

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7503560号
(P7503560)

(45)発行日 令和6年6月20日(2024.6.20)

(24)登録日 令和6年6月12日(2024.6.12)

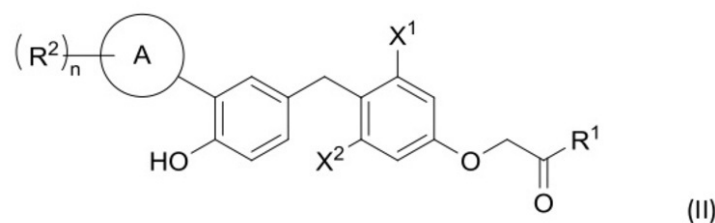
(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 C	59/70 (2006.01)	C 0 7 C	59/70	C S P
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/216 (2006.01)	A 6 1 K	31/216	
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K	31/341	
請求項の数 14 (全246頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-545793(P2021-545793)	(73)特許権者	521252117	
(86)(22)出願日	令和2年2月27日(2020.2.27)		オートバーン セラピューティクス, イ	
(65)公表番号	特表2022-522334(P2022-522334		ンク.	
	A)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル	
(43)公表日	令和4年4月18日(2022.4.18)		ニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイ	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/020199		ント・ドライブ 9 8 8 0 スイート 3	
(87)国際公開番号	WO2020/180624		7 0	
(87)国際公開日	令和2年9月10日(2020.9.10)	(74)復代理人	110003797	
審査請求日	令和5年2月21日(2023.2.21)		弁理士法人清原国際特許事務所	
(31)優先権主張番号	62/812,890	(74)代理人	100082072	
(32)優先日	平成31年3月1日(2019.3.1)		弁理士 清原 義博	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	フォン ゲルデルン, トーマス	
(31)優先権主張番号	62/953,100		アメリカ合衆国 6 0 0 7 1 イリノイ州	
(32)優先日	令和1年12月23日(2019.12.23)		リッチモンド ウェスト・ソロン・ロード	
	最終頁に続く		4 2 0 9	
			最終頁に続く	
(54)【発明の名称】 新規な甲状腺模倣物				

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)の構造を有する化合物、

【化1】



またはその薬学的に許容可能な塩であって、
式中、

X¹は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X²は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R¹は-NR^{1a}R^{1b}または-OR^{1c}であり、

R^{1a}とR^{1b}はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-OR^a、-NR^aR^b、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、R^{1a}とR^{1b}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複

素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

低級アルキルは、炭素原子が 1～8 個の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、

低級ハロアルキルは、ハロゲンで置換された 1 つ以上の水素原子を有する、炭素原子が 1～8 個の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、

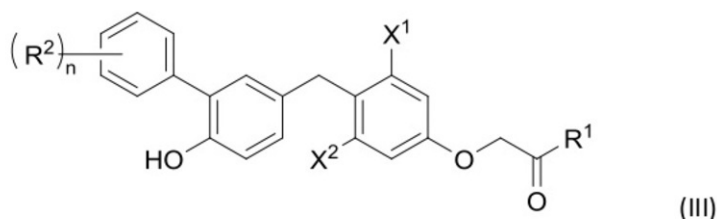
低級アルケニルは、炭素原子が 2～8 個の直鎖または分岐鎖のアルケニル基を意味し、

低級アルキニルは、炭素原子が 2～8 個の直鎖または分岐鎖のアルキニル基を意味する、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

A はフェニルであり、前記化合物は式 (III) の構造：

【化 2】



を有し、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

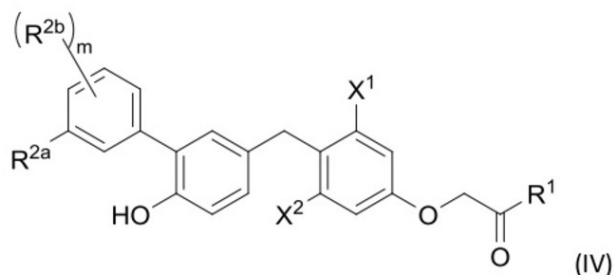
ルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

式 (IV) の構造：

【化 3】



10

を有し、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

20

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

30

m は 0 ~ 4 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである、

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R^{1a} は低級アルキルである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 5】

R^{1b} は H である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R^{1c} は H である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R^{1c} は低級アルキルである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

50

X^1 はハロである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

X^2 はハロである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R^{2a} または少なくとも 1 つの R^2 は、低級アルキル、 $-OR'$ で置換された低級アルキル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、ハロ、またはシアノである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

下記の構造、

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

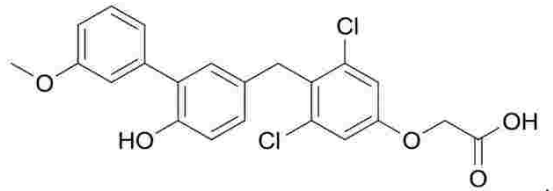
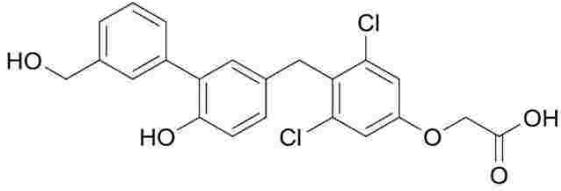
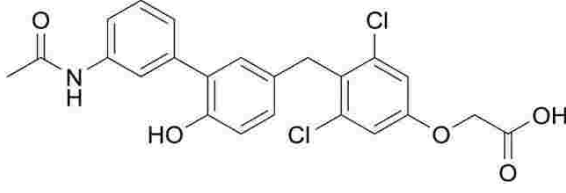
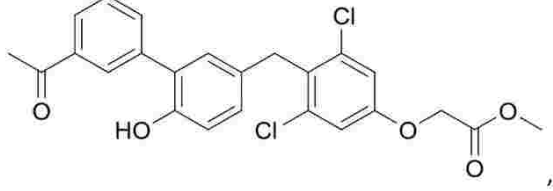
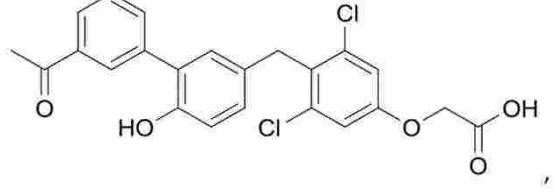
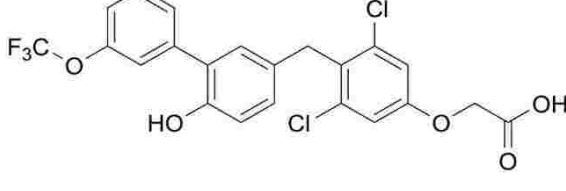
20

30

40

50

【表 1 - 2】

7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

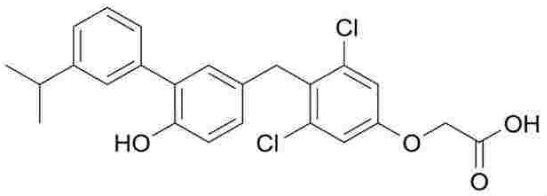
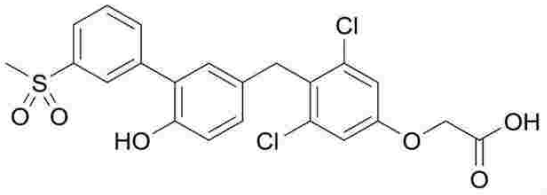
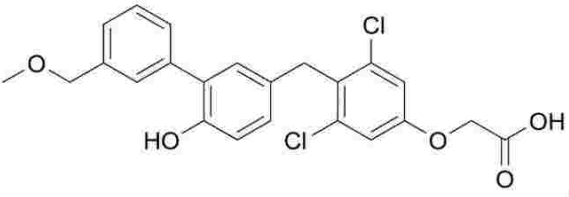
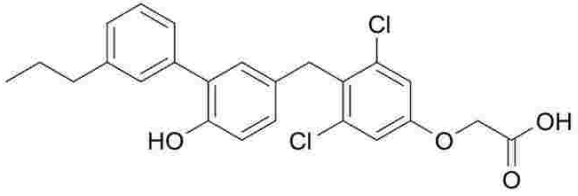
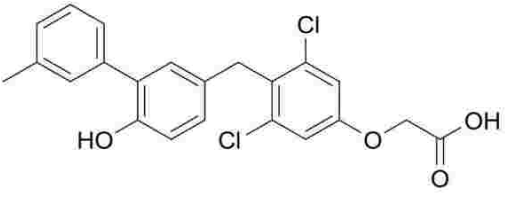
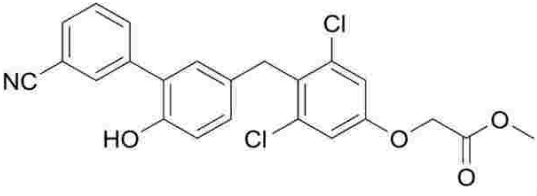
20

30

40

50

【表 1 - 3】

13	
14	
15	
16	
17	
18	

10

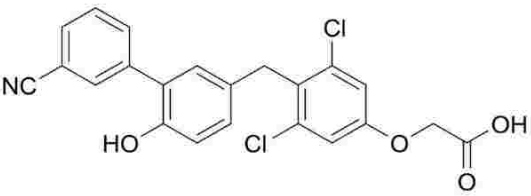
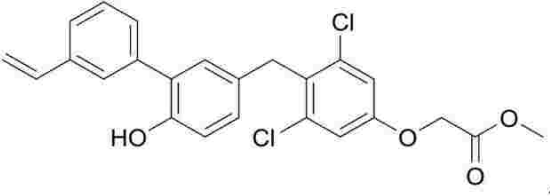
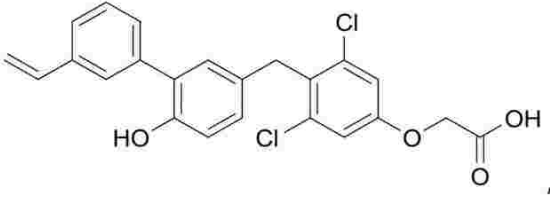
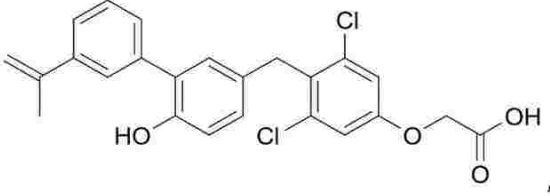
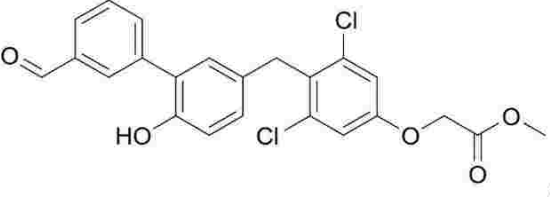
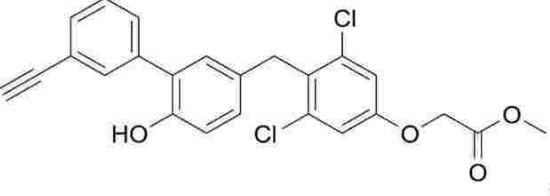
20

