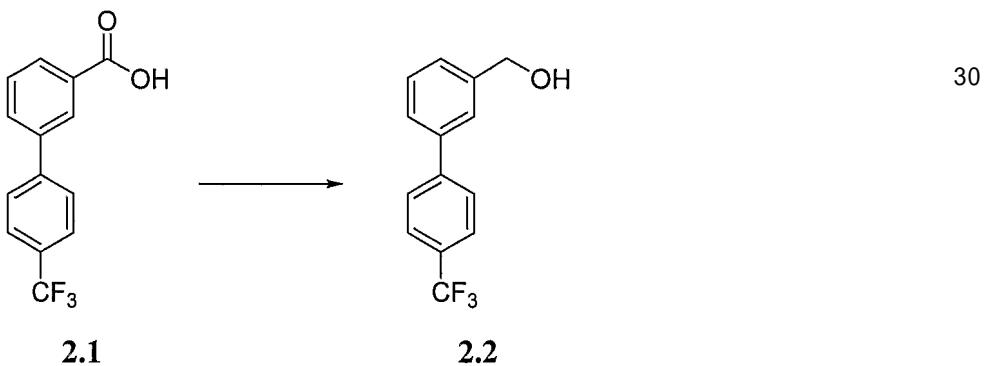
スキーム2.1

【0361】

3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 安息香酸 (2 . 1)。『Dyer et al. (2001) Tetrahedron Letters 42 : 1765 - 1767』に記載の方法で、スズキカップリングを実行した。市販の4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (15 g、78 . 7 mmol) 及び3 - ブロモ安息香酸 (15 . 1 g、75 mmol) を、2 - プロパノール : 水 (1 : 4、72 mL) 中に懸濁した。10 % Pd / C (1 . 5 g) を添加し、続いて、Na₂CO₃水溶液 (39 mL、20重量%) を添加した。生じた混合物を、70 °C で4時間加熱した。沈殿物をろ過し、20%のNa₂CO₃水溶液ですすいだ。このろ過物を水で希釈し、pH = 2まで酸性化した。白色の固体をろ過し、真空乾燥させた。さらに精製せずに、この粗製物質 (2 . 1) (19 . 69 g) を、次の段階で使用した。

【0362】

【化45】

スキーム2.2

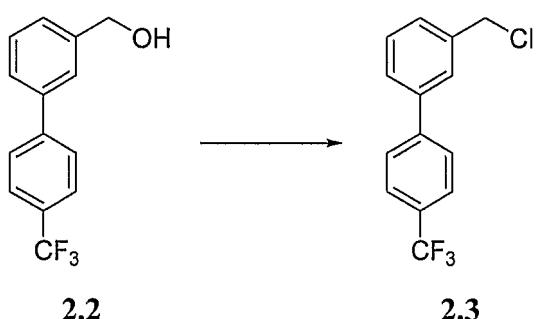
【0363】

3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ベンジルアルコール (2 . 2)。無水THF (100 mL) 中の、カルボン酸 2 . 1 (13 . 3 g、50 mmol) を、0 °C で30分間、無水THF (150 mL) 中のLiAlH₄ (2 . 9 g、75 mmol) に滴下した。生じた混合物をゆっくりと室温に温め、4時間攪拌した。この反応物を、0 °C の水 (2 . 9 mL)、15%のNaOH水溶液 (2 . 9 mL) 及び水の別の部分 (8 . 7 mL) により、反応をゆっくり停止した。この混合物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、白色の固体 (11 . 9 g)を得た。さらなる精製を行わずに、粗生成物 (2 . 2) を次の段階で使用した。

【0364】

【化46】

スキーム2.3



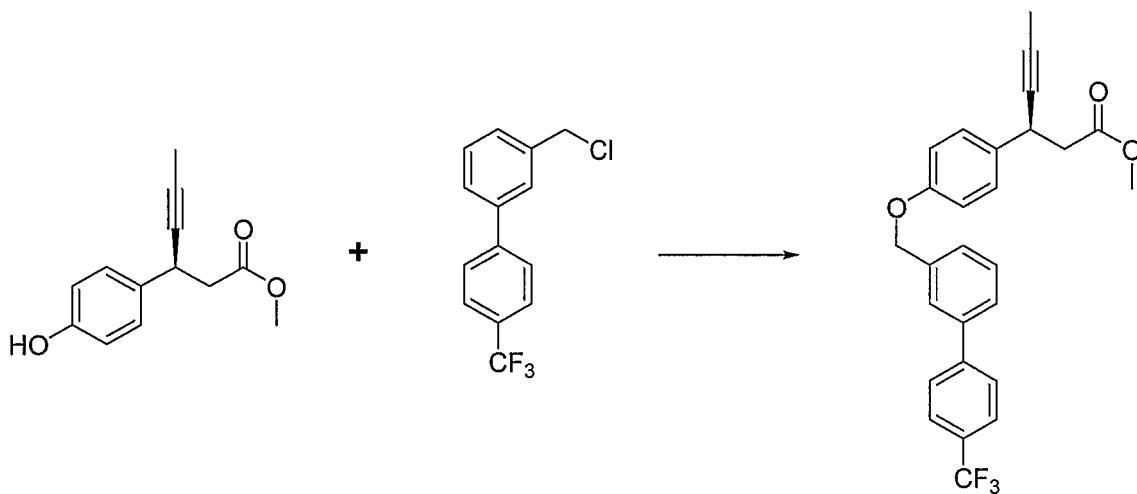
【0365】

3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ベンジルクロリド (2 . 3)。アルコール 2 . 2 (1 5 g、 5 9 . 5 m m o l) を、 無水ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中に溶解した。塩化チオニル (1 0 m L) を、 上記の溶液へ、 ゆっくりと滴下した。生じた混合物を室温で、 2 4 時間攪拌した。有機溶媒を真空除去した。次いで、 この残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ゲル 6 0 、 ヘキサン中の 2 0 % D C M で溶出) で精製した。所望の生成物 2 . 3 を含有する画分を合わせて、 白色の固体 (1 4 . 0 g) に濃縮した。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z) (C D C l ₃) 7 . 7 3 (4 H , s) ; 7 . 6 5 (1 H , s) ; 7 . 5 8 (1 H , s) ; 7 . 5 2 - 7 . 2 8 (2 H , m) ; 4 . 6 9 (2 H , s) 。

【0366】

【化47】

スキーム2.4



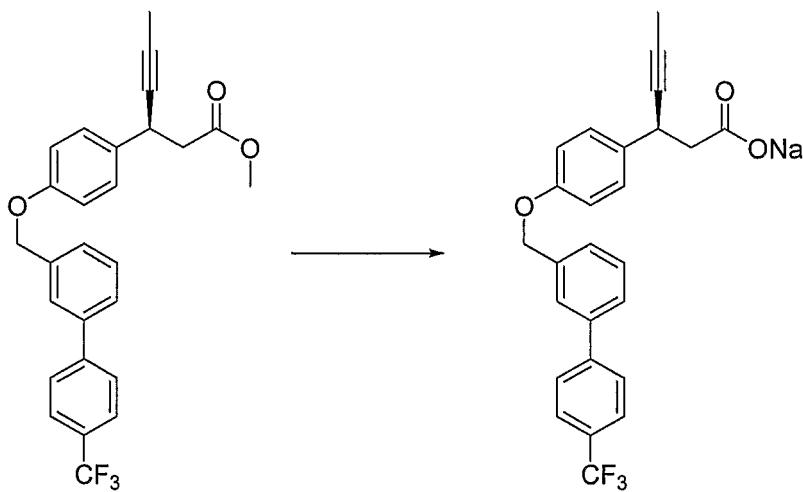
【0367】

(3 S) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸メチルエステル (2 . 4)。塩化ベンジル 2 . 3 (2 8 . 0 g、 1 0 3 m m o l) 及びフェノール 1 (2 1 . 5 g、 9 8 m m o l) を、 アセトン (1 5 0 m L) 中に溶解し、 C s ₂ C O ₃ (3 9 . 9 g、 1 2 2 m m o l) で処理した。この反応物を、 5 0 °C で 1 6 時間攪拌し、 次いでろ過して、 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 ヘキサン中の 3 3 % ないし 6 6 % のジクロロメタン) によって精製する淡黄色の油状物に濃縮した。化合物 2 . 4 を含有する溶出剤を、 無色の油状物に濃縮した (4 0 . 0 g、 9 2 %) 。

50

【 0 3 6 8 】
【 化 4 8 】

スキーム2.4



10

2.4

2

【 0 3 6 9 】

20

(3S)-3-[4-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸ナトリウム塩(2)。メチルエステル2.4を、ジエチルエーテル(50mL)中に溶解した。ナトリウムトリメチルシラノラート(0.78g、7mmol)を、一度に添加し、この反応混合物を48時間攪拌した。沈殿物をろ過によって回収し、酢酸エチル：ヘキサンから再結晶化した。真空乾燥させた後、所望のナトリウム塩を白色の粉末(1.3g)として得た。¹H NMR(500MHz)(CD₃OD) 7.82(d, 2H, J=8.5Hz); 7.75-7.73(m, 3H); 7.62(m, 1H); 7.32(d, 2H, J=8.5Hz); 6.94(d, 2H, J=8.5Hz); 5.15(s, 2H); 4.03(m, 1H); 2.52(dd, 1H, J=8.2, 14.5Hz); 2.45(dd, 1H, J=7.0, 14.0Hz); 1.79(d, 3H, J=2.5Hz)。

30

(0 3 7 0)

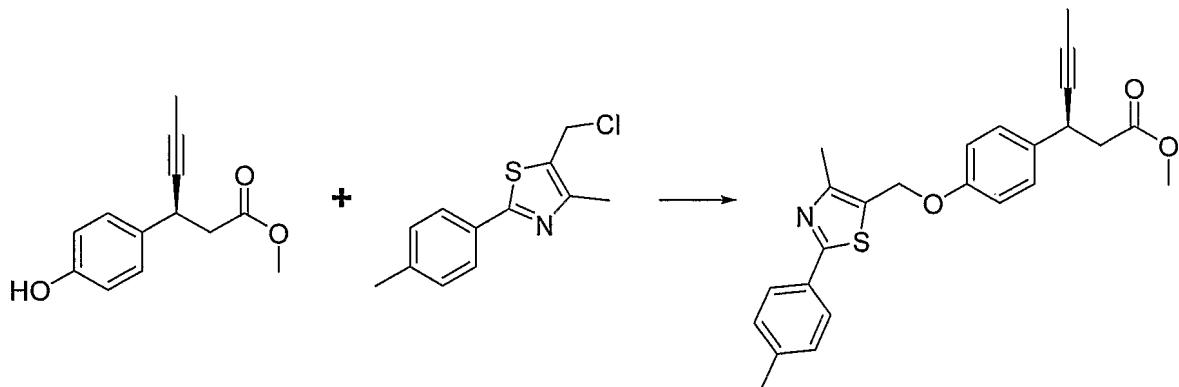
6 . 3

【实施例 3】

【 0 3 7 1 】

【化 4 9】

スキーム3.1



40

1

3.1

3.2

50

【0372】

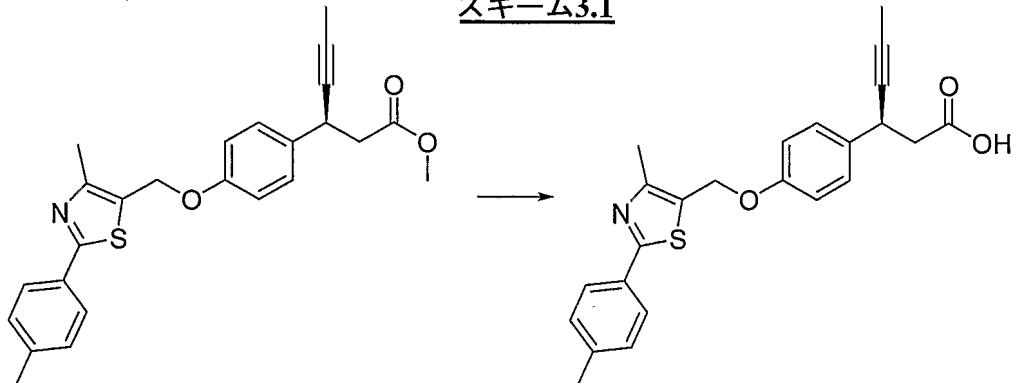
(3S)-3-[4-(4-メチル-2-p-トリル-チアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸メチルエステル(3.2)。化合物3.1を、市販の4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸から開始する実施例2に記載の方法に従って調製した。塩化物3.1(250mg、1.1mmol)及びフェノール1(230mg、1.1mmol)を、無水DMF(5mL)中に溶解した。次いで、微粉末のCs₂CO₃(650mg、2.2mmol)を添加し、この反応混合物を、室温で14時間攪拌した。この反応物を水の中へ注ぎ、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、さらなる精製を行わずに次の段階で使用する残留物へと真空濃縮した。

10

【0373】

【化50】

スキーム3.1



3.2

3

20

【0374】

(S)-3-[4-(4-メチル-2-p-トリル-チアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(3)。エステル3.2を、THF/MeOH/10%NaOH(水性)(1:1:1)の溶液(15mL)中に溶解した。室温で30分間攪拌した後、この混合物を、1N HCl(水性)でpH=4になるまで酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物を、ヘキサン(20mL)中の20%の酢酸エチルで粉碎した。この沈殿物をろ過し、化合物3を淡黄色の粉末(315mg、0.8mmol)として得た。MS ESI m/e: 406 (M-H)。¹H NMR (500MHz) (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d, J = 7.5Hz); 7.36 (2H, d, J = 9Hz); 7.26 (2H, d, J = 8Hz); 6.96 (2H, d, J = 8.5Hz); 5.18 (2H, s); 4.1 (1H, m); 2.77 (2H, m); 2.52 (3H, s); 2.42 (3H, s); 1.86 (3H, s)。

30

【0375】

6.4

40

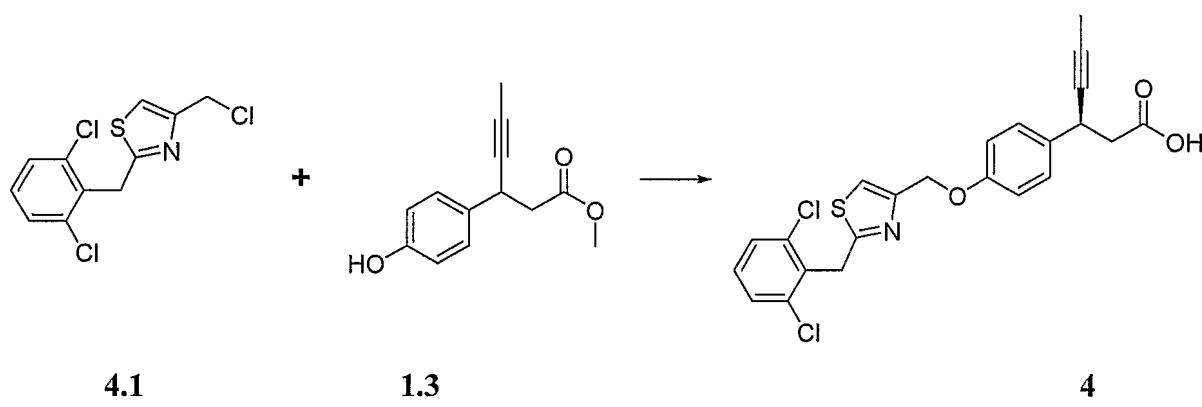
【実施例4】

【0376】

本実施例は、3-[4-[2-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-4-イルメトキシ]-フェニル]-ヘクス-4-イン酸の調製を説明する。

【0377】

【化51】

スキーム4.1

4.1

1.3

4

10

【0378】

3 - { 4 - [2 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - チアゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸 (4)。B o r d w a l l e t a l . (1 9 9 0) J . A m e r . C h e m . S o c . 1 1 2 : 7 9 2 - 7 9 7 に記載の方法に従って、チアゾール 4 . 1 を調製した。化合物 4 . 1 (5 8 m g 、 0 . 2 m m o l) 及びフェノール 1 (4 3 . 6 g 、 0 . 2 m m o l) を、無水 D M F (2 m L) 中に溶解し、微細粉末化された C s 2 C O 3 (6 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) で処理した。この反応混合物を、室温で 1 4 時間攪拌した。この反応物を水の中に注いで、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を T H F / M e O H / 1 0 % N a O H (水性) (1 : 1 : 1) の溶液 (6 m L) 中に溶解した。生じた混合物を、室温で 3 0 分間攪拌した。この混合物を、1 N H C l (水性) で pH が 4 になるまで酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、真空濃縮した。粗残留物をヘキサン中の 2 0 % の酢酸エチル (1 0 m L) 中で粉碎した。沈殿物をろ過して、酸 4 を淡黄色の粉末 (5 5 m g 、 0 . 1 2 m m o l) として得た。M S E S I m / e : 4 6 0 (M - H) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z) (C D C l 3) 7 . 4 0 - 7 . 1 9 (6 H , m) ; 6 . 9 4 - 6 . 7 9 (2 H , m) ; 5 . 1 8 (2 H , s) ; 4 . 7 3 (2 H , s) ; 4 . 1 - 4 . 0 6 (1 H , m) ; 2 . 7 7 (2 H , m) ; 1 . 8 5 (3 H , s) 。

20

【0379】

6 . 5

【実施例5】

【0380】

本実施例は、3 - [4 - (2 - メチル - 5 - フェニル - フラン - 3 - イルメトキシ] - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸の調製を説明する。

【0381】

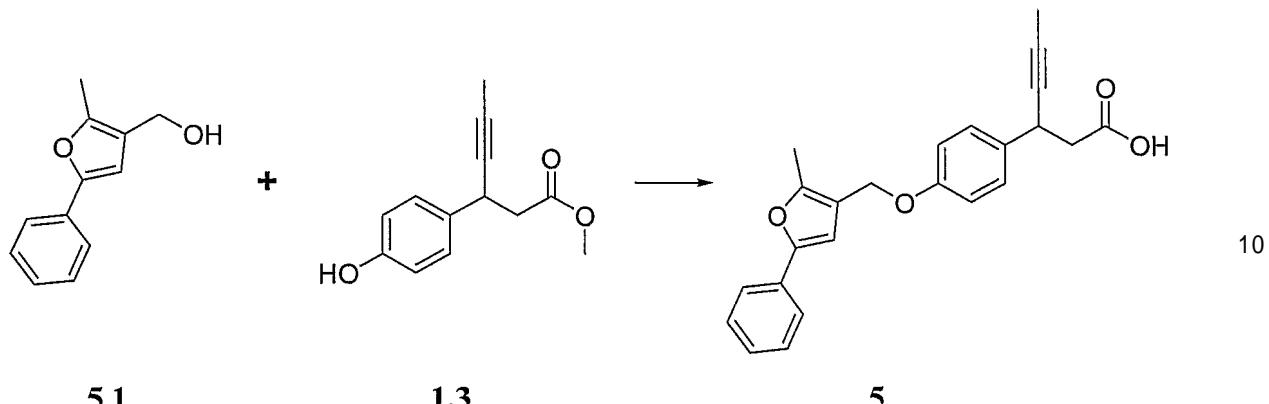
30

30

40

【化52】

スキーム5.1



【0382】

3-[4-(2-メチル-5-フェニル-フラン-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(5)。「Miko et al. (2003) J. Med. Chem. 46: 1523-1530」に記載の方法に従って、ミツノブ反応を実行した。市販の5.1(37.6mg、0.2mmol)、PPh₃(52mg、0.2mmol)及びフェノール1.3(43.6mg、0.2mmol)を、無水THF(3mL)に添加した。次いで、DEAD(45μl、0.22mmol)を滴下し、この反応混合物を、室温で14時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。有機相を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。生じた残留物をTHF/MeOH/10%NaOH(水性)(1:1:1)の溶液(6mL)中に溶解した。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。得られた混合物を、室温で30分間攪拌した。この混合物を、1N HCl(水性)でpH=4になるまで酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物を、ヘキサン(10mL)中の20%の酢酸エチル中で粉碎した。この沈殿物をろ過して、化合物5を白色の粉末(35mg、0.9mmol)として得た。MS ESI m/e : 375(M-H)。¹H NMR(500MHz)(CDCl₃) δ 7.65(2H, d, J=8Hz); 7.40-7.24(5H, m); 6.96(2H, d, J=8.5Hz); 6.68(1H, s); 4.88(2H, s); 4.1(1H, s); 2.77(2H, m); 2.4(3H, s); 1.86(3H, s)。

20

30

【0383】

6.6

【実施例6】

【0384】

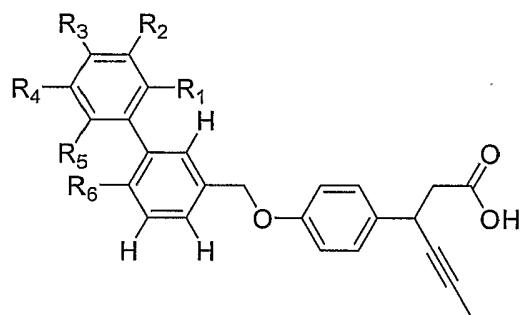
次の化合物を、実施例2に記載の方法と同様の方法によって調製した。

【0385】

40

【表1】

表1



10

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
6.1	H	H	H	H	H	H
6.2	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	H
6.3	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	H
6.4	H	-OCH ₂ O-		H	H	H
6.5	H	H	CF ₃	H	H	H
6.6	H	CN	H	H	H	H
6.7	H	H	CN	H	H	H
6.8	CF ₃	H	H	H	H	H
6.9	H	CF ₃	H	H	H	H
6.10	H	H	OCF ₃	H	H	H
6.11	H	H	CF ₃	H	H	OC ₂ H ₅
6.12	OCH ₃	H	CF ₃	H	H	H

20

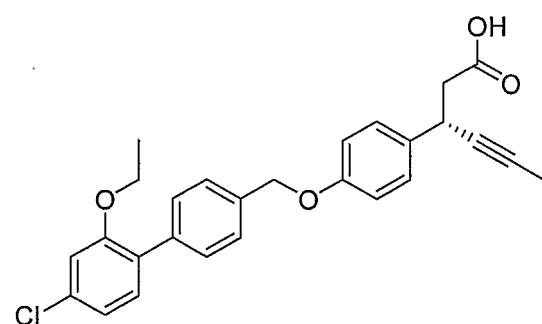
30

【0386】

化合物6.13及び6.14のNMR及びMSデータは次のとおりである：

【0387】

【化53】



40

6.13

【0388】

6.13

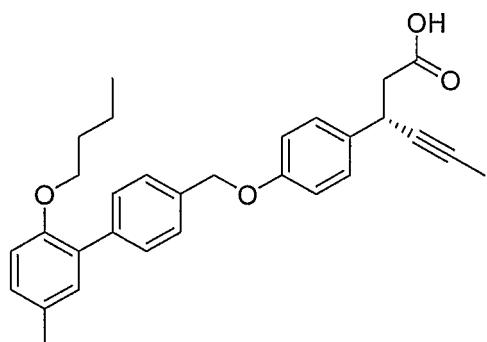
¹H NMR (400 MHz) ((CD₃)₂SO) 12.4 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz)

50

, 6.98 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 5.12 (s, 2H), 4.08 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.95 (m, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。C₂₇H₂₅C₁O₄に対し算出された [M + H]⁺ : 449.1。実測値 449.1。

【0389】

【化54】



10

6.14

【0390】

¹H NMR (400 MHz) ((CD₃)₂SO) 12.4 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.98 - 7.01 (m, 3H), 6.91 - 6.98 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 3.92 - 4.04 (m, 3H), 2.61 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.79 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 1.59 - 1.66 (m, 2H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, J = 7.6 Hz)。C₃₀H₃₂O₄に対し算出された [M + Na]⁺ : 471.1。実測値 471.1。

20

【0391】

6.7

【実施例7】

30

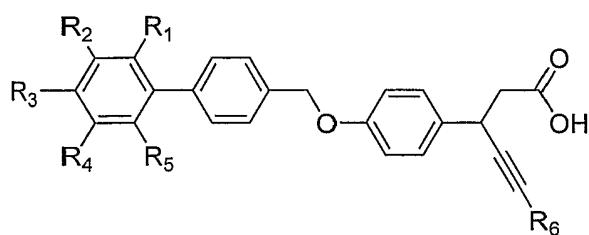
【0392】

次の化合物を、実施例2に記載の方法と同様の方法によって調製した。

【0393】

【表2】

表2



化合物	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	10
7.1	H	H	H	H	H	H	
7.2	CN	H	H	H	H	H	
7.3	H	H	H	H	H	CH ₃	
7.4	CN	H	H	H	H	CH ₃	
7.5	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	
7.6	Cl	H	H	H	H	CH ₃	
7.7	F	H	H	H	H	CH ₃	20
7.8	H	OC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	
7.9	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	CH ₃	
7.10	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃	
7.11	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃	
7.12	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	
7.13	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	
7.14	H	CN	H	H	H	CH ₃	
7.15	H	H	CN	H	H	CH ₃	30

【0394】

6 . 8

【実施例8】

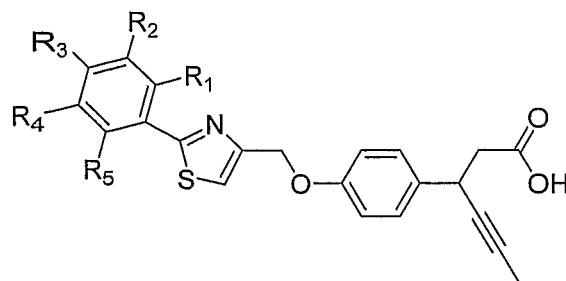
【0395】

次の化合物を、実施例3に記載の方法と同様の方法によって調製した。

【0396】

【表3】

表3



10

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
8.1	H	H	CF ₃	H	H
8.2	H	H	H	H	H
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
8.3	H	H	Cl	H	H
8.4	H	H	OCH ₃	H	H
8.5	H	H	CH ₃	H	H
8.6	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
8.7	Cl	Cl	H	H	H

20

【0397】

6.9

【実施例9】

【0398】

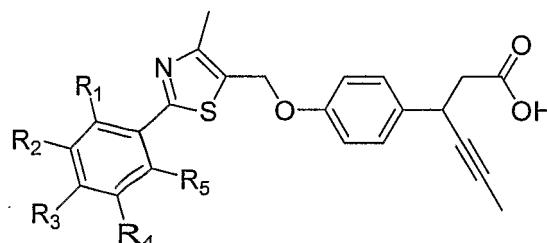
次の化合物を、実施例3に記載の方法と同様の方法によって調製した。

【0399】

30

【表4】

表4



40

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
9.1	H	H	CF ₃	H	H
9.2	H	H	CH ₃	H	H
9.3	H	H	H	H	H
9.4	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
9.5	H	H	Cl	H	H
9.6	Cl	H	H	H	H

50

【0400】

6.10

【実施例10】

【0401】

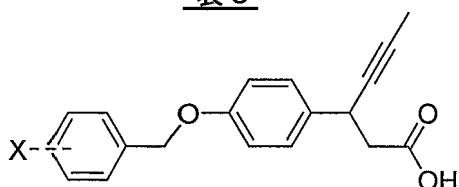
次の化合物を、実施例3-5に記載の方法と同様の方法によって調製した。10.2及び10.5に対応するカルボン酸を、それぞれ、「Huang et al. (2003) J. Amer. Chem. Soc. 22: 6653-6655」及び「Adas et al. (1973) Org. Synth. Coll. Vol. V: 107, 109」に記載の方法に従って調製した。

【0402】

【表5】

10

表5



化合物	X	化合物	X
10.1	3-C(O)Ph	10.8	3-(2)-ヒリジル
10.2	3-N(C ₂ H ₅)Ph	10.9	3-(3)-ヒリジル
10.3	3-Phenoxy	10.10	3-(4)-ヒリジル
10.4	4-C(O)Ph	10.11	4-(2)-ヒリジル
10.5	4-SO ₂ Ph	10.12	4-(3)-ヒリジル
10.6	4-CH ₂ Ph	10.13	4-(4)-ヒリジル
10.7	4-C ₂ H ₄ PH	10.14	4-ヒリジル-1-イル

20

30

【0403】

6.11

【実施例11】

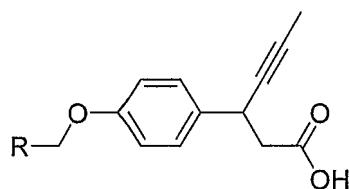
【0404】

次の化合物を、実施例3-5に記載の方法と同様の方法によって調製した。

【0405】

【表6】

表6



化合物	R	化合物	R
11.1		11.5	
11.2		11.6	
11.3		11.7	
11.4		11.8	

10

20

30

40

【0406】

6.12

【実施例12】

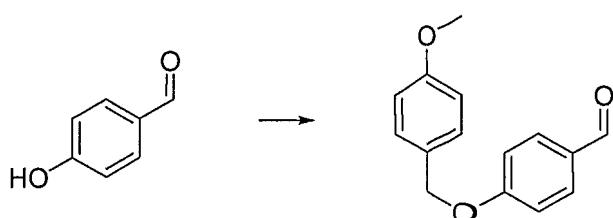
【0407】

本実施例は、(+/-)-3-(4-[4-メトキシフェニル]メトキシ)-フェニル)-ヘクス-4-イン酸の調製を説明する。

【0408】

【化55】

スキーム12.1



12.1

【0409】

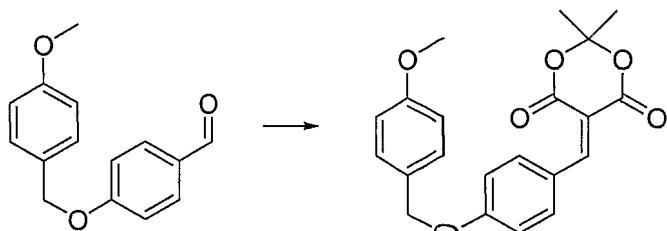
4-[4-メトキシフェニル]メトキシベンズアルデヒド(12.1)。500mLの丸底フラスコに、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(40g、328mmol)及びDMF(250mL)を充填した。4-メトキシベンジルクロリド(57.8mL、426mmol)を添加し、続いて、炭酸カリウム(90g、656mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で5時間攪拌し、次いで、氷水(2.5L)中に注いだ。この生成物をろ過によって回収し、水ですすいだ。完全に乾燥させた後、アルデヒド12.1の78g(98%)を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR(400MHz)(DMSO-

50

- d₆) 9.88 (s, 1 H); 7.88 (d, 2 H, J = 8.7 Hz); 7.42 (d, 2 H, J = 8.8 Hz); 7.21 (d, 2 H, J = 8.8 Hz); 6.97 (d, 2 H, J = 8.6 Hz); 5.16 (s, 2 H); 3.77 (s, 3 H)。MS ESI (正) m/e : 243.1 (M + H)。

【0410】

【化56】

スキーム12.2

12.1

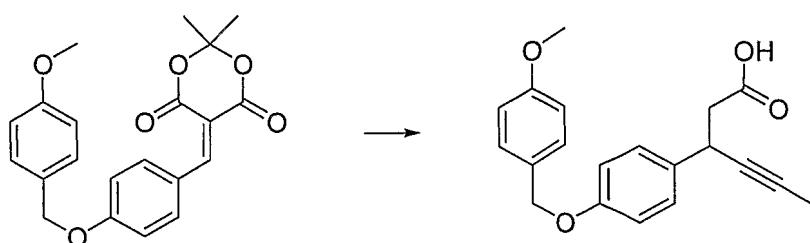
12.2

【0411】

5 - [[4 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] フェニル] メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (12 . 2)。メルドラム酸との縮合は、D e W o l f e t a l . (1989) B i o c h e m i s t r y 2 8 : 3 8 3 3 - 3 8 4 2 に記載の方法に従って実行した。トルエン (1 0 0 m L) 中のメルドラム酸 (1 8 g, 1 2 4 m m o l) 及び化合物 1 2 . 1 (3 0 g, 1 2 4 m m o l) の溶液を、氷酢酸 (4 m L) 及びピペリジン (2 m L) で処理した。この反応混合物を攪拌し、D e a n - S t a r k トップによって水が完全に除去されるまで、加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷まし、生じた固体をろ過して、冷トルエンで洗浄し、1 2 . 2 の 2 8 g (6 2 %) を、明黄色の粉末として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z) (D M S O - d₆) 8 . 3 2 (s , 1 H) ; 8 . 2 4 (d , 2 H , J = 8 . 9 H z) ; 7 . 4 2 (d , 2 H , J = 8 . 6 H z) ; 7 . 1 7 (d , 2 H , J = 9 . 0 H z) ; 6 . 9 7 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z) ; 5 . 1 8 (s , 2 H) ; 3 . 7 5 (s , 6 H) ; 1 . 7 5 (s , 6 H)。

【0412】

【化57】

スキーム12.3

12.2

12

【0413】

(+ / -) - 3 - (4 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸 (1 2)。窒素下にて、化合物 1 2 . 2 (1 3 . 8 g, 3 7 . 5 m m o l) の攪拌する T H F (1 2 0 m L) の溶液へ、T H F (0 . 5 N, 9 7 . 5 m L) 中の 1 - プロピニルマグネシウム臭化物を、2 0 分間にわたり添加した。この添加が完了した後、反応混合物を 2 0 分間攪拌し、飽和 N H₄ C l 水溶液 (5 0 m L) で反応停止し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせて抽出物を水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、ろ過して、茶色の油状物に濃縮した。ピリジン - 水 (3 6 0 m L) 5 : 1 中の茶色の該

10

20

30

40

50

油状の溶液を、100℃で36時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、氷水浴に入れた。濃HClを、pHが約2になるまで慎重に添加した。生じた懸濁液を酢酸エチル(200mL×3)で抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、灰白色の固体に濃縮した。エタノールからの再結晶化により、化合物12の9.5g(78%)を白色の粉末として得た。¹H NMR(500MHz)(DMSO-d₆) 12.2(s, 1H); 7.37(d, 2H, J=8.5Hz); 7.27(d, 2H, J=8.5Hz); 6.95(d, 2H, J=8.0Hz); 6.94(d, 2H, J=8.5Hz); 4.99(s, 2H); 3.95(m, 1H); 3.76(s, 3H); 2.60(m, 2H); 1.78(d, 3H, J=1.5Hz)。MS ESI(負)m/e: 323.0(M-1)。

10

【0414】

6.13

【実施例13】

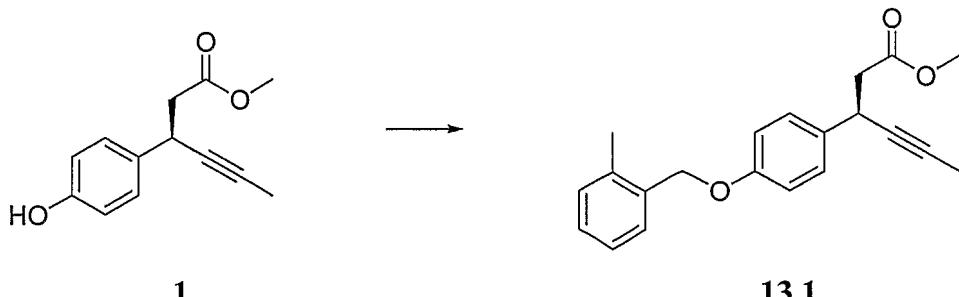
【0415】

本実施例は、(3S)-3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸ナトリウム塩の調製を説明する。

【0416】

【化58】

スキーム13.1



20

【0417】

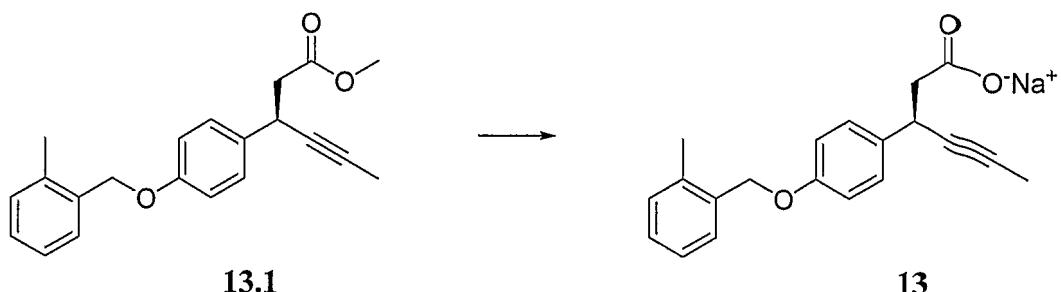
(3S)-3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸メチルエステル(13.1)。2-メチルベンジル臭化物(0.98g、5.3mmol)及びフェノール1(0.97g、4.4mmol)を、アセトン(9mL)中に溶解し、Cs₂CO₃(1.45g、4.4mmol)で処理した。この反応物を室温で16時間攪拌した後、ろ過し、油状物に濃縮し、ラジアルクロマトグラフィー(2mmシリカゲルプレート、ヘキサン中の10%酢酸エチル)によってこれを精製した。化合物13.1を含有する溶出剤を、無色の油状物(1.37g、96%)に濃縮した。この物質を、キラルHPLC(Daice1 ChiralPAK AD-Hカラム、溶出液:95:5のヘキサン:2-プロパノール中の0.1%TFA)によって分析し、94%eeを有することが明らかとなった。¹H NMR(500MHz)(MeOH-d₄) 7.39(d, 1H, J=7Hz); 7.28(d, 2H, J=8.5Hz); 7.25-7.15(m, 3H); 5.05(s, 2H); 4.02(m, 1H); 3.64(s, 3H); 2.68(m, 2H); 2.36(s, 3H); 1.80(d, 3H, J=2.5Hz)。MS ESI(正)m/e: 323.0(M+H); 245.1(M+Na)。

30

【0418】

40

【化59】

スキーム13.2

10

【0419】

(3S)-3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸ナトリウム塩(13)。2N KOH(水性)(3.2mL)を、メタノール(30mL)中の13.1の溶液(1.37g、4.25mmol)に添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌し、次いで、大量の水中に採取した。1N HCl(水性)を用いて、この水溶液をpH=2.0に調節して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、続いて塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、生じた残留物をエタノール(4mL)中に溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液1当量で処理した。前記溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテルで粉碎した。ろ過によって回収し、乾燥させた後、ナトリウム塩13(1.1g)を微細白色粉末として得た。¹H NMR(500MHz)(D₂O) 7.34-7.18(m, 6H); 6.95(d, 2H, J=6.5Hz); 5.05(s, 2H); 3.88(m, 1H); 2.47(d, 2H, J=8.5Hz); 2.28(s, 3H); 1.72(d, 3H, J=2.5Hz)。MS ESI(正)m/e: 309.1(M+H); 331.0(M+Na)。[]_D=+20.6°。

20

【0420】

6.14

【実施例14】

【0421】

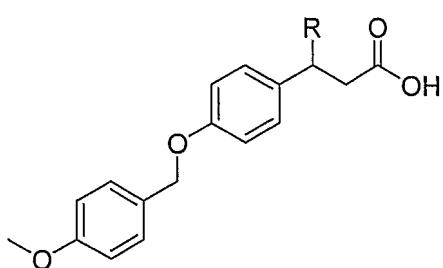
次の化合物を、実施例12に記載の方法と同様の方法によって調製した。

30

【0422】

【表7】

表7



化合物	R	化合物	R
14.1	$\text{Me}_3\text{Si}-\equiv\}$	14.4	Me
14.2	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\equiv\}$	14.5	$-\text{O}-\text{CH}_2-\equiv\}$
14.3	Et	14.6	$\text{C}_6\text{H}_5-\equiv\}$

10

20

【0423】

6.15

【実施例15】

【0424】

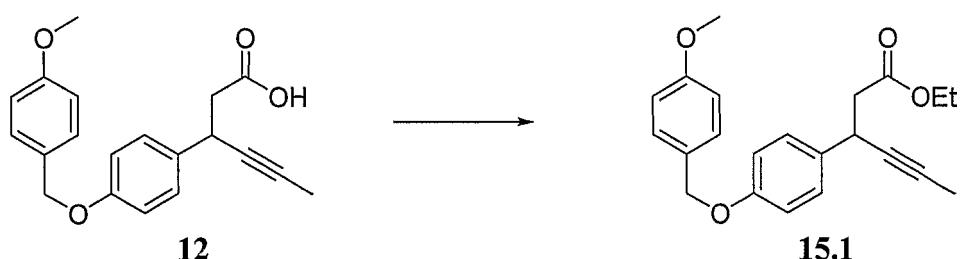
本実施例は、(3S)-3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸の調製を説明する。

【0425】

【化60】

30

スキーム15.1



【0426】

40

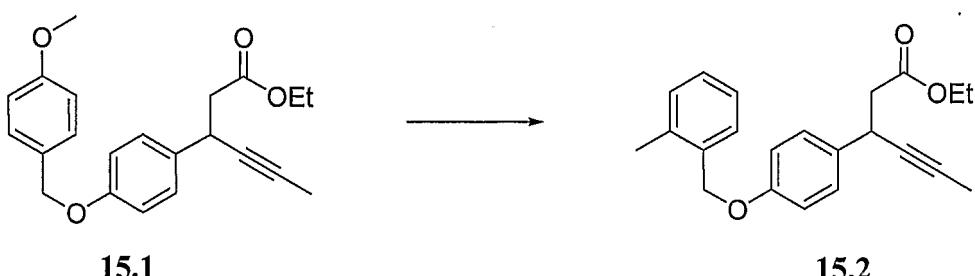
(+/-)-[4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸エチルエステル(15.1)。100mLの丸底フラスコに、化合物12(3.00g、9.25mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.67g、13.9mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1.13g、9.25mmol)及びジクロロメタン(30mL)を充填し、この混合物を溶液になるまで攪拌した。15分後、エチルアルコール(無水、1.00mL)を添加した。2時間後、この反応物をNaHCO₃水溶液(飽和、100mL)で反応停止した。層を分離し、有機層をNaHCO₃水溶液(2×100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、さらなる精製を行わずに使用される白色の粉末(3.19g、98%)に濃縮した。

【0427】

50

【化61】

スキーム15.2



10

【0428】

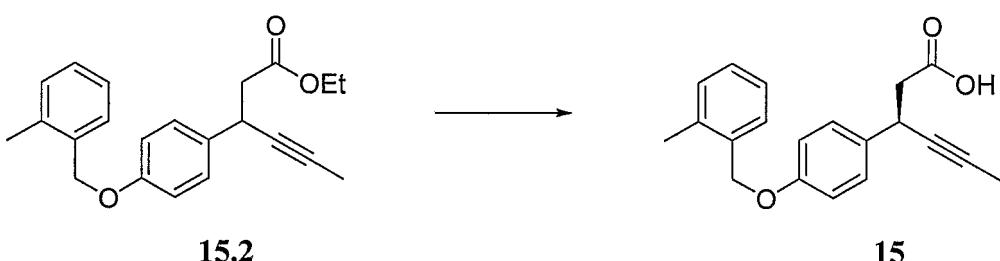
(+/-)-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸エチルエステル(15.2)。エステル15.1(3.19g、9mmol)を、250mLの丸底フラスコの氷酢酸(100mL)中に採取し、この懸濁液を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル(200mL)中に再溶解した。この溶液を、1N HCl(水性)(200mL)及び飽和塩水(200mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、黄色の濃い油状物に濃縮し、ここに2-メチルベニル臭化物(2.57g、13.9mmol)、炭酸セシウム(6.03g、18.5mmol)及びDMF(20mL)を添加した。この懸濁液を、一晩80℃に加熱した。冷却後、この反応物を水(200mL)で反応停止して、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、NaHCO₃(飽和、2×100mL)及びNaCl(飽和、3×100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、白色の粉末(2.41g、79%)に濃縮した。

20

【0429】

【化62】

スキーム15.3



30

【0430】

(3S)-3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(15)。超音波処理の補助により、化合物15.2を、24mLのメタノール及び24mLのイソプロパノールの混合物中に溶解した。この溶液を50mLのガラスバイアル中にろ過した。ChiralTech ADセミ分取カラム(2.0cm×25.0cm)を用いるキラル順相HPLCを用いて、ラセミ化合物15.2を分割し、ヘキサン/イソプロパノール(92:8)で、流速20mL/分にて、均一濃度で溶出する。各注入は、エステル15の50mg(1mL)を含有した。検出のために、220nmの吸光度を使用した。両鏡像異性体を回収した。36回にわたる注入後、分離した鏡像異性体を乾燥させ、白色の固体を得た。分析キラルHPLC(Chiraltech AD-Hカラム、0.4cm×25.0cm、8%イソプロパノール/ヘキサン、1mL/分)は、両化合物が、光学的に純粋であることを示した。前記鏡像異性体は、A(保持時間=11.5分)及びB(保持時間=15.6分)と称された。

40

【0431】

丸底フラスコに、鏡像異性体A(0.65g)、エタノール(10mL)及び2N KOH(10mL)を入れ、室温で2時間攪拌した。クエン酸でpHを約2に酸性化した後

50

、この生成物を酢酸エチル(100mL)中に抽出した。有機層を飽和塩水(2×50mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、黄色の油状物(0.59g、全体的に42%)に濃縮した。アリコート(12.0mg)をDMF溶液1mLとして、旋光度を測定した。この鏡像異性体を、「DeWolf Jr. et al. (1989) Biochemistry 28: 3833-3842」に従って、(S)に割り振った。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) 7.45(d, 1H, J = 7.15Hz); 7.37(d, 2H, J = 8.66Hz); 7.25(d, 1H, J = 1.42Hz); 7.24(m, 2H); 7.00(d, 2H, J = 8.74Hz); 5.11(s, 2H); 4.05(m, 1H); 2.70(m, 2H); 2.39(s, 3H); 2.10(s, 1H); 1.80(d, 3H, J = 2.41). MS-ESI(負)m/e: 307.1(10M-H); 637.2(2M-H). []_D²⁰: +16.32(c 1.2, DMF)

[0 4 3 2]

6 . 1 6

【实施例 1 6】

【 0 4 3 3 】

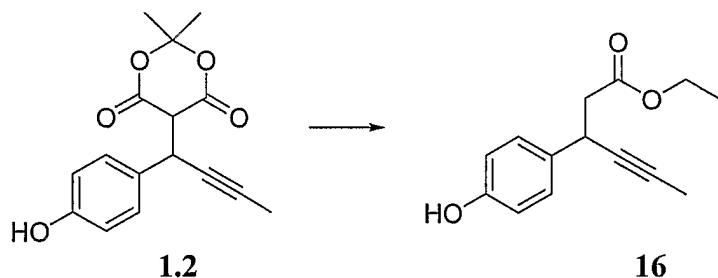
本実施例は、3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘクス-4-イン酸エチルエステルの調製を説明する。

【 0 4 3 4 】

【化 6 3】

20

スキーム16.1



【 0 4 3 5 】

30

3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸エチルエステル (1 6)。フェノール 1 . 2 (1 . 2 g 、 4 mmol) を、ピリジン (3 mL) 及びエタノール (1 mL) 中に溶解した。この混合物を、 90 °C に 16 時間加熱し、油状物に濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 1 - 3 % MeOH で溶出) によって前記油状物を精製する。フェノール 16 (0 . 88 g 、 91 %) を油状物として得た。¹H NMR (500 MHz) (アセトン - d₆) 8 . 24 (s , 1 H) ; 7 . 21 (d , 2 H , J = 9 . 5 Hz) ; 6 . 78 (d , 2 H , J = 9 . 0 Hz) ; 4 . 06 (m , 2 H) ; 3 . 98 (m , 1 H) ; 2 . 68 - 2 . 59 (m , 2 H) ; 1 . 78 (d , 3 H , J = 2 . 5 Hz) ; 1 . 75 (t , 3 H , J = 7 . 0 Hz) 。 MS ESI (正) m / e : 233 . 1 (M + H) ; 255 . 1 (M + Na) 。

【 0 4 3 6 】

6 . 1 7

【实施例 17】

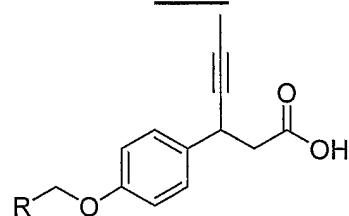
【 0 4 3 7 】

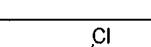
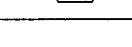
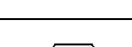
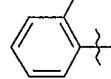
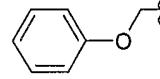
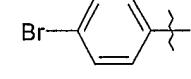
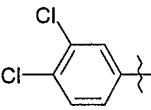
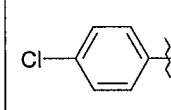
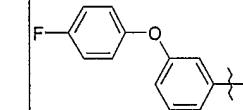
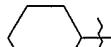
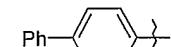
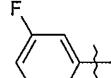
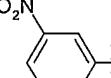
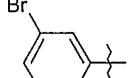
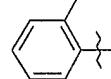
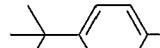
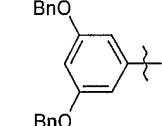
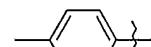
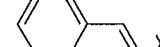
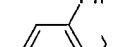
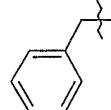
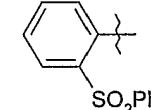
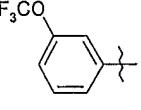
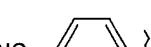
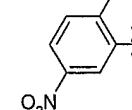
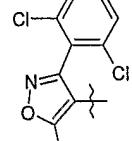
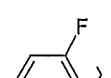
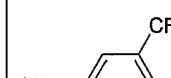
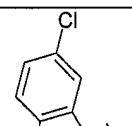
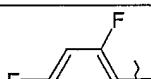
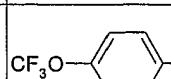
実施例 1-2 及び 1-5 に記載の方法と同様の方法によって、次の化合物を調製した。

【 0 4 3 8 】

【表8】

表 8



化合物	R	化合物	R	化合物	R
17.1		17.14		17.27	
17.2		17.15		17.28	
17.3		17.16		17.29	
17.4		17.17		17.30	
17.5		17.18		17.32	
17.6		17.19		17.33	
17.7		17.20		17.34	
17.8		17.21		17.35	
17.9		17.22		17.36	
17.10		17.23		17.37	
17.11		17.24		17.38	

化合物	R	化合物	R	化合物	R
17.12		17.25		17.39	
17.13		17.26		17.40	

10

【0439】

6.18

【実施例18】

【0440】

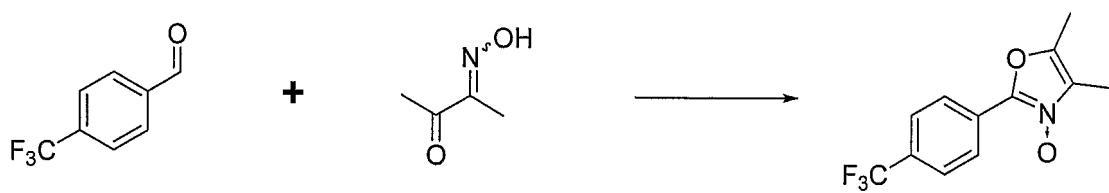
本実施例は、3-[4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-フェニル]-ヘクス-4-イン酸の調製を説明する。

【0441】

【化64】

スキーム18.1

20



18.1

【0442】

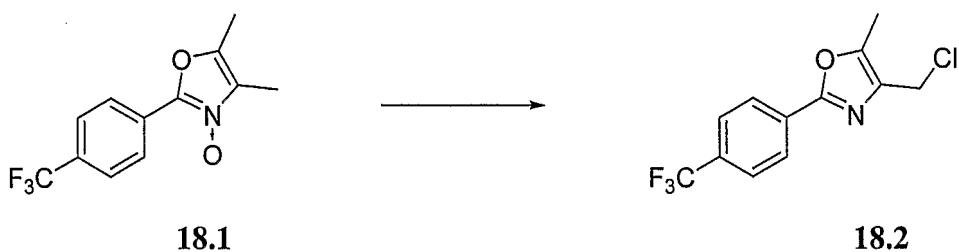
4,5-ジメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-3-オキシド(18.1)。100mLのナシ形フラスコに、ブタン-2,3-ジオンモノオキシム(2.1g、20.4mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(3.0mL、22.4mmol)及び酢酸(20mL)を充填した。この混合物を0に冷却した。ジオキサン中の4N HCl溶液(7.0mL, 28.0mmol)を、この反応物に滴下し、得られた混合物を、0にて20分間、攪拌した。ジエチルエーテル(30mL)を、この反応物に添加し、この混合物を室温に一晩温めた。溶媒を減圧下で除去し、生じた残留物を、水(300mL)の中に採取した。pHを9.0に調節するために、濃NH₄OH(水)を添加した。この混合物を酢酸エチル(2×75mL)で抽出し、合わせた有機層を水(100mL)で洗浄し、続いて、飽和塩水(100mL)で、生じた残留物を洗浄した。有機層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。生じた残留物を、ラジアルクロマトグラフィー(DCM中の3%MeOH)を用いて精製し、4,5-ジメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-3-オキシド1.8g(35%)を白色固体として得た。LC/MSD m/e: 258.1(M+H); ¹H NMR(400MHz)(アセトン-d₆) δ 8.68(d, 2H, J=8.0Hz), 7.89(d, 2H, J=8.0Hz), 2.45(s, 3H), 2.16(s, 3H)。

30

【0443】

40

【化65】

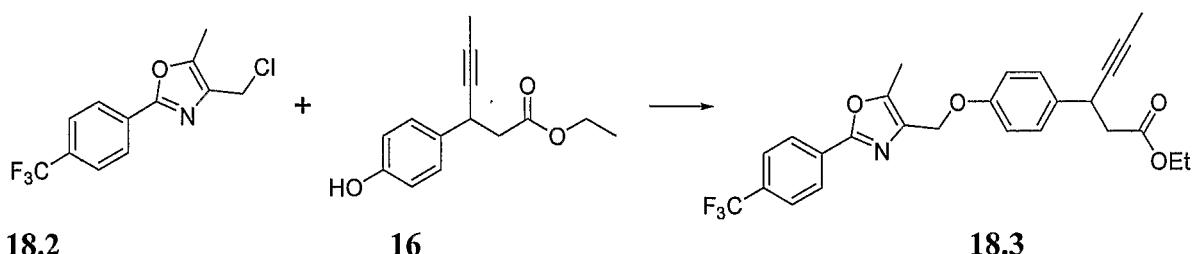
スキーム18.2

【0444】

4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール (18 . 2)。オキシ塩化リン (0 . 72 mL, 7 . 8 mmol) を、 18 . 1 (1 . 8 g, 7 . 00 mmol) 及びジクロロメタン (20 mL) を充填された、オープン乾燥した 100 mL のナシ形フラスコに滴下した。この反応物を、窒素雰囲気下にて、30 分間還流し、次いで、室温に冷却した。この反応物を水 (2 × 250 mL) で洗浄し、合わせた水層を DCM (2 × 25 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 上した。溶媒を減圧下で除去し、生じた残留物を、ラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 15 % ジエチルエーテル) で精製し、4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾールを 216 mg (15 %) の白色の固体として得た。LC / MSD m / e : 276 . 0 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8 . 15 (2H, d, J = 8 . 0 Hz), 7 . 73 (2H, d, J = 8 . 0 Hz), 4 . 59 (2H, s), 2 . 48 (2H, s)。

【0445】

【化66】

スキーム18.3

18.2

16

18.3

【0446】

3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸エチルエステル (18 . 3)。炭酸セシウム (0 . 51 g, 1 . 57 mmol) を、DMF (8 mL) 中の、 18 . 2 (216 mg, 0 . 79 mmol) 及びフェノール 16 (220 mg, 0 . 79 mmol) の溶液に添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌し、次いで、水 (500 mL) 中に採取した。1N HCl (水性) を用いて、前記溶液を pH = 4 . 0 に調節し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、続いて、塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 % ジエチルエーテル) で精製して、3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸エチルエステル 304 mg (82 %) を得た。LC / MSD m / e : 472 . 0 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8 . 16 (2H, d, J = 8 . 0 Hz), 7 . 73 (2H, d, J = 8 . 0 Hz), 7 . 33 (2H, m), 6 . 99 (2H, m), 5 . 01 (2H, s), 4 . 14 (3H, m), 2 . 72 (2H, m), 2 . 48 (3H, s), 1 . 85 (3H, s), 1 . 26 (3H, t, J = 8 . 0 Hz)。

10

20

30

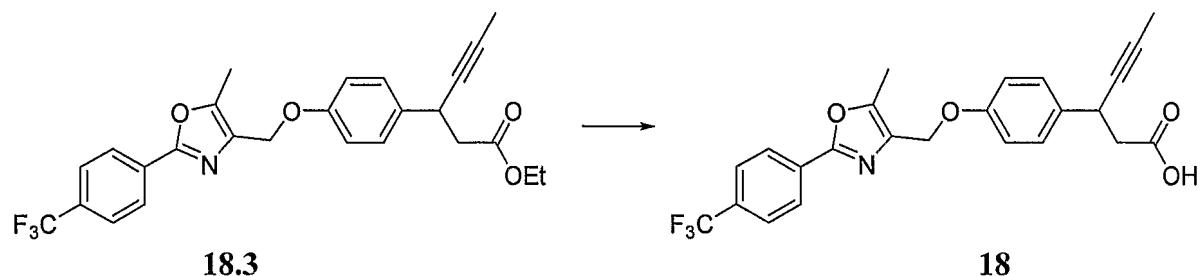
40

50

【 0 4 4 7 】

【化 6 7】

スキーム18.4



[0 4 4 8]

3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸 (18)。 2 N KOH (水性) を、エタノール (5 mL) 中の 18 . 3 (304 mg, 0 . 65 mmol) の溶液へ添加した。この反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、大量の水中に採取した。 1 N HCl (水性) を用いて、前記水溶液を pH = 2 . 0 に調節し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、続いて、塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 40 % 酢酸エチル + 0 . 1 % AcOH) で精製して、化合物 18 を 150 mg (52 %) のガラス状物として得た。 LC / MSD m / e : 444 . 0 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz) (アセトン) 8 . 21 (2 H , m) , 7 . 89 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 38 (2 H , m) , 7 . 03 (2 H , m) , 5 . 06 (2 H , s) , 4 . 06 (1 H , m) , 2 . 70 (2 H , m) , 2 . 52 (3 H , s) , 1 . 81 (3 H , s) 。

[0 4 4 9]

6 . 1 9

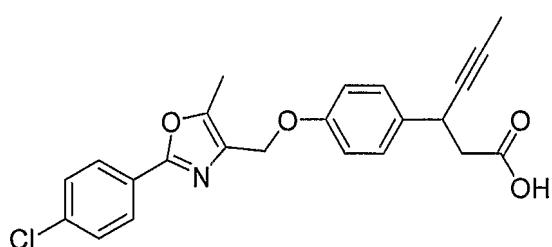
【塞施例 19】

(0 4 5 0)

実施例1-8に記載の方法と同様の方法を使用して、実施例1-22を調製した。

【 0 4 5 1 】

【化 6 8】



19

[0 4 5 2]

3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸 (19) 。 LC / MSD m / e : 410 . 0 (M + H) 。 1 H NMR (400 MHz) (アセトン - d₆) 8 . 02 (2 H , m) , 7 . 49 (2 H , m) , 7 . 35 (2 H , m) , 7 . 01 (2 H , m) , 5 . 04 (2 H , s) , 4 . 09 (1 H , m) , 2 . 77 (2 H , m) , 2 . 48 (3 H , s) , 1 . 86 (3 H , s) 。

[0 4 5 3]

6 20

【塞施例 20】

10

20

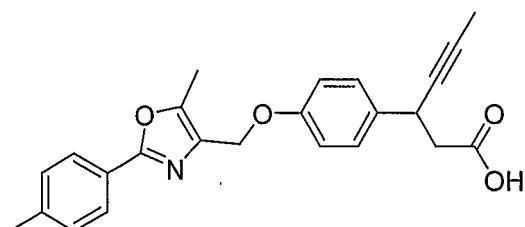
30

40

50

【0454】

【化69】



20

10

【0455】

3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸 (16)。L S / M S D m / e : 390 . 2 (M + H) . ¹ H N M R (400 M H z) (C D C l₃) 7 . 96 (2 H , m) , 7 . 34 (2 H , m) , 6 . 70 (2 H , m) , 5 . 02 (2 H , s) , 4 . 09 (1 H , m) , 2 . 80 (2 H , m) , 2 . 47 (2 H , s) , 1 . 85 (3 H , s) 。

【0456】

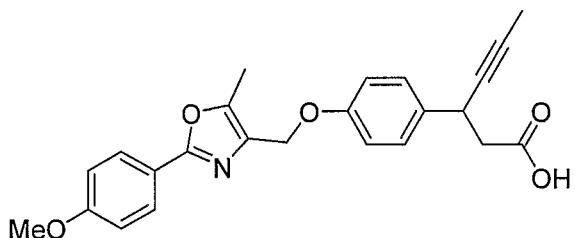
6 . 2 1

【実施例21】

【0457】

20

【化70】



21

30

【0458】

3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸 (21)。L C / M S D m / e : 406 . 1 (M + H) . ¹ H N M R (400 M H z) (アセトン - d₆) 7 . 89 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 30 (2 H , m) , 7 . 09 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 00 (2 H , m) , 4 . 97 (3 H , s) , 3 . 90 (1 H , m) , 3 . 84 (3 H , s) , 2 . 44 (3 H , s) , 1 . 79 (3 H , s) 。

【0459】

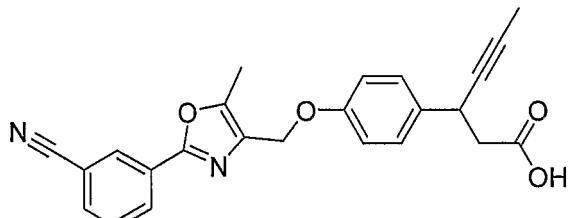
6 . 2 2

【実施例22】

【0460】

40

【化71】



22

【0461】

50

3 - { 4 - [5 - メチル - 2 - (3 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘクス - 4 - イン酸 (22) 。 L C / M S D m / e : 401 . 2 (M + H) 。 1 H N M R (400 MHz) (アセトン - d₆) 8 . 33 (2 H , m) , 7 . 91 (1 H , m) , 7 . 79 (1 H , m) , 7 . 38 (2 H , m) , 7 . 08 (2 H , m) , 5 . 06 (2 H , s) , 4 . 06 (1 H , m) , 2 . 70 (2 H , m) , 2 . 51 (3 H , s) , 1 . 81 (3 H , s) 。

6 . 2 3

【实施例 2 3】

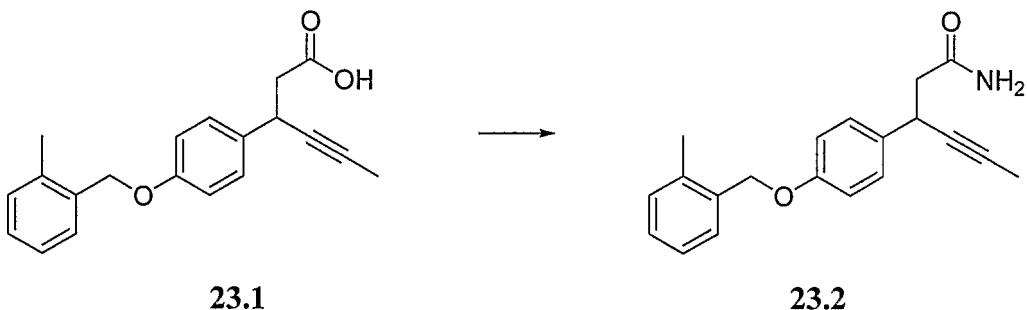
【 0 4 6 2 】

次の実施例は、5 - { 2 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ペン
ト - 3 - イニル } - 1 H - テトラゾールの調製を説明する。 10

【 0 4 6 3 】

【化 7 2】

スキーム23.1



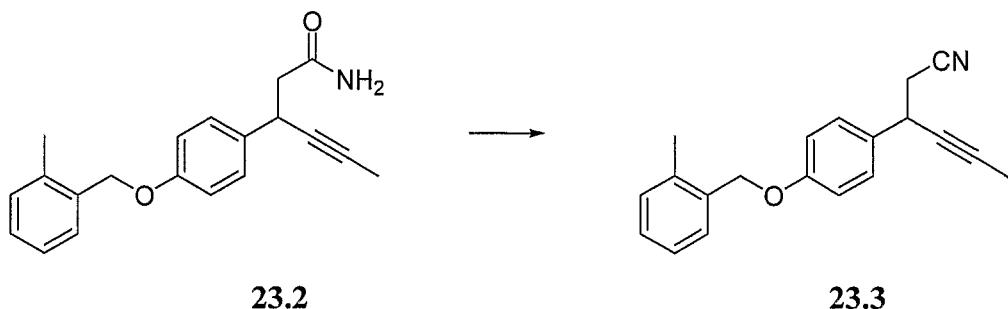
【 0 4 6 4 】

3 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸アミド (23 . 2)。カルボニルジイミダゾール (0 . 46 g, 2 . 84 mmol) を、無水 THF (10 mL) 中の 3 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸 (実施例 13 を参照) (0 . 73 g, 2 . 37 mmol) の溶液へ添加した。この混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次いで、濃 NH₄OH (10 mL) を、前記混合物に添加し、この反応物を、室温で一晩攪拌した。前記反応混合物を水 (300 mL) の中に注ぎ、濃 HCl を用いてこの溶液を pH = 7 に調節した。次いで、水層を 3 × 25 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄して、続いて、塩水で洗浄した。次いで、有機層を (Na₂SO₄) で乾燥させ、減圧下で濃縮して、3 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸アミド (23 . 2) の 0 . 48 g (70 %) を淡黄色の固体として得た。LC / MSD m/e : 308 . 4 (M + H)。

【 0 4 6 5 】

【化 7 3】

スキーム23.2

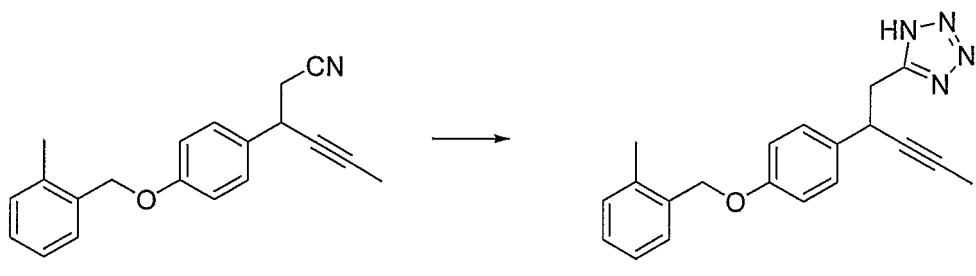


【0466】

3 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - インニトリル (23 . 3)。オープン乾燥された 50 mL の丸底フラスコに、DMF (8 mL) 及び攪拌棒を入れた。この溶液を氷浴中で、0 に冷却した。塩化チオニル (160 μ L , 1 . 0 mmol) を、ゆっくりとシリンジで添加した。この混合物を、0 で更に 45 分間攪拌した。次いで、ニトリル 23 . 2 (300 mg , 0 . 98 mmol) を、DMF (2 mL) 中の溶液状の前記混合物へ添加した。この反応物を、0 で 1 時間攪拌し、次いで、一晩、徐々に室温に温めた。氷水及び酢酸エチルの間に、この反応混合物を分配した。酢酸エチル 25 mL で更に二回、水層を抽出した。次いで、飽和 NaHCO₃ を前記水層に添加して、酢酸エチルで、この水層の 3 度目の抽出を行なった。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、減圧下で濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 15 % 酢酸エチル) を用いて、生じた残留物を精製し、3 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - インニトリル (23 . 3) の 203 mg (72 %) を得た。¹H NMR (400 MHz) (アセトン - d₆) 7 . 44 (3 H , m) , 7 . 24 (3 H , m) , 7 . 05 (2 H , m) , 5 . 13 (2 H , s) , 4 . 09 (1 H , m) , 2 . 89 (2 H , m) , 2 . 39 (3 H , s) , 1 . 88 (3 H , s)。

【0467】

【化74】

スキーム23.4

23.3

23

【0468】

5 - { 2 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ペント - 3 - イニル } - 1 H - テトラゾール (23)。DMF (5 mL) 中の 23 . 3 (200 mg , 0 . 51 mmol) の溶液へ、アジ化ナトリウム (35 mg , 0 . 54 mmol) 及び塩化アンモニウム (29 mg , 0 . 54 mmol) を添加した。この溶液を、110 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を水 50 mL 中へ注ぎ、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、生じた残留物を HPLC で精製して、5 - { 2 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ペント - 3 - イニル } - 1 H - テトラゾール (23) の 5 mg (3 %) の膜状物として得た。LC / MSD m / e : 333 . 1 (M + H)。¹H NMR (400 MHz) (アセトン - d₆) 7 . 45 (1 H , m) , 7 . 34 (2 H , m) , 7 . 25 (3 H , m) , 7 . 00 (2 H , m) , 5 . 11 (2 H , s) , 4 . 17 (1 H , m) , 3 . 37 (2 H , d , J = 7 Hz) , 2 . 39 (3 H , s) , 1 . 79 (3 H , s)。

【0469】

6 . 24

【実施例24】

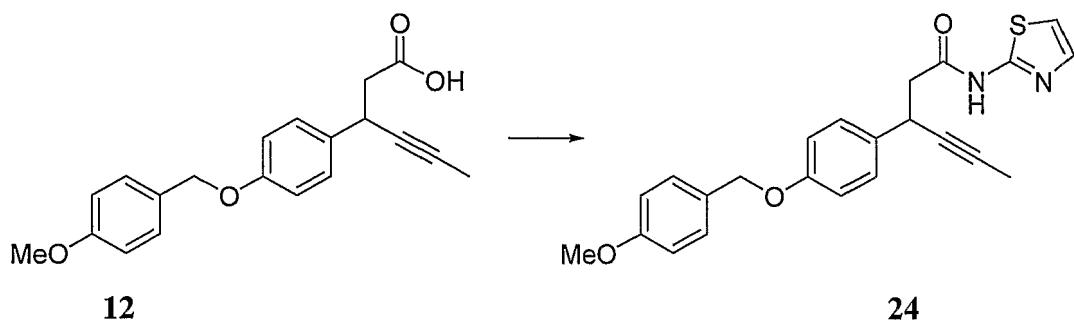
【0470】

本実施例は、3 - [4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸チアゾール - 2 - イルアミドの合成を説明する。

【0471】

【化75】

スキーム24.1



【0472】

3 - [4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸チアゾール - 2 - イルアミド (24)。ナシ形フラスコに、攪拌棒、化合物 12 (50 mg 、 0 . 154 mmol) 、カルボニルジイミダゾール (25 mg 、 0 . 154 mmol) 及び THF (4 mL) を入れた。この混合物を 1 時間還流し、次いで、 2 - アミノチアゾール (16 mg 、 0 . 154 mmol) を添加した。この反応物を 48 時間還流し、水中に注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して、生じた残留物を HPLC で精製し、 3 - [4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - イン酸チアゾール - 2 - イルアミド (24) 1 . 0 mg 、 (2 %) を膜状物として得た。¹H NMR (400 MHz) (アセトン - d₆) 7 . 39 (4 H , m) , 7 . 11 (1 H , s) , 6 . 95 (3 H , m) , 5 . 03 (2 H , s) , 3 . 82 (3 H , s) , 2 . 95 (2 H , m) , 1 . 79 (3 H , s) 。

【0473】

6 . 25

【実施例25】

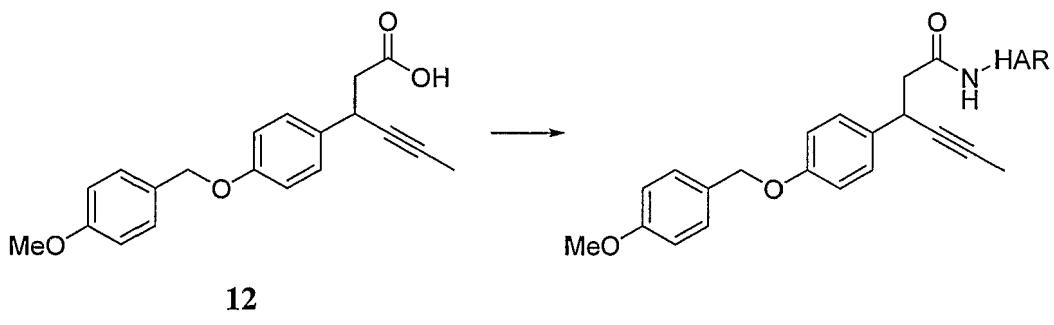
【0474】

以下の表の化合物を、実施例 24 に記載された方法を使用して調製した。

【0475】

【表9】

表9



化合物	HAR
25.1	テトラゾール-5-イル
25.2	ピリミジン-2-イル
25.3	ピリジン-2-イル

【0476】

6 . 26

50

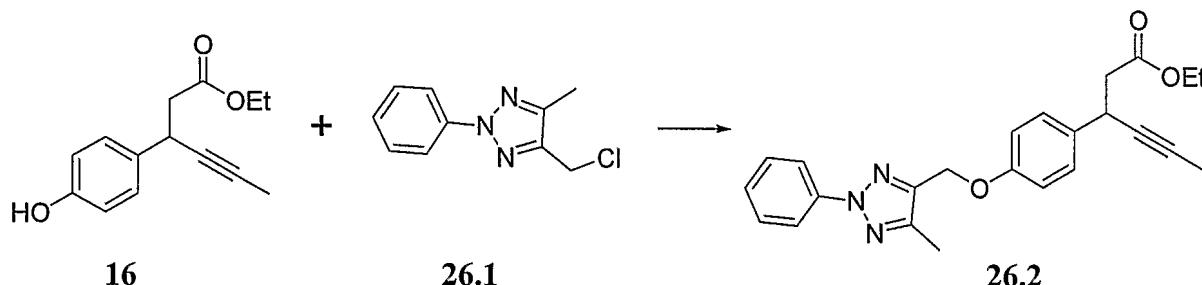
【実施例 26】

【0477】

次の実施例は、3-[4-(5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(26)の調製を説明する。

【0478】

【化76】

スキーム26.1

16

26.1

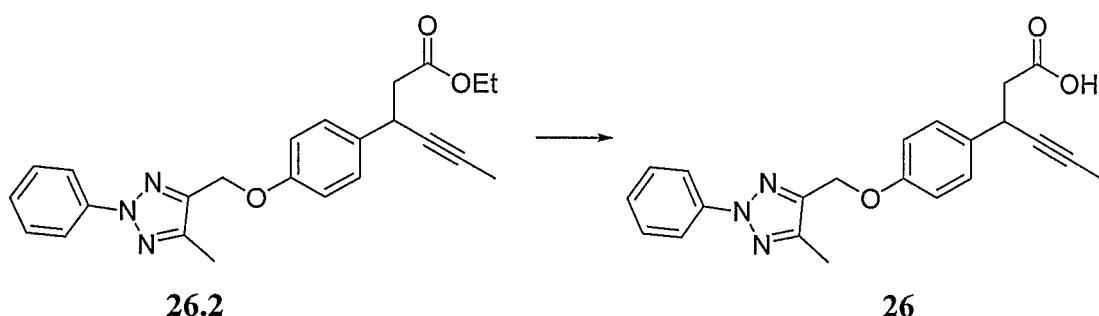
26.2

【0479】

3-[4-(5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸エチルエステル(26.2)。炭酸セシウム(107mg、0.33mmol)を、DMF(5mL)中の16(60mg、0.22mmol)の溶液へ添加した。この混合物を、室温で5分間攪拌し、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3]トリアゾール(55mg、0.22mmol)を添加した。この反応物を60℃に加熱し、一晩攪拌した。次いで、反応混合物を大量の水へと注いだ。1N HCl(水性)を添加して、pHを4.0に調節した。水層を酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を水で洗浄して、続いて塩水で洗浄した。前記有機層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、濃縮した。生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%酢酸エチル)で精製し、3-[4-(5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸エチルエステル(26.2)の60mg(66%)を得た。LC/MSD m/e: 404.2(M+H)。

【0480】

【化77】

スキーム26.2

26.2

26

【0481】

3-[4-(5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(26)。2N KOH(水性)(1mL)を、EtOH(2mL)中の26.2(68mg、0.17mmol)の溶液へ添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌し、次いで、水中へ注いだ。水性混合物を、1N HCl(水性)でpH=2に酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、続いて、塩水で洗浄した。次いで、減圧下で有機層を濃縮し、生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%酢酸エチル)で精製し、化合物26の60mg(66%)を得た。

10

20

30

40

50

. 3 mg (95 %) を無色の油状物として得た。LC / MSD m / e : 374.0 (M - H) ; ¹H NMR (400 MHz) (アセトン-d₆) 8.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (3H, t, J = 8.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.28 (2H, s), 4.05 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.80 (3H, s)。