30

40

50

【表 1 - 4】

19	
20	
21	
22	
23	
24	

10

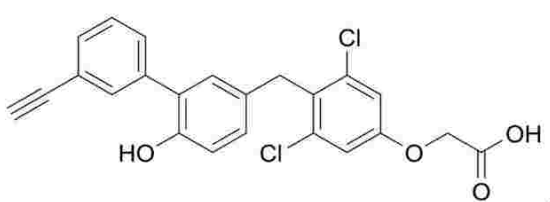
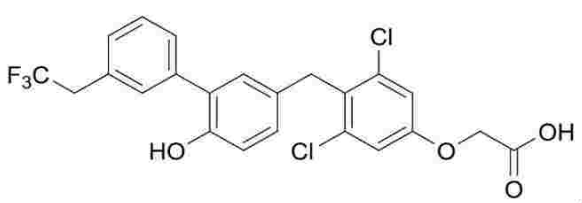
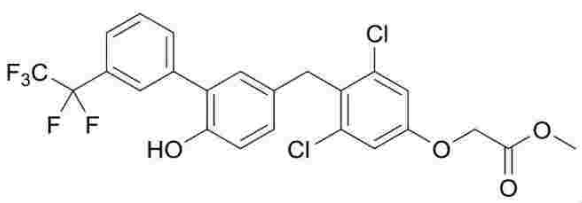
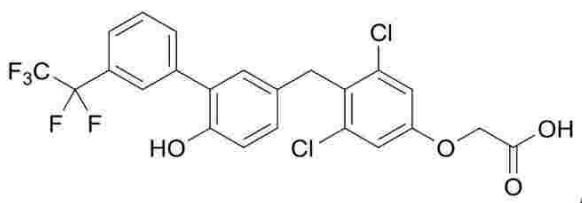
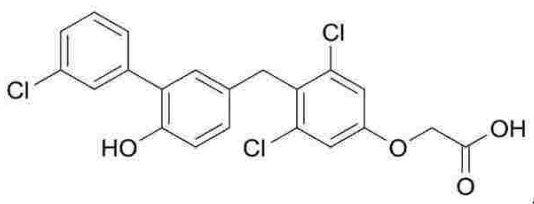
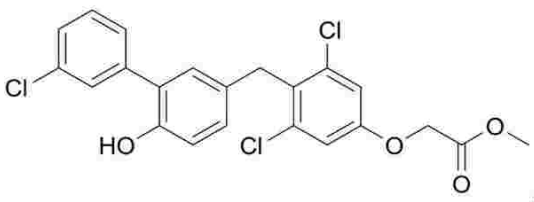
20

30

40

50

【表 1 - 5】

25	
26	
27	
28	
29	
30	

10

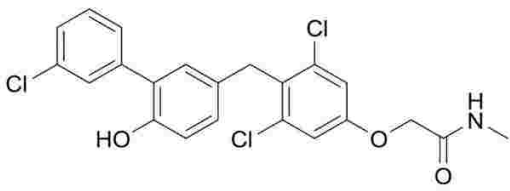
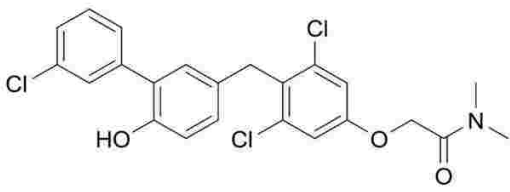
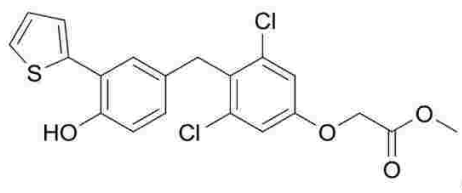
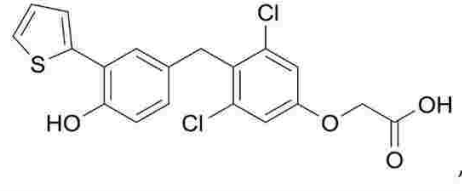
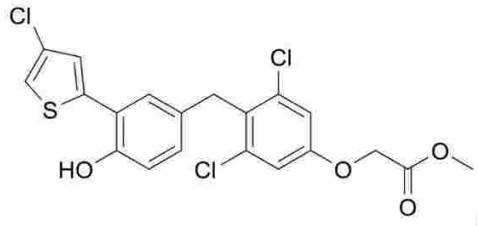
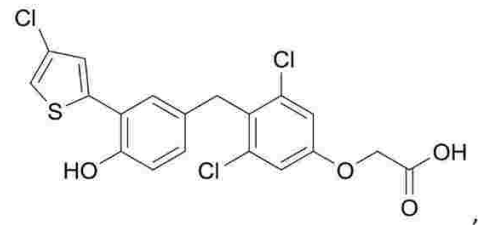
20

30

40

50

【表 1 - 6】

31	
32	
33	
34	
35	
36	

10

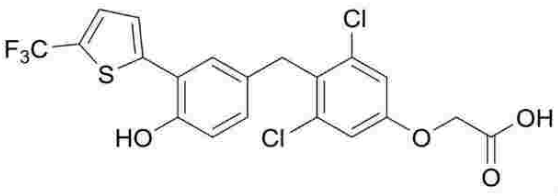
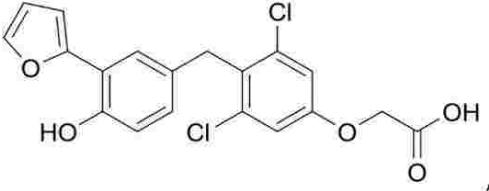
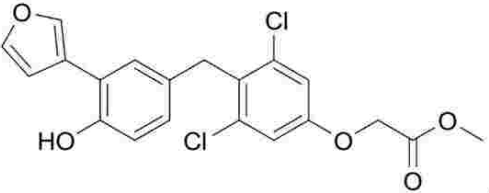
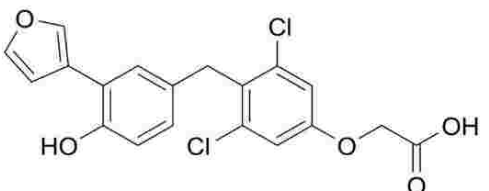
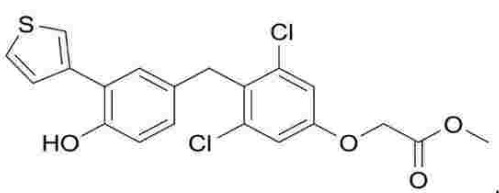
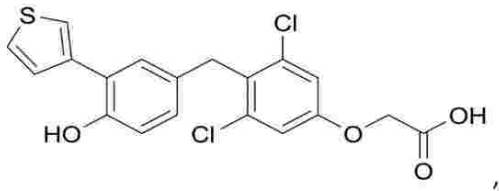
20

30

40

50

【表 1 - 7】

37	
38	
39	
40	
41	
42	

10

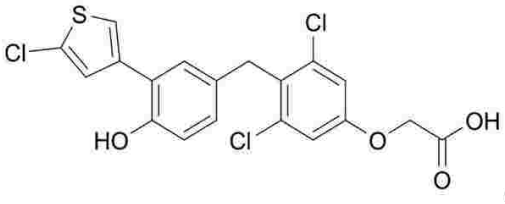
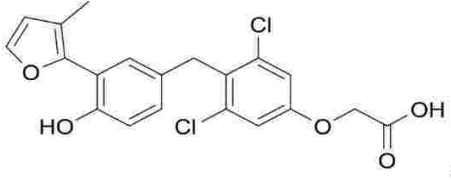
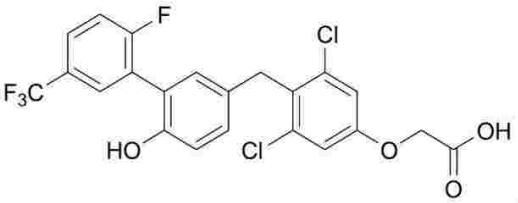
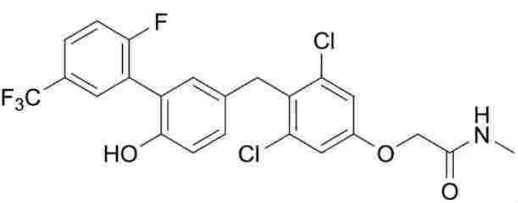
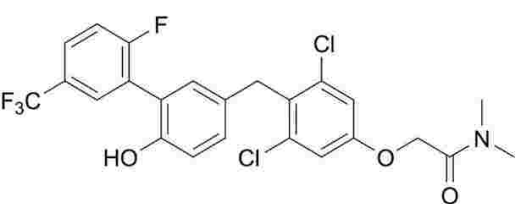
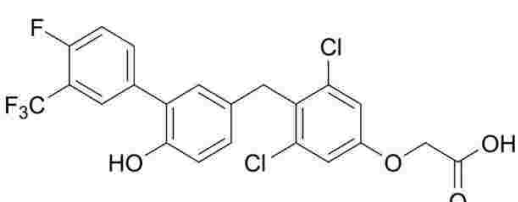
20