【0482】

6.27

【実施例27】

【0483】

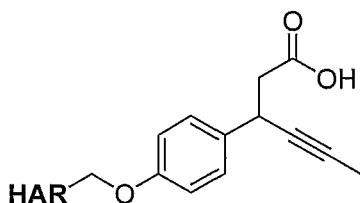
実施例26に記載の方法と同様の方法を使用して、次の表の化合物を調製した。

10

【0484】

【表10】

表10



20

化合物	HAR
27.1	
27.2	
27.3	

30

【0485】

6.28

【実施例28】

【0486】

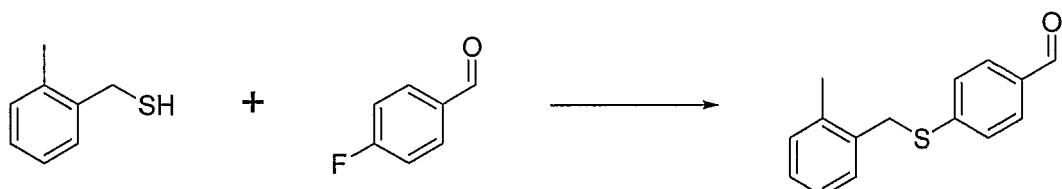
次の実施例は、3-[4-(2-メチル-ベンジルスルファニル)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(28)の調製を説明する。

【0487】

【化78】

40

スキーム28.1



28.1

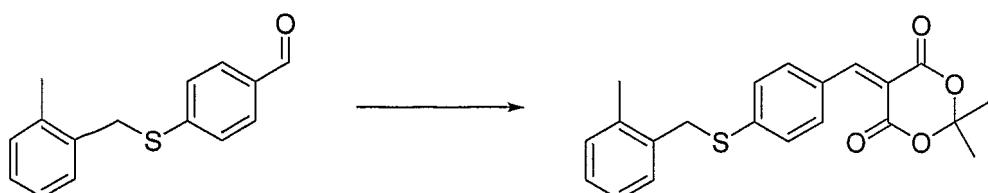
【0488】

50

4 - (2 - メチル - ベンジルスルファニル) - ベンズアルデヒド (28 . 1)。4 - フルオロ - ベンズアルデヒド (1 . 16 g、9 . 32 mmol) を、D M F (20 mL) 中の、o - トリル - メタンチオール (1 . 35 g、9 . 79 mmol) 及び炭酸セシウム (3 . 19 g、9 . 79 mmol) の溶液へ、2 分間にわたり滴下した。この溶液を、40
で一晩攪拌し、次いで、大量の水の中へ注いだ。1 N H C l (水性) で、溶液の pH
を 4 に調節し、この水溶液を酢酸エチル (2 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機相を
水で洗浄して、続いて、塩水で洗浄した。合わせた有機層を (N a₂ S O₄) で乾燥させ
、溶媒を減圧下で除去した。生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の
15 % 酢酸エチル) で精製し、4 - (2 - メチル - ベンジルスルファニル) - ベンズアル
デヒド (28 . 1) の 1 . 29 g (54 %) を生成した。L C / M S D m / e : 243
· 0 (M + H) 。 10

【 0489 】

【 化 79 】

スキーム 28.2

20

28.1

28.2

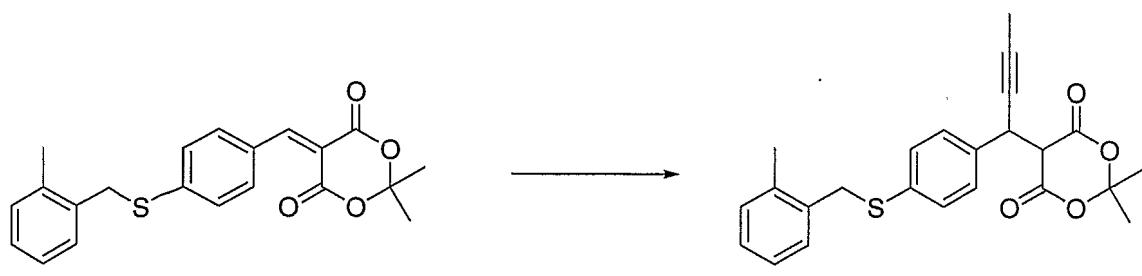
【 0490 】

2 , 2 - ジメチル - 5 - [4 - (2 - メチル - ベンジルスルファニル) - ベンジリデン] - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (28 . 2)。ピロリジン (0 . 45 mL、
5 . 27 mmol) を、ジエチルエーテル (20 mL) 中のアルデヒド 28 . 1 の溶液へ
添加し、この混合物を、5 分間超音波処理した。次いで、前記混合物を、ジエチルエーテ
ル (20 mL) 中のメルドラム酸 (0 . 73 g、5 . 08 mmol) の溶液へ添加し、生
じた混合物を、5 分間超音波処理し、固体を形成した。該固体をろ過し、ジエチルエーテ
ルですすぎ、次いで、D C M (10 mL) 中で懸濁した。次いで、p - トルエンスルホン
酸 (0 . 97 g、5 . 10 mmol) をこの懸濁液に添加し、透明になるまで該懸濁液を
超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、生じた残留物をジエチルエーテル中に採取し、
水及び酢酸エチル間に分配した。酢酸エチルで、更に 2 度、水層を抽出し、合わせた有機
相を水で洗浄して、乾燥し (N a₂ S O₄) 、真空濃縮して、2 , 2 - ジメチル - 5 - [
4 - (2 - メチル - ベンジルスルファニル) - ベンジリデン] - [1 , 3] ジオキサン -
4 , 6 - ジオン (28 . 2) の 1 . 05 g (54 %) を黄色の油状物として得た。得られ
た黄色油状物は、さらなる精製を行わずに使用した。L C / M S D m / e : 391 . 1
(M + N a) 。 30

【 0491 】

【化 8 0】

スキーム28.3



28.2

28.3

10

【 0 4 9 2 】

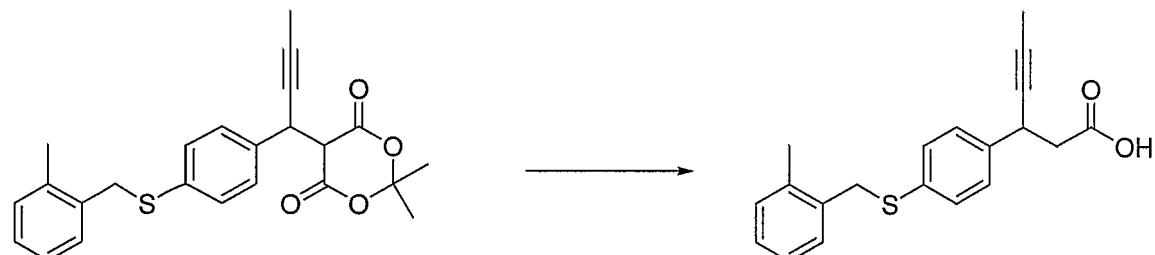
2,2-ジメチル-5-[1-[4-(2-メチル-ベンジルスルファニル)-フェニル]-ブト-2-イニル]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(28.3)。オープン乾燥した100mLのナシ形フラスコに、オープン乾燥した攪拌棒を装着し、THF(12.5mL、6.27mmol)中の1-プロピニルマグネシウムプロミドの0.5M溶液を、カニューレ介して充填した。前記溶液を0℃に冷却し、次いで、無水THF(6mL)中の28.2(1.05g、2.85mmol)の溶液を、3分間にわたり、カニューレを介して添加した。この反応物を、0℃で5分間攪拌し、次いで、室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl(水性)中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、続いて、塩水で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%酢酸エチル)で精製し、続いて、熱い酢酸エチル及びヘキサンから再結晶化して、2,2-ジメチル-5-[1-[4-(2-メチル-ベンジルスルファニル)-フェニル]-ブト-2-イニル]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(28.3)の1.62mg(15%)を得た。LC/MSD m/e: 409.1(M+H)。

20

【 0 4 9 3 】

【化 8 1】

スキーム28.4



28.3

28

30

[0 4 9 4]

3-[4-(2-メチル-ベンジルスルファニル)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(28)。5:1の割合のピリジン:水(6mL)中の28.3(20mg、0.05mmol)の溶液を、72時間80℃に加熱した。この反応物を、水500mL中に注ぎ、この溶液を1N HCl(水性)(65mL)で酸性化した。この水溶液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、続いて、塩水で洗浄した。ついで、合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。次いで、生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の30%酢酸エチル)で精製し、3-[4-(2-メチル-ベンジルスルファニル)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(28)の18mg(定量的)を得た。LC/MSD m/e: 323.1(M-H)⁺。

40

【0495】

6.29

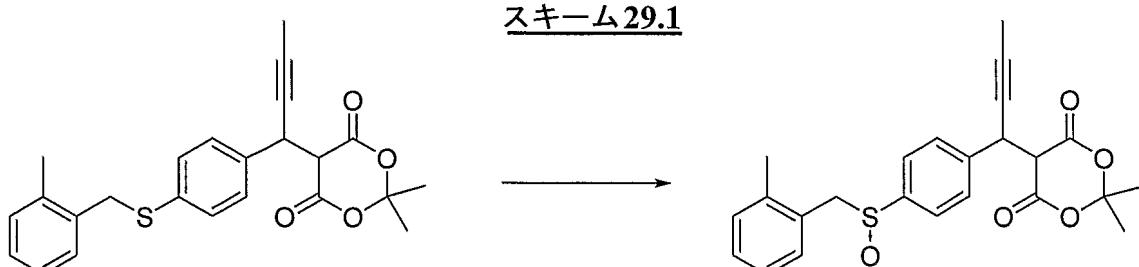
【実施例29】

【0496】

次の実施例は、3-(4-o-トリルメタンスルフィニル-フェニル)-ヘクス-4-イン酸の調製を説明する。

【0497】

【化82】

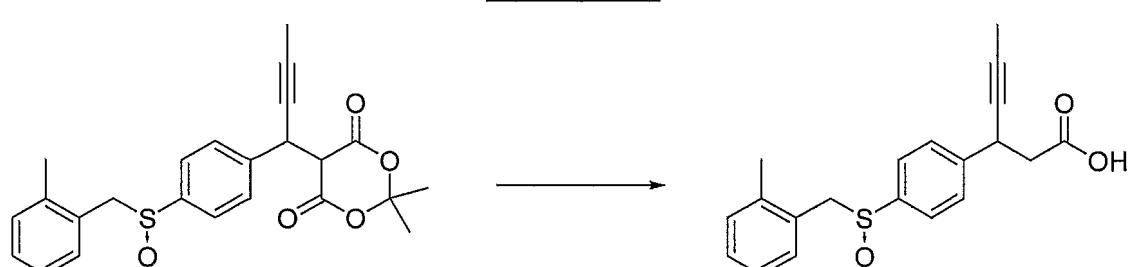


【0498】

2,2-ジメチル-5-[1-(4-o-トリルメタンスルフィニル-フェニル)-ブト-2-イニル]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(29.1)。過酸化水素(20 μ L、0.05 mmol)を、AcOH(2 mL)中のO の28.3(20 mg、0.05 mmol)の溶液に添加した。この反応物を、80で1.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、16時間攪拌した。この反応混合物を冷水中に注ぎ、生じた溶液を、6N HCl(水性)でpH = 2に酸性化した。水層を酢酸エチル及びsec-ブタノールで抽出した。合わせた有機層を濃縮して、2,2-ジメチル-5-[1-(4-o-トリルメタンスルフィニル-フェニル)-ブト-2-イニル]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(29.1)の10 mg(50%)を得た。LC/MSD m/e : 383.0(二酸-Hと一致)。

【0499】

【化83】



【0500】

3-(4-o-トリルメタンスルフィニル-フェニル)-ヘクス-4-イン酸(29)。実施例28に記載された方法を使用して、29.1(10.0 mg、0.025 mmol)を加水分解し、3-(4-o-トリルメタンスルフィニル-フェニル)-ヘクス-4-イン酸(29)の3.0 mg(25%)を得た。LC/MSD m/e : 339.1(M-H); 1 H NMR(400 MHz)(アセトン-d₆) 7.60(2H, m), 7.49(2H, m), 7.21(2H, m), 7.04(2H, m), 5.63(2H, s), 4.17(1H, m), 2.81(2H, m), 2.22(3H, s), 1.8

10

20

30

40

50

8 (3 H , s) 。

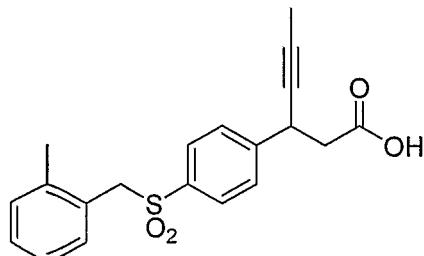
【 0 5 0 1 】

6 . 3 0

【 実施例 3 0 】

【 0 5 0 2 】

【 化 8 4 】



10

30

【 0 5 0 3 】

実施例 2 9 に記載の方法と同様の方法によって、3 - (4 - o - トリルメタンスルホニル - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸 (3 0) を調製した。 L C / M S D m / e : 3 5 7 . 2 (M + H) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z) (アセトン - d ₆) 7 . 6 9 (3 H , m) , 7 . 5 0 (1 H , m) , 7 . 1 7 (4 H , m) , 4 . 5 3 (2 H , s) , 4 . 2 2 (1 H , m) , 2 . 7 9 (2 H , m) , 2 . 2 7 (3 H , s) , 1 . 8 2 (3 H , s) 。

20

【 0 5 0 4 】

6 . 3 1

【 実施例 3 1 】

【 0 5 0 5 】

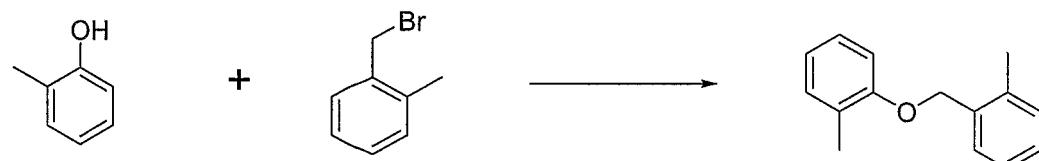
次の実施例は、3 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ヘクス - 4 - エノン酸 (3 1) の調製を説明する。

【 0 5 0 6 】

30

【 化 8 5 】

スキーム 31.1



31.1

【 0 5 0 7 】

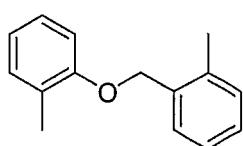
40

2 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) トルエン (3 1 . 1) 。 - プロモ - o - キシレン (2 . 0 g 、 1 0 . 8 1 m m o l) を、 D M F (2 0 m L) 中の、 2 - メチル - フェノール (1 . 0 6 g 、 9 . 8 2 m m o l) 及び炭酸セシウム (7 . 9 9 g 、 2 4 . 5 5 m m o l) の溶液に添加した。この反応物を、 8 0 で一晩攪拌した。この反応混合物を、 1 N H C l (水性) 2 5 m L で酸性化して、大量の水の中に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を (N a ₂ S O ₄) で乾燥させ、真空濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) によって、生じた残留物を精製し、 2 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) トルエン (3 1 . 1) の 1 . 8 2 g (8 8 %) を得た。 L C / M S D m / e : 2 1 3 . 2 (M + H) 。

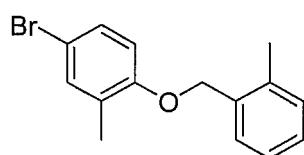
【 0 5 0 8 】

50

【化86】

スキーム31.2

31.1



31.2

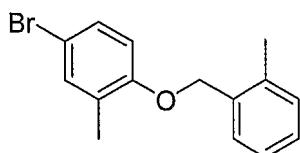
【0509】

2-(2-メチル-ベンジルオキシ)-5-ブロモトルエン(31.2)。NBS(1.46g、8.23mmol)を、四塩化炭素(8mL)中の31.1(1.59g、7.48mmol)の溶液に添加した。この反応物を、60で一晩攪拌し、ろ過して、スクシンイミドを除去した。このろ過物を真空濃縮し、ラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の15%ジエチルエーテル)で精製し、2-(2-メチル-ベンジルオキシ)-5-ブロモトルエン(31.2)の0.65g(25%)を得た。LC/MSD m/e: 314.2(M+Na)。

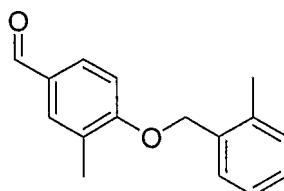
【0510】

【化87】

10

スキーム31.3

31.2



31.3

20

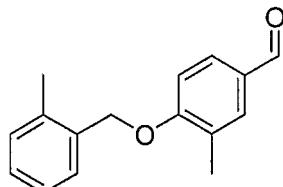
【0511】

2-メチル-4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンズアルデヒド(31.3)。THF中のn-BuLi(2.1mL、5.26mmol)の2.5M溶液を、THF(25mL)中の、31.2(1.46g、5.01mmol)の-78溶液に滴下した。この反応物を、-78で15分間攪拌し、次いで、DMF(3.3mL)を添加した。5分後に、冷却を取り除き、反応物を室温まで加温した。反応物を酢酸エチル及び水に分配し、水層を酢酸エチルで、更に1度抽出した。合わせた有機層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、濃縮した。生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%酢酸エチル)で精製し、2-メチル-4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンズアルデヒド(31.3)の269mg(22%)を得た。LC/MSD m/e: 241.2(M+H)。

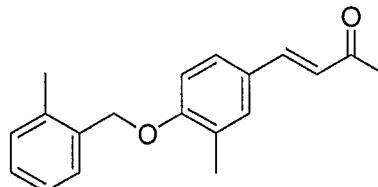
【0512】

【化88】

30

スキーム31.4

31.3



31.4

40

50

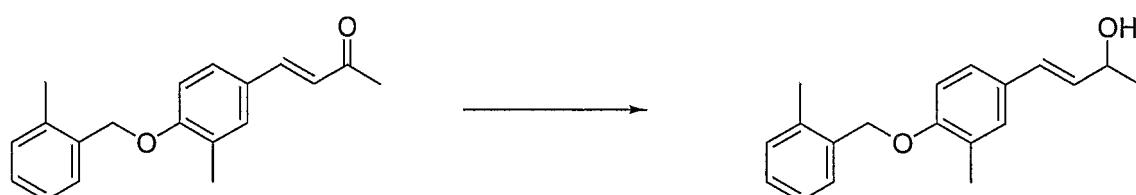
【0513】

4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ブト - 3 - エン - 2 - オン (31.4)。2N NaOH (水性) (0.6 mL) を、アセトン (1 mL) 中の 31.3 (100 mg, 0.42 mmol) の溶液に添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌し、次いで、水中に採取した。1N HCl (水性) (1.5 mL) を用いて、この水溶液を酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、真空濃縮した。生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) で精製して、4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ブト - 3 - エン - 2 - オン (31.4) の 74 mg (63%) を得た。LC / MSD m/e : 281.4 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz) (アセトン - d₆) 7.83 (1H, d, J = 16), 7.70 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.25 (3H, m), 6.96 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 16 Hz)。

【0514】

【化89】

スキーム31.5



31.4

31.5

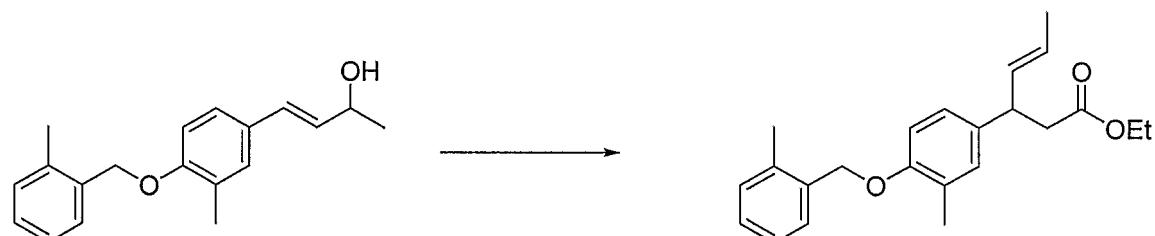
【0515】

4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ブト - 3 - エン - 2 - オール (31.5)。NaBH₄ (20 mg, 0.51 mmol) を、MeOH (0.65 mL, 0.26 mmol) 中の、CeCl₃ (31.4 (74 mg, 0.26 mmol) 及び THF (1 mL) の 0.4 M 溶液に添加した。この反応物を攪拌し、ガス発生が停止するまでふたを外した。反応を水 (1.5 mL) で停止し、水及びジエチルエーテルに分配した。水層をジエチルエーテルで、2度抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄して、真空濃縮し、4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - ブト - 3 - エン - 2 - オール (31.5) の 69 mg (93%) を生成した。LC / MSD m/e : 266.3 (M - OH) ; ¹H NMR (400 MHz) (DMSO - d₆) 7.44 (2H, m), 7.25 (3H, m), 6.86 (2H, m), 6.75 (1H, m), 6.08 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.40 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.29 (3H, m)。

【0516】

【化90】

スキーム31.6



31.5

31.6

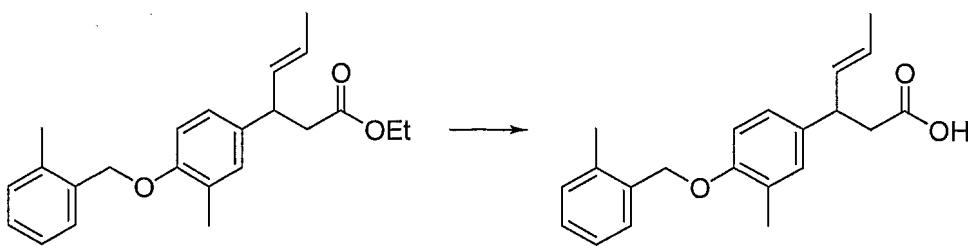
【0517】

3-[2-メチル-4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-エノン酸エチルエステル(31.6)。プロピオン酸(触媒)を、1,1,1-トリエトキシ-エタン(440 μL、2.4 mmol)中の31.5(69mg、0.24mmol)の溶液に添加した。この反応物を、105で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去して、生じた残留物をラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%酢酸エチル)で精製し、3-[2-メチル-4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-エノン酸エチルエステル(31.6)の33mg(39%)を得た。LC/MSD m/e: 375.0(M+Na)。

【0518】

【化91】

10

スキーム31.7

20

31.6

31

【0519】

3-[2-メチル-4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-エノン酸(31)。31.6(33mg、0.094mmol)の加水分解を、実施例26に記載されている方法と同様の方法を使用して実行し、3-[2-メチル-4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-エノン酸(31)の5.7mg(19%)を得た。¹H NMR(400MHz)(アセトン) 7.44(2H, m), 7.25(3H, m), 6.86(2H, m), 6.73(1H, m), 6.10(1H, m), 5.64(2H, s), 4.42(1H, m), 2.38(3H, s), 2.32(3H, s), 1.29(3H, d, J = 7.0Hz)。

30

【0520】

6.32

【実施例32】

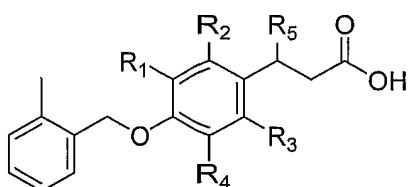
【0521】

実施例28及び実施例31に記載の方法と同様の方法を使用して、次の化合物を生成した。

【0522】

【表 1 1】

表 1 1



32

10

化合物	R1	R2	R3	R4	R5
32.1	Me	H	Me	H	
32.2	H	Ph	H	H	
32.3	Me	Me	H	H	
32.4	Ph	H	H	H	

【0523】

6 . 3 3

【実施例 3 3】

【0524】

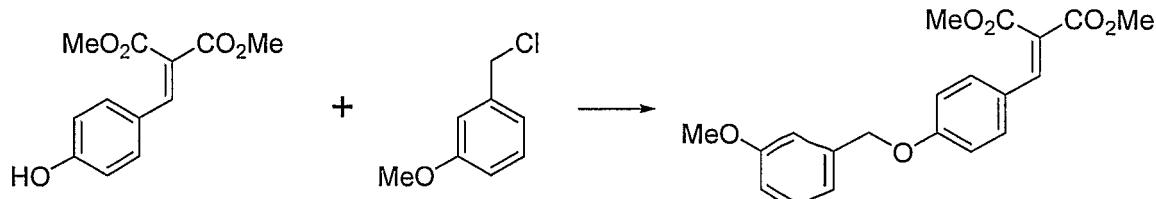
次の実施例は、3-[4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-ヘクス-4-エノン酸(33)の調製を説明する。

【0525】

30

【化 92】

スキーム33.1



33.1

40

【0526】

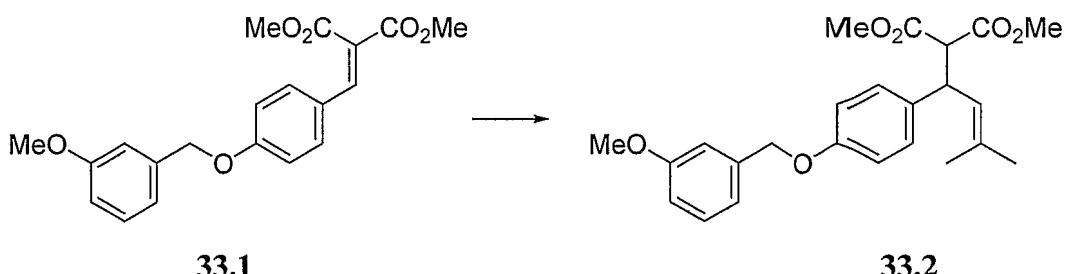
2-[4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンジリデン]-マロン酸ジメチルエステル(33.1)。K₂CO₃を、DMF(15mL)中の、4-ヒドロキシベンジリデン-マロン酸ジメチルエステル(6.95mmol)及び4-メチオキシベンジルクロリド(7.64mmol)の溶液に添加した。これを室温で一晩攪拌した。反応物を水の中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで、2度抽出した。有機層を水及び飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。シリカゲルカラムのクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を使用して、生じた残留物を精製し、化合物33.1を白色の固体(3.2mmol)として得た。

50

【 0 5 2 7 】

【化 9 3】

スキーム33.2



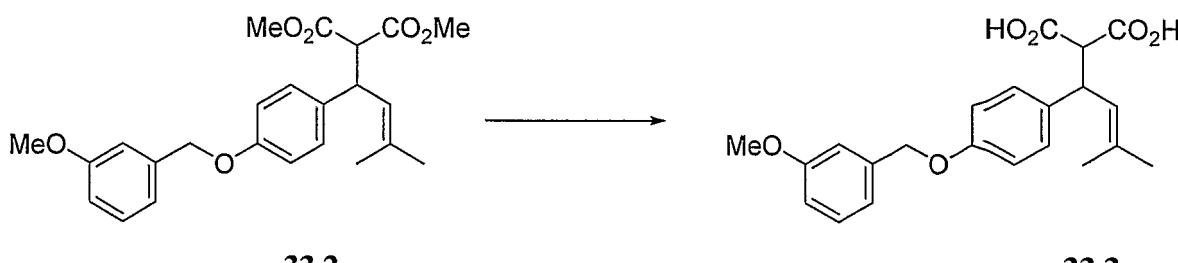
[0 5 2 8]

2 - { 1 - [4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 3 - メチル - プロペニル } - マロン酸ジメチルエステル (33.2)。2 - メチル - 1 - プロペニルマグネシウムプロミド (3 mL、THF 中の 0.5 M) を、THF 中の化合物 33.1 (1.0 mmol) の溶液へ滴下した。この反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl (水性) で反応停止して、酢酸エチルで、水層を二回抽出した。水及び飽和塩水で、合わせた有機層を洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。生じた残留物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) を使用して精製し、化合物 33.2 を白色の固体 (0.93 mmol) として得た。

【 0 5 2 9 】

【化 9 4】

スキーム33.3



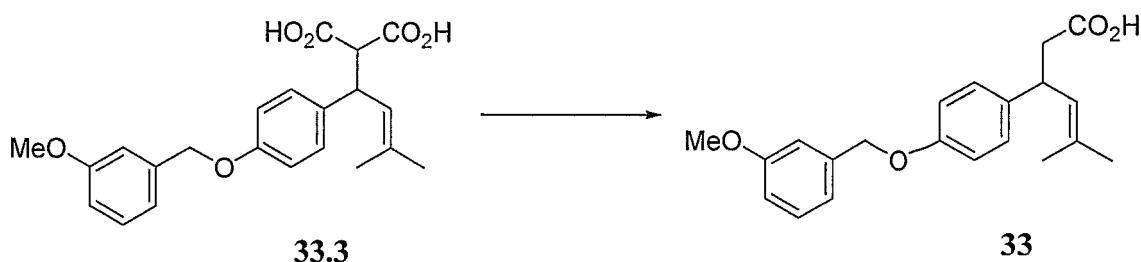
105301

2 - { 1 - [4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 3 - メチル - プロ - 2 - エニル } - マロン酸 (33.3)。THF (5 mL)、メタノール (5 mL) 及び水 (2.5 mL) 中の化合物 33.2 (0.50 g, 1.21 mmol) の溶液へ、水酸化リチウム - 水和物 (1.17 g, 2.8 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を、1N HCl で pH 2 - 3 に酸性化し、次いで、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を水及び塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。生じた残留物を、精製せずに、次の反応のために使用した。

(0 5 3 1)

【化 9 5】

スキーム33.4



【0532】

3-[4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-ヘクス-4-エノン酸(33)。トルエン中の化合物33.3(0.136mmol)の懸濁液を、16時間還流した。溶媒を取り除いた後、残留物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー(TFA/ジクロロメタン/酢酸エチル=1/5/40)を用いて精製し、化合物33を白色固体(0.088mmol)として得た。MS ESI m/e: 339(M-H)⁺; ¹H NMR(500MHz)(DMSO-d₆) 11.97(1H,s); 7.31(1H,t,J=10Hz), 7.14(2H,d,J=11Hz); 6.99(2H,m); 6.87(3H,m); 5.22(1H,m); 5.03(2H,s); 3.75(1H,m); 3.75(3H,s); 2.44-2.53(2H,m); 1.63(3H,s); 1.62(3H,s)。

【0533】

6.34

【実施例34】

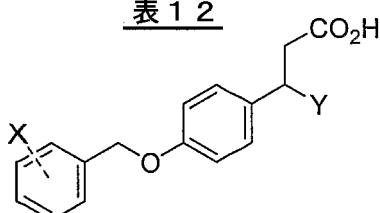
【0534】

実施例33に記載の方法を使用して、次の化合物を作製した。

【0535】

【表12】

表12



化合物	X	Y
34.1	4-メキシ	1-フロベニル
34.2	4-メキシ	3-フロベニル
34.3	4-メキシ	ビニル
34.4	4-メキシ	2-フロベニル
34.5	4-メキシ	2-メチル-1-フロベニル
34.6	4-メキシ	1-メチル-1-フロベニル
34.7	4-メキシ	チオフェン-2-イル
34.9	2-メキシ	2-メチル-1-フロベニル
34.10	3-メキシ	1-フロビニル
34.11	3-エトキシ	2-メチル-1-フロベニル

【0536】

化合物34.1。MS ESI m/e: 325(M-H)⁺; ¹H NMR(500MHz)(DMSO-d₆) 12.05(1H,s); 7.36(2H,d,J=10Hz); 7.16(2H,d,J=10Hz); 6.94(2H,d,J=10Hz); 6.90(2H,d,J=5Hz); 5.48-5.58(1H,m); 5.39-5.43(1H,m); 4.98(2H,s); 3.99-4.03(1H,m); 3.76(3H,s); 2.46-2.60(2H,m); 1.64(3H,d,J=5Hz)。

【0537】

10

20

30

40

50

化合物34.2。MS ESI m/e: 325 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 11.98 (1H, s) ; 7.38 (2H, d, J = 10 Hz) ; 7.13 (2H, m) ; 6.95 (2H, m) ; 6.09 (2H, m) ; 5.63 (1H, m) ; 4.97 (2H, s) ; 4.92 (2H, d, J = 10 Hz) ; 3.76 (3H, s) ; 3.03 (1H, m) ; 2.28 - 2.56 (4H, m)。

【0538】

化合物34.3。MS ESI m/e: 311 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.06 (1H, s) ; 7.37 (2H, d, J = 10 Hz) ; 7.14 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6.92 - 6.95 (4H, m) ; 5.92 (1H, m) ; 5.00 (2H, m) ; 4.98 (2H, s) ; 3.76 (3H, s) ; 3.35 (1H, m) ; 2.54 - 2.64 (2H, m)。 10

【0539】

化合物34.4。MS ESI m/e: 325 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.03 (1H, s) ; 7.37 (2H, d, J = 10 Hz) ; 7.09 - 7.19 (4H, m) ; 6.91 - 6.99 (4H, m) ; 4.97 (2H, s) ; 3.76 (3H, s) ; 3.63 (1H, m) ; 2.57 - 2.71 (2H, m) ; 2.09 (3H, s)。

【0540】

化合物34.5。MS ESI m/e: 339 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 11.97 (1H, s) ; 7.36 (2H, d, J = 10 Hz) , 7.14 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6.94 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6.89 (2H, d, J = 5 Hz) ; 5.24 (2H, d, J = 10 Hz) ; 3.85 - 3.90 (1H, m) ; 3.76 (3H, s) ; 2.44 - 2.57 (2H, m) ; 1.68 (3H, s) ; 1.63 (3H, d, J = 10 Hz)。 20

【0541】

化合物34.6。MS ESI m/e: 339 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 11.97 (1H, s) ; 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz) ; 7.10 (2H, d, m) ; 6.90 - 6.95 (4H, m) ; 5.23 (1H, d, J = 6.5 Hz) ; 4.97 (2H, s) ; 4.29 (1H, m) ; 3.76 (3H, s) ; 2.47 - 2.75 (2H, m) ; 1.71 (3H, d, J = 6 Hz) ; 1.56 (3H, s)。 30

【0542】

化合物34.7。MS ESI m/e: 367 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.18 (1H, s) ; 7.37 (2H, d, J = 5 Hz) ; 7.32 (1H, m) ; 7.21 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6.92 - 6.95 (6H, m) ; 4.98 (2H, s) ; 4.58 (1H, m) ; 3.76 (3H, s) ; 3.01 (1H, m) ; 2.94 (1H, m)。

【0543】

化合物34.9。MS ESI m/e: 339 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 11.99 (1H, s) ; 7.37 (2H, m) ; 7.14 (2H, d, J = 10 Hz) ; 7.04 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6.96 (1H, t, J = 10 Hz) ; 6.88 (2H, d, J = 10 Hz) ; 5.24 (2H, d, J = 10 Hz) ; 5.00 (2H, s) ; 3.87 (1H, m) ; 3.87 (3H, s) ; 2.45 - 2.55 (2H, m) ; 1.63 (3H, s)。 40

【0544】

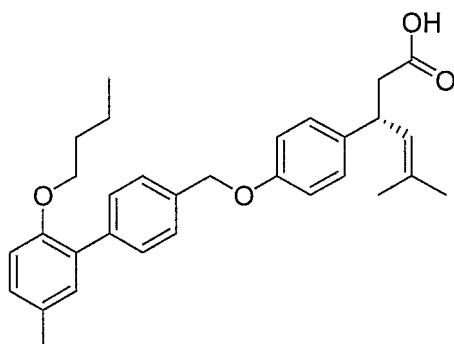
化合物34.10。MS ESI m/e: 323 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.10 (1H, s) ; 7.25 - 7.32 (3H, m) ; 7.01 (2H, d, J = 9 Hz) ; 6.94 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6.88 (1H, m) ; 5.05 (2H, s) ; 3.92 - 3.95 (1H, m) ; 3.75 (3H, s) ; 2.58 (2H, d, J = 10 Hz) ; 1.77 (3H, s)。 50

【0545】

化合物34.11。MS ESI m/e : 353.0 (M - H)。

【0546】

【化96】



10

34.12

【0547】

¹H NMR (400 MHz) ((CD₃)₂S O) 11.95 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.08 - 7.10 (m, 2H), 6.91 - 6.98 (m, 3H), 5.25 (d, 1H, 9.0 Hz), 5.07 (s, 2H), 3.78 - 3.94 (m, 3H), 2.44 - 2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.55 - 1.63 (m, 8H), 1.30 - 1.38 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, J = 7.3 Hz). C₃₁H₃₆O₄に対して計算された [M + 1]⁺ : 473.3。実測値 473.5。

【0548】

6.35

【実施例35】

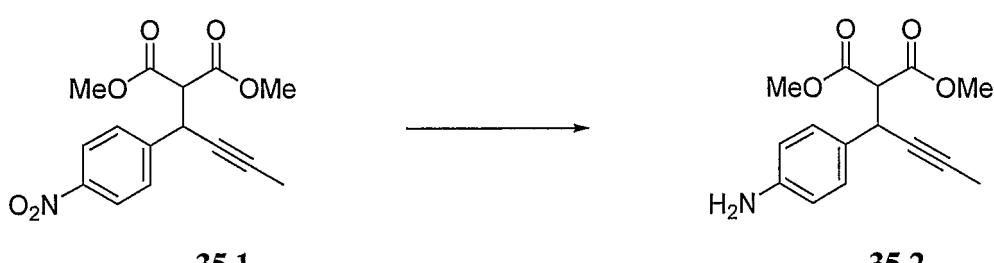
【0549】

次の実施例は、3-[4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-ヘクス-4-エノン酸の調製を説明する。

30

【0550】

【化97】

スキーム35.1

40

35.1**35.2**

【0551】

2-[1-(4-アミノ-フェニル)-ブト-2-イニル]-マロン酸ジメチルエステル(35.2)。塩化スズニ水和物(46 mmol)を、エタノール(200 mL)中の、化合物35.1(15.3 mmol)、実施例33に記載の方法に従って、市販の4-ニトロベンジリジンマロン酸ジメチル及び1-プロピニルマグネシウムブロミドから調製)の溶液へ添加した。この混合物を、70 °Cで17時間攪拌した。減圧下で溶媒を取り除いた後、炭酸ナトリウム水溶液を添加し、水層を酢酸エチルで二回抽出した。水及び塩水で、合わせた有機層を洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。生じた残留物をシリカゲルの短プラグを通してろ過し、酢酸エチルで溶出した。溶出液を濃縮し、化合

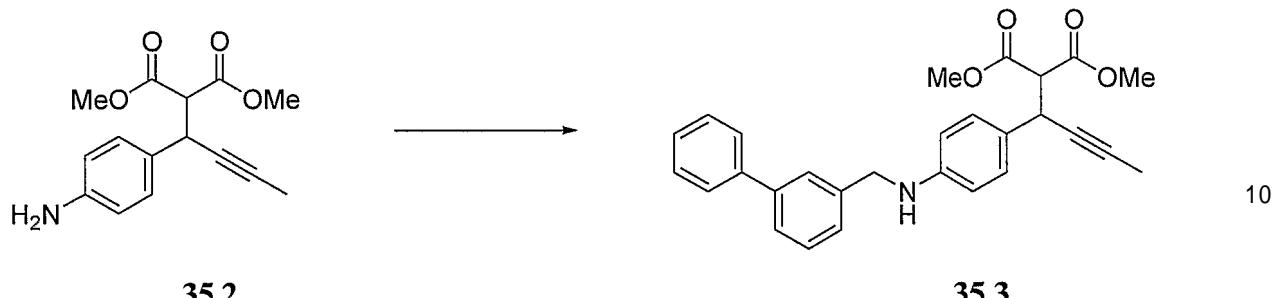
50

物 35.2(12.8mmol)を得た。

【 0 5 5 2 】

【化 9 8】

スキーム35.2



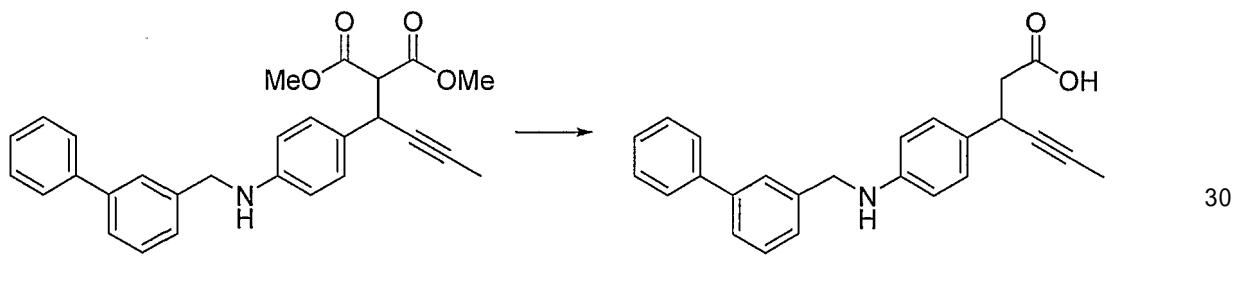
[0 5 5 3]

2 - (1 - { 4 - [(ピフェニル - 3 - イルメチル) - アミノ] - フェニル } - プト - 2 - イニル) - マロン酸ジメチルエステル (35 . 3) 。 D M F (10 mL) 中の、化合物 35 . 2 (1 . 0 mmol) 、 3 - (ブロモメチル) ピフェニル (1 . 3 mmol) 及び K_2CO_3 (2 . 0 mmol) の混合物を、 90 度で 19 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、この混合物を Na_2CO_3 水溶液で洗浄し、次いで、塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。生じた残留物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) を使用して精製し、化合物 35 . 3 を得た。

【 0 5 5 4 】

【化 9 9】

スキーム35.3



353

35

[0 5 5 5]

3 - { 4 - [(ピフェニル - 3 - イルメチル) - アミノ] - フェニル - ヘクス - 4 - イン酸 (35)。実施例 33 に記載されているように、塩基による加水分解と脱炭酸により、化合物 35 . 3 から化合物 35 を調製した。MS ESI m / e : 368 (M - H) 。¹H NMR (500 MHz) (DMSO - d₆) 7 . 63 - 7 . 66 (2H, m) ; 7 . 51 (1H, m) ; 7 . 51 (1H, m) ; 7 . 34 - 7 . 44 (6H, m) ; 7 . 05 (2H, d, J = 10 Hz) ; 6 . 60 (2H, d, J = 10 Hz) ; 4 . 33 (2H, s) ; 3 . 79 - 3 . 83 (1H, m) ; 2 . 44 - 2 . 53 (2H, m) ; 2 . 09 (1H, s) ; 1 . 74 (3H, s)。

【 0 5 5 6 】

6 . 3 6

【实施例 3 6】

【 0 5 5 7 】

実施例 3 5 に記載の方法に従って、次の化合物を調製した。

【 0 5 5 8 】

【表 1 3】

表 1 3

10

化合物	X	Y	Z
36.1	3-メキシ	H	1-フロビニル
36.2	3-メキシ	3-メキシペニシル	1-フロビニル
36.3	4-フニル	H	1-フロビニル
36.4	4-(2-シアノフェニル)	H	1-フロビニル

【0559】

6.37

【実施例 3 7】

【0560】

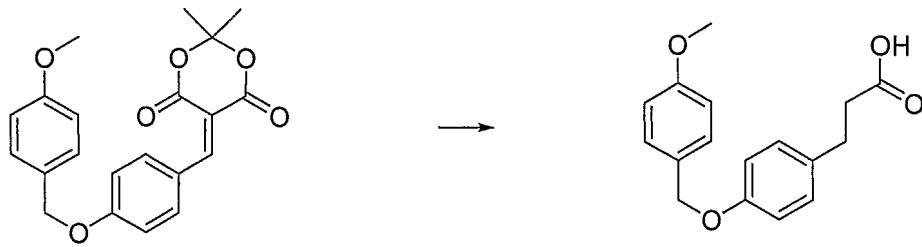
20

本実施例は、(+/-)-3-[4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-プロパン酸の調製を説明する。

【0561】

【化100】

スキーム37.1



12.2

37

【0562】

(+/-)-3-[4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-プロパン酸(37)。5-[4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(200mg、0.543mmol)の、攪拌する酢酸エチル(100mL)の溶液へ、EtOH(4mL)を添加し、次いでNaBH₄(62mg、1.63mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で15分間攪拌し、水(5mL)で反応停止し、EtOAc(10mL)で抽出した。この抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、白色の固体になるまで濃縮した。ピリジン-水3:1(5mL)中の該白色固体の溶液を、100度で24時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、氷水浴に入れた。pHが約2になるまで、濃HClを慎重に添加した。生じた懸濁液を酢酸エチル(10mL×3)で抽出して、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、灰白色の固体に濃縮した。調製用HPLCによって、化合物37を白色の固体として得た。MS ESI(負)m/e: 285.0(M-1)。

。

【0563】

6.38

50

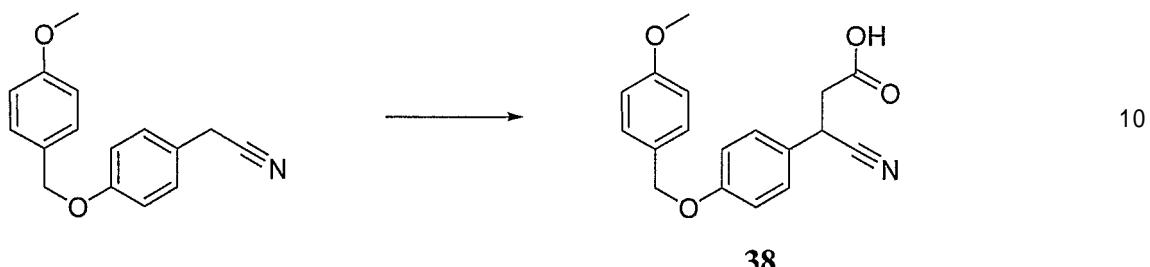
【実施例38】

【0564】

本実施例は、(+/-)-3-[4-[4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル)-3-シアノ-プロパン酸の調製を説明する。

【0565】

【化101】



【0566】

(+/-)-3-[4-[4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル)-3-シアノ-プロパン酸(38)。2-[4-[4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-アセトニトリル(500mg、1.97mmol)の搅拌したDMF(10mL)溶液へ、プロモ酢酸エチル(330μL、2.96mmol)を添加し、次いでK₂CO₃(820mg、5.9mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で2時間搅拌し、氷水(100mL)中に注ぎ、ろ過して、白色固体になるまで乾燥させた。1:1の割合のMeOH中のTHF/1N NaOH(4mL)中の20mgのこの白色の固体を、5時間搅拌した。この反応混合物を濃縮して、水(10mL)で希釈し、EtOAc(5mL×2)で洗浄した。3N HClを用いて、pH~2になるまで水層を酸性化し、EtOAc(10mL×2)で抽出して、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、白色固体に濃縮した。ME ESI(負)m/e: 310.0(M-1)。

【0567】

6.39

【実施例39】

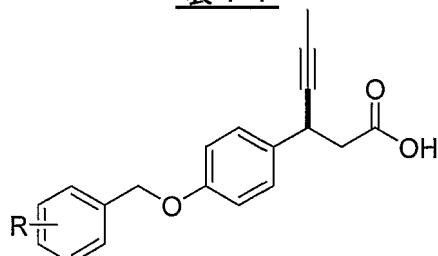
【0568】

キラルHPLC分割からの保持時間がさらに短い鏡像異性体を使用し、実施例15に記載の方法によって、次の化合物を調製した。

【0569】

【表14】

表14



30

【0570】

化合物	R	化合物	R
15	2-CH ₃	39.4	4-(2-CN)Ph
39.1	3-CH ₃	39.5	3-CF ₃
39.2	3-CF ₃ O	39.6	4-Br
39.3	3-Cl	39.7	4-CH ₃ O

40

(3S)-3-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)フェニル]-ヘクス-4-イ

50

ン酸(39.1)。MS-ESI(負)m/e:307.1(M-H)。[]²⁰:+21.26(c0.188,DMF)。

【0571】

(3S)-3-[4-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(39.2)。MS-ESI(負)m/e:377.0(M-H)。[]²⁰:+18.30(c0.259,DMF)。

【0572】

(3S)-3-[4-(3-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(39.3)。MS-ESI(負)m/e:327.1(M-H)。[]²⁰:+14.36(c0.440,DMF)。 10

【0573】

(3S)-3-[4-(2'-シアノ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(39.4)。MS-ESI(負)m/e:394.1(M-H)。[]²⁰:+16.07(c0.331,DMF)。

【0574】

(3S)-3-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(39.5)。MS-ESI(負)m/e:361.1(M-H)。[]²⁰:+12.80(c0.285,DMF)。

【0575】

(3S)-3-[4-(4-プロモベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(39.6)。MS-ESI(負)m/e:371.0,373.0(M-H)。[]²⁰:+19.19(c0.238,DMF)。 20

【0576】

(3S)-3-[4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(39.7)。MS-ESI(負)m/e:323.0(M-H)。[]²⁰:+23.30(c0.329,DMF)。

【0577】

6.40

【実施例40】

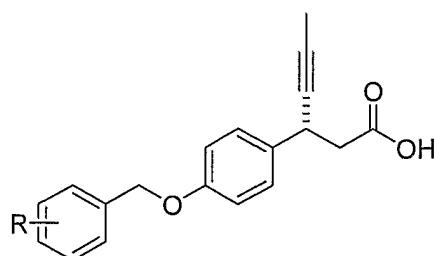
【0578】

キラルHPLC分割から保持時間がより長い鏡像異性体を使用し、実施例15に記載されている方法によって、次の化合物を調製した。 30

【0579】

【表15】

表15



化合物	R	化合物	R
40.1	2-CH ₃	40.4	3-CF ₃
40.2	3-Cl	40.5	4-CH ₃ O
40.3	4-(2-CN)Ph		

【0580】

(3R)-3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(40.1)。¹H NMR(400MHz,アセトン-d₆) 7.45(d, 1H, J=7.11Hz); 7.37(d, 2H, J=8.58Hz); 7.26(d, 1H, J=1.62Hz); 7.22-7.27(m, 2H); 7.00(d, 2H, J=8.76Hz); 5.11(s, 2H); 4.05(m, 1H); 3.33(s, 1H); 2.69(m, 2H); 2.38(s, 3H); 1.80(d, 3H, J=2.44)。MS-ESI(負)m/e: 307.1(M-H)。[]²⁰: -19.78(c0.286, DMF)。

【0581】

(3R)-3-[4-(3-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(40.2)。MS-ESI(負)m/e: 327.0(M-H)。[]²⁰: -20.50(c0.158, DMF)。

【0582】

(3R)-3-[4-(2'-シアノ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(40.3)。MS-ESI(負)m/e: 394.1(M-H)。[]²⁰: -25.04(c0.143, DMF)。

【0583】

(3R)-3-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(40.4)。MS-ESI(負)m/e: 361.0(M-H)。[]²⁰: -14.69(c0.286, DMF)。

20

【0584】

(3R)-3-[4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸(40.5)。MS-ESI(負)m/e: 323.0(M-H)。[]²⁰: -27.20(c0.324, DMF)。

【0585】

6.41

【実施例41】

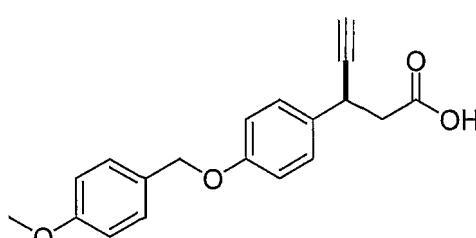
【0586】

次の化合物を、実施例15に記載の方法と同様の方法によって調製した。

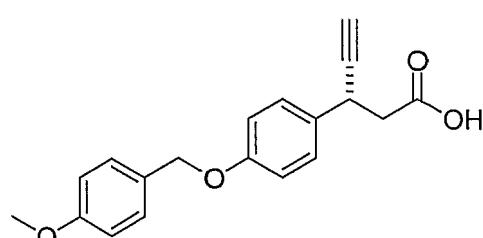
【0587】

30

【化102】



41.1



41.2

【0588】

(3S)-3-[4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ペント-4-イン酸(41.4)。MS-ESI(正)m/e: 333.1(M+H)。[]²⁰: +11.80(c0.166, DMF)。

40

【0589】

(3R)-3-[4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ペント-4-イン酸(41.2)。MS-ESI(正)m/e: 333.1(M+H)。[]²⁰: -10.20(c0.206, DMF)。

【0590】

6.42

50

【実施例 42】

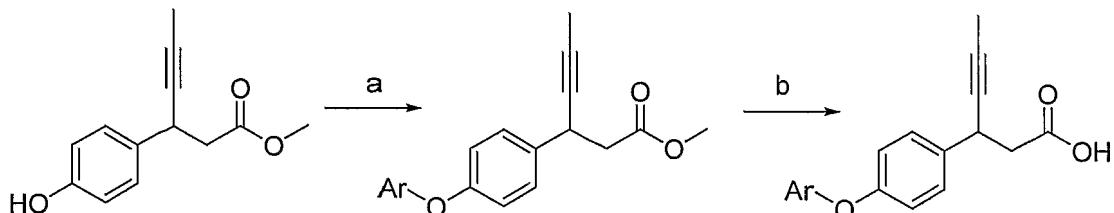
【0591】

スキーム 42.1 は、ジアリールエーテル化合物の一般的な調製方法を示す。

【0592】

【化103】

スキーム42.1



スキーム 42.1. a. ArB(OH)₂, CuO(Ac)₂, Et₃N, DCM, 4A MS, 室温, 16時間; b. LiOH/THF, MeOH, 及び水, 室温, 2時間

42.1

42.2

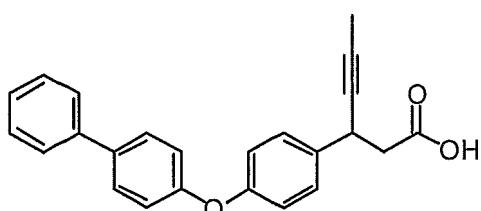
42.3

【0593】

ジアリールエーテル化合物の調製のための一般的な手順：フェノール（1.0当量）、Cu(OAc)₂（1.0当量）、アリールボロン酸（1.0 - 3.0当量）、粉末化された4分子篩を、フラスコ中に入れた。この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈して、フェノール中の約0.1M溶液を得て、Et₃N（5.0当量）を添加する。16時間25で、周囲雰囲気下にて、不均一な反応混合物を攪拌した後、生じたスラリーをろ過し、ジアリールエーテルをフラッシュクロマトグラフィーによって有機ろ液から単離する。生じたエステルを、MeOH、THF及び水1:1:1の混合物中で、25で2時間にわたり、LiOH（2.0当量）で加水分解した。この反応混合物を1N HClで酸性化し、CH₂Cl₂で抽出して、濃縮し、純粋な酸を得た。

【0594】

【化104】



42.4

【0595】

3-[4-(ビフェニル-4-イルオキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸（42.4）。MS ESI m/e: 357.0 (M+H)。¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃) 7.60 - 7.57 (4H, m); 7.46 (2H, dd, J = 8.0、8.0 Hz); 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.36 (1H, d, J = 7.3 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz); 4.2 - 4.1 (1H, m); 2.87 (1H, dd, J = 15.8, 8.6 Hz); 2.77 (1H, dd, J = 15.8, 6.7 Hz); 1.88 (3H, d, J = 2.3 Hz)。

【0596】

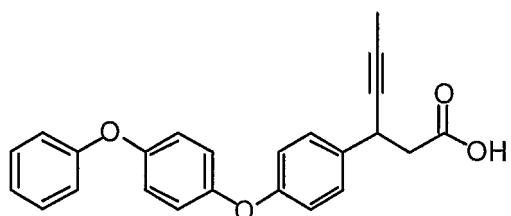
10

20

30

40

【化105】



42.5

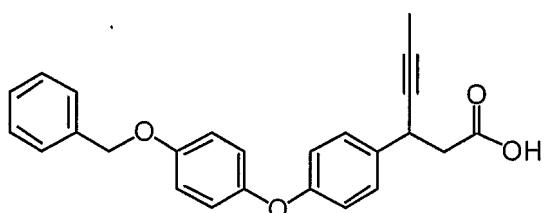
【0597】

3 - [4 - (4 - フエノキシ - フエノキシ) - フエニル] - ヘクス - 4 - イン酸 (42 . 5)。MS ESI m / e : 373 . 0 (M + H)。¹ H NMR (500 MHz) (CDCl₃) 7 . 37 - 7 . 32 (5 H , m) ; 7 . 12 (2 H , dd , J = 8 . 0 , 8 . 0 Hz) ; 7 . 03 (2 H , d , J = 7 . 5 Hz) ; 7 . 02 (2 H , s) ; 6 . 97 (2 H , d , J = 8 . 6 Hz) ; 4 . 1 (1 H , m) ; 2 . 85 (1 H , dd , J = 15 . 8 , 8 . 6 Hz) ; 2 . 75 (1 H , dd , J = 15 . 8 , 6 . 7 Hz) ; 1 . 87 (3 H , d , J = 2 . 3 Hz)。

【0598】

【化106】

10



42.6

【0599】

3 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - フエノキシ) - フエニル] - ヘクス - 4 - イン酸 (42 . 6)。MS ESI m / e : 387 . 0 (M + H)。¹ H NMR (500 MHz) (CDCl₃) 7 . 47 (2 H , d , J = 7 . 2 Hz) ; 7 . 42 (2 H , dd , J = 7 . 5 , 7 . 5 Hz) ; 7 . 37 (1 H , d , J = 7 . 3 Hz) ; 7 . 33 (2 H , d , J = 8 . 7 Hz) ; 6 . 98 (4 H , br . s) ; 6 . 93 (2 H , d , J = 9 . 7 Hz) ; 5 . 07 (2 H , s) ; 4 . 10 (1 H , m) ; 2 . 84 (1 H , dd , J = 15 . 7 , 8 . 5 Hz) ; 2 . 75 (1 H , dd , J = 15 . 7 , 6 . 7 Hz) ; 1 . 86 (3 H , d , J = 2 . 3 Hz)。

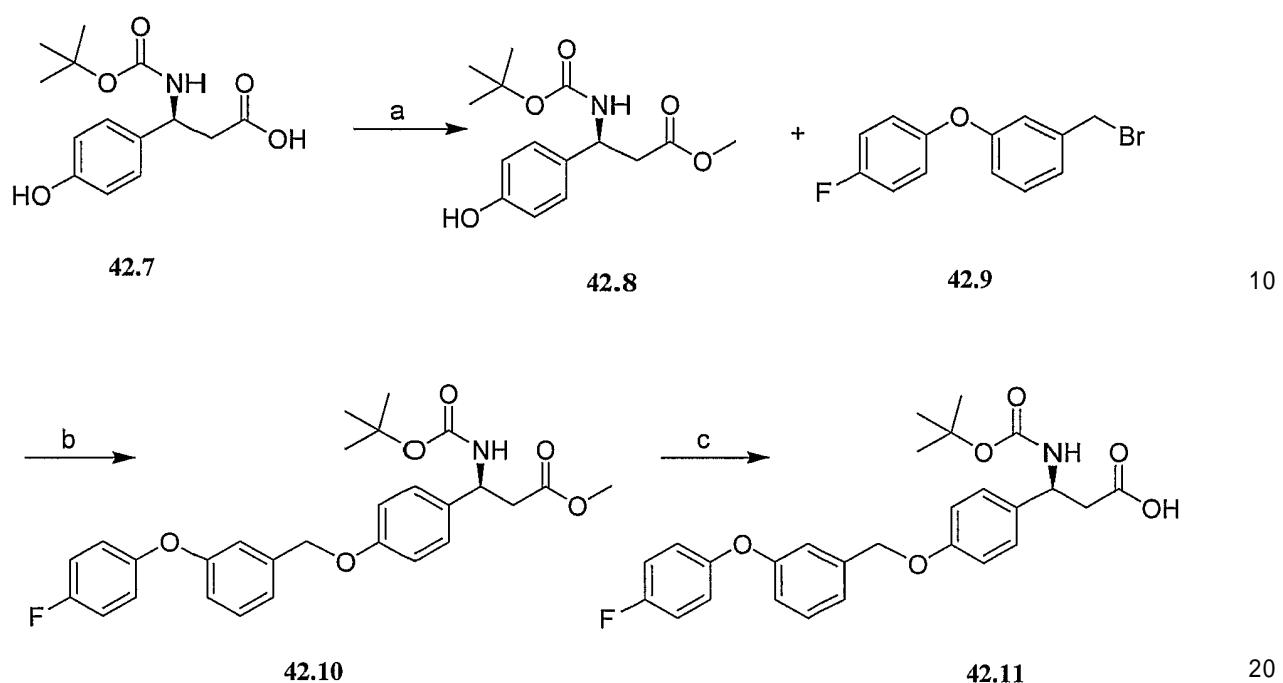
【0600】

20

30

【化107】

スキーム42.2



スキーム 42.2. a. TMSCHN₂, MeOH, ベンゼン, 室温, 1時間; b. K₂CO₃, DMF, 室温, 一晩;
c. LiOH/THF, MeOH, 及び水, 室温, 2時間

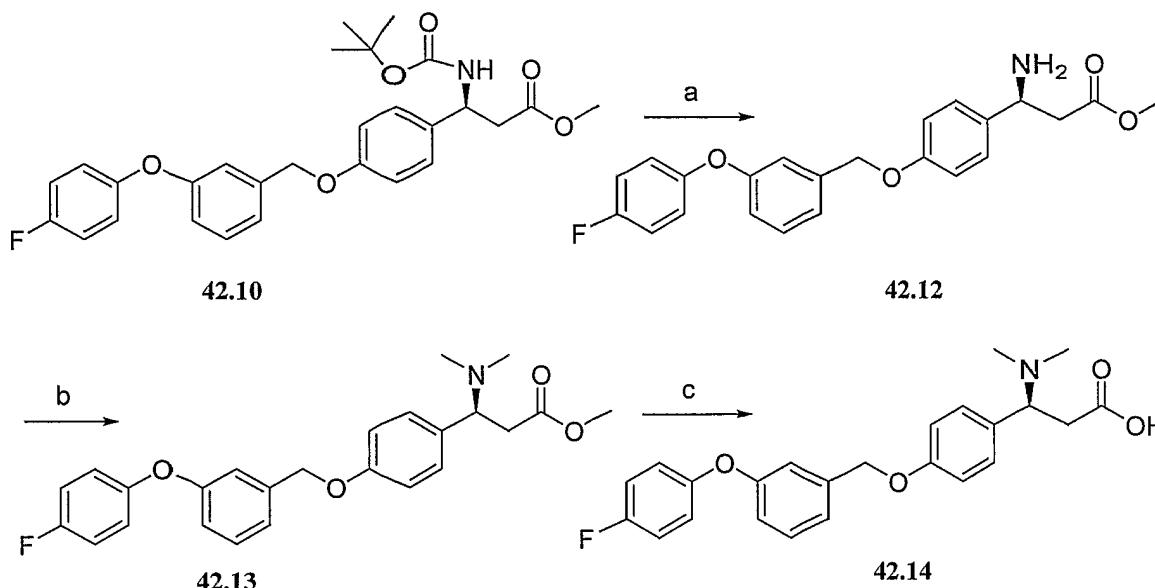
【0601】

(S)-3-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸 (42.11)。MeOH / ベンゼン (4 : 1) 25 mL 中の、3-Boc-アミノ-3(4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸 (42.7) (703 mg, 2.5 mmol) を、25 にて、ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタン 2.5 mL の 2 M 溶液に、ゆっくりと添加した。この反応混合物を、1 時間攪拌し、真空濃縮して、メチルエステルを得た。MS ESI m/e: 296.0 (M + H)。DMF (10 mL) 中のメチルエステル 42.8 (2.5 mmol) 及び 4-フルオロフェノキシベンジルブロミド 42.9 (700 mg, 2.5 mmol) の溶液へ、K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) を添加し、生じた混合物を、一晩 (14 ~ 16 時間) 25 で攪拌した。この溶液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で二回抽出した。有機抽出物を濃縮し、この生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。MS ESI m/e: 518.0 (M + Na)。メチルエステル 42.10 (39 mg, 0.08 mmol) を、MeOH、THF 及び水の 1 : 1 : 1 の混合物 1.5 mL 中の LiOH (10 mg, 0.25 mmol) で、25 にて 2 時間加水分解した。この反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、CH₂Cl₂ で抽出して、濃縮し、純粋な酸 (42.11) を得た。MS ESI m/e: 504.0 (M + Na)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 8.5 (1H, br. s); 7.34 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz); 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.16 (1H, d, J = 7.7 Hz); 7.07 - 6.98 (5H, m); 6.93 (2H, d, J = 11.7); 6.92 (1H, d); 5.3 (1H, br. s); 5.03 (2H, s); 3.0 - 2.8 (2H, m); 2.1 - 1.9 (1H, m); 1.44 (9H, s)。

【0602】

【化108】

スキーム42.3



スキーム42.3. a. TFA, DCM, 室温, 1時間; b. ホルムアルデヒド, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , DMF, 室温, 一晩; c. LiOH/THF , MeOH , 及び水, 室温, 2時間

【0603】

3 - ジメチルアミノ - 3 - { 4 - [3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンジルオキシ] - フェニル } - プロピオン酸 (42.14)。 (S) - 3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - { 4 - [3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンジルオキシ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル (42.10) (1.0 g, 2 mmol) を、 CH_2Cl_2 中の 10% TFA 溶液 10 mL で、 25 ℃ にて 1 時間処理した。この溶媒を真空濃縮して、遊離のアミン (42.12)を得た。MS ESI m/e : 418.0 ($\text{M} + \text{Na}$)。前記アミン (60 mg, 0.15 mmol) を、過剰のホルムアルデヒド (2 当量)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85 mg, 0.4 mmol) 及び DMF 中の AcOH の触媒量で、一晩 (14 ~ 16 時間) 25 ℃ にて処理した。この生成物を逆相 HPLC によって精製した。MS ESI m/e : 424.1 ($\text{M} + \text{H}$)。 MeOH 、 THF 及び水の 1 : 1 : 1 の混合物 3 mL 中の LiOH (19 mg, 0.45 mmol) を用いて、 25 ℃ で 2 時間、前記メチルエステルを加水分解した。この反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、 CH_2Cl_2 で抽出して、濃縮して、純粋な酸 (42.14) (23 mg)を得た。MS ESI m/e : 410.2 ($\text{M} + \text{H}$)。 ^1H NMR (500 MHz) (CDCl_3) 9.46 (1H, br. s) ; 7.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz) ; 7.51 (2H, d, $J = 8.7$ Hz) ; 7.36 (1H, dd, $J = 8.0$. 8.0 Hz) ; 7.17 (2H, d, $J = 7.0$ Hz) ; 7.08 - 6.98 (5H, m) ; 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz) ; 6.34 (1H, d, $J = 16.0$ Hz) ; 5.10 (2H, s) ; 3.42 - 2.9 (2H, m) ; 2.73 (6H, s) ; 2.11 - 1.9 (1H, m)。

【0604】

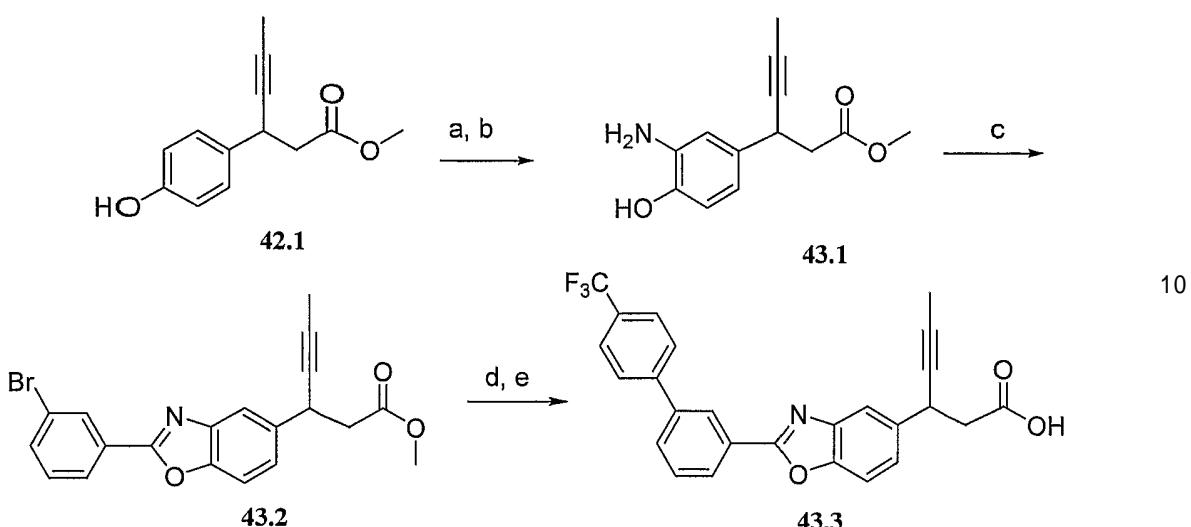
6.43

【実施例43】

【0605】

【化109】

スキーム43.1



スキーム 43.1. a. HNO_3 , HOAc , 80°C , 3時間; b. SnCl_2 , EtOAc/EtOH , 70°C , 3時間; c. 3-ブロモベンズアルデヒド, DDQ, DMF, 室温, 2時間; d. 4-トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, Na_2CO_3 , 80°C , 14時間; e. LiOH/THF , MeOH , 及び水, 室温, 2時間

【0606】

3 - [2 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - ヘクス - 4 - イン酸 (43.3)。3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸メチルエステル (1 . 3 2 g, 6 mmol) を、 80 で 3 時間、 AcOH (10 mL) 中の HNO_3 (0 . 3 0 mL, 7 . 2 mmol) で処理した。溶媒を真空濃縮し、 3 - (3 - ニトロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸メチルエステル (6 1 3 mg, 2 . 3 mmol) を、 フラッシュクロマトグラフィーから単離した。MS ESI m/e : 264 . 0 ($\text{M} + \text{H}$)。このニトロ基を、 70 で 3 時間、 EtOH (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) 中の SnCl_2 (2 . 6 2 g, 1 1 . 6 mmol) で還元した。この反応混合物を 25 まで冷却し、 飽和 Na_2CO_3 水溶液、 水、 塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させて、ろ過し、 真空濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製し、 3 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸メチルエステル (1 7 4 mg, 0 . 7 4 mmol) を得た。MS ESI

m/e : 234 . 0 ($\text{M} + \text{H}$)。DMF (3 mL) 中の、 3 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸メチルエステル (1 7 4 mg, 0 . 7 4 mmol) 及び 3 - ブロモベンズアルデヒド (2 7 8 mg, 1 . 5 mmol) を、 DDQ (2 0 4 mg, 0 . 9 mmol) で、 2 時間 25 にて処理し、 この生成物を逆相 HPLC によって精製した。MS ESI m/e : 398 . 0 ($\text{M} + \text{H}$)。DME (1 mL) 中の、 3 - [2 - (3 - ブロモ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - ヘクス - 4 - イン酸メチルエステル (1 9 . 6 mg, 0 . 0 5 mmol) 及び トリフルオロフェニルボロン酸 (3 8 mg, 0 . 2 mmol) 並びに Na_2CO_3 の 2 M 水溶液 0 . 2 mL を、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ で、 80 にて 14 時間処理し、 この生成物をフラッシュクロマトグラフィーから単離した。MS ESI m/e : 464 . 0 ($\text{M} + \text{H}$)。メチルエステル (7 . 8 mg, 0 . 0 1 7 mmol) を、 MeOH 、 THF 及び水の 1 : 1 : 1 の混合物 1 mL 中の LiOH (4 mg, 0 . 1 mmol) で、 2 時間 25 にて加水分解した。この反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、 CH_2Cl_2 で抽出して、 濃縮し、 純粋な酸 (7 . 6 mg) を得た。MS ESI m/e : 450 . 1 ($\text{M} + \text{H}$)。 $^1\text{H NMR}$ (50 0 MHz) (CDCl_3) 8 . 5 2 (1 H, s) ; 8 . 3 0 (1 H, d, $J = 7 . 8$ Hz) ; 7 . 9 1 (1 H, s) ; 7 . 8 3 (2 H, d, $J = 8 . 2$ Hz) ; 7 . 8 2 (1 H, s) ; 7 . 7 8 (2 H, dd, $J = 8 . 0$, 8 . 0 Hz) ; 7 . 6 7 (1 H, dd, J

10

20

30

40

50

δ = 7.8, 7.8 Hz); 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.46 (1H, d, d, J = 8.4, 1.5 Hz); 4.29 (1H, m); 2.94 (1H, dd, J = 15.8, 6.9 Hz); 2.84 (1H, dd, J = 15.8, 6.9 Hz); 1.89 (3H, d, J = 2.3 Hz)。

【0607】

6.44

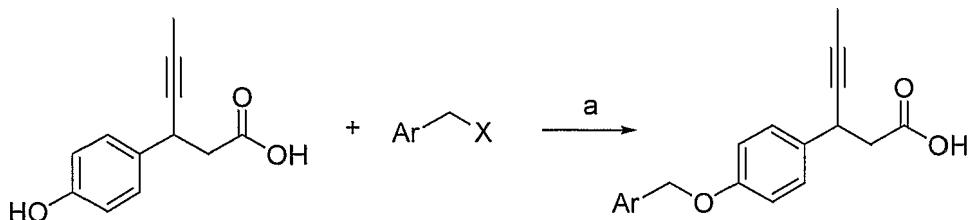
【実施例44】

【0608】

【化110】

スキーム44.1

10



スキーム44.1. a. NaOH, EtOH, 水, 室温, 3時間 (X = Br, Cl).