30

40

50

【表 1 - 8】

43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

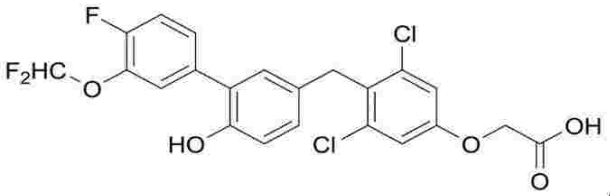
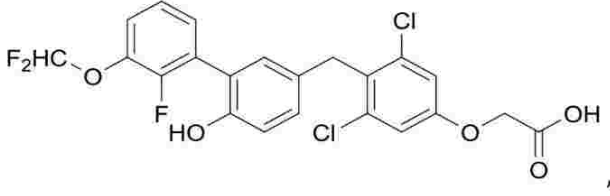
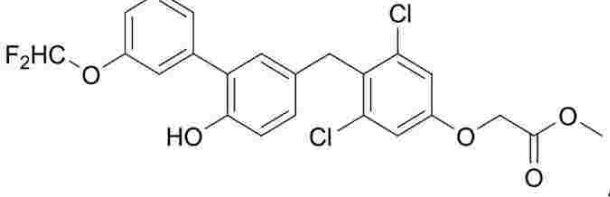
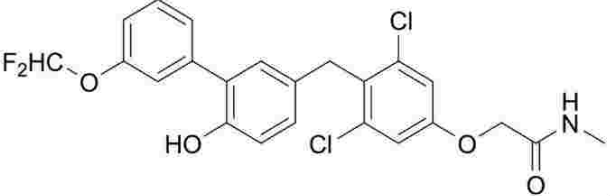
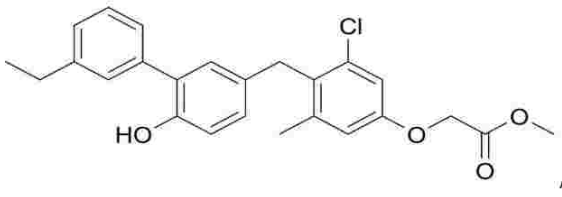
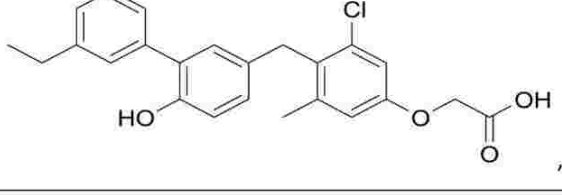
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

55	
56	
57	
58	
59	
60	

10

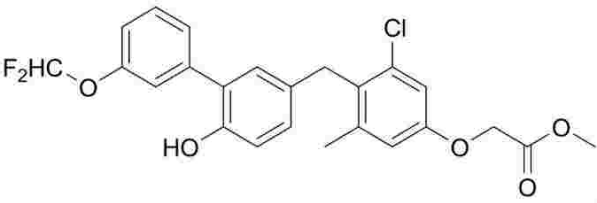
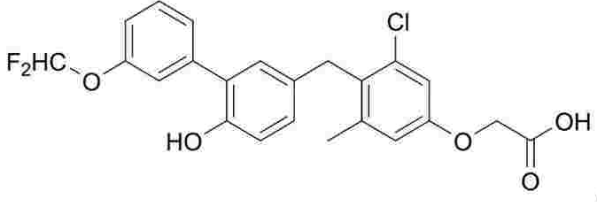
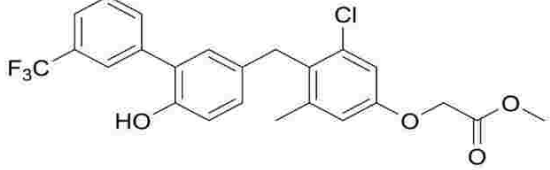
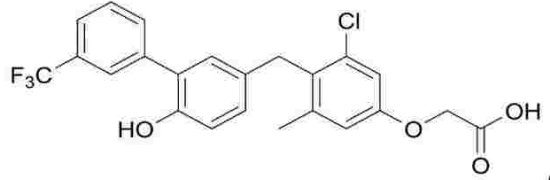
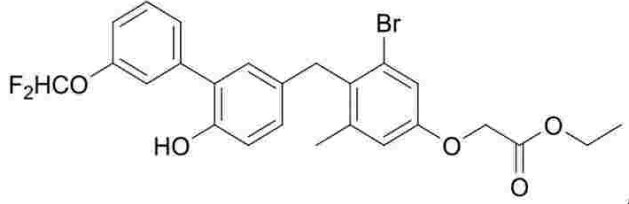
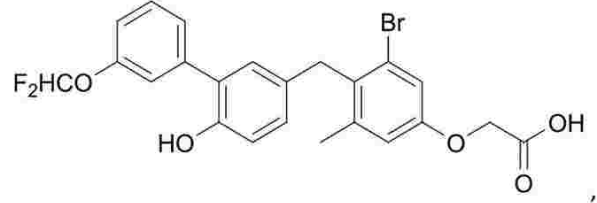
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

61	
62	
63	
64	
65	
66	

10

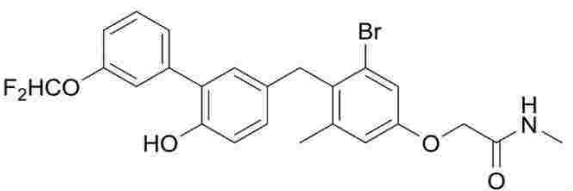
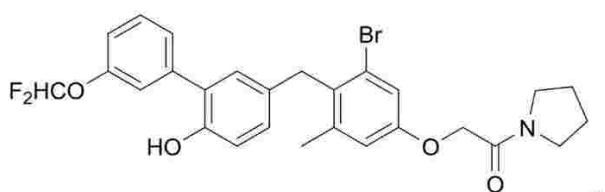
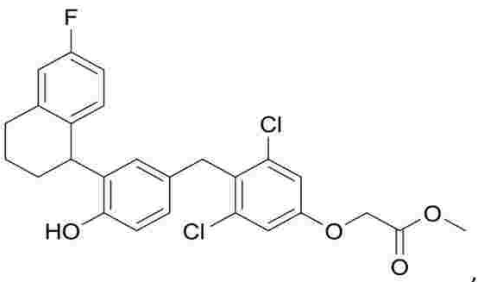
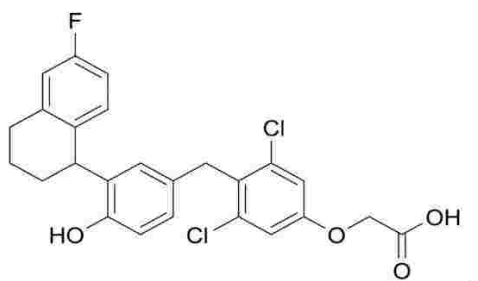
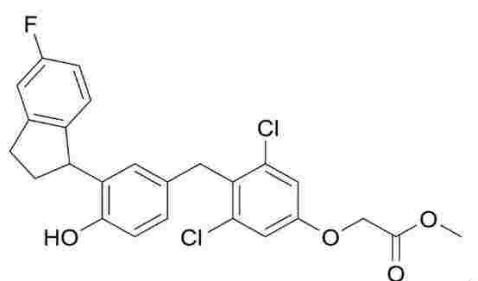
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

67	
68	
110	
111	
112	

10

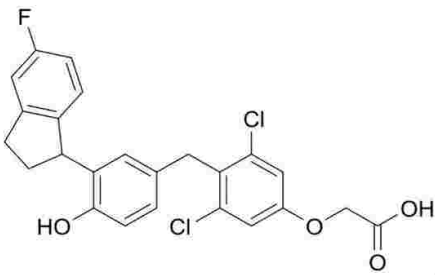
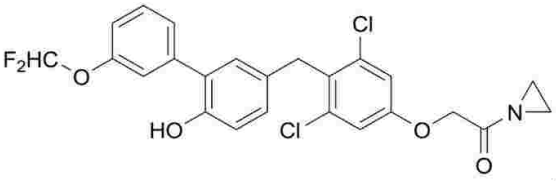
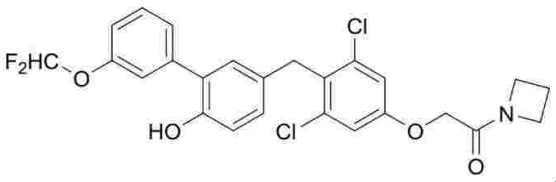
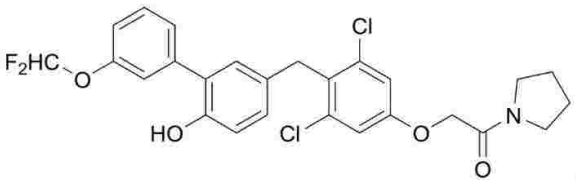
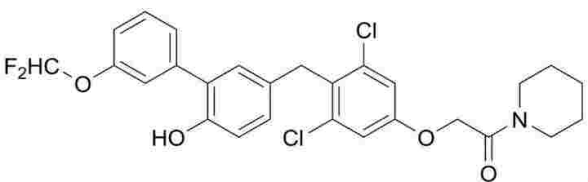
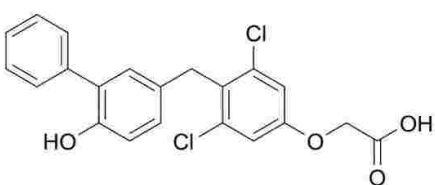
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

113	
138	
139	
140	
141	
142	

10

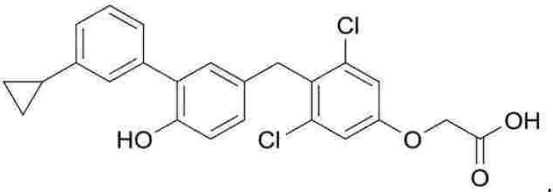
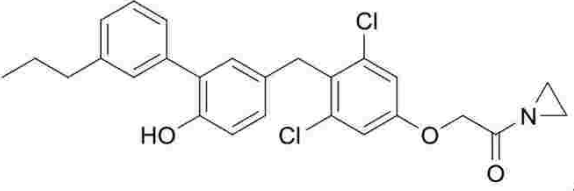
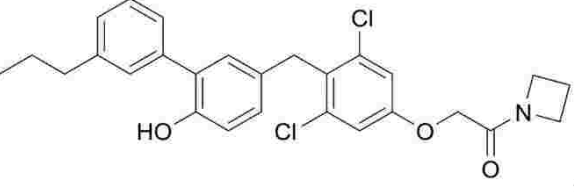
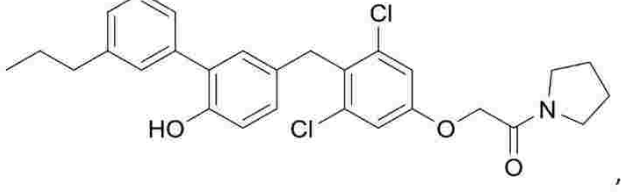
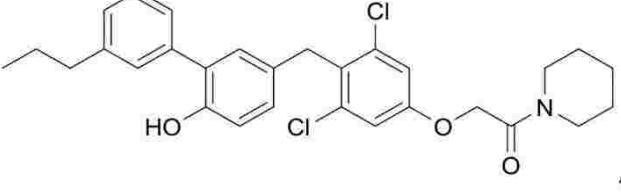
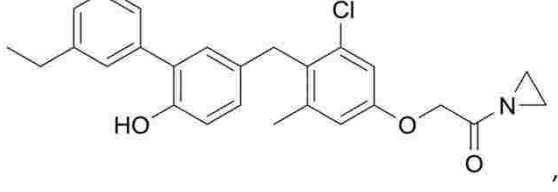
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

143	
144	
145	
146	
147	
148	

10

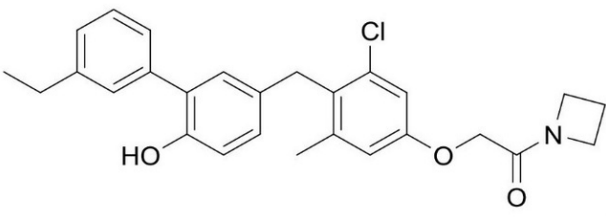
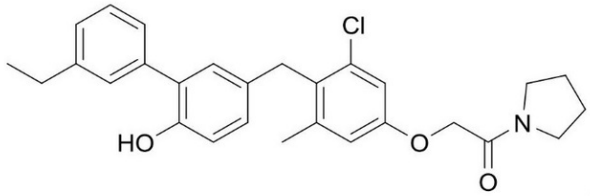
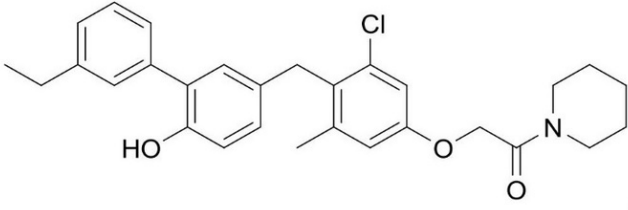
20

30

40

50

【表 1－15】

149	
150	
151	

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

請求項 1～1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

被験体の神経変性疾患を処置するための薬剤の製造における、請求項 1～1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 4】

前記神経変性疾患が、脱髄疾患、X連鎖遺伝性障害、白質ジストロフィー、認知症、タウオパチー、虚血性脳卒中、多発性硬化症、MCT8 欠乏症、X連鎖副腎白質ジストロフィー（ALD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、小窩性卒中、成人レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円性硬化症、カナバン病、橋中心髄鞘崩壊症、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、特発性炎症性脱髄疾患、幼児レフサム病、クラッベ病、レーベル遺伝性視神経症、マールブルク多発性硬化症、マルキアファーヴァービニャーミ病、異染性白質ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスーメルツバッハー病、腓骨筋萎縮、進行性多巣性白質脳症、横断脊髄炎、熱帯性痙攣性不全対麻痺、ファンデルクナッパ病、X連鎖副腎白質ジストロフィー、またはツェルヴェーガー症候群である、請求項 1 3 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、甲状腺模倣化合物（thyromimetic compounds）およびこれを含む生成物、ならびにその使用と調製の方法に関する。

【背景技術】

【0002】

関連技術の詳細

甲状腺ホルモン (TH) は、進行中のオリゴデンドロサイト分化と髄鞘形成において重要なシグナルであり、さらには多発性硬化症 (MS) の成人モデルで再有髄化を刺激する (Calza et al., Brain Res Revs 48:339-346, 2005)。しかしながら、THは、慢性甲状腺機能亢進症に関連する心臓毒性と骨脱灰を回避しながら、再有髄化を達成可能な治療可能時間域が限られていることから、許容可能な長期療法ではない。一部の甲状腺ホルモンアナログは、甲状腺ホルモン受容体の分子特徴と生理特徴を活用することでTHに随伴するマイナス面を回避しながら、甲状腺ホルモン反応遺伝子を活性化することができる (Malm et al., Mini Rev Med Chem 7:79-86, 2007)。これら受容体は、不均質な組織分布と重複により2つの主要な形態ではあるが別々の標的遺伝子集団に発現される (Yen, Physiol Rev 81:1097-1142, 2001)。TR α は心臓、脳、および骨で豊富であり、一方でTR β は肝臓で豊富である (O'Shea et al., Nucl Recept Signal 4:e011, 2006)。

【0003】

さらに、THは形質転換増殖因子 β (TGF- β) シグナル伝達を阻害することで、線維性反応を弱めることができることも報告されている (Alonso-Merino et al., Proc Natl Acad Sci USA. 113(24):E3451-60, 2016)。TGF- β は、線維症などの病理学的プロセスで重要な役割を果たす組織恒常性において多面的効果を持つサイトカインである (Massague, Nat Rev Mol Cell Biol. 13(10):616-630, 2012)。TGF- β シグナル伝達を阻害することで、TRリガンドまたはアゴニストは、特発性肺線維症 (IPF) または全身性硬化症などの線維性疾患の進行を阻止する有益な効果をもつこともある (Varga et al., Curr Opin Rheumatol. 20(6):720-728, 2008)。

【0004】

選択的な甲状腺模倣物 (thyromimetics) の開発は、甲状腺ホルモン受容体亜型の配列相同性が高いこと、すなわち、リガンド結合ドメイン腔の内部表面上にある1つのアミノ酸残基のみが $\alpha 1$ 形態と $\beta 1$ の形態との間で変動することに起因するため、困難であった。このような困難にもかかわらず、様々な集団においてTR β 選択的アゴニストが報告されている。Scanlanらは、インビトロ (Chiellini et al., Chem Biol 5:299-306, 1998; Yoshihara et al., J Med Chem 46:3152-3161, 2003) およびインビボ (Trost et al., Endocrinology 141:3057-3064, 2000; Grover et al., Endocrinology 145:1656-1661, 2004; Baxter et al., Trends Endocrinol Metab 15:154-157, 2004) で有意なTR β 選択性を実証するために最初の有力なアナログのうち1つとしてGC-1 (ソベチロム) を特定した。本明細書では、「ソベチロム」という用語は、高コレステロール血症に対する治療薬候補として臨床試験が行われた合成ジアリールメタン誘導体を指す (参照により本明細書で引用される米国特許第5,883,294号を参照)。文献や規制当局への報告書に見られるソベチロムの別名は、QRX-431およびGC-1である。Metabasisは、MB07811において新規な肝臓標的化プロドラッグ戦略と同様のコアを利用する (Erion et al., PNAS 104(39), 15490-15495, 2007)。Madrigalは、MGL-3196に対するインビボでのTR β 選択的活性を報告している (Taub et al., Atherosclerosis 230(2):373-380, 2013)。KaroBioは、エプロチロム (KB2115; Berkenstam et al., PNAS 105(2):663-668, 2008) とKB-141 (Ye et al., J Med Chem 46:1580-1588, 2003) を報告しており、この両方によりインビトロでのTR β 選択性の

10

20

30

40

50

改善が実証されている。この集団によるさらなる試験は、追加の選択的化合物を強調するものである（Hangeland et al., BMCL 14:3549-3553, 2004）。2つのTR β 選択的アゴニストがSKL-12846とSKL-13784として特定されており、このアゴニストによるげっ歯類の肝臓への蓄積、およびコレステロール値の低下が報告されている（Takahashi et al., BMC 22(1):488-498, 2014; Xenobiotica 2015, 1-9）。Kissseiも選択的化合物を報告している（Shiohara et al., BMC 20(11), 3622-3634, 2012）。

【0005】

本分野において進歩が重ねられているが、当該技術分野では依然として、さらなる選択的甲状腺模倣化合物のほか、これを含む生成物、それらの使用と調製に関連する方法が必要とされている。

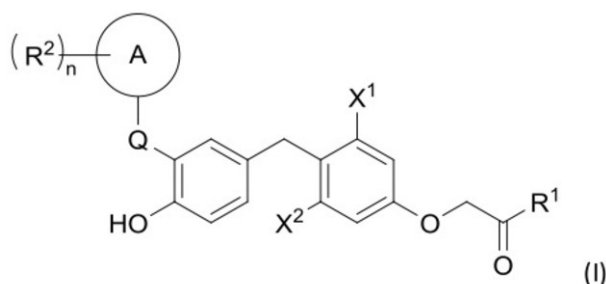
【発明の概要】

【0006】

本明細書には、式Iの化合物、

【0007】

【化1】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、が開示されており、式中、A、X¹、X²、Q、R¹、R²、およびnは以下に定義されるとおりである。

【0008】

一実施形態では、式（I）の構造を持つ化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩を、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて含んでいる医薬組成物が提供される。一実施形態では、医薬組成物は、X連鎖副腎白質ジストロフィーまたは多発性硬化症などの脱髄疾患として分類される神経変性障害を含む、神経変性障害の処置での使用を目的とするものである。別の実施形態では、医薬組成物は、線維性疾患など、TGF- β の活性増加に関連する病状の処置での使用を目的とするものである。