44.1

44.2

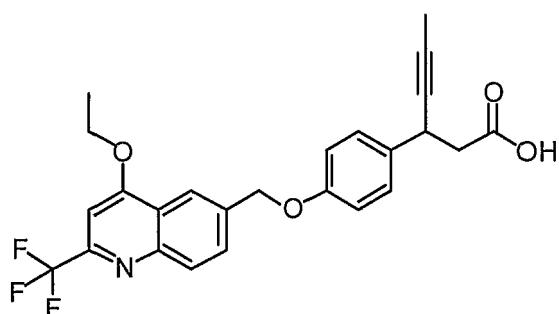
20

【0609】

アリールベンジルエーテルの調製のための一般的手順: EtOH (0.4M) 中の 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘクス-4-イン酸を、25℃にて、水中の 1N NaOH 溶液 (3 当量) に添加し、5 分間 70℃で攪拌した。EtOH (0.2M) 中の ArCH₂X (X = Br, Cl、1 当量) をゆっくりと添加し、3 時間 70℃にて攪拌した。この反応混合物を 1N HCl で酸性化し、逆相 HPLC から精製した。

【0610】

【化111】



44.3

30

【0611】

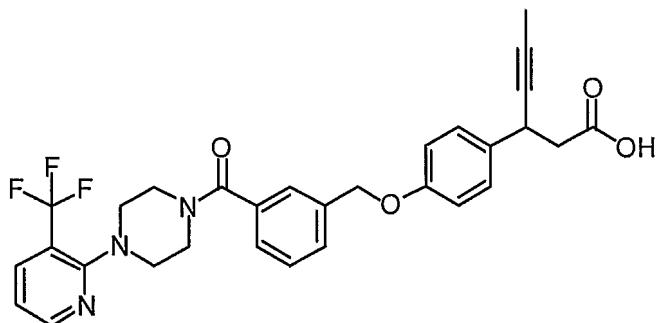
40

3-[4-(4-エトキシ-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘクス-4-イン酸 (44.3)。MS ESI m/e: 458.0 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) 12.6 (1H, br. s); 8.31 (1H, s); 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 1.3 Hz); 7.41 (1H, s); 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.03 (2H, d, J = 8.5 Hz); 5.36 (2H, s); 4.47 (2H, q, J = 8.0 Hz); 3.96 (1H, m); 2.62 (2H, d, J = 7.6 Hz); 1.79 (3H, d, J = 1.9 Hz); 1.21 (3H, t, J = 8.0 Hz)。

【0612】

50

【化 1 1 2】



10

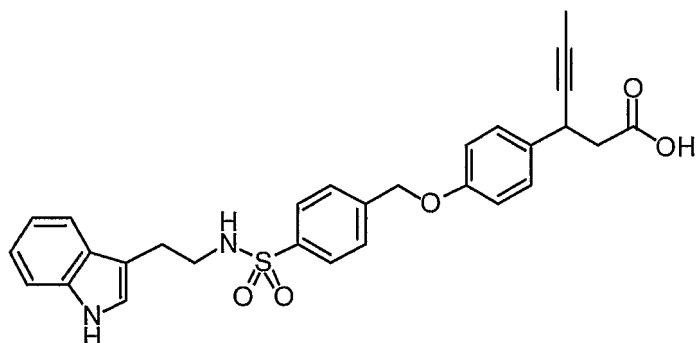
44.4

【 0 6 1 3 】

3 - (4 - { 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - ベンジルオキシ } - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸。MS E S I m / e : 552.0 (M + H) 。 1 H NMR (400 MHz) (DMSO - d_6) 12.5 (1H, br. s) ; 8.57 (1H, d, J = 3.5 Hz) ; 8.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz) ; 7.56 - 7.48 (3H, m) ; 7.41 (1H, d, J = 7.5 Hz) ; 7.30 - 7.25 (3H, m) ; 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz) ; 5.16 (2H, s) ; 3.95 (1H, m) ; 3.2 (4H, m) ; 2.60 (2H, d, J = 7.6 Hz) ; 2.52 (4H, m) ; 1.77 (3H, d, J = 2.4 Hz) 。 20

【 0 6 1 4 】

【化 1 1 3】



30

44.5

【 0 6 1 5 】

3 - (4 - { 4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルオキシ } - フェニル) - ヘクス - 4 - イン酸。MS ESI m/e : 517 . 2 (M + H) 。 1 H NMR (400 MHz) (DMSO - d₆) 12 . 5 (1 H , b r . s) ; 10 . 82 (1 H , s) ; 7 . 83 (2 H , d , J = 8 . 3 Hz) ; 7 . 77 (1 H , dd , J = 7 . 8 , 7 . 8 Hz) ; 7 . 39 (1 H , d , J = 8 . 0 Hz) ; 7 . 32 (1 H , d , J = 8 . 0 Hz) ; 7 . 29 (2 H , d , J = 8 . 7 Hz) ; 7 . 13 (1 H , d , J = 2 . 2 Hz) ; 7 . 06 (1 H , dd , J = 7 . 0 , 8 . 0 Hz) ; 6 . 97 (2 H , d , J = 8 . 7 Hz) ; 5 . 19 (2 H , s) ; 3 . 95 (1 H , m) ; 3 . 02 (2 H , t , J = 7 . 6 Hz) ; 2 . 81 (2 H , t , J = 7 . 6 Hz) ; 2 . 61 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) ; 1 . 78 (3 H , d , J = 2 . 4 Hz) 。 40

【 0 6 1 6 】

6 . 4 5

【实施例 4-5】

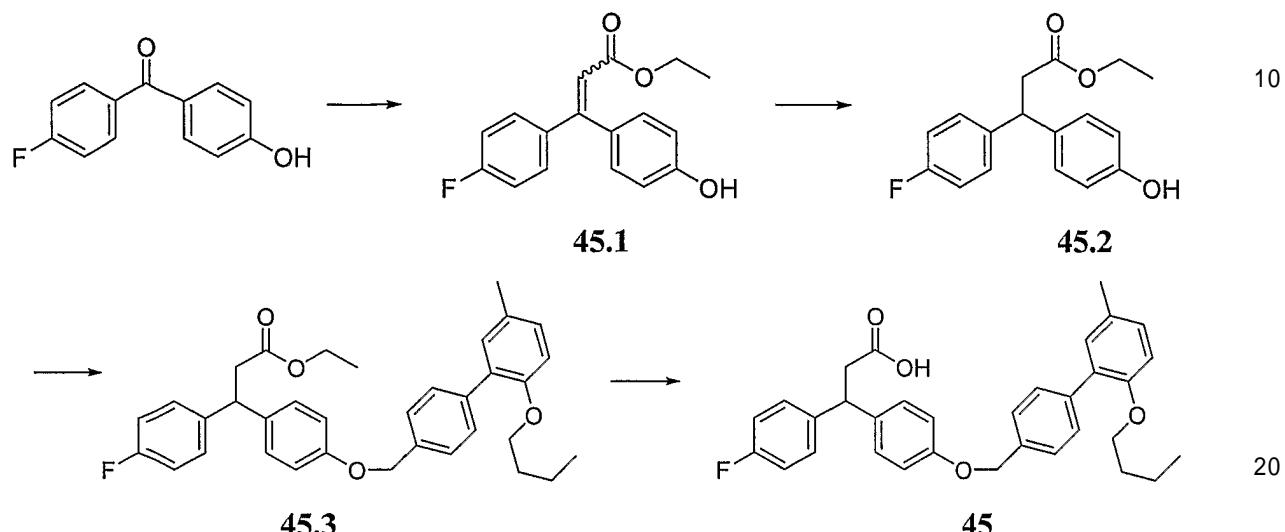
50

【0617】

本実施例は、(+/-)-3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸(45)の調製を説明する。

【0618】

【化114】

スキーム45.1

【0619】

3-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-アクリル酸エチル(45.1)。リチウムヘキサメチルジシラジド(23.1mL、THF中1M)の溶液を、THF(15mL)中の(トリメチルシリル)酢酸エチル(2.53mL、13.9mmol)の搅拌された溶液に、-78で10分間添加した。この反応混合物を、この温度で20分間に更に搅拌した。THF(30mL)中の(4-フルオロフェニル)-(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン(2g、9.2mmol)の溶液を、ゆっくりと前記反応混合物に添加した。該反応混合物を5時間かけて0にした。飽和塩化アンモニウム溶液で該反応混合物を反応停止し、酢酸エチル中に抽出し、希釈塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーによって生成物を精製し、45.1を油状物(1.405g)として得た。

【0620】

3-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル(45.2)。エタノール(12mL)及び酢酸エチル(10mL)中の45.1(385mg)の溶液を、室温で3時間、水素雰囲気下で10%Pd-C(50mg)と搅拌した。この反応混合物をろ過し、濃縮して、45.2(350mg)を得た。

【0621】

3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル(45.3)。DMF(2mL)中の45.2(48mg、0.166mmol)、4'-ブロモメチル-2-ブトキシ-5-メチル-ビフェニル(67mg、0.2mmol)及び炭酸セシウム(81mg、0.25mmol)の混合物を、室温で一晩搅拌した。この反応混合物を水で希釈し、希HClで酸性化し、酢酸エチル中に抽出して、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濃縮後に得られた残留物を、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフにかけ、45.3(71mg)を得た。

【0622】

(+/-)-3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメト

40

30

10

20

30

40

50

キシ) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオン酸(45)。T H F (3 mL) 中の 45.3 (56 mg、0.1 mmol) 及び 2 N NaOH (水性) 溶液 (0.31 mL、0.62 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、希 H C l で処理して、酢酸エチル中に抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮して生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 45 (40 mg)を得た。¹ H N M R (500 MHz) (C D C 1₃, ppm) 0.9 (t, 3 H); 1.4 (m, 2 H); 1.65 (m, 2 H); 2.35 (s, 3 H), 3.05 (m, 2 H), 3.9 (t, 2 H), 4.5 (t, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.8 - 7.5 (m, 15 H), M S E S I (負) m/e: 511.0 (M-H). 6.46 10

【実施例 46】

【0623】

実施例 45 に記載の方法と類似の方法に従って、次の化合物を、調製した：3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸(46.1)、3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - p - トリル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸(46.2)及び 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - エトキシ] - フェニル} - プロピオン酸(46.3)。

【0624】

(4 - ヒドロキシフェニル) - フェニル - メタノンから開始し、実施例 45 に記載の方法と類似の方法に従って、次の化合物を調製した：3 - [4 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオン酸(46.4)、3 - [4 - (2' - ブトキシ - 5' - メチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオン酸(46.5)、3 - [4 - (4 - メチル - 2 - p - トリル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオン酸(46.6)、3 - フェニル - 3 - {4 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - エトキシ] - フェニル} - プロピオン酸(46.7)、3 - [4 - (2' - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオン酸(46.8)及び 3 - フェニル - 3 - [4 - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸(46.9)。 30

【0625】

(4 - ヒドロキシフェニル) - ピリジン - 4 - イル - メタノンから開始し、実施例 45 に記載の方法と類似の方法に従って、次の化合物を調製した：3 - [4 - (2' - ブトキシ - 5' - メチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピオン酸(46.10)及び 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 - [4 - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸(46.11)。

【0626】

6.47 40

【実施例 47】

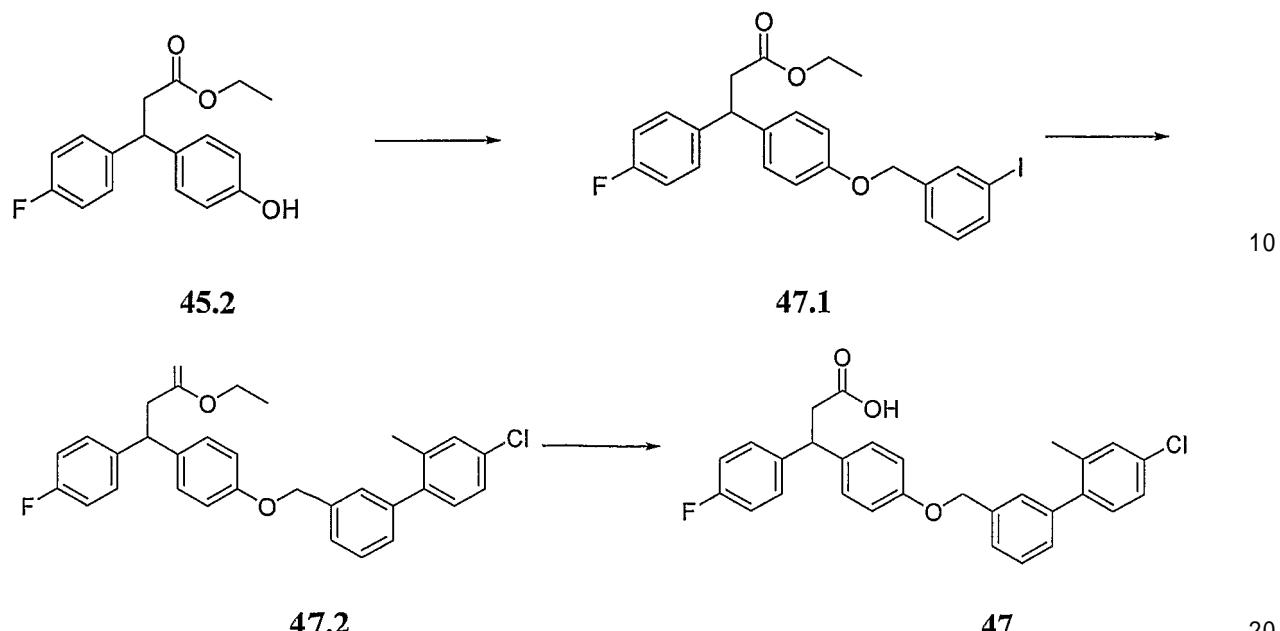
【0627】

本実施例は、(+/-) - 3 - (4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ベンジルオキシ] フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロパン酸(47)の調製を説明する。

【0628】

【化115】

スキーム47.1



【0629】

3 - (4 - (3 - ヨードベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル)プロパン酸エチル (47.1)。Cs₂CO₃ (4.89 g、15 mmol) 及び 1 - (ブロモメチル) - 3 - ヨードベンゼン (4.45 g、15 mmol) を、45.2 (2.88 g、10 mmol) の無水DMF (20 mL) 溶液に続けて添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌し、酢酸エチル (200 mL) で希釈して、水 (100 mL × 2) 及び塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。この溶媒を真空下で除去し、フラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製し、化合物47.1を無色の油状物として得た。MS ESI (正) m/e : 505.0 (M + H)。

【0630】

3 - (4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル)ベンジルオキシ]フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロパノエート (47.2)。CsF (96 mg、0.6 mmol)、4 - クロロ - 2 - メチルフェニルボロン酸 (102 mg、0.6 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (70 mg、0.06 mmol) を、窒素雰囲気下で攪拌しながら、47.1 (108 mg、0.2 mmol) の無水1,2 - デメトキシエタン (DME、2 mL) 溶液に順次添加した。この反応混合物を、80 °C で一晩攪拌し、窒素流下で溶媒を除去して、CH₂Cl₂ (2 mL) 中にこの残留物を溶解し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物47.2を無色の油状物として得た。MS ESI (正) m/e : 503.0 (M + 1)。

【0631】

(+/-) - 3 - {4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル)フェニル] - メトキシリル}フェニル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロパン酸 (47)。LiOH (48 mg、2 mmol) を、化合物47.2 (104 mg、0.2 mmol) のTHF - H₂O (1/1、4 mL) の溶液に添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。0 °C にて、1N HCl (水性) を添加して、この混合物をpH 3 に酸性化した。前記混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、水及び塩水で洗浄して、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物47 (82 mg) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 2.22 (s, 3H)、3.05 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H)、4.49 (t, J = 8.0

10

20

30

40

50

H z , 1 H) , 5 . 0 9 (s , 2 H) , 6 . 9 2 - 7 . 4 3 (m , 1 2 H) 。 M S E S I (負) m / e : 4 7 3 . 0 (M - H) 。

[0 6 3 2]

6 . 4 8

【実施例 4-8】

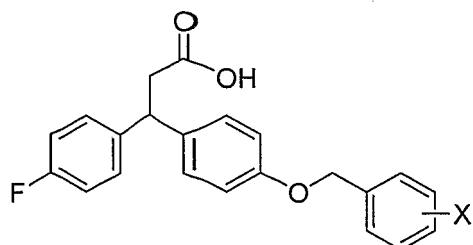
[0 6 3 3]

実施例4 7に記載の方法に従って、次の化合物を調製した。

〔 0 6 3 4 〕

【表16】

表 1 6



化合物	X
48.1	4-ヨード-
48.2	3-ヨード-
48.3	4-(3-ヘンジルオキシフェニル)
48.4	4-(3-ブロキシフェニル)
48.5	4-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)
48.6	4-(2-エトキシ-6-フルオロフェニル)
48.7	4-(2-ブロキシ-5-フルオロフェニル)
48.8	4-(3-イソブロボキシフェニル)
48.9	4-(2-フルオロ-5-ブロボキシフェニル)
48.10	4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)
48.11	4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)
48.12	4-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)
48.13	4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)
48.14	4-(4-クロロ-2-エトキシフェニル)
48.15	4-(4-フルオロ-2-エトキシフェニル)
48.16	4-(2-イソブロボキシフェニル)
48.17	3-(2, 5-ジメチルフェニル)
48.18	3-(3-ヘンジルオキシフェニル)
48.19	3-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)
48.20	3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)
48.21	3-(2-エトキシ-5-メチルフェニル)
48.22	3-(4-クロロ-2-エトキシフェニル)
48.23	3-(2-ブロキシ-5-メチルフェニル)
48.24	3-(2-ブロキシ-5-フルオロフェニル)
48.25	3-(4-エトキシフェニル)
48.26	3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)
48.27	3-(3-イソブロボキシフェニル)

[0 6 3 5]

6 . 4 9

【寒施例 4 9】

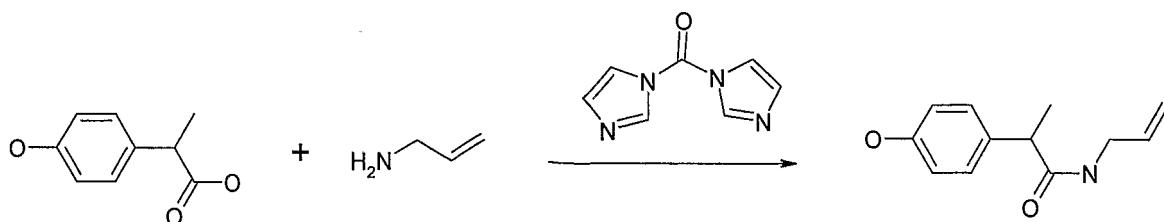
【0636】

本実施例は、(+/-)-3-(4-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンジルオキシ)フェニル)-4-(ジエチルアミノ)-3-メチル-4-オキソブタン酸の調製を説明する。

【0637】

【化116】

スキーム49.1



49.1

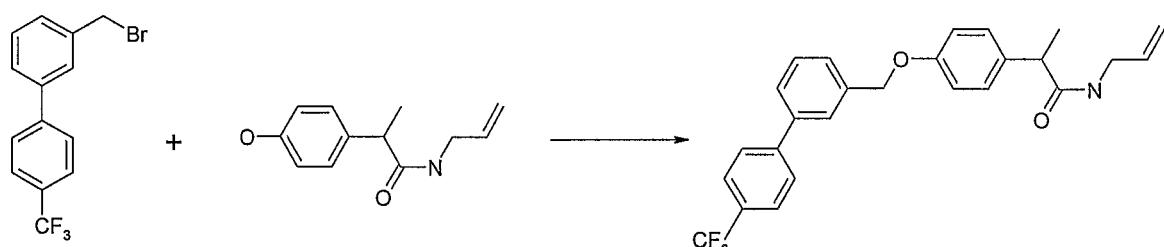
【0638】

N-アリル-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド(49.1)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(22.65 g、140 mmol)を、THF(100 mL)中の市販の2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(21 g、127 mmol)に添加した。穏やかな加温及び気体の発生が観察された。生じた混合物を、3時間攪拌した。アリルアミン(10.9 g、190.5 mmol)及びEt₃N(19.2 mL、190.5 mmol)を滴下して、この混合物を、一晩攪拌した。前記反応物を水(200 mL)で反応停止し、有機相を酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)によって精製し、フェノール49.1を白色の固体として得た。MS ESI m/e: 206 (M-H)。

【0639】

【化117】

スキーム49.2



49.2

49.1

49.3

【0640】

2-(4-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンジルオキシ)フェニル)-N-アリルプロパンアミド(49.3)。Cs₂CO₃(23.1 g、71 mmol)を、DMF(50 mL)中の、化合物49.2(20.33 g、64.5 mmol)及びフェノール49.1(13.23 g、64.5 mmol)の混合物に添加した。生じた混合物を、一晩攪拌した。この反応物を水(500 mL)で反応停止した。有機相を酢酸エチル(75 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、この溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の10%アセトン)を用いて生じた残留物を精製し、49.3を15.9 g得た。MS ESI m/e: 440 (M-H)。

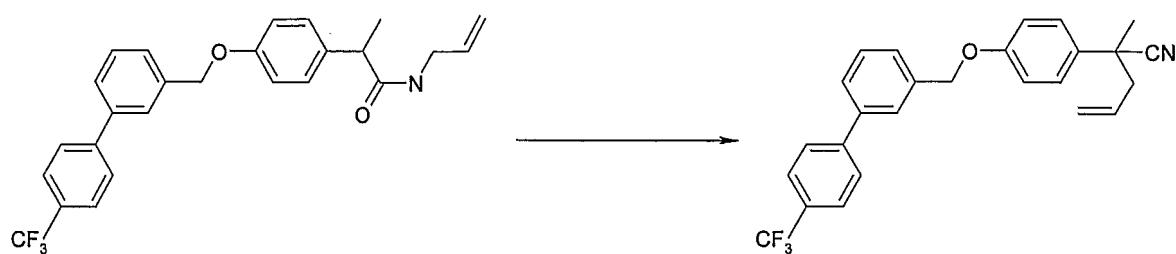
【0641】

40

40

50

【化118】

スキーム49.3

49.3

49.4

【0642】

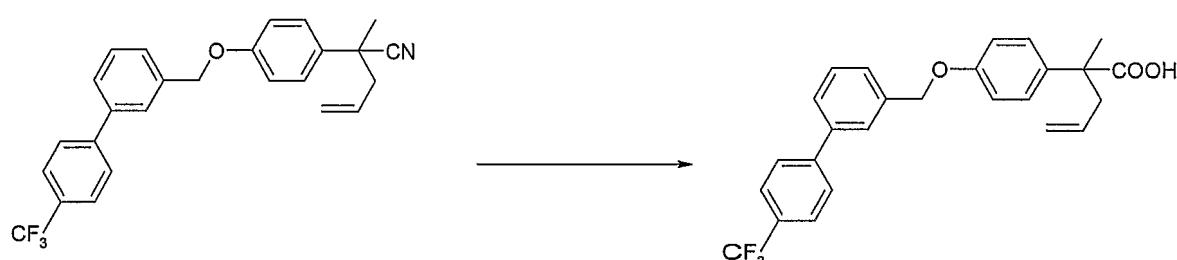
2 - (4 - (3 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ベンジルオキシ) フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル ペ ン ツ - 4 - エ ネ ニ ト リ ル (4 9 . 4) 。 W a l t e r s e t a l . (1 9 9 1) T e t r a h e d r o n L e t t . 2 : 1 7 9 - 1 8 2 の 方 法 に 従 つ て 、 3 - ア ザ - ク ラ イ ゼン 反 応 を 実 行 し た 。 ア ミ ド 4 9 . 3 (1 5 . 9 g 、 3 6 . 2 m m o l) 及 び P P h 3 (2 1 g 、 8 0 m m o l) を 、 無 水 ジ ク ロ ロ メ タ ノ (1 6 0 m L) 中 に 溶 解 し た 。 E t 3 N (1 2 g 、 1 1 9 . 5 m m o l) 及 び C C l 4 (1 8 . 4 g 、 1 1 9 . 5 m m o l) を 滴 下 し た 。 生 じ た 混 合 物 を 、 室 温 で 一 晚 搅 拌 し た 。 この 反 応 物 を 飽 和 塩 水 (2 5 0 m L) で 反 応 停 止 し た 。 有 機 相 を 醋 酸 エ チ ル (5 0 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 相 を M g S O 4 上 で 乾 燥 さ せ 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ツ グ ラ フ ィ - (ヘ キ サ ノ 中 の 2 5 % 醋 酸 エ チ ル) を 用 い て 生 じ た 残 留 物 を 精 製 し 、 4 9 . 4 を 1 2 . 3 g 生成 し た 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z) (C D C l 3) 7 . 7 3 (4 H , s) ; 7 . 7 0 (1 H , s) ; 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) ; 7 . 4 1 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) ; 7 . 0 5 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) ; 5 . 7 6 - 5 . 7 2 (1 H , m) ; 5 . 2 1 - 5 . 1 7 (4 H , m) ; 2 . 7 1 - 2 . 5 9 (2 H , m) ; 1 . 7 2 (3 H , s) 。

【0643】

【化119】

20

30

スキーム49.4

49.4

49.5

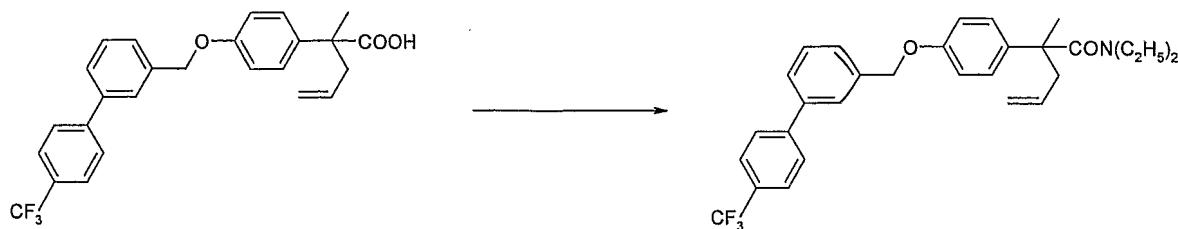
40

【0644】

2 - (4 - (3 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ベンジルオキシ) フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル ペ ン ツ - 4 - エ ネ 酸 (4 9 . 5) 。 4 9 . 4 を 、 エ チ レ ン グ リ コ ル (8 m L) 、 H 2 O (0 . 2 5 m L) 及 び K O H (7 5 0 m g) の 混 合 物 に 添加 し た 。 生 じ た 混 合 物 を 、 1 9 0 ま で 6 時 間 か け て 加 热 し た 。 この 反 応 混 合 物 を 、 室 温 ま で 冷 却 し た 。 醋 酸 エ チ ル (1 0 m L × 3) で 水 相 を 抽 出 し た 。 抽 出 物 を 合 わ せ て 、 M g S O 4 上 で 乾 燥 さ せ 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ツ グ ラ フ ィ - (ジ ク ロ ロ メ タ ノ 中 の 1 0 % ア セ ト オ リ ノ) を 用 い て 、 生 じ た 残 留 物 を 精 製 し 、 4 9 . 5 を 6 3 2 m g 得 た 。 M S E S I m / e : 4 4 1 (M - H) 。

50

【0645】
【化120】

スキーム49.5

49.5

49.6

10

【0646】

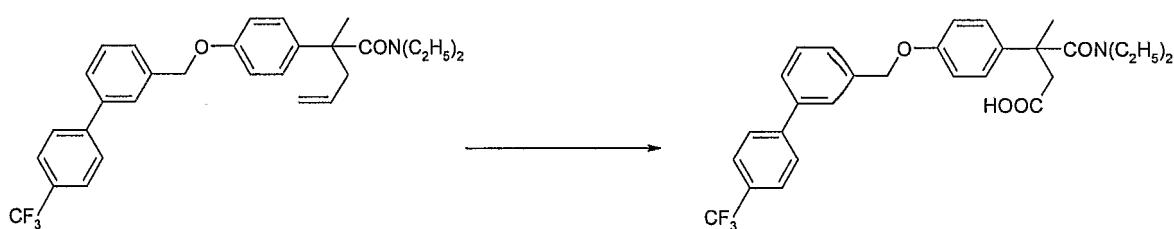
2 - (4 - (3 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ベンジルオキシ) フ ェ ニ ル) - N , N - ジ エ チ ル - 2 - メ チ ル ペ ン ツ - 4 - エ ナ ミ ド (49.6) 。 塩 化 オ キ サ リ ル (57.7 m g 、 0.45 m m o l) を、 無 水 ジ ク ロ ロ メ タ ネ (4 m L) 中 の 49.5 (100 m g 、 0.23 m m o l) に 滴 下 し た 。 生 じ た 混 合 物 を、 密 閉 管 中 で、 50 °C で 一 晚 還 流 し た 。 ジ ク ロ ロ メ タ ネ を、 N₂ 流 下 で 除 去 し た 。 無 水 エ テ ル (2 m L) を 滴 下 し 、 続 い て、 ジ エ チ ル ア ミ ヌ (50 m g 、 0.69 m m o l) 及 び E t₃N (70 m g 、 0.69 m m o l) を 滴 下 し た 。 この 混 合 物 を、 一 晚 還 流 し た 。 反 応 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し 、 生 じ た 残 留 物 を、 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ イ (ヘ キ サン 中 の 25% 酢 酸 エ チ ル) を 用 い て 精 製 し、 49.6 を 82 m g 得 た 。 M S E S I m / e : 496 (M - H) 。
¹H N M R (500 M H z) (C D C l₃) 7.72 (4 H , s) ; 7.69 (1 H , s) ; 7.6 - 7.5 (3 H , m) ; 7.14 (2 H , d , J = 8.5 H z) ; 7.05 (2 H , d , J = 8.5 H z) ; 5.7 - 5.6 (1 H , m) ; 5.15 (2 H , s) ; 5.03 - 5 (2 H , m) ; 3.5 - 3.2 (2 H , m) ; 3.0 - 2.9 (2 H , m) ; 2.74 - 2.64 (2 H , m) ; 1.62 (3 H , s) ; 1.13 (3 H , s) ; 0.72 (3 H , s) 。

20

【0647】

【化121】

30

スキーム49.6

49.6

49

40

【0648】

(+ / -) - 3 - (4 - (3 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ベンジルオキシ) フ ェ ニ ル) - 4 - (ジ エ チ ル ア ミ ヌ) - 3 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ ブ タ ネ 酸 (49) 。 「 H e n r y e t e l . (1993) J . O r g . C h e m . 58 : 4745 」 に 従 つ て、 酸 化 反 応 を 実 行 し た 。 O s O₄ の 触 媒 量 を、 ア セ ト ン (4 m L) 中 の 49.6 (50 m g 、 0.1 m m o l) の 溶 液 へ 添加 し、 続 い て、 過 剩 の ジ ヨ ー ン ズ 試 薬 (0.25 m L) を 添加 し た 。 この 反 応 混 合 物 を、 室 温 で 一 晚 搅 拌 し た 。 この 反 応 物 を 水 (2 m L) で 反 応 停 止 し て、 水 相 を ジ ク ロ ロ メ タ ネ (2 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合 わ セ た 有 機 抽 出 物 を M g S O₄ 上 で 乾 燥 せ 、 減 圧 下 で 除 去 し た 。 生 じ た 残 留 物 を、 逆 相 H P L C 上 で 精 製 し た 。 M S E S I m / e : 514 (M - H) 。

50

【0649】

6.50

【実施例50】

【0650】

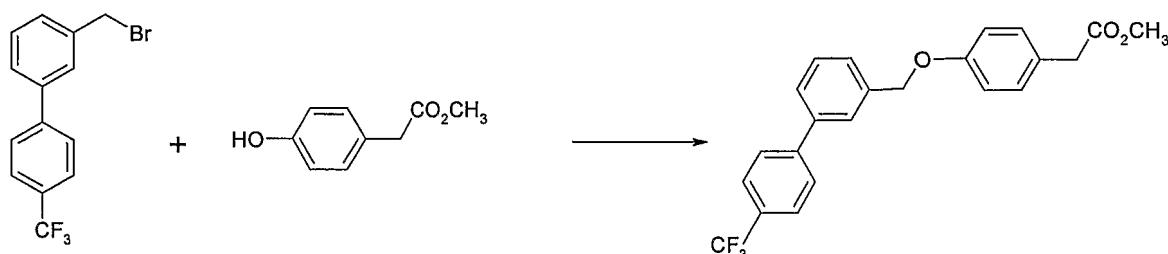
本実施例は、3-[4-[4'-(1,1-ジフルオロ-エチル)-ビフェニル-3-イルメトキシ]-フェニル]-N,N-ジメチル-スクシナミン酸(succinic acid)の調製を説明する。

【0651】

【化122】

スキーム50.1

10



49.2

50.1

20

【0652】

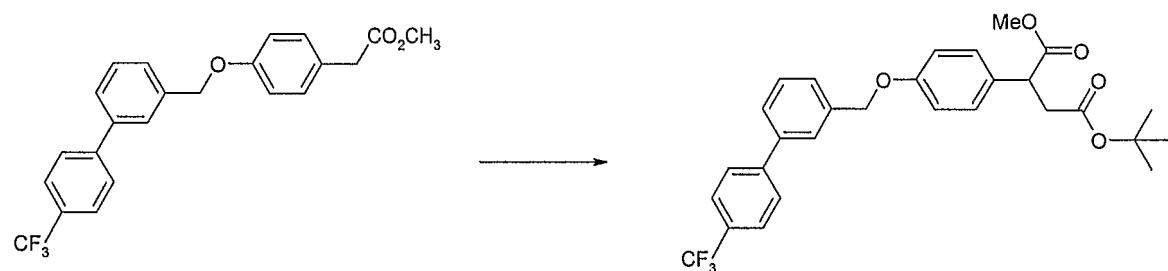
[4-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメトキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル(50.1)。化合物49.2(15.8g、50.1mmol)を、DMF(30mL)中の4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(8.3g、50mmol)へ添加し、続いて、Cs₂CO₃(17.9g、55mmol)を添加した。生じた混合物を、一晩攪拌した。この反応物を水(300mL)で反応停止した。有機相を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水ですすぎ、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この生成物(16.3g)を、さらなる精製を行わずに、次の段階で使用した。MS ESI(正)m/e: 423(M+Na)。

【0653】

【化123】

スキーム50.2

30



50.1

50.2

40

【0654】

2-[4-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメトキシ]-フェニル]-コハク酸4-tert-ブチルエステル1-メチルエステル(50.2)。THF(12mL)中の化合物50.1(4g、10mmol)を、-78にて、THF(1M、12mL)中のLDAに滴下した。生じた混合物を、30分間攪拌した後、THF(2mL)中のプロモ酢酸tert-ブチル(2.15g、11mmol)を、10分間にわたり添加した。この反応混合物を、-78で2時間攪拌し、ゆっくりと0まで加温した。飽和NH₄Cl水溶液(20mL)で反応を停止した。有機相を酢酸エチル(25mL×3)で抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し

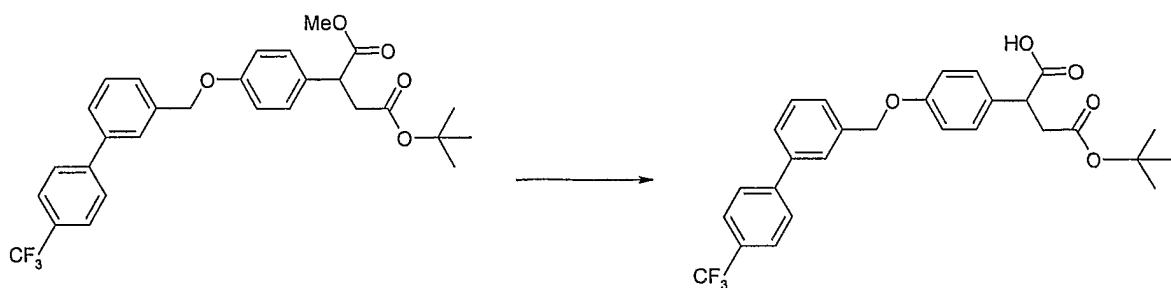
50

た。生じた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の50%酢酸エチル)で精製し、50.2を3.3g得た。MS ESI(正)m/e: 537(M+Na)。
¹H NMR(400MHz)(CDCI₃) 7.72(4H,s); 7.68(1H,s); 7.58-7.49(3H,m); 7.25-7.24(2H,m); 6.98-6.97(2H,m); 5.14(2H,s); 4.04-4.0(1H,m); 3.7(3H,s); 3.1(1H,m); 2.63(1H,m); 1.42(9H,s)。

【 0 6 5 5 】

【化 1 2 4】

スキーム50.3



50.2

50.3

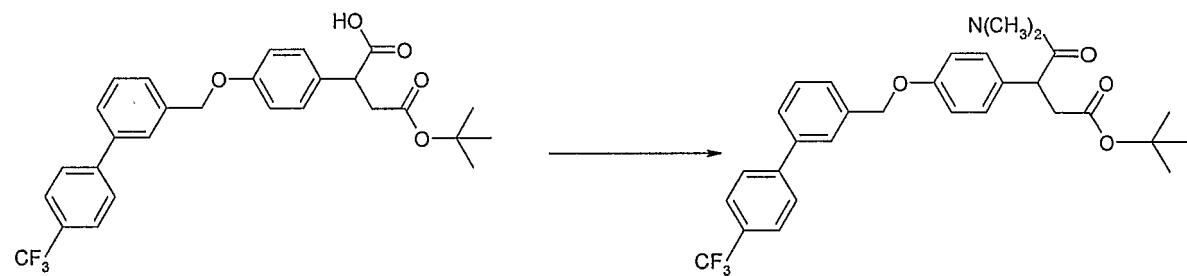
【 0 6 5 6 】

2 - { 4 - [4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ] - フェニル } - コハク酸 4 - t e r t - ブチルエステル (5 0 . 3)。水酸化リチウム (1 2 1 g 、 5 m m o l) を、 M e O H / T H F / H ₂ O (1 : 1 : 1 、 9 0 m L) 中の 5 0 . 2 の溶液へ添加した。生じた混合物を、室温で一晩攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。ジクロロメタン (1 0 m L × 3) でこの反応混合物を抽出した。有機抽出物を合わせて、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 5 0 % �酢酸エチル) によって精製し、酸 5 0 . 3 (8 6 0 m g) を得た。 M S E S I (正) m / e : 5 2 3 (M + N a) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z) (C D C l ₃) 7 . 7 2 (4 H , s) ; 7 . 6 7 (1 H , s) ; 7 . 5 9 - 7 . 4 7 (3 H , m) ; 7 . 2 9 - 7 . 2 5 (2 H , m) ; 6 . 9 8 - 6 . 9 7 (2 H , m) ; 5 . 1 4 (2 H , s) ; 4 . 0 4 - 4 . 0 (1 H , m) ; 3 . 1 - 3 . 0 5 3 (1 H , m) ; 2 . 6 4 - 2 . 6 0 (1 H , m) ; 1 . 4 (9 H , s) 。

【 0 6 5 7 】

【化 1 2 5】

スキーム50.4



50.3

50.4

【 0 6 5 8 】

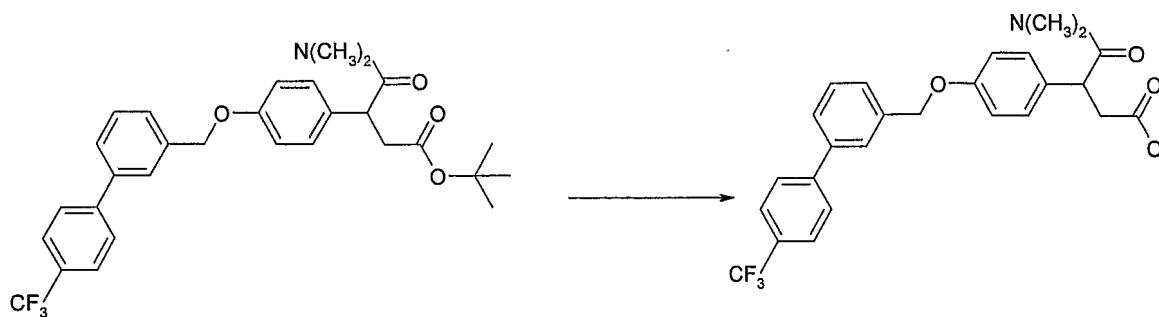
3 - { 4 - [4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ] - フェニル } - N , N - ジメチル - スクシナミン酸 tert - プチルエステル (50 . 4) 。ジクロロメタン (2 mL) 中の化合物 50 . 3 (50 mg, 0 . 11 mmol) の溶液を、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (15 mg, 0 . 11 mmol) 及び EDC (21 mg

、 0.1 mmol)で、順次処理した。生じた混合物を、1時間攪拌した後、ジメチルアミン (9 mg、 0.2 mmol)を滴下した。30分後に、反応を水 (5 mL)で停止した。ジクロロメタン ($2\text{ mL} \times 3$)で、この反応混合物を抽出した。有機抽出物を合わせて、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、アミド 50.4 (48 mg)を得た。さらなる精製を行わずに、この生成物を次の段階で使用した。MS ESI(正)m/e: 527 (M^+)。

(0 6 5 9)

【化 1 2 6】

スキーム50.5



50.4

50

[0 6 6 0]

(+ / -) - 3 - { 4 - [4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イルメトキシ] - フェニル } - N , N -ジメチル -スクシナミン酸(50)。エステル50.4(48 mg、0.09 mmol)を、ジクロロメタン/TFA溶液(3:1、2mL)中に溶解した。生じた混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、生成物を逆相HPLCで精製し、酸50(30mg)を生成した。MS ESI(正)m/e: 472 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) 7.72(4H,s); 7.67(1H,s); 7.59-7.28(3H,m); 7.2(2H,d,J=8.6 Hz); 7.0(2H,d,J=8.6 Hz); 5.13(2H,s); 4.24-4.21(1H,m); 3.20-3.13(1H,m); 3.0(3H,s); 2.95(3H,s); 2.76-2.71(1H,m)。

[0 6 6 1]

6 5 1

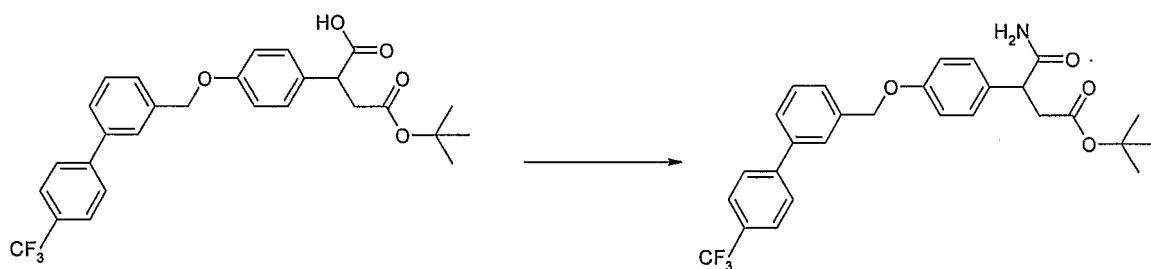
【实施例 5.1】

[0 6 6 2]

本実施例は、3-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸の調製を説明する。

[0 6 6 3]

【化127】

スキーム51.1

50.3

51.1

10

【0664】

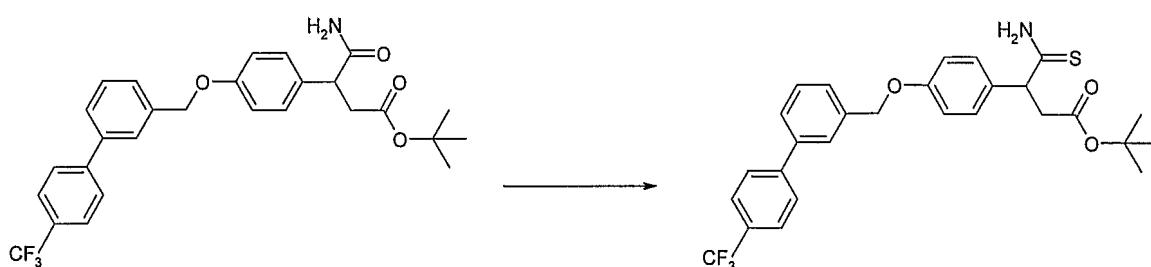
3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - スクシナミン酸 *tert* - プチルエステル (51.1)。1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (225 mg、1.65 mmol) 及び EDC (315 mg、1.65 mmol) を、ジクロロメタン (25 mL) 中の化合物 50.3 (750 mg、1.5 mmol) へ、順次に添加した。生じた混合物を、1時間攪拌した後、水酸化アンモニウム (水中 25%、630 mg、4.5 mmol) を滴下した。30分後に、水 (10 mL) でこの反応を停止した。この反応混合物をジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50% 酢酸エチル) によって、この生成物を精製し、51.1 (720 mg) を白色の固体として得た。MS ESI (正) m/e : 500 (M + H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 7.72 (4H, s) ; 7.68 (1H, s) ; 7.57 - 7.48 (3H, m) ; 7.29 - 7.25 (2H, m) ; 7.06 - 6.97 (2H, d, J = 6.8 Hz) ; 5.14 (2H, s) ; 3.91 - 3.88 (1H, m) ; 3.19 - 3.13 (1H, m) ; 2.60 - 2.55 (1H, m) ; 1.4 (9H, s)。

20

【0665】

【化128】

30

スキーム51.2

51.1

51.2

40

【0666】

3 - チオカルバモイル - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸 *tert* - プチルエステル (51.2)。ラウエッソン試薬 (81 mg、0.2 mmol) を、THF (2 mL) 中の化合物 51.1 (50 mg、0.1 mmol) の溶液へ添加した。生じた混合物を、室温で 6 時間攪拌した。水 (5 mL) で、反応を停止した。反応混合物をジクロロメタン (3 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50% 酢酸エチル) によって、この生成物を精製し、化合物 51.2 (40 mg) を透明の膜状物として得た。MS ESI (正) m/e : 500 (M + H)。

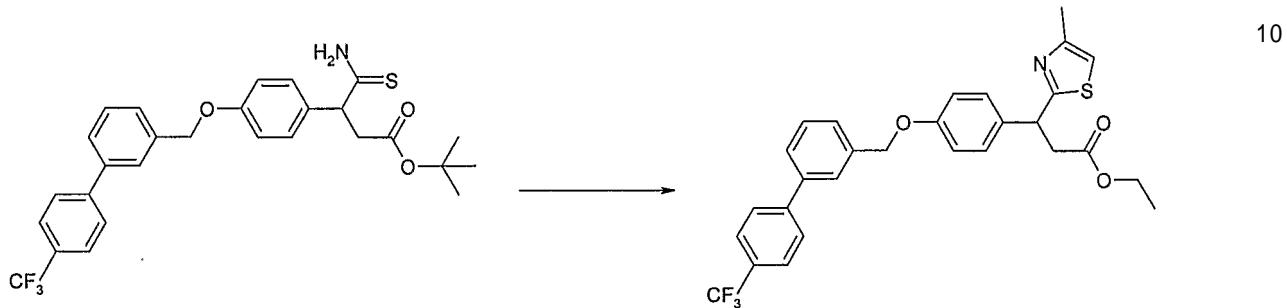
50

16 (M + H). ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 7.72 (4H, s); 7.67 (1H, s); 7.51 - 7.48 (3H, m); 7.31 - 7.28 (2H, m); 7.06 - 6.97 (2H, m); 5.14 (2H, s); 4.25 - 4.22 (1H, m); 3.51 - 3.46 (1H, m); 2.78 - 2.72 (1H, m); 1.38 (9H, s).

【 0 6 6 7 】

【化 1 2 9】

スキーム51.3



51.2

51.3

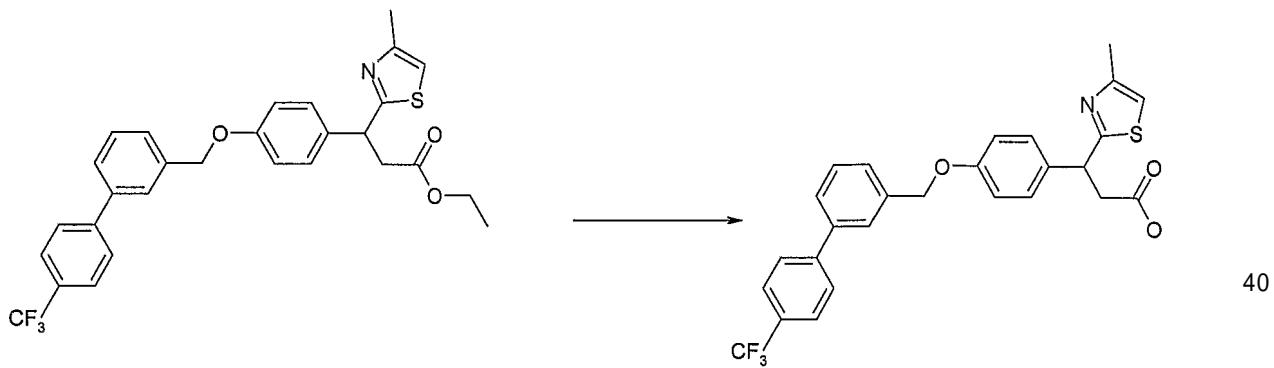
【 0 6 6 8 】

3 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロパン酸エチル (51 . 3)。EtOH (3 mL) 中の 51 . 2 (100 mg, 0 . 19 mmol) の溶液を、クロロアセトン (88 mg, 0 . 95 mmol) で処理した。生じた混合物を、5 時間還流した。HCl 水溶液 (6 N, 25 μL) を上記反応混合物中に添加して、この反応物を、50 °C で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50 % 酢酸エチル) によって、生成物を精製して、51 . 3 (50 mg) を得た。MS EI (正) m / e : 526 (M + H)。

【 0 6 6 9 】

【化 1 3 0】

スキーム51.4



51.3

51

【 0 6 7 0 】

(+ / -) - 3 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸 (51)。化合物 51 . 3 (50 mg, 0 . 1 mmol) を、 MeOH / THF / H₂O (1 : 1 : 1, 3 mL) 中に溶解した。生じた混合物を室温で、 2 時間攪拌した。この反応混合物を pH = 4 に酸性化し、ジクロロメタン (3 mL × 3) で抽出した。この生成物を逆相 HPLC

L C で精製して、化合物 5-1 (40 mg) を生成した。MS ESI (正) m/e : 498 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (DMSO) 7.92 (2H, d, H = 8.1 Hz) ; 7.84 (3H, d, J = 8.8 Hz) ; 7.71 (1H, t, J = 5.1 Hz) ; 7.54 (2H, d, J = 7 Hz) ; 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz) ; 7.09 (1H, s) ; 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz) ; 5.18 (2H, s) ; 4.66 (1H, m) ; 3.2 (1H, m) ; 2.93 (1H, m) ; 2.33 (3H, s)。

【 0 6 7 1 】

6 . 5 2

【实施例 5 2】

10

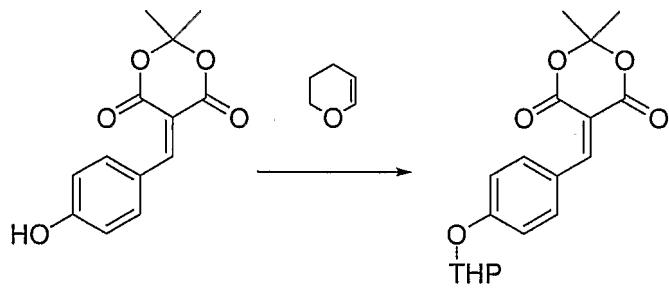
【 0 6 7 2 】

本実施例は、(+ / -) - 3 - (4 - ((4 - メチル - 2 - p - トリルチアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸の調製を説明する。

【 0 6 7 3 】

【化 1 3 1】

スキーム52.1



1.1

52.1

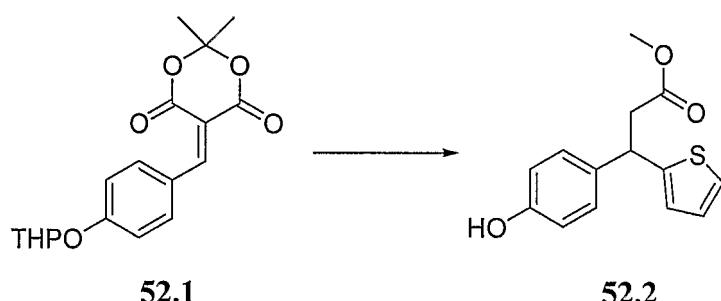
【 0 6 7 4 】

2 , 2 - デミチル - 5 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジリデン] - [1 , 3] デオキサン - 4 , 6 - ディオン (52.1) 。 「 Miyashita et al . (1977) J . Org . Chem . 42 : 3772 」 に記載されている方法に基づいて、ジヒドロピランによるフェノールの保護を実行した。化合物 1.1 (500 g, 2 mol) をジクロロメタン (4 L) 中に溶解し、3 , 4 - デヒドロ - 2H - ピラン (250 g, 3 mol) を、この懸濁液へ添加して、続いて PPTS (5 g, 20 mmol) を添加した。この反応混合物を、穏やかに加熱還流した (3.5 時間) 。 HPLC は、反応が約 90 % 完了したことを示した。反応物を減圧下で、約 2 L の容量まで濃縮し、アセトン 1 L を添加して、溶媒 2 L を減圧下で除去した。アセトン 1 L を添加し、溶媒 1 L を減圧下で除去した。アセトン 0.5 L を添加して、溶媒 0.5 L を減圧下で除去した。得られた純度の高い淡黄色の結晶のスラリーをろ過し、各 500 mL 分のアセトンで、2 度にわたり、順次にすすいだ。トラップ中で溶媒が更に回収されなくなるまで、この生成物を、50 ℃ にて真空オープン中で乾燥させた。高純度の淡黄色の結晶として、化合物 52.1 (528 g) を得た。¹H NMR (400 MHz) (DMSO - d₆) δ 8.29 (s , 1 H) ; 8.18 (d , 2 H , J = 8.9 Hz) ; 7.13 (d , 2 H , J = 8.9 Hz) ; 5.67 (m , 1 H) ; 3.70 (m , 1 H) ; 3.60 (m , 1 H) ; 1.9 - 1.5 (m , 12 H) . MS ESI (正) m / e : 355.1 (M + Na)

【 0 6 7 5 】

【化132】

スキーム52.2



10

【0676】

(+/-) 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸メチル (52.2)。500 mL のフラスコに、磁気攪拌棒、窒素流入口、窒素流出口を装着し、室温の水槽中に入れた。化合物 52.1 (5.00 g, 15.1 mmol) を、無水 THF (150 mL) とともに、前記フラスコへ加えた。窒素で 30 分間バージしてから、THF (1 M, 18.1 mL) 中のチオフェン - 2 - イル - 臭化マグネシウムの溶液を、カニューレによって添加した。添加が完了した後、この反応混合物を 1.5 時間攪拌し、NH₄Cl 水溶液 (1 M, 100 mL) で反応停止し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を濃 HCl で pH 約 2 に酸性化し、酢酸エチル (150 mL × 2) で抽出した。この抽出物を塩水で洗浄して、濃縮した。10 : 1 の DMF - 水 100 mL 中に、残留物を溶解し、100 になるまで 8 時間加熱した。この反応物を冷却し、500 mL の水で希釈し、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。この残留物を MeOH (200 mL) 中に溶解し、濃 H₂SO₄ 5 滴を添加して、この溶液を 24 時間還流した。前記溶液が残渣になるまで、ロータリーエバポレータで濃縮し、30% の酢酸エチル / ヘキサンを溶出剤として用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。この画分を合わせて、濃縮し、2.69 g (10.3 mmol) の粘性油状物として 52.2 を得た。

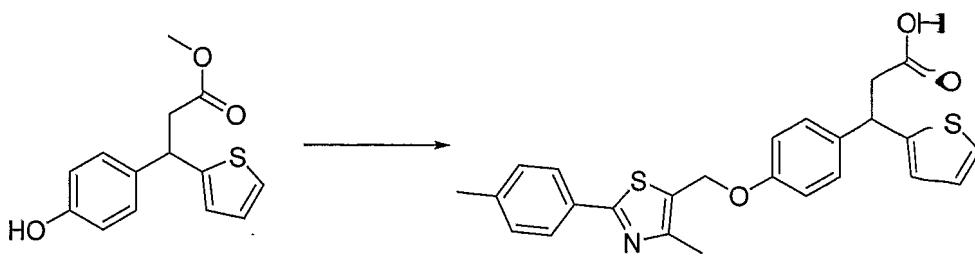
20

【0677】

30

【化133】

スキーム52.3



40

【0678】

(+/-) - 3 - (4 - ((4 - メチル - 2 - p - トリルチアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸 (52)。塩化チアゾール 3.1 (108 mg, 0.457 mmol) 及びフェノール 52.2 (100 mg, 0.381 mmol) を、DMF (1 mL) 中に溶解し、Cs₂CO₃ (371 mg, 1.14 mmol) で処理した。この反応物を、50 で 16 時間攪拌し、水 (15 mL) 及び塩化メチレン (15 mL) で希釈した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 33% ~ 66% の酢酸エチル) によって精製し、所望の化合物を含有する溶出剤を濃縮し、T

50

H F / M e O H / 2 N LiOH (水性) (1 : 1 : 1) の溶液 (2 mL) 中に溶解した。この混合物を、室温で 90 分間攪拌し、前記溶液を、0.65 N HCl (水性) (2 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (3×10 mL) で水相を抽出し、Na₂SO₄ 上で合わせた有機相を乾燥させた。ろ過して、乾燥させた後、カルボン酸 52 を 156 mg (0.323 mmol) 得た。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.77 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); 7.23 - 7.30 (m, 5 H), 6.89 - 6.97 (m, 4 H), 5.24 (s, 2 H), 4.58 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 3.02 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)。

[0 6 7 9]

6 . 5 3

10

【寒施例 5 3】

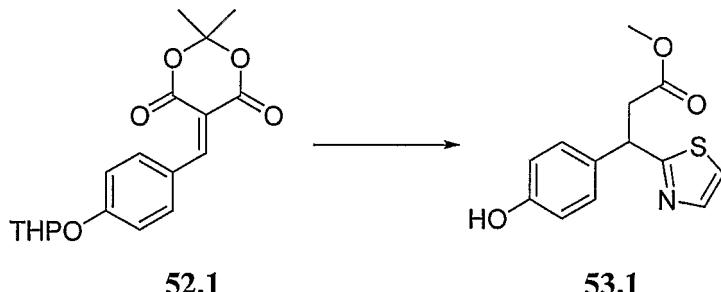
[0 6 8 0]

本実施例は、(+ / -) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) - プロピオン酸の調製を説明する。

〔 0 6 8 1 〕

【化 1 3 4】

スキーム53.1



20

[0 6 8 2]

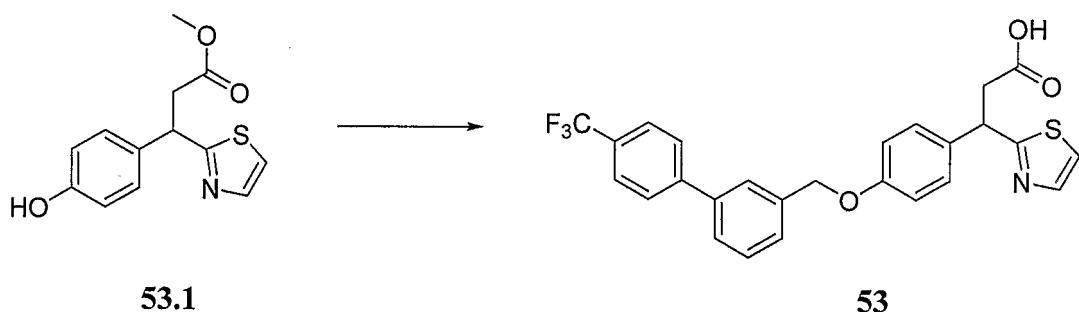
(+ / -) - メチル 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) プロパノエート (53.1)。500mL のフラスコに、磁気攪拌棒、窒素流入口、窒素流出口を装着し、室温の水槽に入れた。化合物 52.1 (5.00g, 15.1mmol) を、無水 THF (150mL) とともに前記フラスコに加えた。窒素で 30 分間バージした後、THF (1M, 18.1mL) 中のチオゾール - 2 - イル - 臭化マグネシウムの溶液を、カニューレによって添加した。添加が完了した後、この反応混合物を 1.5 時間攪拌し、NH₄Cl 水溶液 (1M, 100mL) で反応停止し、酢酸エチル (100mL) で希釈した。水層を濃 HCl で、pH 約 2 に酸性化し、酢酸エチル (150mL × 2) で抽出した。この抽出物を塩水で洗浄して、濃縮した。残留物を、10 : 1 の DMF - 水 100mL 中に溶解し、8 時間 100 ℃ まで加熱した。この反応物を冷却し、水 500mL で希釈して、酢酸エチル (150mL × 3) で抽出した。MgSO₄ 上で有機物を乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。この残留物を MeOH (200mL) 中に溶解し、濃 H₂SO₄ 5 滴を添加して、この溶液を 24 時間還流した。残渣になるまで、ロータリーエバポレータで溶液を濃縮し、50% の酢酸エチル / ヘキサンを溶出剤として用い、フラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。この画分を合わせて、濃縮し、1.90g (7.25mmol) の粘性油状物として 53.1 を得た。

20

[0 6 8 3]

【化 1 3 5】

スキーム53.2



10

53.1

53

[0 6 8 4]

(+ / -) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) - プロピオン酸 (53)。塩化ベンジル 2 . 3 (1 2 3 m g , 0 . 4 5 6 m m o l) 及びフェノール 53 . 1 (1 0 0 m g , 0 . 3 8 0 m m o l) を、アセトン (1 m L) 中に溶解し、 C s₂ C O₃ (3 7 1 m g , 1 . 1 4 m m o l) で処理した。この反応物を、 50 °C で 16 時間攪拌し、ろ過して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 30 % ~ 70 % の酢酸エチル) によって残留物を精製した。所望の化合物を含有する溶出剤を濃縮して、 T H F / M e O H / 2 N LiOH (水性) (1 : 1 : 1) の溶液 (2 m L) 中に溶解した。この混合物を、室温で 90 分間攪拌し、前記溶液を 0 . 6 5 N H C l (水性) (2 m L) 中に注いだ。水相をジクロロメタン (3 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機相を N a₂ S O₄ 上で乾燥させた。ろ過及び乾燥後、カルボン酸 53 を 1 5 0 m g (0 . 3 1 1 m m o l) 得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z) (C D C l₃) 7 . 4 7 - 7 . 7 7 (m , 9 H) , 7 . 2 4 - 7 . 2 7 (m , 3 H) , 6 . 9 9 - 7 . 0 0 (m , 2 H) , 5 . 1 4 (s , 2 H) , 4 . 7 8 (d d , 1 H , J = 6 . 8 , 4 . 4 H z) , 3 . 4 7 (d d , 1 H , J = 1 2 . 8 , 6 . 8 H z) , 3 . 0 9 (d d , 1 H , J = 1 2 . 8 , 4 . 4 H z) 。

20

〔 0 6 8 5 〕

6 . 5 4

【实施例 5-4】

30

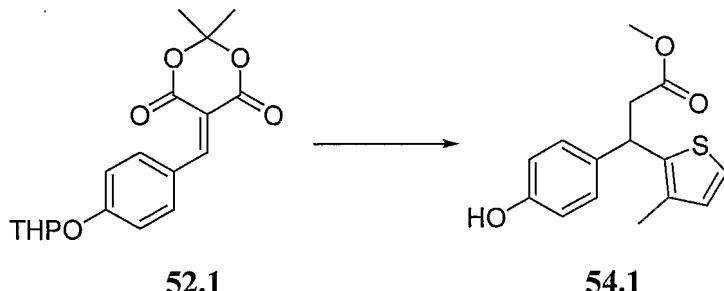
[0 6 8 6]

本実施例は、(+ / -) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) - プロピオン酸の調製を説明する。

【 0 6 8 7 】

【化 1 3 6】

スキーム54.1



40

52.1

54.1

[0 6 8 8]

(+ / -) 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) プロパン酸メチル (54 . 1)。500 mL のフラスコに、磁気攪拌棒、窒素流入口、窒素流出口を装着し、室温の水槽に入れた。化合物 52 . 1 (5 . 00 g, 15 . 1 mm

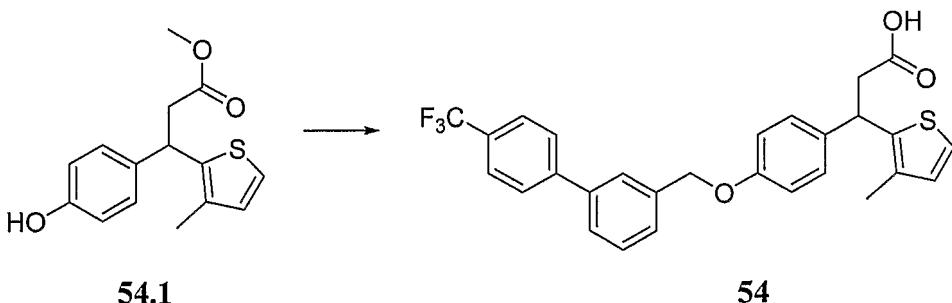
50

o 1) を、無水 THF (1 5 0 mL) とともに前記フラスコに添加した。窒素で 3 0 分間
ページした後、THF (1 M , 1 8 . 1 mL) 中の 3 - メチルチオフェン - 2 - イル - 臭
化マグネシウムの溶液を、カニューレによって添加した。添加が完了した後、この反応混合物
を 1 . 5 時間攪拌し、NH₄Cl 水溶液 (1 M , 1 0 0 mL) で急冷し、酢酸エチル
(1 0 0 mL) で希釈した。水層を濃 HCl で、pH 約 2 に酸性化し、酢酸エチル (1 5
0 mL × 2) で抽出した。この抽出物を塩水で洗浄して、濃縮した。残留物を、1 0 : 1
の DMF - 水 1 0 0 mL 中に溶解し、1 0 0 ℃ まで 8 時間加熱した。この反応混合物を冷
却し、水 5 0 0 mL で希釈して、酢酸エチル (1 5 0 mL × 3) で抽出した。合わせた有
機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。この残留物
を MeOH (2 0 0 mL) 中に溶解し、濃 H₂SO₄ 5 滴を添加して、この溶液を 2 4
時間還流した。前記溶液を残渣になるまでロータリーエバポレータで濃縮し、3 0 % の酢
酸エチル / ヘキサンを溶出剤として用い、フラッシュカラムクロマトグラフィーを使用し
て精製した。この画分を合わせて、濃縮して、5 4 . 1 を 2 . 3 3 g (7 . 2 5 mmol
) の粘性油状物として得た。

〔 0 6 8 9 〕

【化 1 3 7】

スキーム54.2



【 0 6 9 0 】

(+ / -) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) - プロピオン酸 (54)。塩化ベンジル 2.3 (113 mg, 0.434 mmol) 及びフェノール 54.1 (100 mg, 0.362 mmol) を、アセトン (1 mL) 中に溶解し、 $C_8H_{12}CO_3$ (371 mg, 1.14 mmol) で処理した。この反応物を、 50 度で 16 時間攪拌し、ろ過して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 30% ~ 60% の酢酸エチル) によって、残留物を精製し、所望の化合物を含有する溶出剤を濃縮して、 THF / MeOH / 2N LiOH (水性) (1 : 1 : 1) の溶液 (2 mL) 中に溶解した。この混合物を、室温で 90 分間攪拌し、前記溶液を 0.65 N HCl (水性) (2 mL) 中に注いだ。水相をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過及び乾燥後、カルボン酸 54 を 154 mg (0.311 mmol) 得た。 1H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 7.43 - 7.70 (m, 8H), 7.21 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.76 (d, 1H, 5.0 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.74 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 3.05 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 2.15 (s, 3H)。

[0 6 9 1]

6 . 5 5

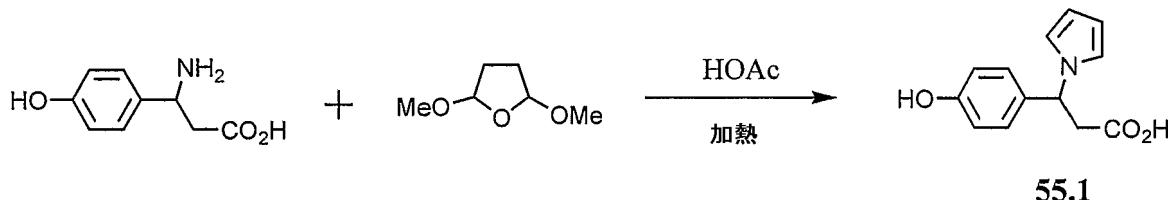
【实施例 5.5】

【 0 6 9 2 】

本実施例は、3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1H-ピロール-1-イル)プロパン酸メチルの調製について説明する。

【 0 6 9 3 】

【化138】

スキーム55.1

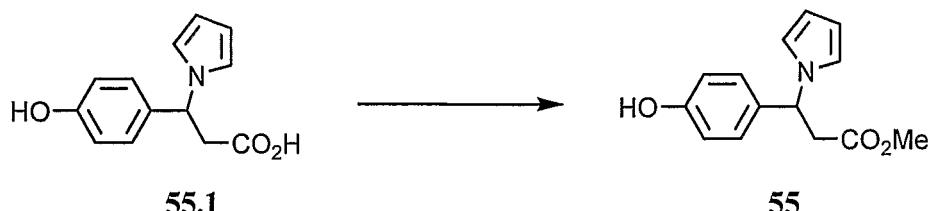
【0694】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1H-ピロール-1-イル)プロパン酸(55.1)。100にて、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(8.5 mmol)を、酢酸(34 mL)中の3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸(7.7 mmol)及び酢酸ナトリウム(4.6 mmol)の混合物へ添加した。1時間の攪拌後、酢酸を減圧下で除去した。この残留物を酢酸エチル(300 mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。化合物55.1になるまで、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の10%メタノール)によって、残留物を精製した。LC-MS(負)m/e: 230.2(m-H)。

【0695】

【化139】

20

スキーム55.2

【0696】

30

(+/-)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1H-ピロール-1-イル)プロパン酸メチル(55)。トリメチシリルジアゾメタン(8 mL、ジエチルエーテル中2 M、16 mmol)を、メタノール(25 mL)中の化合物55.1(7 mmol)の溶液へ添加した。10分後、この溶媒を除去し、メチル化合物55を生成した。MS ES I(正)m/e: 246.1(M+H)。

【0697】

6.56

【実施例56】

【0698】

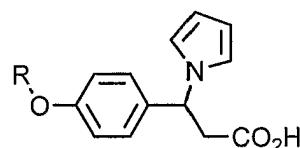
実施例18に記載の方法に従って、化合物55から、次の化合物を調製した。

40

【0699】

【表 17】

表 17



化合物	R	化合物	R
56.1		56.6	
56.2		56.7	
56.3		56.8	
56.4		56.9	
56.5			

【0700】

化合物 56.1。MS ESI (負) m/e : 431 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.3 (1H, s); 7.81 (2H, d, J = 8 Hz); 7.30 (4H, m); 6.99 (2H, d, J = 9 Hz); 6.92 (2H, m); 5.98 (2H, m); 5.56 (1H, t, J = 8 Hz); 5.29 (2H, s); 3.18 (2H, m); 2.44 (3H, s); 2.38 (3H, s)。

【0701】

化合物 56.2。MS ESI (負) m/e : 464 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.92 (2H, m); 7.84 (3H, m); 7.72 (1H, d, J = 8 Hz); 7.53 (2H, m); 7.26 (2H, d, J = 9 Hz); 7.00 (2H, d, J = 9 Hz); 6.91 (2H, m); 5.55 (1H, d, J = 8 Hz); 5.19 (2H, s); 3.16 (2H, m)。

【0702】

化合物 56.3。MS ESI (負) m/e : 396 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.37 (1H, s); 7.65 - 7.77 (4H, m); 7.14 - 7.51 (5H, m); 6.72 (2H, m); 7.01 (2H, d, J = 5 Hz); 6.92 (2H, m); 5.99 (2H, m); 5.56 (1H, m); 5.18 (2H, s); 3.21 (2H, m)。

【0703】

化合物 56.4。MS ESI (負) m/e : 350 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 12.4 (1H, s); 7.30 - 7.34 (1H, t) 50

, J = 8 Hz) ; 7.26 (2H, d, J = 9 Hz) ; 7.01 (2H, m) ; 6.96 (2H, d, J = 9 Hz) ; 6.90 - 6.92 (3H, m) ; 5.98 (2H, m), 5.55 (1H, t, J = 8 Hz) ; 5.07 (2H, s) ; 3.78 (3H, s) ; 3.21 (2H, m)。

【0704】

化合物56.5。MS ESI(負)m/e: 364 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.24 - 7.31 (3H, m) ; 6.99 (2H, m) ; 6.88 (3H, m) ; 5.97 (2H, s) ; 5.55 (1H, m) ; 5.06 (2H, s) ; 4.04 (2H, q, J = 7 Hz) ; 3.16 (2H, m) ; 1.34 (3H, t, J = 7 Hz)。

10

【0705】

化合物56.6。MS ESI(負)m/e: 412 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.40 - 7.43 (3H, m) ; 7.16 - 7.26 (4H, m) ; 7.08 (1H, s) ; 7.03 (2H, d, J = 8 Hz) ; 6.90 - 6.97 (5H, m) ; 5.98 (2H, s) ; 5.54 (1H, t, J = 8 Hz) ; 5.09 (2H, s) ; 3.17 (2H, m)。

【0706】

化合物56.7。MS ESI(負)m/e: 396 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.70 - 7.71 (4H, m) ; 7.41 - 7.55 (4H, m) ; 7.39 (1H, m) ; 7.25 (2H, d, J = 8 Hz) ; 6.98 (2H, d, J = 9 Hz) ; 6.89 (2H, s) ; 5.97 (2H, s) ; 5.55 (1H, t, J = 8 Hz) ; 5.12 (2H, s) ; 3.10 (2H, m)。

20

【0707】

化合物56.8。MS ESI(負)m/e: 421 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 8.19 (1H, s) ; 8.05 (1H, d, J = 8 Hz) ; 7.87 (1H, d, J = 8 Hz) ; 7.80 (2H, d, J = 8 Hz) ; 7.71 (1H, t, J = 8 Hz) ; 7.56 (2H, d, J = 8 Hz) ; 7.26 (2H, d, J = 8 Hz) ; 6.98 (2H, d, J = 8 Hz) ; 6.90 (2H, d, J = 8 Hz) ; 5.55 (2H, s, J = 8 Hz) ; 5.17 (2H, s) ; 3.13 (2H, m)。

30

【0708】

化合物56.9。MS ESI(負)m/e: 421 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.99 (1H, d, J = 8 Hz) ; 7.84 (1H, t, J = 8 Hz) ; 7.68 (1H, d, J = 8 Hz) ; 7.58 - 7.64 (5H, m) ; 7.17 (2H, d, J = 8 Hz) ; 6.96 (2H, d, J = 8 Hz) ; 6.81 (2H, m) ; 5.95 (2H, m) ; 5.55 (1H, t, J = 7 Hz) ; 5.18 (2H, s) ; 2.73 (2H, d, J = 7 Hz)。

【0709】

6.57

【実施例57】

40

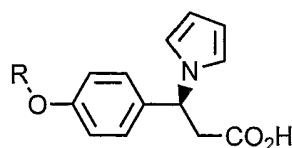
【0710】

実施例55及び実施例56に記載の方法に従って、次の化合物を調製した。

【0711】

【表 18】

表 18



化合物	R	化合物	R	
57.1		57.4		10
57.2		57.5		
57.3		57.6		20

【0712】

化合物 57.1。MS ESI (負) m/e : 431 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.81 (2H, m); 7.28 - 7.32 (4H, m); 7.00 (2H, d, J = 8 Hz); 6.92 (2H, s); 5.99 (2H, s); 5.57 (1H, m); 5.30 (2H, s); 3.23 (2H, m); 2.44 (3H, s); 2.38 (3H, s)。

【0713】

化合物 57.2。MS ESI (負) m/e : 464 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.93 (2H, d, J = 8 Hz); 7.83 - 7.86 (3H, m); 7.72 (1H, d, J = 8 Hz); 7.56 (2H, m); 7.27 (2H, d, J = 9 Hz); 7.01 (2H, d, J = 9 Hz); 6.91 (2H, m); 5.98 (2H, s); 5.55 (1H, d, J = 8 Hz); 3.14 (2H, m)。

【0714】

化合物 57.3。MS ESI (負) m/e : 396 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.63 - 7.76 (4H, m); 7.39 - 7.59 (5H, m); 7.15 (2H, d, J = 8 Hz); 6.77 (2H, s); 6.19 (2H, s); 5.64 (1H, s); 5.13 (2H, s); 3.22 - 3.26 (2H, m)。

【0715】

化合物 57.4。MS ESI (負) m/e : 350 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.33 (1H, t, J = 8 Hz); 7.25 (2H, d, J = 8 Hz); 7.01 (2H, m); 6.95 (2H, d, J = 9 Hz); 6.90 (3H, m); 5.98 (2H, s); 5.55 (1H, t, J = 8 Hz); 5.07 (2H, s); 3.78 (3H, s); 3.16 (2H, m)。

【0716】

化合物 57.5。MS ESI (負) m/e : 412 (M - H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.40 - 7.43 (3H, m); 7.24 - 7.26 (3H, m); 7.20 (1H, m); 7.10 (1H, s); 7.03 (2H, d, J = 50

= 9 Hz) ; 6.90 - 6.93 (5 H, m) ; 5.98 (2 H, m) ; 5.55 (1 H, m) ; 5.10 (2 H, s) ; 3.18 (2 H, m)。

【0717】

化合物57.6。MS ESI(負)m/e: 421(M-H)。¹H NMR(500 MHz)(DMSO-d₆) 7.99 (1 H, d, J = 8 Hz) ; 7.81 (1 H, m) ; 7.68 (1 H, d, J = 8 Hz) ; 7.61 - 7.65 (5 H, m) ; 6.92 (2 H, m) ; 5.99 (2 H, s) ; 5.56 (1 H, t, J = 8 Hz) ; 5.20 (2 H, s) ; 3.19 (2 H, m)。

【0718】

6.58

10

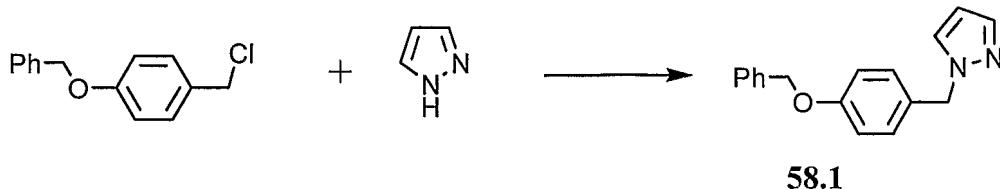
【実施例58】

【0719】

本実施例は、(+/-)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸(58.3)の調製について説明する。

【0720】

【化140】

スキーム58.1

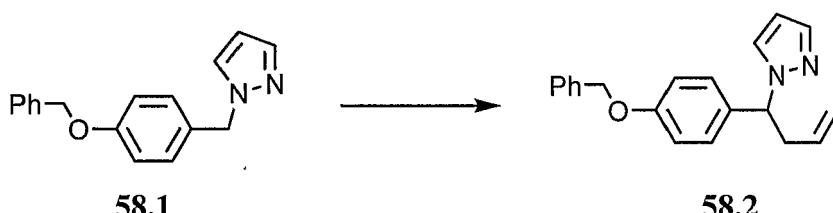
58.1

【0721】

1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール(58.1)。DMF(35 mL)中の、ピラゾール(7.73 mmol)及び水酸化カリウム(7.73 mmol)の混合物を、室温で30分間攪拌した後、DMF(7 mL)中の1-(ベンジルオキシ)-4-(クロロメチル)ベンゼン(6.44 mmol)の溶液を滴下した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌し、標準的な水性ワークアップから、生成物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(1:2の酢酸エチル/ヘキサン)にかけ、化合物58.1を白色の固体として得た。LC-MS ESI(正)m/e: 265(M+H)；¹H NMR(500 MHz)(DMSO-d₆) 7.79 (1 H, m) ; 7.46 (3 H, m) ; 7.40 (2 H, m) ; 7.36 (1 H, m) ; 7.21 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 5.27 (2 H, s) ; 5.11 (2 H, m)。

【0722】

【化141】

スキーム58.2

58.2

【0723】

1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ブト-3-エニル)-1H-ピラゾール(58.2)。-78にて、THF(30 mL)中の化合物58.1(3.41 mmol)の溶液へ、ヘキサン(3.75 mmol)中のn-ブチルリチウムを滴下した。この混合物を10分間攪拌し、続いて、臭化アリル(3.75 mmol)を添加した。この反応混