【0009】

一実施形態では、被験体の神経変性障害を処置するための方法が提供され、上記方法は、式（I）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいはこれを含む組成物を投与する工程を含む。いくつかの態様では、神経変性障害は、X連鎖副腎白質ジストロフィーまたは多発性硬化症などの脱髄疾患として分類可能である。

【0010】

別の実施形態では、被験体のTGF- β の過剰発現に関連する病状を処置するための方法が提供され、上記方法は、式（I）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいはこれを含む組成物を投与する工程を含む。いくつかの態様では、TGF- β の過剰発現に関連する病状は線維性疾患である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

上述のように、本発明は、甲状腺模倣化合物、これを含む生成物、およびそれらの使用

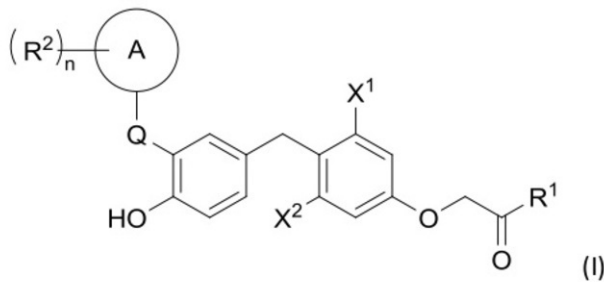
と合成のための方法に関するものである。

【0012】

一実施形態では、式（I）の構造を有する化合物、

【0013】

【化2】



10

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

20

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

Q は単結合、 $-C(R^3R^4)-$ 、または $-\{C(R^3R^4)\}_2-$ であり、

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

30

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

40

ここで、Q が $-CH_2-$ であり、A がフェニルであり、 $R^1 = -OH$ であり、および n が 0 であるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

【0014】

本発明の酸性化合物 ($R^1 = -OR^{1c}$ および $R^{1c} = H$) は、 $TR\beta$ 受容体を選択的に活性化する活性アゴニストである。本発明のアミド化合物 ($R^1 = -NR^{1a}R^{1b}$) は、特異的なヒドロラーゼ酵素脂肪酸アミド-ヒドロラーゼ (FAAH) に対する基質として作用することができ、これによりアミドを切断し、甲状腺模倣物を放つ。このため、薬物へのプロドラッグ転換は、中枢神経系など高レベルの FAAH を発現する組織で増強する。本発明のエステル化合物 ($R^1 = -OR^{1c}$ および $R^{1c} \neq H$) も通常、特異的な組織に

50

選択的に存在し得るエステラーゼの作用を通じて処理されるプロドラッグである。

【0015】

本明細書で使用されるように、「低級アルキル」は、炭素原子が1～8個、いくつかの実施形態では炭素原子が1～6個、いくつかの実施形態では炭素原子が1～4個、およびいくつかの実施形態では炭素原子が1～3個の、直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。直鎖低級アルキル基の例としては、限定されないが、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、および *n*-オクチル基が挙げられる。分枝鎖低級アルキル基の例としては、限定されないが、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、および 2, 2-ジメチルプロピル基が挙げられる。

10

【0016】

本明細書で使用されるように、「低級アルケニル」は、炭素原子が2～8個、いくつかの実施形態では炭素原子が2～6個、いくつかの実施形態では炭素原子が2～4個、およびいくつかの実施形態では炭素原子が2～3個の、直鎖または分枝鎖のアルケニル基を意味する。アルケニル基は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有する不飽和炭化水素である。低級アルケニル基の例としては、限定されないが、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

【0017】

本明細書で使用されるように、「低級アルキニル」は、炭素原子が2～8個、いくつかの実施形態では炭素原子が2～6個、いくつかの実施形態では炭素原子が2～4個、およびいくつかの実施形態では炭素原子が2～3個の、直鎖または分枝鎖のアルキニル基を意味する。アルキニル基は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含有する不飽和炭化水素である。低級アルキニル基の例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0018】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0019】

「ヒドロキシ」は-OHを指す。

【0020】

「シアノ」は-CNを指す。

30

【0021】

「低級ハロアルキル」は、ハロゲンで置換された1つ以上の水素原子を有する上記で定義されるような低級アルキルを指す。低級ハロアルキル基の例としては、限定されないが、-CF₃、-CHF₂などが挙げられる。

【0022】

「低級アルコキシ」は、酸素原子(-O-(低級アルキル))により結合される、上記で定義されるような低級アルキルを指す。低級アルコキシ基の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、イソプロポキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

【0023】

「低級ハロアルコキシ」は、酸素原子(すなわち、-O-(低級ハロアルキル))により結合される、上記で定義されるような低級ハロアルキルを指す。低級ハロアルコキシ基の例としては、限定されないが、-OCF₃などが挙げられる。

40

【0024】

「シクロアルキル」は、アルキル基は置換されることもあれば置換されないこともある、環構造を形成するアルキル基を指し、環は、完全に飽和され、部分的に不飽和であり、または完全に不飽和であり、不飽和が存在する場合、環内でのπ電子の結合は芳香族性を生じさせない。シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、およびシクロオクチル基が挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3～8の環のメン

50

バーを有し、一方で他の実施形態では、環炭素原子の数は3～5、3～6、または3～7である。シクロアルキル基はさらに、限定されないが、ノルボルニル基、アダマンチル基、ボルニル基、カンフェニル (c a m p h e n y l) 基、イソカンフェニル (i s o c a m p h e n y l) 基、およびカレニル (c a r e n y l) 基などの多環式シクロアルキル基と、限定されないがデカリニル (d e c a l i n y l) などの縮合環とを含んでいる。

【0025】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基の水素結合または炭素結合が、上記で定義されるようなシクロアルキル基との結合と交換される、上記で定義されるようなアルキル基である。

【0026】

「アリール」基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。ゆえに、アリール基としては、限定されないが、フェニル基、アズレニル基、ヘプタレニル (h e p t a l e n y l) 基、ビフェニル基、インダセニル (i n d a c e n y l) 基、フルオレニル (f l u o r e n y l) 基、フェナントレニル基、トリフェニルエニル基、ピレニル基、ナフタセニル (n a p h t h a c e n y l) 基、クリセニル (c h r y s e n y l) 基、ビフェニレニル (b i p h e n y l e n y l) 基、アントラセニル基、およびナフチル基が挙げられる。いくつかの実施形態では、アリール基はその環部分に6～14個の炭素を含有する。「アリール」および「アリール基」との用語は縮合環を含み、少なくとも1つの環は、必ずしもすべての環ではないが、縮合芳香族-脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチル等）などの芳香族である。一実施形態では、アリールはフェニルまたはナフチルであり、別の実施形態ではフェニルである。

【0027】

「カルボシクリル」、「炭素環」、または「炭素環式」は、環構造を形成するアルキル基であり、上記アルキル基は置換されることもあれば置換されないこともあり、上記環は、完全に飽和され、部分的に不飽和であり、または完全に不飽和であり、不飽和が存在する場合、環内でのπ電子の結合は芳香族性を生じさせることがある。一実施形態では、炭素環は上記で定義されるようなシクロアルキルを含む。別の実施形態では、炭素環は上記で定義されるようなアリールを含む。

【0028】

「炭素環アルキル」は、アルキル基の水素結合または炭素結合が、上記で定義されるようなカルボシクリル基との結合で置換される、上記で定義されるようなアルキル基である。

【0029】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、または「複素環式」は、3つ以上の環のメンバーを含有する芳香族部分および非芳香族環部分を指し、そのうちの1つ以上が、限定されないがN、O、S、またはPなどのヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は3～20の環のメンバーを含み、一方で他のこのような基は3～15の環のメンバーを有する。少なくとも1つの環がヘテロ原子を含有しているが、多環系にあるすべての環はヘテロ原子を含有する必要はない。例えば、ジオキサニル環系とベンズジオキサニル環系（メチレンジオキシフェニル環系）はともに、本明細書で意味する範囲内でヘテロシクリル基である。

【0030】

ヘテロシクリル基はさらに、縮合した芳香族基および非芳香族基を有する種を含む、縮合環種を含んでいる。ヘテロシクリル基はさらに、限定されないが、キヌクリジルなどのヘテロ原子を含有する多環式環系を含み、および、さらに、環のメンバーの1つに結合された、限定されないが、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含む、置換基を有するヘテロシクリル基を含む。本明細書で定義されるようなヘテロシクリル基は、少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む、ヘテロアリール基、または部分的あるいは完全に飽和した循環基であってもよい。ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリ

ル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル (dihydroindolyl)、アザインドリル (azaindolyl)、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル (azabenzimidazolyl)、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル (isoxazolopyridinyl)、チアナフタレニル、プリニル (purinyl)、キサンチニル (xanthinyl)、アデニニル (adeninyl)、グアニニル (guaninyl)、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニルの基が挙げられる。

10

【0031】

「ヘテロシクリルアルキル (Heterocyclealkyl)」は、アルキル基の水素結合または炭素結合が、上記で定義されるような複素環基との結合と交換される、上記で定義されるようなアルキル基である。

【0032】

「ヘテロアリール」は、5以上の環のメンバーを含む芳香族環部分であり、その1つ以上が、限定されないが、N、O、およびSなどのヘテロ原子である。ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チアゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニルなどの基が挙げられる。「ヘテロアリール」と「ヘテロアリール基」との用語は縮合環化合物を含み、ここで、少なくとも1つの環は、必ずしもすべての環というわけではないが、芳香族であり、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、および2,3-ジヒドロインドリルを含む。