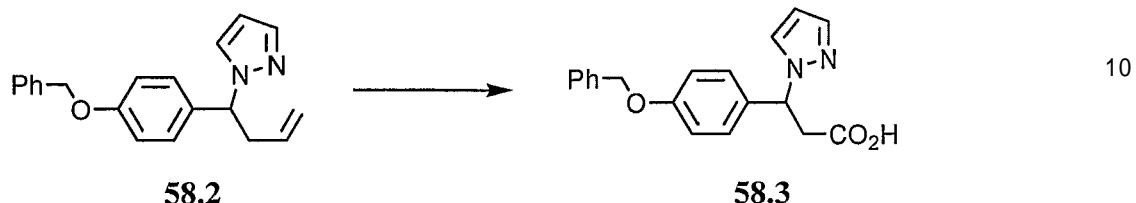
50

合物を、一晩室温まで加温し、水を添加して反応停止した。酢酸エチルでの抽出後、有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（1：3の酢酸エチル／ヘキサン）にかけ、化合物 58.2 を白色の固体として得た。LC-MS ESI（正）m/e: 305 ($M + H$)。

(0 7 2 4)

【化 1 4 2】

スキーム58.3



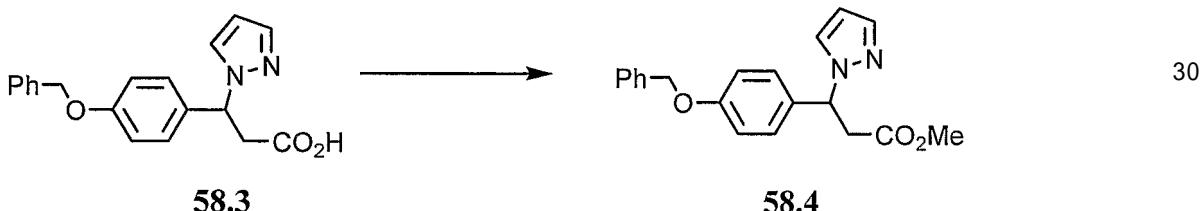
[0 7 2 5]

3 - (- 4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン酸 (58 . 3)。水 (19 mL) 中の KMnO₄ (1 . 68 mmol) の溶液を、化合物 58 . 2 (1 . 08 mmol) 、 NaIO₄ (2 . 2 mmol) 、アセトン (6 mL) 及び酢酸 (6 mL) の混合物へ滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、エチレングリコール (2 mL) を添加し、更に 1 時間攪拌した。 MnO₂ を、シリカゲル (1 : 9 のメタノール : ジクロロメタンで溶出) を通してろ過することによって除去した。減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (1 : 9 のメタノール : ジクロロメタン) によって、残留物を精製して、化合物 58 . 3 (243 mg 、 0 . 75 mmol) を生成した。 LC - MS ESI (正) m / e : 323 (M + H)。

〔 0 7 2 6 〕

【化 1 4 3】

スキーム58.4



(0 7 2 7)

3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン酸メチル (58 . 4)。

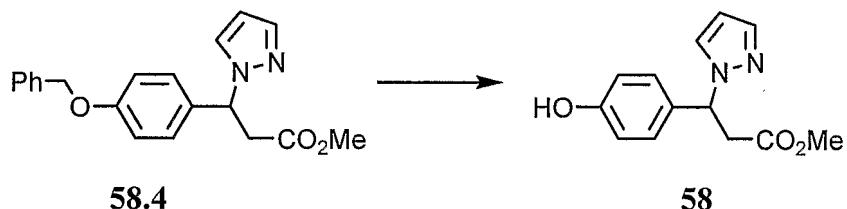
[0 7 2 8]

スキーム 5-5 . 2 に関して説明した方法と同様に、化合物 5-8 . 3 をエステル化した。

[0 7 2 9]

【化 1 4 4】

スキーム58.5



(0 7 3 0)

(+/-) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1H - ピラゾ - 1 - 1) プロパン酸メチル(58)。メタノール(8mL)中の、化合物58.4(0.37mmol)及びPd-Cの少量の混合物を、水素雰囲気下にて、室温で20分間攪拌した。ろ過及び濃縮後、この残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。化合物58(81mg、0.33mmol)を得た。LC-MS ESI(正)m/e: 247(M+H)。

【0731】

6.59

【実施例59】

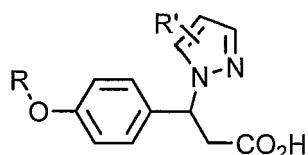
【0732】

実施例18に記載されている方法に従って、化合物58から、次の化合物を調製した。

【0733】

【表19】

表19



化合物	R	R'
59.1		H
59.2		H
59.3		H
59.4		3-メチル
59.5		3-メチル
59.6		5-メチル
59.7		5-メチル

【0734】

化合物59.1。MS ESI(負)m/e: 321(M-H)。¹H NMR(500MHz)(DMSO-d₆) 7.84(1H, d, J=2Hz); 7.40-7.50(5H, m); 7.35(1H, m); 7.27(2H, d, J=9Hz); 6.97

10

20

30

40

(2 H, d, J = 9 Hz) ; 6.24 (1 H, s) ; 5.79 (1 H, m) ; 5.06 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 3.12 (1 H, m)。

【0735】

化合物59.2。MS ESI(負)m/e: 397 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.85 (1 H, s) ; 7.64 - 7.77 (4 H, m) ; 7.41 - 7.50 (6 H, m) ; 7.29 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.01 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 6.24 (1 H, s) ; 5.80 (1 H, m) ; 5.18 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 3.12 (1 H, m)。

【0736】

化合物59.3。MS ESI(負)m/e: 465 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.93 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.85 (4 H, m) ; 7.73 (1 H, d, J = 7 Hz) ; 7.54 (2 H, m) ; 7.29 (1 H, s) ; 7.28 (2 H, m) ; 7.00 (2 H, m) ; 6.23 (1 H, s) ; 5.80 (1 H, m) ; 5.20 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 3.14 (1 H, m)。

【0737】

化合物59.4。MS ESI(負)m/e: 479 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.92 (2 H, m) ; 7.82 - 7.86 (3 H, m) ; 7.72 (1 H, m) ; 7.52 - 7.56 (2 H, m) ; 7.36 (1 H, s) ; 7.20 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 6.99 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 6.02 (1 H, m) ; 5.69 (1 H, m) ; 5.14 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 2.98 (1 H, m) ; 2.24 (3 H, s)。

【0738】

化合物59.5。MS ESI(負)m/e: 411 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.63 - 7.73 (4 H, m) ; 7.36 - 7.52 (6 H, m) ; 7.20 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 6.99 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 6.01 (1 H, s) ; 5.70 (1 H, m) ; 5.17 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 2.99 (1 H, m) ; 2.24 (3 H, s)。

【0739】

化合物59.6。MS ESI(負)m/e: 479 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.93 (2 H, m) ; 7.84 (3 H, m) ; 7.71 (2 H, m) ; 7.55 (2 H, m) ; 7.26 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 7.00 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 6.00 (1 H, s) ; 5.69 (1 H, m) ; 5.19 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 3.05 (1 H, m) ; 2.15 (3 H, s)。

【0740】

化合物59.7。MS ESI(負)m/e: 411 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.64 - 7.74 (5 H, m) ; 7.39 - 7.52 (5 H, m) ; 7.26 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 6.99 (2 H, d, J = 9 Hz) ; 5.99 (1 H, s) ; 5.68 (1 H, m) ; 5.17 (2 H, s) ; 3.3 (1 H, m) ; 3.06 (1 H, m) ; 2.15 (3 H, s)。

【0741】

6.60

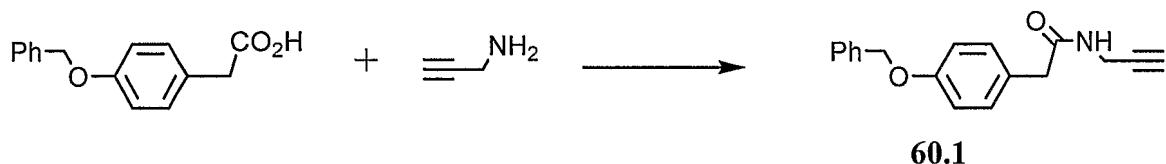
【実施例60】

【0742】

本実施例は、3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(5-メチルオキサゾール-2-イル)プロパン酸エチルの調製を説明する。

【0743】

【化145】

スキーム60.1

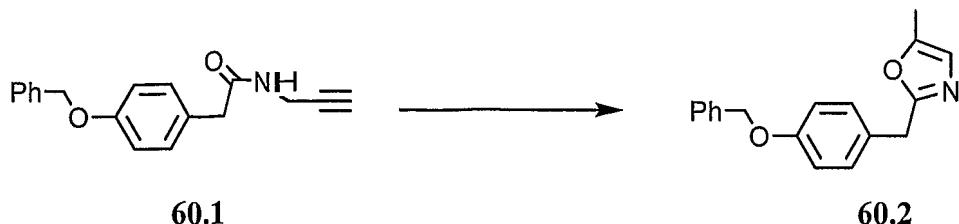
【0744】

2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - N - (プロプ - 2 - イニル) アセトアミド (60 . 1)。D M F (6 0 m L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) フェニル酢酸 (2 0 . 7 mmol) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリゾール水和物 (3 7 mmol) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (3 7 mmol) 、 プロパルギルアミン (2 0 . 7 mmol) 及び N - メチルモルホリン (6 2 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (4 0 0 m L) で希釈し、 1 N H C l 、水、飽和 N a 2 C O 3 溶液、塩水で洗浄し、 N a 2 S O 4 上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、残留物をジクロロメタンで粉碎した。ろ過及び乾燥後、化合物 60 . 1 を白色の固体として得た。M S E S I (正) m / e : 2 8 0 (M + H) 。 10

【0745】

【化146】

20

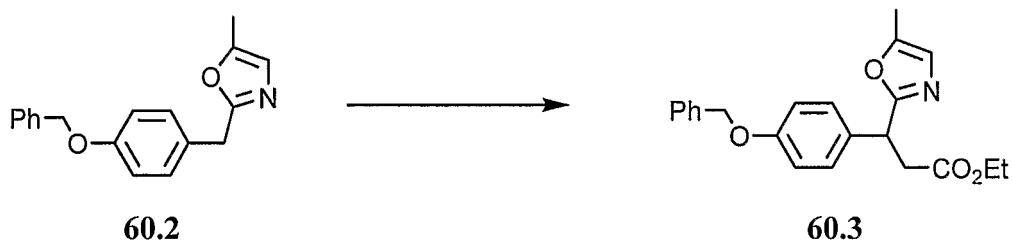
スキーム60.2

【0746】

2 - (4 - ベンジルオキシ) ベンジル - 5 - メチルオキサゾール (60 . 2)。ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の化合物 60 . 1 (1 0 . 1 mmol) 、 A u C l 3 (1 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。追加のジクロロメタン (1 0 0 L) を添加し、この反応混合物を N a H C O 3 溶液及び飽和塩水で洗浄した。 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮してから、この残留物をカラムクロマトグラフィー (1 : 2 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、化合物 60 . 2 を得た。L C - M S E S I (正) m / e : 2 8 0 (M + H) 。 30

【0747】

【化147】

スキーム60.3

【0748】

3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) プロパン酸エチル (60 . 3)。化合物 58 の方法に従って、化合物 60 . 2 から、化 50

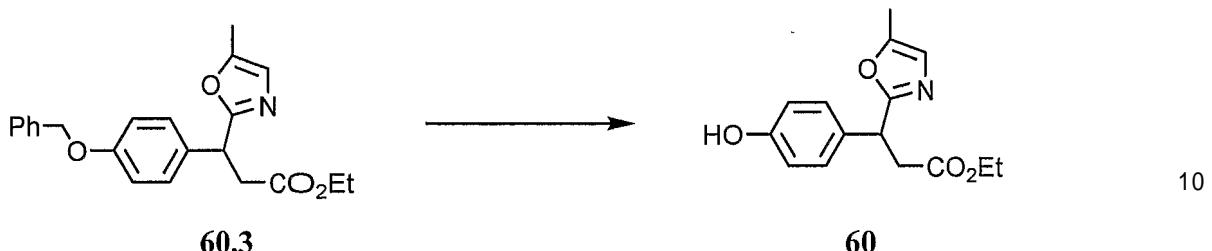
40

合物 60.3 を得た。

〔 0 7 4 9 〕

【化 1 4 8】

スキーム60.4



【 0 7 5 0 】

(+ / -) 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) プロパン酸エチル (60)。

(0 7 5 1)

実施例 5 8 の方法に従って、化合物 60 . 3 から、化合物 60 を得た。

【 0 7 5 2 】

6 . 6 1

【寒施例 6.1】

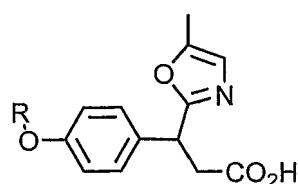
(0 7 5 3)

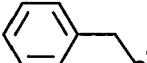
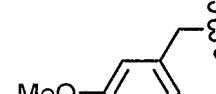
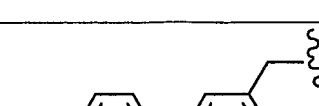
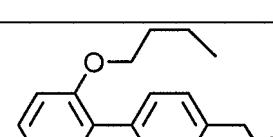
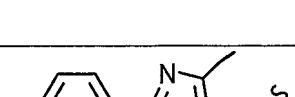
実施例1 8に記載の方法に従って、化合物60から、次の化合物を調製した。

[0 7 5 4]

【表20】

表20



化合物	R	化合物	R
61.1		61.4	
61.2		61.5	
61.3			

【 0 7 5 5 】

化合物 6 1 . 1 。 M S E S I (负) m / e : 3 3 6 (M - H) 。 1 H N M R (5 0 0 M H z) (D M S O - d ₆) 7 . 4 1 - 7 . 4 6 (4 H , m) ; 7 . 3 6 (1 H , m) ; 7 . 1 7 (2 H , d , J = 9 H z) ; 6 . 9 7 (2 H , d , J = 9 H z) ; 6 . 7 3

(1 H, s) ; 5.09 (2 H, s) ; 4.44 (1 H, m) ; 3.08 (1 H, m) ; 2.71 (1 H, m) ; 2.22 (3 H, s)。

【0756】

化合物61.2。MS ESI(負)m/e: 480 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.91 - 7.93 (2 H, m) ; 7.82 - 7.85 (3 H, m) ; 7.72 (2 H, d, J = 7 Hz) ; 7.54 (2 H, m) ; 7.18 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 6.99 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 6.72 (1 H, s) ; 5.17 (2 H, s) ; 4.44 (1 H, m) ; 3.08 (1 H, m) ; 2.74 (1 H, m) ; 2.21 (3 H, s)。

【0757】

化合物61.3。MS ESI(負)m/e: 447 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.80 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.30 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.19 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.00 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 6.73 (1 H, s) ; 5.27 (2 H, s) ; 4.44 (1 H, m) ; 3.10 (1 H, m) ; 2.73 (1 H, m) ; 2.43 (3 H, s) ; 2.34 (3 H, s) ; 2.21 (3 H, s)。

【0758】

化合物61.4。MS ESI(負)m/e: 366 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.32 (1 H, t, J = 8 Hz) ; 7.16 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.00 (2 H, m) ; 6.96 (2 H, m) ; 6.89 (1 H, m) ; 6.72 (1 H, s) ; 5.05 (2 H, s) ; 4.42 (1 H, m) ; 3.76 (3 H, s) ; 3.06 (1 H, m) ; 2.76 (1 H, m) ; 2.21 (3 H, s)。

【0759】

化合物61.5。MS ESI(正)m/e: 500 (M+H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) 7.50 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.44 (2 H, d, J = 8 Hz) ; 7.11 - 7.18 (4 H, m) ; 6.97 (3 H, m) ; 6.71 (1 H, s) ; 5.10 (2 H, s) ; 4.43 (1 H, m) ; 3.93 (2 H, t, J = 7 Hz) ; 3.06 (1 H, m) ; 2.70 (1 H, m) ; 2.20 (3 H, s) ; 1.61 (2 H, m) ; 1.36 (2 H, m) ; 0.86 (3 H, t, J = 7 Hz)。

【0760】

6.62

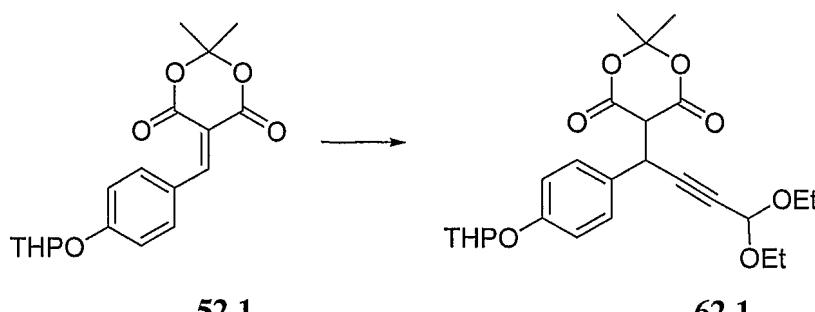
【実施例62】

【0761】

本実施例は、3-(4-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(イソキサゾール-5-イル)プロパン酸(62)の調製について説明する。

【0762】

【化149】

スキーム62.1

【0763】

10

20

30

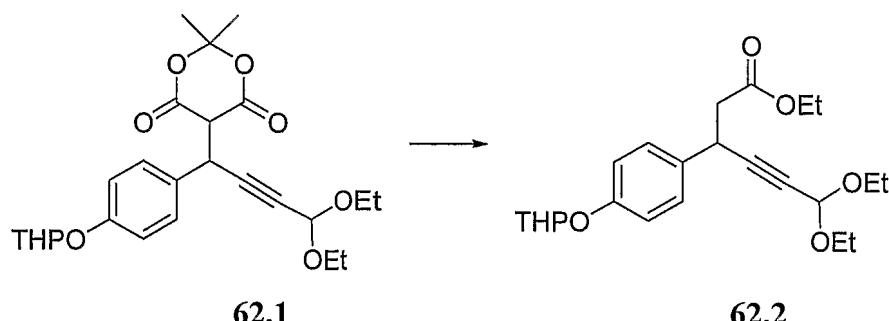
40

50

5 - (4 , 4 - ジエトキシ - 1 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) フェニル) プト - 2 - イニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (62 . 1)。無水 THF (65 mL) 中のプロピオルアルデヒドジエチルアセタール (5 g, 39 mmol) を、 -5 ℃ に冷却し、臭化マグネシウムエチル (14 mL の無水 THF 中 39 mmol) を、 10 分間にわたり滴下して処理した。45 分後、グリニヤール試薬の溶液を、無水 THF (50 mL) 中の化合物 52 . 1 に添加した。1 時間の搅拌後、この反応物を飽和 NH₄Cl (水性) (20 mL) で反応停止して、ヘキサン (100 mL) で希釈した。しっかりと混合した後、層を分離し、有機層を廃棄した。水層を酸性化し、ジエチルエーテルで、2 度抽出した。合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。さらなる精製を行わずに、この残留物を直ちに使用した。MS ESI (正) m / e : 478 . 3 (M + NH₄)⁺。

【 0764 】

【 化 150 】

スキーム 62.2

10

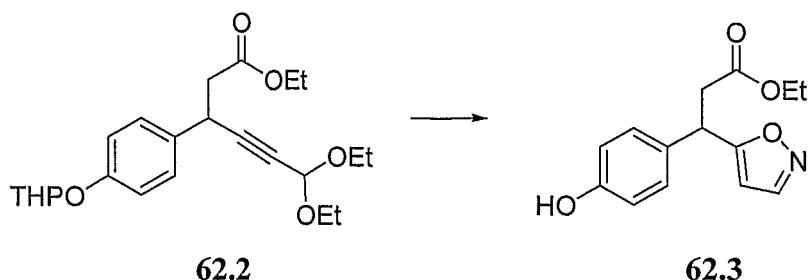
20

【 0765 】

6 , 6 - ジエトキシ - 3 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) フェニル) ヘクス - 4 - イノエートエチル (62 . 1)。実施例 16 の方法に従って、エタノール分解及び脱炭酸を実行した。エステル 62 . 2 を淡黄色の油状物 (8 g) として得た。

【 0766 】

【 化 151 】

スキーム 62.3

30

40

【 0767 】

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (イソキサゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (62 . 3)。化合物 62 . 2 (1 g, 2 . 5 mmol) 及び塩酸ヒドロキシリルアミン (0 . 43 g, 6 . 2 mmol) を、エタノール (10 mL) 及び水 (1 mL) の混合物中に溶解した。2 時間の還流後、この反応混合物を水 200 mL で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水で洗浄し、 MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッショナルクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 5 % メタノールの溶出剤) で精製し、化合物 62 . 3 を、濃厚な油状物 (0 . 38 g) として得た。¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃)

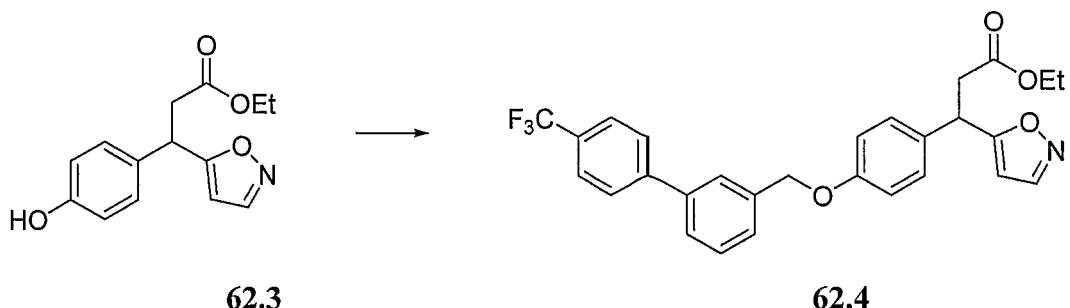
50

8 . 1 4 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 1 2 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) ; 6 . 7 7 (d , J = 8 . 5 , 2 H) ; 5 . 9 8 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) ; 5 . 3 0 (s , 1 H) ; 4 . 6 4 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) ; 4 . 0 6 (m , 2 H) ; 3 . 1 5 (dd , J = 1 6 , 7 . 5 H z , 1 H) ; 2 . 9 5 (dd , J = 1 6 , 8 . 0 H z , 1 H) ; 1 . 1 7 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

[0 7 6 8]

【化 1 5 2】

スキーム62.4



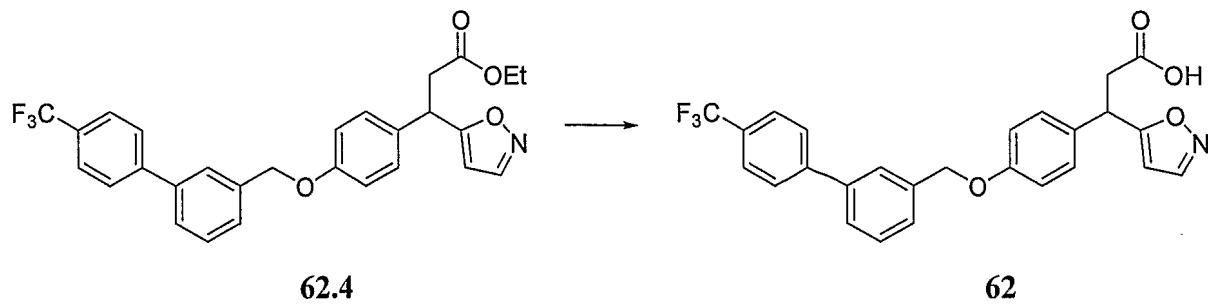
【 0 7 6 9 】

3 - (4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (イソキサゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (62.4)。実施例 2 の手順に従って、化合物 62.3 をアルキル化した。LC-MS ESI (正) m / e : 496.1 (M + H)。¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃) 8.14 (s , 1H) ; 7.70 (s , 4H) ; 7.66 (s , 1H) ; 7.56 (d , J = 7.5 Hz , 1H) ; 7.50 - 7.45 (m , 2H) ; 7.22 (d , J = 8.5 Hz , 2H) ; 6.96 (d , J = 8.5 Hz , 2H) ; 5.99 (s , 1H) ; 5.12 (s , 2H) ; 4.67 (t , J = 7.7 Hz , 1H) ; 4.08 (m , 2H) ; 3.16 (dd , J = 16 , 7.5 Hz , 1H) ; 2.95 (dd , J = 16 , 8.0 Hz , 1H) ; 1.17 (t , J = 7.2 Hz , 3H)。

【 0 7 7 0 】

【化 1 5 3】

スキーム62.5



【 0 7 7 1 】

(+ / -) - 3 - (4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (イソキサゾール - 5 - イル) プロパン酸 (62)。氷酢酸 (1 mL) 及び水 (0.3 mL) 中に、化合物 62.4 を溶解し、95 ℃ に 16 時間加熱した。1N HCl (0.1 mL) を添加し、この反応混合物を更に 16 時間加熱した。脱イオン水 (50 mL) 中に前記反応混合物を注ぎ、ジエチルエーテルで、2 度抽出した。合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 5% メタノールの溶出剤) によって精製し、化合物 62 を濃厚な油状物 (2.6 mg) として得た。

。 L C - M S E S I (正) m / e : 468.1 (M + H) 。 1 H N M R (500 MHz) (CDCl₃) 8.14 (s , 1 H) ; 7.70 (s , 4 H) ; 7.66 (s , 1 H) ; 7.56 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) ; 7.50 - 7.45 (m , 2 H) ; 7.22 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) ; 6.96 (d , J = 8.5 , 2 H) ; 5.99 (s , 1 H) ; 5.12 (s , 2 H) ; 4.67 (t , J = 7.7 Hz , 1 H) ; 4.08 (m , 2 H) ; 3.16 (dd , J = 16 , 7.5 Hz , 1 H) ; 2.95 (dd , J = 16 , 8.0 Hz , 1 H) ; 1.17 (t , J = 7.2 Hz , 3 H) 。

【 0 7 7 2 】

6 . 6 3

【实施例 6 3】

10

【 0 7 7 3 】

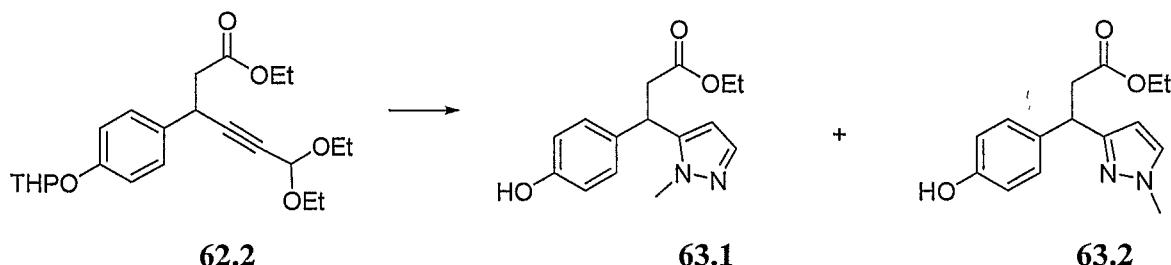
本実施例は、3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸及び3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオン酸の調製を説明する。

【 0 7 7 4 】

【化 1 5 4】

スキーム63.1

30



【 0 7 7 5 】

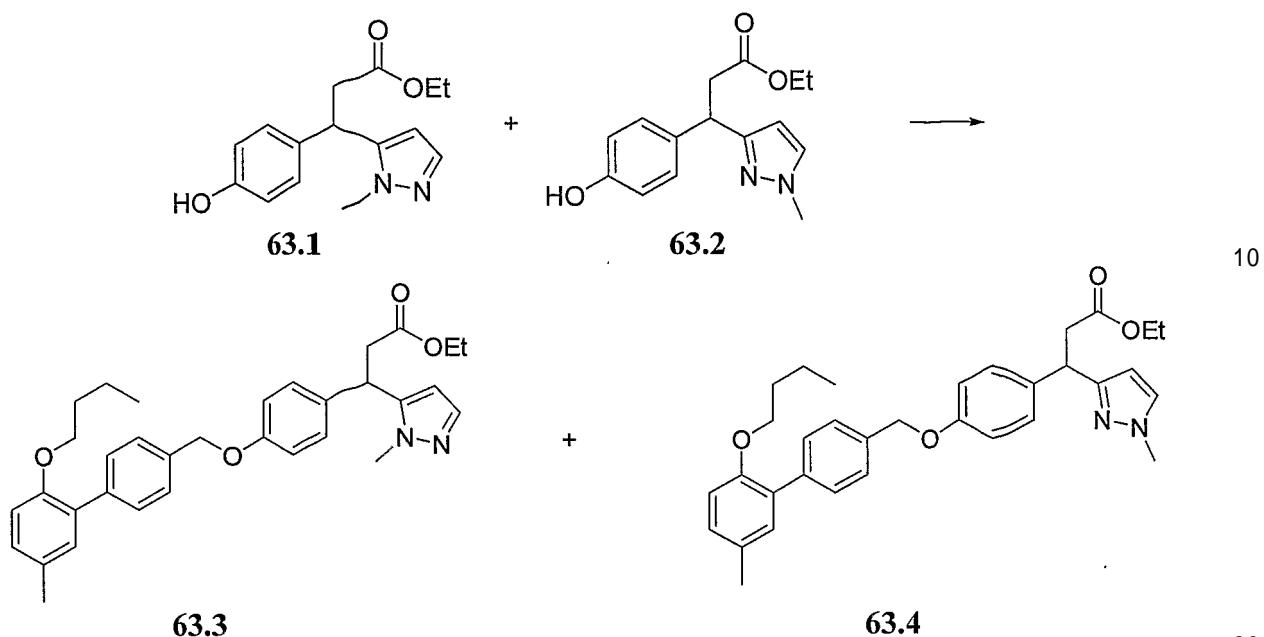
3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパノエート (63.1) 及びエチル 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン酸エチル (63.2) 。無水エタノール (6 mL) 中に、化合物 62.2 を溶解し、6 N HCl (水性) (0.6 mL) 中のメチルヒドラジン (173 mg 、 3.7 mmol) 溶液を添加し、この反応混合物を加熱還流した。2 時間後、前記反応混合物を水 200 mL で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和して、ジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 5 % メタノール) によって残留物を精製した。化合物 63.1 及び化合物 63.2 を、¹H-NMR によって、約 4 : 5 の割合で、分離不能な混合物として得た。LC-MS ESI (正) m/e : 275.2 (M+H) 。

【 0 7 7 6 】

40

【化155】

スキーム63.2



【0777】

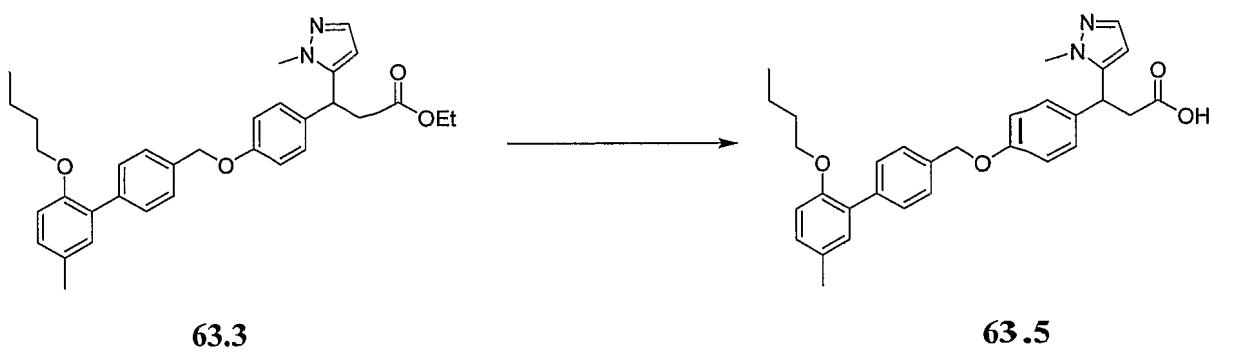
3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸エチル(63.3)及び3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]プロパン酸エチル(63.4)。63.1及び63.2の混合物を、実施例2の方法に従って、臭化4-(2-ブトキシ-5-メチル)フェニル)ベンジルでアルキル化した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中の3%アセトン)によって、63.3及び63.4の分離を行なうことが可能である。

【0778】

【化156】

30

スキーム63.3



【0779】

(+/-)-3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸(63.5)。25mLのナシ形フラスコに、エタノール(1mL)、化合物63.3(20mg、0.04mmol)及び2N NaOH(水性)(2mL, 4.0mmol)を加えた。生じた混合物を、室温で一晩攪拌した。1N HClで、この混合物を、pH3まで酸性化し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄して、濃

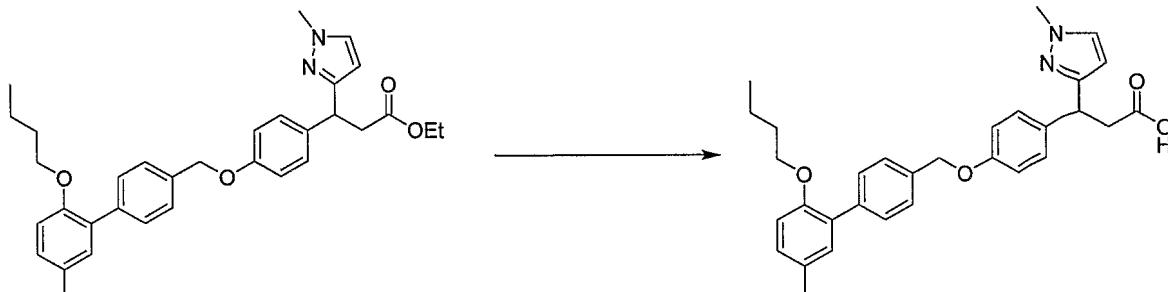
50

縮した。生じた残留物を調製用TLC(ジクロロメタン中30%のアセトン)で精製し、化合物63.5(4.0mg)を得た。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) 7.55(d, 2H, J=2Hz); 7.42(d, 2H, J=2Hz); 7.29(m, 1H); 7.19-7.08(m, 4H); 6.95-6.86(m, 3H); 5.98(s, 1H); 5.05(s, 2H); 4.46(m, 1H); 3.94(s, 3H); 3.31(m, 1H); 3.01(m, 1H); 2.33(s, 3H); 1.67(m, 3H); 1.40(m, 3H); 0.90(t, 3H, J=6Hz)。MS ESI(負)m/e: 497.2(M-H)。

【0780】

【化157】

10

スキーム63.4

20

63.4

63.6

【0781】

(+/-)-3-[4-(2'-ブトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオン酸(63.6)。上記のとおり、63.4の加水分解を実行した。MS ESI(負)m/e: 497.2(M-H)。

【0782】

6.64

【実施例64】

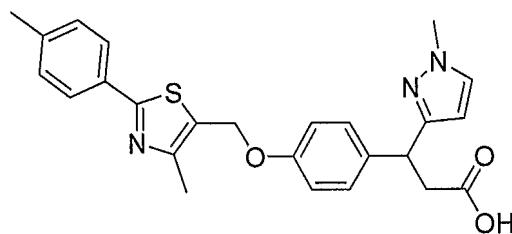
30

【0783】

実施例63に記載の方法に従って、化合物63.1及び化合物63.2から、次の化合物を調製した。

【0784】

【化158】



40

64.1

【0785】

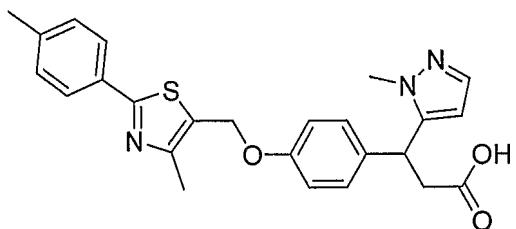
(+/-)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(4-(4-メチル-2-p-トリルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(64.1)。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) 7.84(m, 2H); 7.12(m, 5H); 6.89(m, 2H); 5.92(s, 1H); 5.13(s, 2H); 4.46(q, 1H, J=6Hz); 3.88(s, 3H); 3.23(m, 1H);

50

2.98 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.39 (s, 3H). M.S. E.S.I. (負) m/e: 446.2 (M-H)。

〔 0 7 8 6 〕

【化 1 5 9】



10

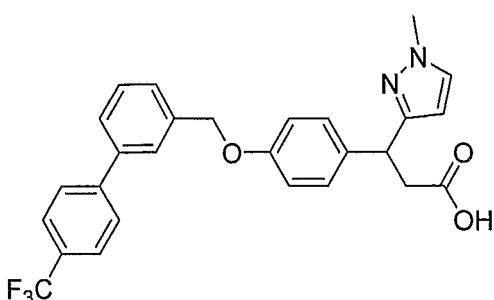
64.2

【 0 7 8 7 】

(+ / -) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ((4 - メチル - 2 - p - トリルチアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (64 . 2)。MS ESI (負) m / e : 446 . 2 (M - H)。

(0 7 8 8)

【化 1 6 0】



20

64.3

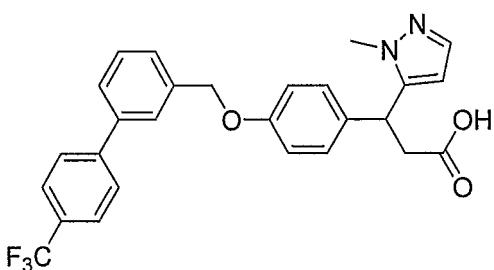
【 0 7 8 9 】

30

(+ / -) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [4 - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸 (64.3)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 7.69 - 7.46 (m , 8H) ; 7.26 - 6.92 (m , 5H) ; 5.96 (s , 1H) ; 5.01 (s , 2H) ; 4.47 (m , 1H) ; 3.91 (s , 3H) ; 3.25 (m , 1H) ; 2.99 (m , 1H)。MS ESI (負) m/e : 479.2 (M - H)。

〔 0 7 9 0 〕

【化 1 6 1】



40

64.4

【 0 7 9 1 】

(+ / -) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - [4 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸 (6)

50

4.4)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃-d₃) δ 7.85-7.44 (m, 8H); 7.06 (d, 2H, J = 6 Hz); 6.92 (s, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.46 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 2.96 (m, 1H)。MS ESI (負) m/e : 479.2 (M-H)。

【0792】

6.65

【実施例65】

【0793】

細胞ベースのエクオリンアッセイ

GPR40シグナル経路中での化合物の調節物質活性を特徴づけるために、細胞ベースのエクオリンアッセイを使用し得る。典型的なアッセイでは、Lipofectamine 2000 (Invitrogen) を使用して、1400万個の細胞を含有する15cmプレート中で、GPR40発現ベクター5 μg 及びエクオリン発現ベクター5 μg (Euroscreen) を用いて、CHO細胞をトランスフェクトする。このトランスフェクトから17ないし24時間後、細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄し、トリプシン2 mL (0.25% (w/v)) を用いて組織培養皿から剥離する。20 mMのHepes (H/HBSS) 及び脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン (BSA) 0.01% 又は脂肪酸を含まないヒト血清アルブミン 0.625% を含有する、ハンクスの緩衝塩溶液28 mL で、トリプシン処理を停止する。1 μg / mL になるようにコエラントラジンを添加し、室温で2時間、細胞をインキュベートする。15分毎に、細胞を緩やかに混合する。10 mM原溶液の調製のために、化合物をジメチルスルホキシド中に溶解する。BSA 0.01% 又はHSA 0.625% のうち何れかを含有するH/HBSS中に化合物を溶解する。用量反応を決定するために、試験化合物の連続希釈物を調製する。

【0794】

EG&G Bertholdの96 - ウエルルミノメータを使用して、エクオリンルミネセンス測定を行い、細胞及び化合物が混合された後、20秒間隔で、前記反応を測定する。2ないし20秒からの時間曲線下面積をプロットして、用量反応を測定する。EC₅₀ (50%最大反応に達する有効濃度) を、用量反応プロットから測定する。

【0795】

表21は、ヒトGPR40の相対的な活性化に対して、本発明の典型的な化合物について得られた、代表的なデータ (EC₅₀ 値) を示す。

【0796】

表21の立体異性体は、表記のとおり、すなわちS - 鏡像異性体又はR - 鏡像異性体であり、表記がなければ、S - 鏡像異性体及びR - 鏡像異性体の混合物である。更に、本発明は、S - 鏡像異性体、R - 鏡像異性体及びS - 鏡像異性体並びにR - 鏡像異性体の混合物（明細書中に記載の合成方法に従って調製され、又はこれらの方法から必要な若干の改変が施された各化合物のラセミ体を含む。）を提供する。

【0797】

6.66

【実施例66】

【0798】

インスリン分泌アッセイ

C57/B16マウスを、炭酸ガスで安樂死させ、脾臓の胆管を十二指腸の近位に固定し、次いでカニューレ処置する。コラゲナーゼ XI 0.75 mg / ml (Sigma) を含有するH/HBSSを、カニューレを中耳手、脾臓の中に注入する。前記脾臓を摘出し、37℃で13分間インキュベートして、酵素消化を完了する。1% BSAを含有するH/HBSSで、コラゲナーゼ消化を停止し、同じバッファで、一回洗浄する。Histopaque (Sigma) を使用し、濃度勾配遠心法を用いて、脾島を精製することができ、実体顕微鏡下に手で操作する。

【0799】

10

20

30

40

50

10 %のウシ胎児血清及び $50 \mu M$ び⁻メルカプトエタノールを含有するRoswell Park Memorial Institute (RMP)の培地中で、膵島を一晩培養する。一晩の培養に続いて、 $2.8 mM$ グルコースを含有するダルベッコ変法イーグル培地中で、膵島を1時間インキュベートする。

【0800】

インスリン分泌を測定するために、 $12.5 mM$ グルコース及び試験化合物を含有するDMEM中で1時間インキュベートする。インスリンELISAを使用して、膵島からの培養培地中に放出されたインスリンを測定する。

【0801】

本明細書中に挙げた全ての出版物及び特許出願は、個々の出版物又は特許出願が、具体的且つ個別的に参照によって本明細書に組み込まれることが記されている場合と同様に、参考により、本明細書中に組み込まれる。理解を明確にするために、図及び実施例を用いて前述の発明を詳細に説明したが、添付の特許請求の精神および範囲から逸脱することなしに、本発明の教示に照らして、ある種の変更及び修正を施し得ることが、当業者には容易に理解できるであろう。10

【0802】

【表 2 1】

表 2 1 ヒトGPR40を使用したエコリンアッセイ		
番号	構造	相対 EC_{50}^a
2		++++
3		+++++
5		++++
6.1		++++
6.2		++++

10

20

30

40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリンアッセイ

番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
6.3		++++
6.5		++++
6.7		++++
6.8		++++
6.9		++++

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアセイ

番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
7.3		++ 10
7.5		++++ 20
7.8		+++ 30
7.9		+++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

番号	構造	相対 EC_{50}^a
7.10		+++ 10
7.15		++++ 20
8.1		++++ 30
8.2		++++
8.3		++++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

番号	構造	相対 EC_{50}^a
8.4		++++ 10
8.5		++++
8.6		+++ 20
9.1		++++ 30
9.2		+++++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

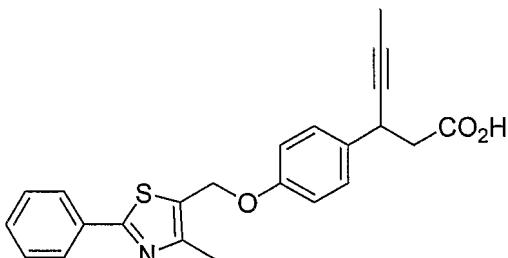
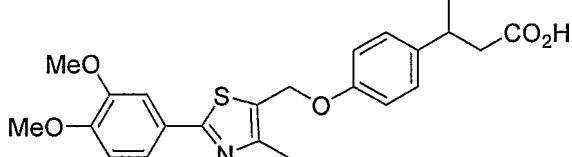
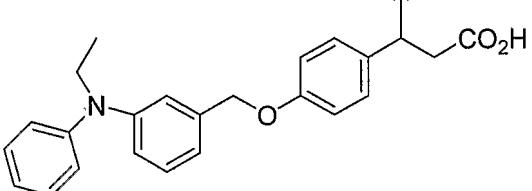
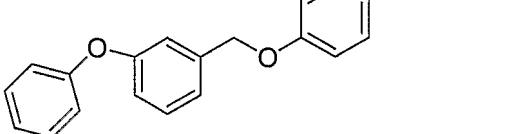
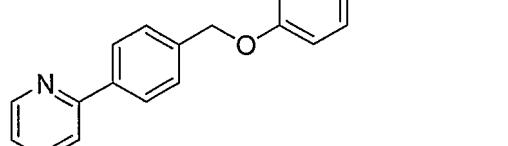
番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
9.3		++++
9.4		+
10.2		++++
10.3		++++
10.4		++++

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリンアッセイ

番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
10.5		+++ 10
10.6		++++ 20
10.7		+++ 30
10.8		+++ 40
10.9		+++

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリンアッセイ

L福N40を使用したイノラバチ		
番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
10.10		+++
10.12		++
10.13		+++
10.14		++++
11.1		+++

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

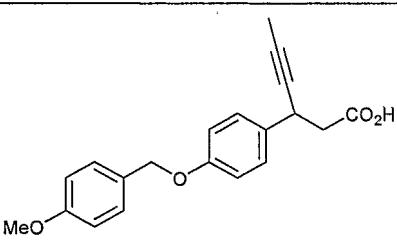
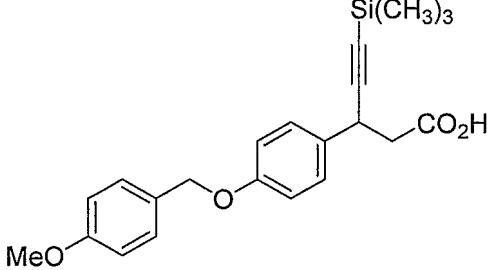
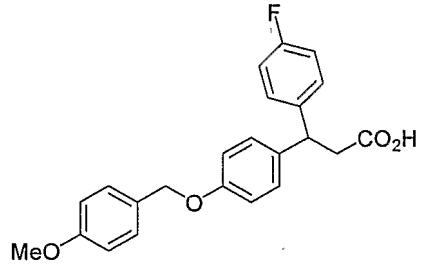
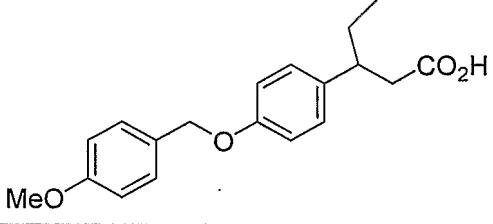
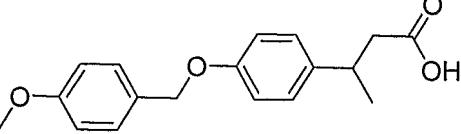
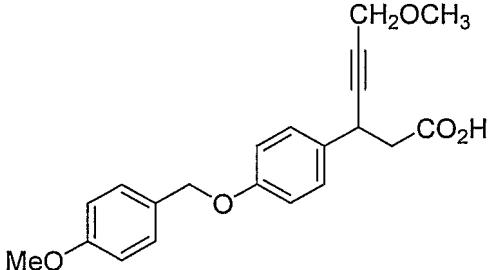
番号	構造	相対 EC_{50}^a
12		+++
14.1		++
14.2		+++
14.3		++
14.4		+
14.5		++

表21
ヒトGPR40を使用したエコリンアッセイ

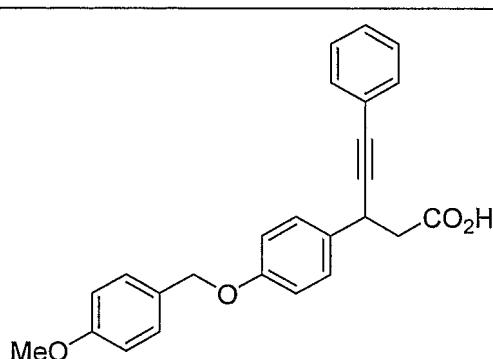
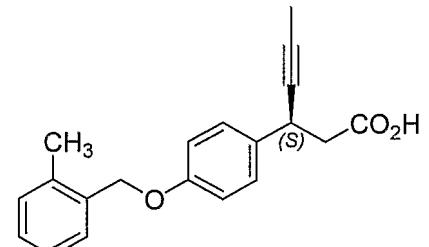
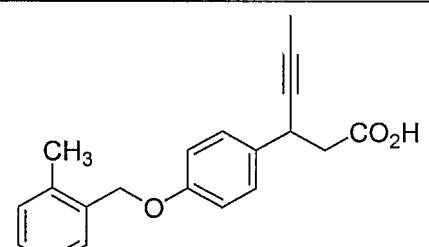
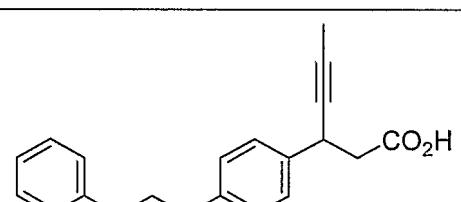
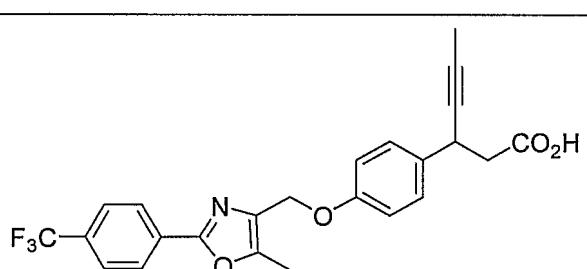
番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
14.6		++ 10
15		++++ 20
17.6		+++ 30
17.8		++ 40
18		++++

表21
ヒトGPR40を使用したエコリンアッセイ

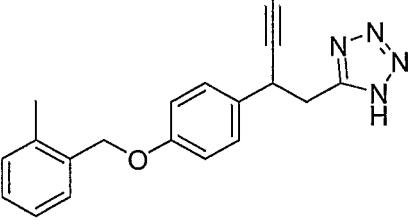
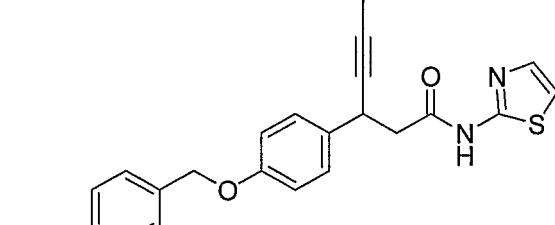
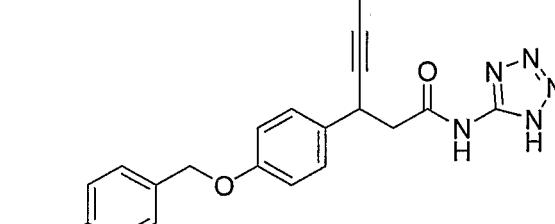
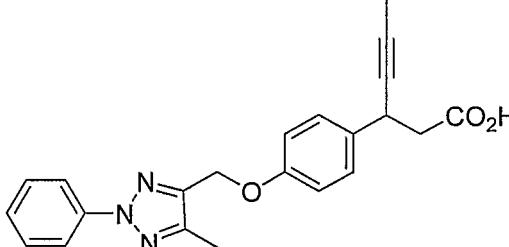
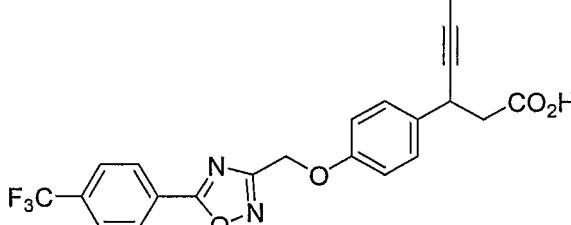
番号	構造	相対 EC_{50}^a
23		++ 10
24		+++ 20
25.1		++ 20
26		++++ 30
27.1		+++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリンアセイ

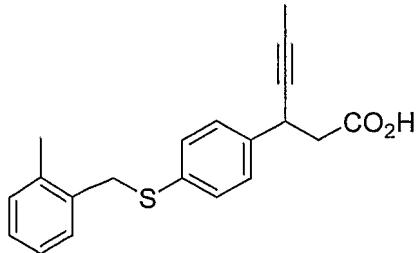
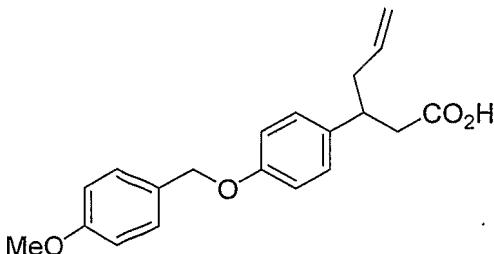
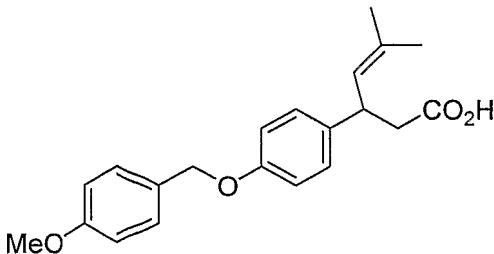
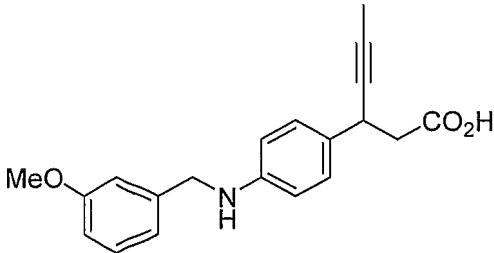
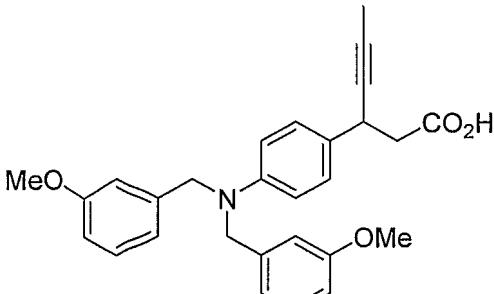
番号	構造	相対 EC_{50}^a
28		+++
34.4		++
34.5		+++
36.1		+++
36.2		+++

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリソアッセイ

番号	構造	相対 EC_{50}^a
39.7		++++
40.5		++
41		+++
42.11		+++
42.14		+++

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
46.1		+++ 10
53		++++ 20
56		+++
62.3		++++ 30
66.5		+++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコオリンアッセイ

番号	構造	相対 EC_{50}^a
70.1		++ 10
70.2		+++ 20
71		+++
72		+++ 30
73		++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリンアセイ

番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
74		++ 10
75		+
76		++ 20
77		+++ 30
78		++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリンアッセイ

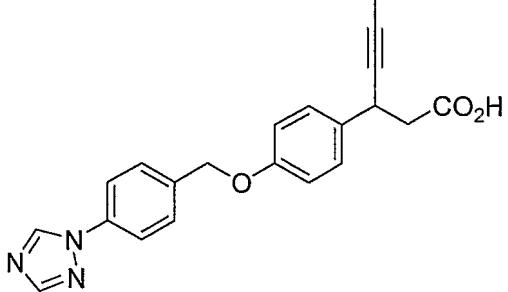
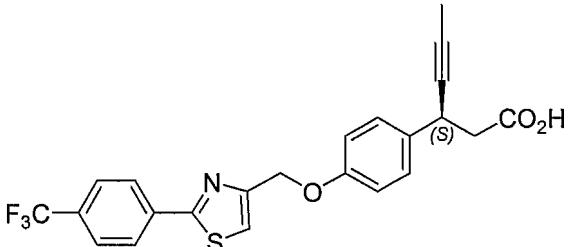
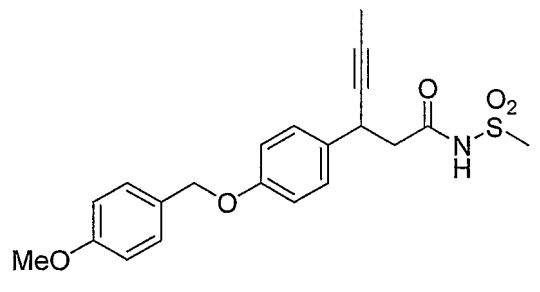
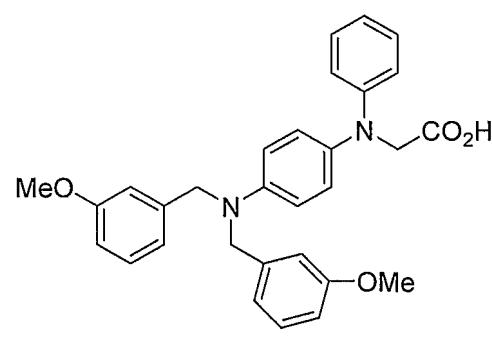
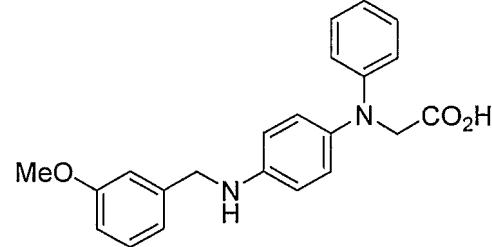
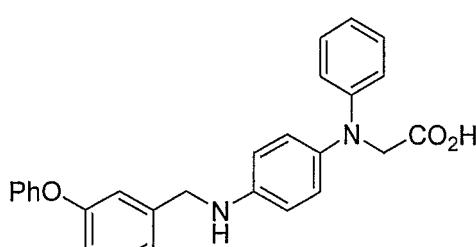
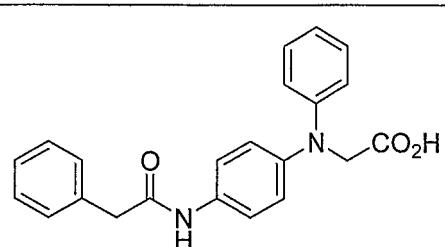
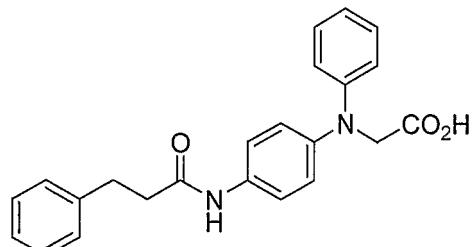
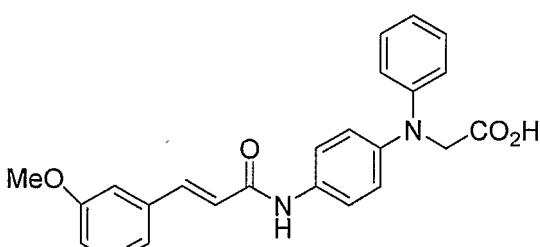
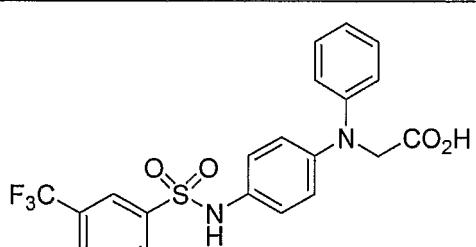
番号	構造	相対 EC_{50}^a
79		++ 10
80		+++++ 20
81		++ .
82.1 ^b		++++ 30
82.2 ^b		++++ + 40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリンアッセイ

番号	構造	相対 EC_{50}^a
82.3 ^b		++++
		+
82.4 ^b		+++
		+
82.5 ^b		++++
		+
82.6 ^b		++++
		+
82.7 ^b		+++++
		+

10

20

30

40

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

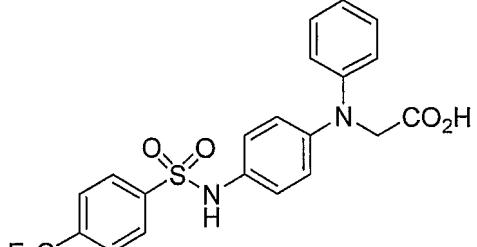
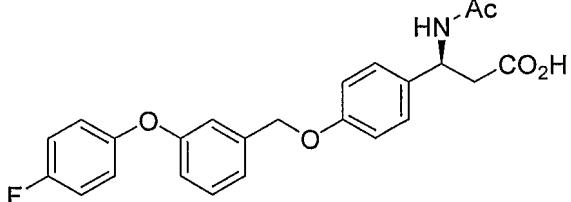
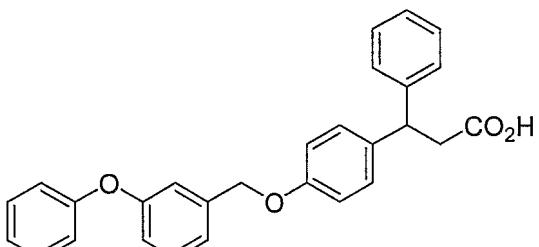
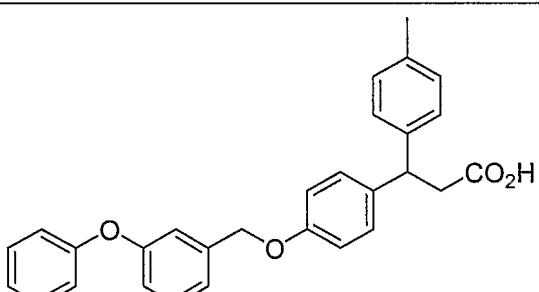
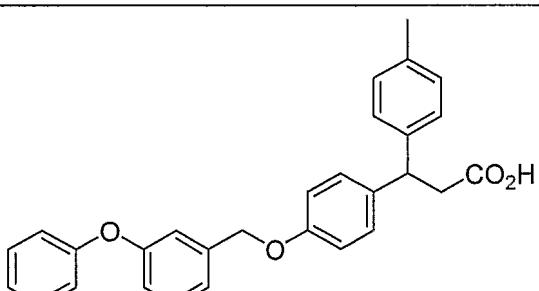
番号	構造	相対 EC_{50}^a
82.8 ^b		+++++
83		++
84.1		++++
84.2		++
84.3		+++

表 21
ヒトGPR40を使用したエコリニアセイ

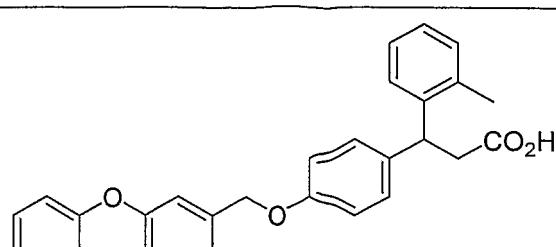
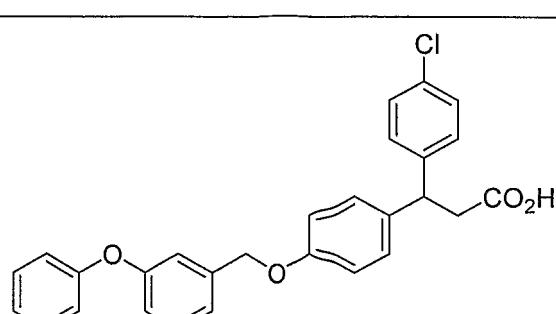
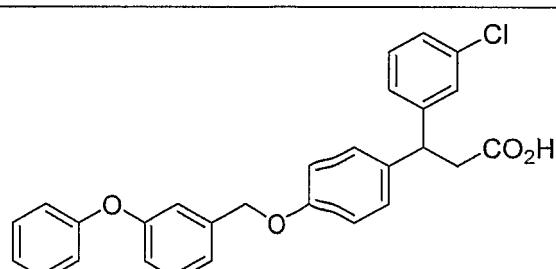
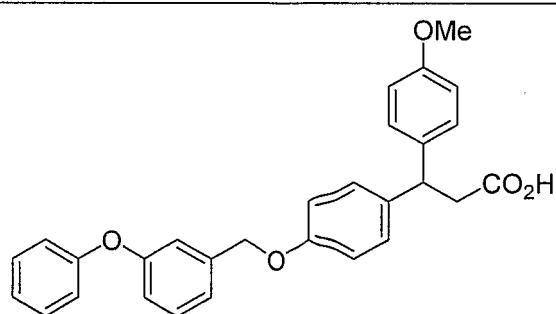
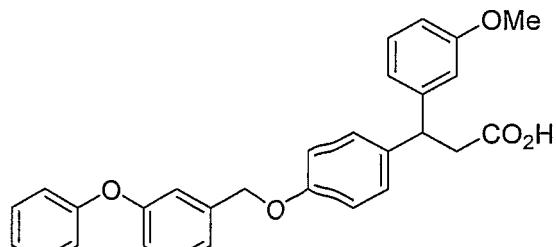
番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
84.4		+++ 10
84.5		+++ 20
84.6		+++
84.7		+++ 30
84.8		+++ 40

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリンアッセイ

番号	構造	相対 EC_{50}^a
85.1		++ 10
85.2		+++ 20
86		++++
87		+
88.1		+

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリンアッセイ

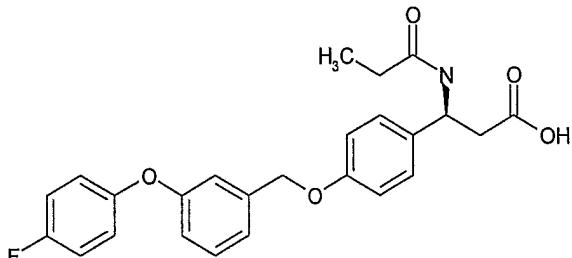
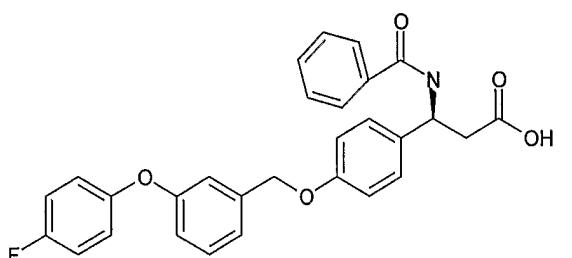
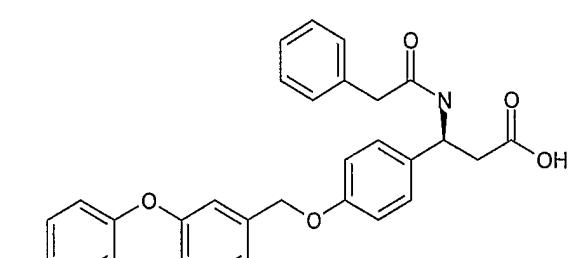
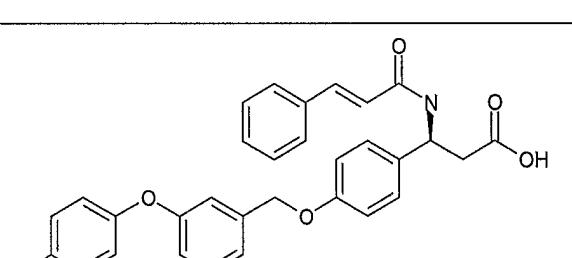
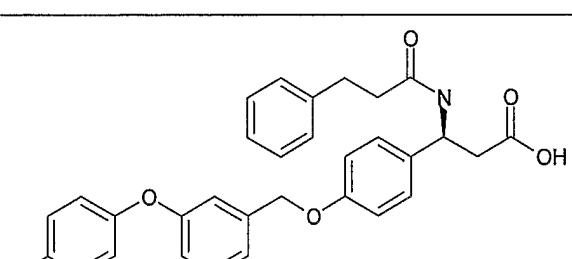
番号	構造	相対 EC_{50}^a
88.2		+
88.3		+
88.4		+
88.5		+
88.6		+

表21
ヒトGPR40を使用したエコリニアッセイ

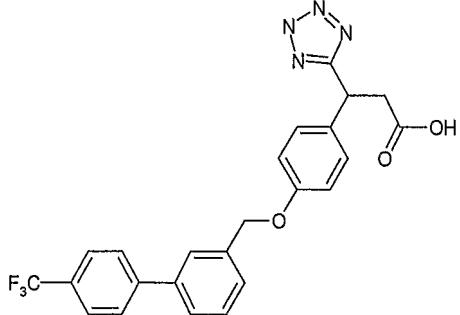
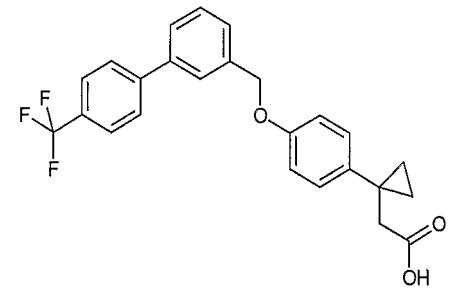
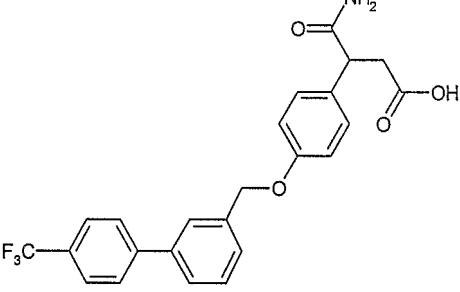
番号	構造	相対 EC_{50}^a
88.7	 <chem>*c1ccc(cc1)OCC(C(=O)O)c2nnncn2</chem>	++ 10
89	 <chem>*c1ccc(cc1)OCC(C(=O)O)C2(C)CC(O)C=C2</chem>	++ 20
90	 <chem>*c1ccc(cc1)OCC(C(=O)N)C2=CC=CC=C2</chem>	++ 30

表21
ヒトGPR40を使用したエクオリンアッセイ

番号	構造	相対 EC ₅₀ ^a
91		++ 10

^a EC₅₀範囲 : + EC₅₀ > 10 μM
 ++ 1 μM ≤ EC₅₀ ≤ 10 μM
 +++ 0.1 μM ≤ EC₅₀ < 1 μM
 +++++ 0.01 μM ≤ EC₅₀ < 0.1 μM
 +++++ EC₅₀ < 0.01 μM

20

^b この化合物において表した相対的な各EC₅₀の範囲は、別に実行されるアッセイで決定する際の化合物に対し、観察されたEC₅₀の範囲を示す。

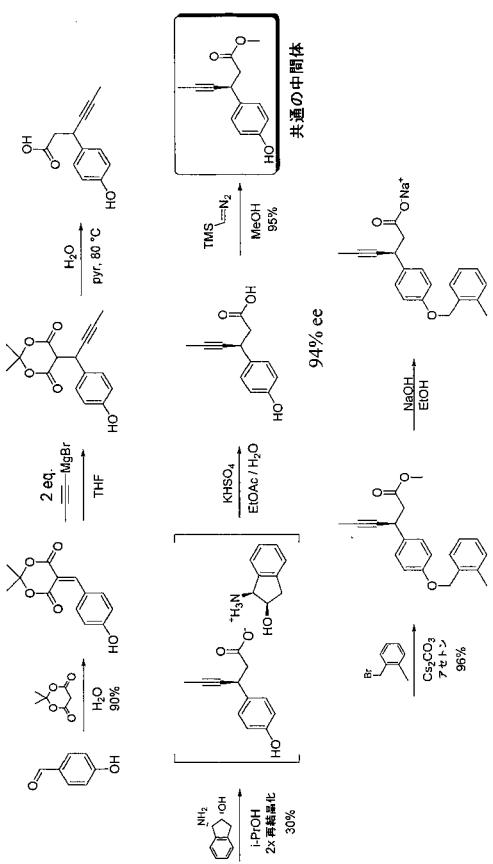
【図面の簡単な説明】

【0803】

【図1】図1は、本発明の典型的な化合物の合成のためのスキームを提供する。

【図1】

Figure 1



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12	C
C 0 7 D 271/12 (2006.01)	C 0 7 D 271/12	
C 0 7 D 261/12 (2006.01)	C 0 7 D 261/12	
C 0 7 D 235/18 (2006.01)	C 0 7 D 235/18	
C 0 7 D 277/66 (2006.01)	C 0 7 D 277/66	
C 0 7 D 307/91 (2006.01)	C 0 7 D 307/91	
C 0 7 D 333/56 (2006.01)	C 0 7 D 333/56	
C 0 7 D 263/32 (2006.01)	C 0 7 D 263/32	
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	B
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/46	
C 0 7 D 277/46 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	F
C 0 7 D 239/42 (2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 249/04 (2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 3
C 0 7 D 271/06 (2006.01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 285/06 (2006.01)	C 0 7 D 231/12	D
C 0 7 D 263/56 (2006.01)	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 215/22 (2006.01)	C 0 7 D 263/56	
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 215/22	
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 277/30 (2006.01)	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 277/30	
C 0 7 D 333/24 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 207/327 (2006.01)	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 261/08 (2006.01)	C 0 7 D 207/327	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	C 0 7 D 261/08	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	

A 6 1 K	31/197	(2006.01)	A 6 1 K	31/196
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K	31/197
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/423
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	3/08
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	5/50
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 101
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	15/12	(2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/12
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/10
C 0 7 C	69/732	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 C	69/734	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 111
C 0 7 C	59/68	(2006.01)	C 0 7 C	69/732 Z
C 0 7 C	59/13	(2006.01)	C 0 7 C	69/734 Z
C 0 7 C	59/135	(2006.01)	C 0 7 C	59/68
C 0 7 C	255/54	(2006.01)	C 0 7 C	59/13
C 0 7 C	323/62	(2006.01)	C 0 7 C	59/135
C 0 7 C	317/22	(2006.01)	C 0 7 C	255/54
C 0 7 C	229/40	(2006.01)	C 0 7 C	323/62
C 0 7 C	255/20	(2006.01)	C 0 7 C	317/22
C 0 7 C	229/08	(2006.01)	C 0 7 C	229/40
C 0 7 C	311/21	(2006.01)	C 0 7 C	255/20
C 0 7 C	235/34	(2006.01)	C 0 7 C	229/08
C 0 7 F	7/08	(2006.01)	C 0 7 C	311/21
C 0 7 C	57/60	(2006.01)	C 0 7 C	235/34
C 0 7 C	311/51	(2006.01)	C 0 7 F	7/08 J
			C 0 7 C	57/60
			C 0 7 C	311/51

(72)発明者 アケルマン, ミツシエル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94107、サン・フランシスコ、サード・ストリート・30
0・ナンバー・523

(72)発明者 ハウズ, ジョナサン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94402、サン・マテオ、タイコンデロガ・ドライブ・23
83

(72)発明者 リン, ダニエル・シー・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94065、レッドウッド・シティ、ガバナーズ・ベイ・ドライブ・990

(72)発明者 リウ, ジウエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シティ、セレツシヤル・レイン・721

(72)発明者 ルオ, チエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94005、ブリスベン、クラマス・ストリート・240

(72)発明者 メディナ, ジュリオ・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94070、サン・カルロス、シーダー・ストリート・1407

(72)発明者 チウ, ウエイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シティ、デイアス・レイン・974

(72)発明者 レーガン, ジエフリー・デイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94030、ミルブレイ、ロミタ・アベニュー・524

(72)発明者 シュミット,マイケル・ジエイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94109、サン・フランシスコ、ラーキン・ストリート・2137

(72)発明者 ワン, インツアイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94555、フリーモント、キャピュレット・サークル・33924

(72)発明者 シヤルマ, ラジブ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94555、フリーモント、シヤタツク・アベニュー・5419

(72)発明者 シヤツトルワース, ステファン・ジエイ
イギリス国、バツキンガムシャー・エス・18・5・キュー・ジエイ、ボーン・エンド、テムズ・クローズ・4

(72)発明者 スン, イン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94706、アルバニー、オローニ・アベニュー・810、アパートメント・823

(72)発明者 チヤン, チエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シティ、ライジエル・レイン・808

(72)発明者 チュー, リウション
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94010、バーリングーム、セコイア・アベニュー・1730、アパートメント・6

(72)発明者 マ, チーホワ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、フローレス・ストリート・2712、アパートメント・106

(72)発明者 リウ, チンチアン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94301、パロ・アルト、アデイソン・アベニュー・991

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2005/063725 (WO, A1)
国際公開第2005/087710 (WO, A1)
特開2005-015461 (JP, A)
特表2003-503399 (JP, A)
特表2002-537292 (JP, A)
特表2000-511374 (JP, A)
特表平10-511374 (JP, A)

国際公開第2005/095338 (WO, A1)
Tetrahedron Letters, 1996年, 37(24), p.4091-4094
Biochemistry, 1989年, 28(9), p.3833-3842
Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1983年, 48(4), p.1077-1088

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 59/00
A61K 31/00
C07C 57/00
C07C 69/00
C07C 229/00
C07C 235/00
C07C 255/00
C07C 311/00
C07C 317/00
C07C 323/00
C07D 207/00
C07D 209/00
C07D 213/00
C07D 215/00
C07D 231/00
C07D 235/00
C07D 239/00
C07D 249/00
C07D 257/00
C07D 261/00
C07D 263/00
C07D 271/00
C07D 277/00
C07D 285/00
C07D 307/00
C07D 317/00
C07D 333/00
C07D 417/00
C07F 7/00

Caplus / REGISTRY (STN)