20

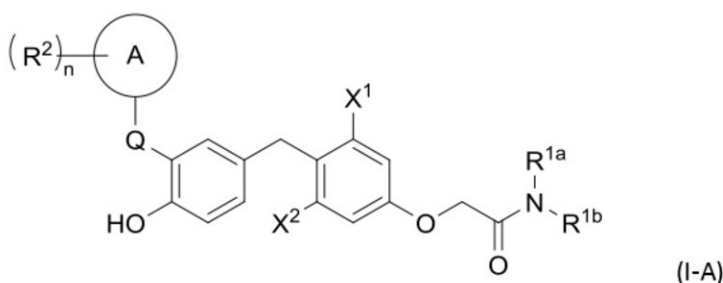
【0033】

一実施形態では、式 (I-A) の構造を有する化合物：

30

【0034】

【化3】



40

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

50

Qは単結合、 $-C(R^3R^4)-$ 、または $-\{C(R^3R^4)\}_2-$ であり、

Aはアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

nは0～5であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

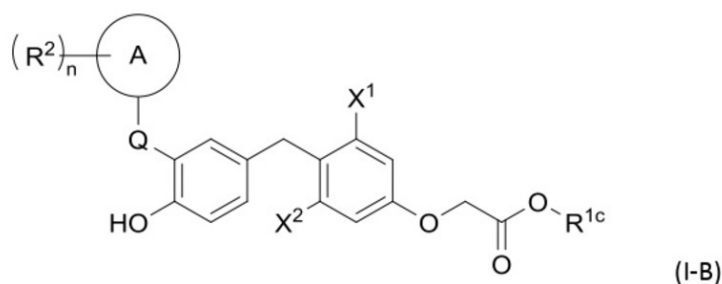
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0035】

一実施形態では、式(I-B)の構造を有する化合物：

【0036】

【化4】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

Qは単結合、 $-C(R^3R^4)-$ 、または $-\{C(R^3R^4)\}_2-$ であり、

Aはアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

nは0～5であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または

低級ハロアルキルであり、および、

ここで、Qが $-CH_2-$ であり、Aがフェニルであり、 R^{1c} がHであり、およびnが0であるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

【0037】

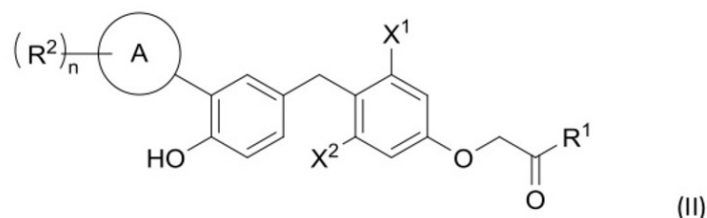
一実施形態では、式(I-B)の構造を有する化合物が提供され、ここで、Aはヘテロアリールであり、より具体的な実施形態では、フラニルまたはチオフェニルである。

【0038】

1つの実施形態では、式(II)の構造を有する化合物：

【0039】

【化5】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

Aはアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

nは0~5であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0040】

一実施形態では、式(II-A)の構造を有する化合物：

【0041】

10

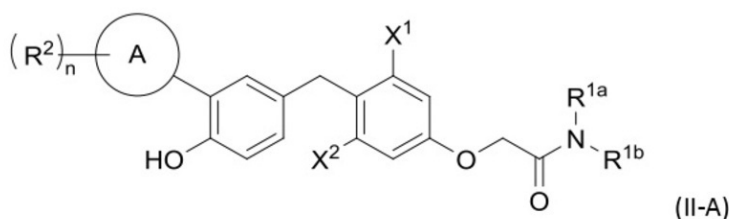
20

30

40

50

【化6】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

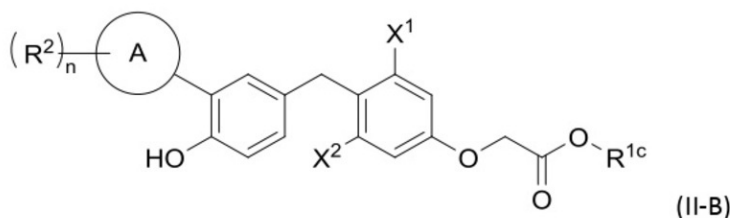
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0042】

一実施形態では、式 (II-B) の構造を有する化合物：

【0043】

【化7】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$

、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は0～5であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

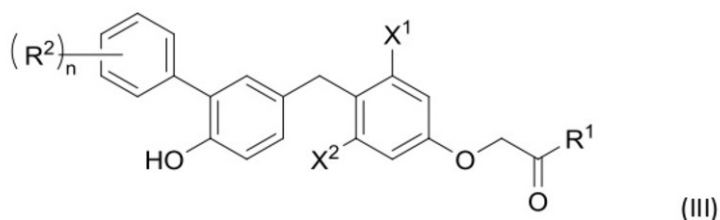
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(OR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0044】

1つの実施形態では、式(III)の構造を有する化合物：

【0045】

【化8】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は0～5であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(OR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0046】

一実施形態では、式(III-A)の構造を有する化合物：

【0047】

10

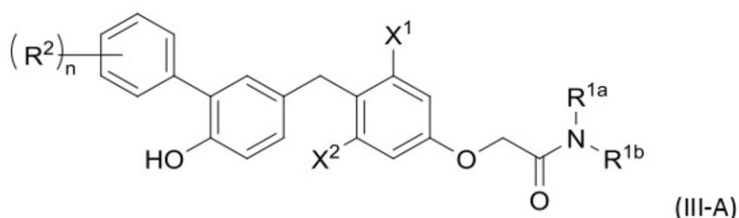
20

30

40

50

【化 9】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

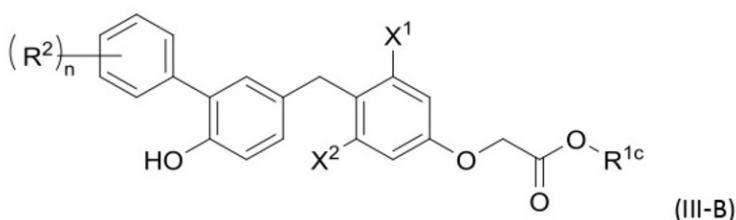
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(OR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0048】

一実施形態では、式 (III-B) の構造を有する化合物：

【0049】

【化 10】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1
つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$
で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアル
キルである。

【0050】

より具体的な実施形態では、上の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、または(III-B)のいずれ
か1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物
、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 n は1~5であり、および1つの
 R^2 は、環Aの3-位置で置換された R^{2a} である。

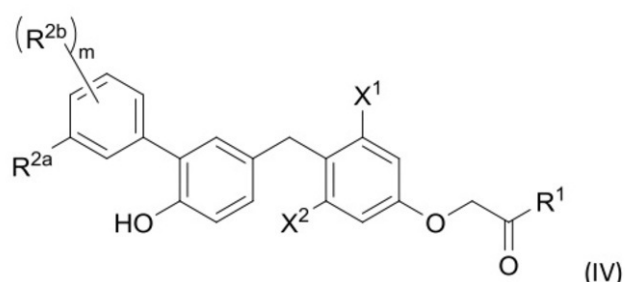
10

【0051】

1つの実施形態では、式(IV)の構造を有する化合物：

【0052】

【化11】



20

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは
塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキ
ニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキル
であり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複
素環を形成し、

30

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アル
キルであり、

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロ
アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、
 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S$
 $(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アル
キニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR$
 ^{a} 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a$
 $C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

40

m は0~4であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立
して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)$
 $_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低
級ハロアルキルである。

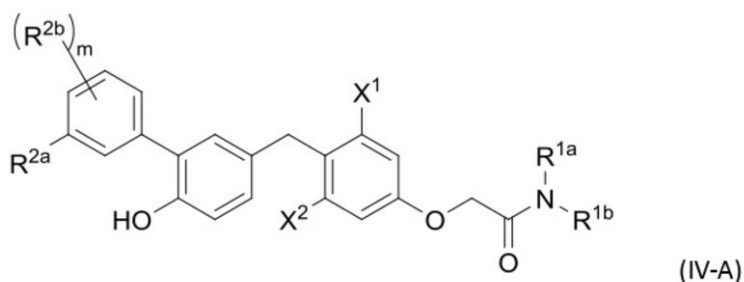
【0053】

50

一実施形態では、式（IV-A）の構造を有する化合物：

【0054】

【化12】



10

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

20

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

m は 0 ~ 4 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

30

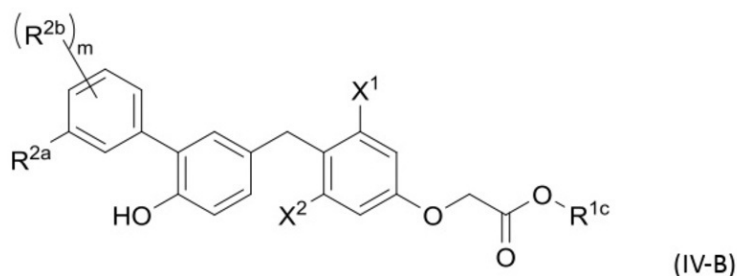
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0055】

一実施形態では、式（IV-B）の構造を有する化合物：

【0056】

【化13】



40

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

50

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

m は0～4であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

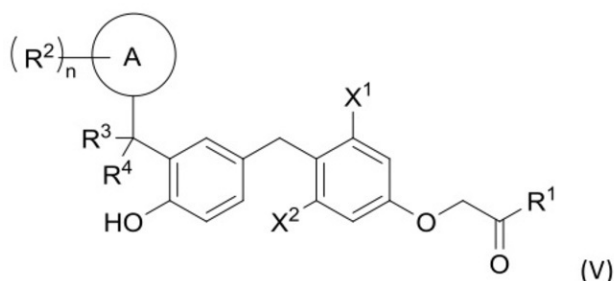
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0057】

1つの実施形態では、式(V)の構造を有する化合物：

【0058】

【化14】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

n は 0 ～ 5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

ここで、 R^3 と R^4 がそれぞれ H であり、A がフェニルであり、 R^1 が $-OH$ であり、および n が 0 であるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

【0059】

一実施形態では、式 (V) の構造を有する化合物が提供され、ここで、A はヘテロアリールであり、より具体的な実施形態では、フラニルまたはチオフェニルである。

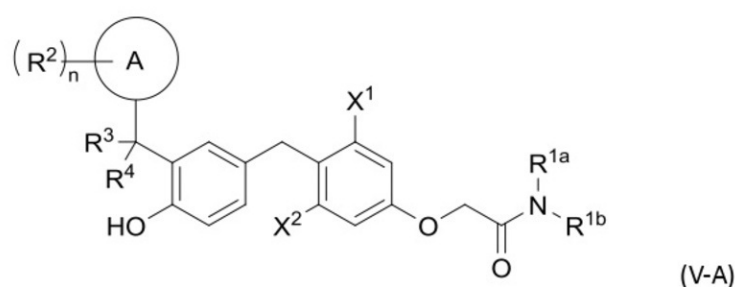
10

【0060】

一実施形態では、式 (V-A) の構造を有する化合物：

【0061】

【化15】



20

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

30

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

40

n は 0 ～ 5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

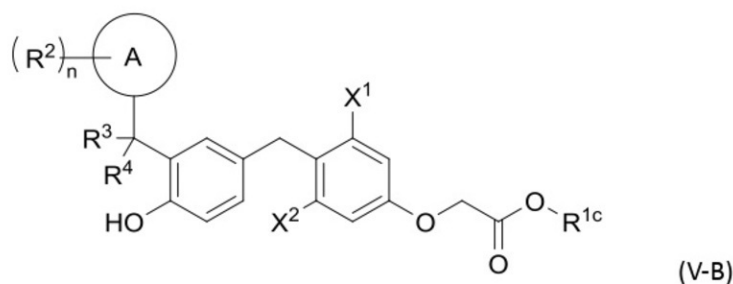
【0062】

一実施形態では、式 (V-B) の構造を有する化合物：

【0063】

50

【化 16】



10

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

A はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

20

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

n は 0 ~ 5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

30

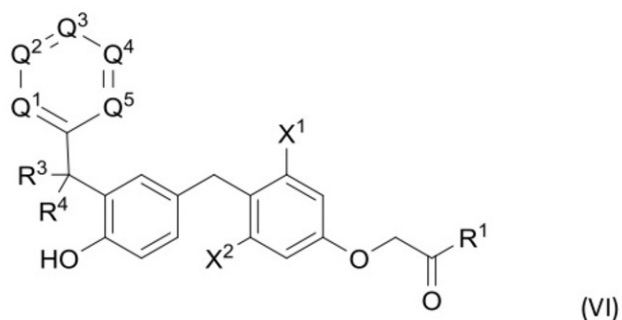
ここで、 R^3 と R^4 がそれぞれ H であり、A がフェニルであり、 R^{1c} が H であり、および n が 0 であるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

【0064】

1 つの実施形態では、式 (VI) の構造を有する化合物：

【0065】

【化 17】



40

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、および Q^5 はそれぞれ独立して、CH、 CR^2 、または N であ

50

り、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

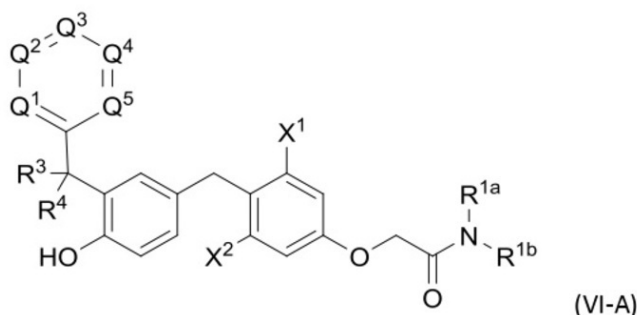
ここで、 R^3 と R^4 がそれぞれHであり、 R^1 が $-OH$ であり、ならびに、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、および Q^5 がそれぞれCHであるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

【0066】

一実施形態では、式 (VI-A) の構造を有する化合物：

【0067】

【化18】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、および Q^5 はそれぞれ独立して、CH、 CR^2 、またはNであり、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

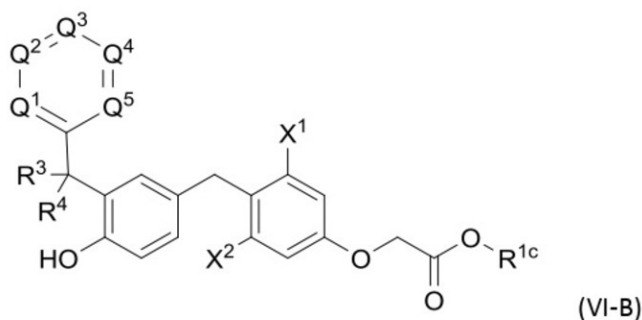
ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0068】

一実施形態では、式(VI-B)の構造を有する化合物：

【0069】

【化19】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、および Q^5 はそれぞれ独立して、CH、 CR^2 、またはNであり、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

ここで、 R^3 と R^4 がそれぞれHであり、 R^{1c} がHであり、ならびに Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、および Q^5 がそれぞれCHであるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである

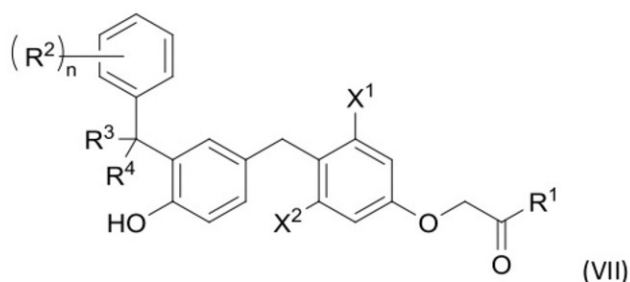
。

【0070】

1つの実施形態では、式(VII)の構造を有する化合物：

【0071】

【化20】



10

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1c}$ 、または複素環であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

20

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

30

n は0~5であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(OR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

ここで、 R^3 と R^4 がそれぞれHであり、 R^1 が $-OH$ であり、および n が0であるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

40

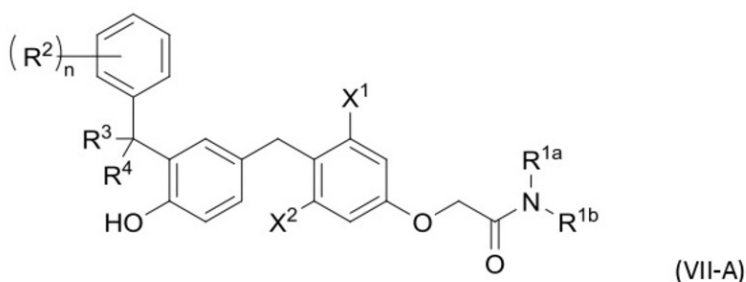
【0072】

一実施形態では、式(VII-A)の構造を有する化合物：

【0073】

50

【化 2 1】



10

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

20

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

n は 0～5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

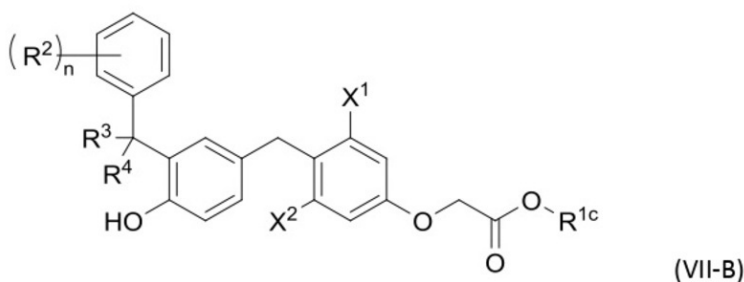
30

【0074】

一実施形態では、式 (VII-B) の構造を有する化合物：

【0075】

【化 2 2】



40

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アル

50

キルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

n は 0 ～ 5 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1 つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(OR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、および、

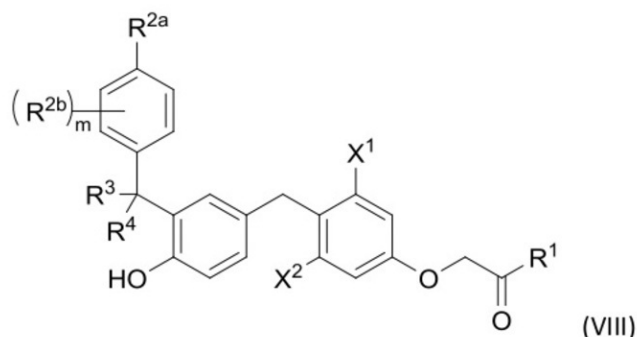
ここで、 R^3 と R^4 がそれぞれ H であり、 R^1 が $-OH$ であり、および n が 0 であるとき、 X^1 は低級ハロアルキルまたはハロである。

【0076】

1 つの実施形態では、式 (VII) の構造を有する化合物：

【0077】

【化23】



またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ または $-OR^{1c}$ であり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

m は0～4であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

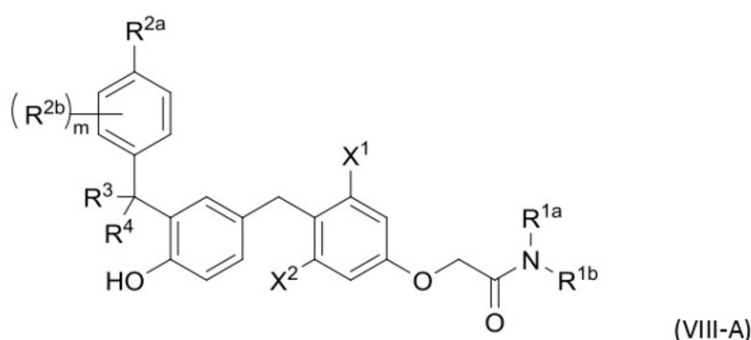
10

【0078】

一実施形態では、式(VIII-A)の構造を有する化合物：

【0079】

【化24】



20

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、炭素環アルキル、複素環、または複素環アルキルであり、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環を形成し、

30

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

40

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

m は0～4であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(QR')$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

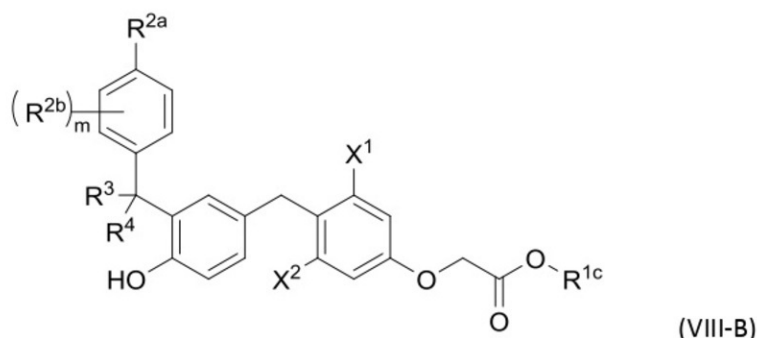
50

【0080】

一実施形態では、式（VIII-B）の構造を有する化合物：

【0081】

【化25】



10

またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、式中、

X^1 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

X^2 は低級アルキル、低級ハロアルキル、またはハロであり、

R^{1c} は、H、低級アルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、または複素環アルキルであり、

20

R^{2a} は、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または、 $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^{2b} はそれぞれ独立して、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、炭素環、複素環、炭素環アルキル、複素環アルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、または $-S(O)_2OR^a$ であり、

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、炭素環、複素環、炭素環アルキルまたは複素環アルキルであり、あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって、 $=O$ または $=S$ を形成し、

30

m は 0～4 であり、ならびに、

R^a と R^b はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、および R^b はそれぞれ独立して、1つ以上のハロ、シアノ、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、または $-S(O)_2OR'$ で随意に置換され、 R' と R'' はそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または低級ハロアルキルである。

【0082】

より具体的な実施形態では、上記の式（I）、（I-A）、（I-B）、（V）、（V-A）、（V-B）、（VI）、（VI-A）、（VI-B）、（VII）、（VII-A）、（VII-B）、（VIII）、（VIII-A）、または（VIII-B）のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 はHである。

40

【0083】

より具体的な実施形態では、上記の式（I）、（I-A）、（I-B）、（V）、（V-A）、（V-B）、（VI）、（VI-A）、（VI-B）、（VII）、（VII-A）、（VII-B）、（VIII）、（VIII-A）、または（VIII-B）のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 は炭素環である。

50

【0084】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 はシクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0085】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 は低級アルキルである。

10

【0086】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 は低級ハロアルキルである。

20

【0087】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 は $-OR^a$ であり、さらなる実施形態では R^a は H である。

【0088】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(II)、(II-A)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(V)、(V-A)、(VI)、(VI-A)、(VII)、(VII-A)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{1a} は低級アルキルである。

30

【0089】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(II)、(II-A)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(V)、(V-A)、(VI)、(VI-A)、(VII)、(VII-A)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{1a} はメチルである。

40

【0090】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(II)、(II-A)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(V)、(V-A)、(VI)、(VI-A)、(VII)、(VII-A)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{1b} は H である。

【0091】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-B)、(II)、(II-B)、(III)、(III-B)、(IV)、(IV-B)、(V)、(V-B)、(VI)、(VI-B)、(VII)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-B)、または (VIII-C) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^3 は低級アルキルである。

50

のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{1c} はHである。

【0092】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-B)、(II)、(II-B)、(III)、(III-B)、(IV)、(IV-B)、(V)、(V-B)、(VI)、(VI-B)、(VII)、(VII-B)、(VIII)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{1c} は低級アルキルである。

【0093】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-B)、(II)、(II-B)、(III)、(III-B)、(IV)、(IV-B)、(V)、(V-B)、(VI)、(VI-B)、(VII)、(VII-B)、(VIII)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{1c} はメチルまたはエチルである。

【0094】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 は低級アルキルである。

【0095】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 はメチルである。

【0096】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 は低級アルケニルである。

【0097】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 はハロゲンである。

【0098】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(

10

20

30

40

50

(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)、(V I - B)、(V I I)、(V I I - A)、(V I I - B)、(V I I I)、(V I I I - A)、または(V I I I - B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 はC lまたはB rである。

【0099】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I - A)、(I - B)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)、(V I - B)、(V I I)、(V I I - A)、(V I I - B)、(V I I I)、(V I I I - A)、または(V I I I - B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 はC lである。

10

【0100】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I - A)、(I - B)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)、(V I - B)、(V I I)、(V I I - A)、(V I I - B)、(V I I I)、(V I I I - A)、または(V I I I - B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 はB rである。

20

【0101】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I - A)、(I - B)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)、(V I - B)、(V I I)、(V I I - A)、(V I I - B)、(V I I I)、(V I I I - A)、または(V I I I - B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 は低級ハロアルキルである。

30

【0102】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I - A)、(I - B)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)、(V I - B)、(V I I)、(V I I - A)、(V I I - B)、(V I I I)、(V I I I - A)、または(V I I I - B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^1 は $-CF_3$ である。

【0103】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I - A)、(I - B)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)、(V I - B)、(V I I)、(V I I - A)、(V I I - B)、(V I I I)、(V I I I - A)、または(V I I I - B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 は低級アルキルである。

40

【0104】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I - A)、(I - B)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I V)、(I V - A)、(I V - B)、(V)、(V - A)、(V - B)、(V I)、(V I - A)

50

)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 はメチルである。

【0105】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(I I)、(I I-A)、(I I-B)、(I I I)、(I I I-A)、(I I I-B)、(I V)、(I V-A)、(I V-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(V I)、(V I-A)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 はハロである。

10

【0106】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(I I)、(I I-A)、(I I-B)、(I I I)、(I I I-A)、(I I I-B)、(I V)、(I V-A)、(I V-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(V I)、(V I-A)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 はC lまたはB rである。

20

【0107】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(I I)、(I I-A)、(I I-B)、(I I I)、(I I I-A)、(I I I-B)、(I V)、(I V-A)、(I V-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(V I)、(V I-A)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 はC lである。

【0108】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(I I)、(I I-A)、(I I-B)、(I I I)、(I I I-A)、(I I I-B)、(I V)、(I V-A)、(I V-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(V I)、(V I-A)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 はB rである。

30

【0109】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(I I)、(I I-A)、(I I-B)、(I I I)、(I I I-A)、(I I I-B)、(I V)、(I V-A)、(I V-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(V I)、(V I-A)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 は低級ハロアルキルである。

40

【0110】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(I I)、(I I-A)、(I I-B)、(I I I)、(I I I-A)、(I I I-B)、(I V)、(I V-A)、(I V-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(V I)、(V I-A)、(V I-B)、(V I I)、(V I I-A)、(V I I-B)、(V I I I)、(V I I I-A)、または(V I I I-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはそ

50

の薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 X^2 は $-CF_3$ である。

【0111】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^2 または少なくとも1つの R^2 は低級アルキルである。

10

【0112】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^2 または少なくとも1つの R^2 は、 $-OR'$ で置換された低級アルキルであり、および、さらなる実施形態では、 R' はHであり、あるいは、 R' は低級アルキルである。

20

【0113】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^2 または少なくとも1つの R^2 は低級ハロアルキルである。

【0114】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^2 または少なくとも1つの R^2 は $-OR^a$ であり、および、さらなる実施形態では、 R^a は低級アルキルであり、あるいは、 R^a は低級ハロアルキルである。

30

【0115】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または (VIII-B) のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^2 または少なくとも1つの R^2 は $-C(O)R^a$ であり、および、さらなる実施形態では、 R^a は低級アルキルである。

40

【0116】

より具体的な実施形態では、上記の式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)

50

)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{2a} または少なくとも1つの R^2 は $-NR^aC(O)R^b$ であり、および、さらなる実施形態では、 R^a はHであり、ならびに、 R^b は低級アルキルであり、あるいは R^b はメチルである。

【0117】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{2a} または少なくとも1つの R^2 は $-C(O)OR^a$ であり、および、さらなる実施形態では、 R^a は低級アルキルであり、あるいは R^a はメチルまたはエチルである。

【0118】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{2a} または少なくとも1つの R^2 は $-S(O)_2R^a$ であり、および、さらなる実施形態では、 R^a は低級アルキルであり、あるいは R^a はメチルである。

【0119】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{2a} または少なくとも1つの R^2 はハロゲンであり、および、さらなる実施形態では、 R^{2a} または少なくとも1つの R^2 はFである。

【0120】

より具体的な実施形態では、上記の式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)、または(VIII-B)のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩が提供され、ここで、 R^{2a} または少なくとも1つの R^2 はシアノである。

【0121】

式(I)、および適用可能なものとして式(II)～(VIII)の代表的な化合物は、以下の表1に列記する化合物のほか、その薬学的に許容可能な塩も含む。そのため、代表的な化合物は本明細書中でその各々の「化合物番号」により特定され、この番号はときに、「Compound No.」、「Cmpd No.」、または「No.」と略される。

【0122】

10

20

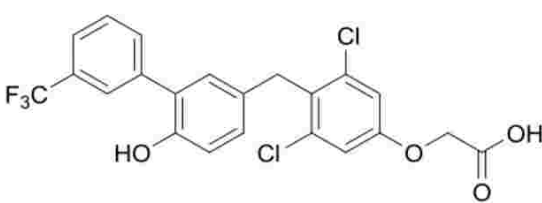
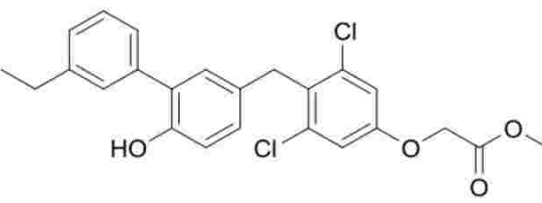
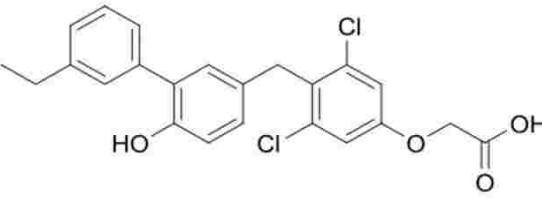
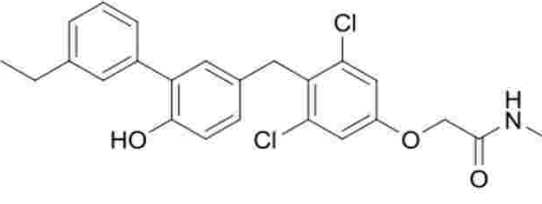
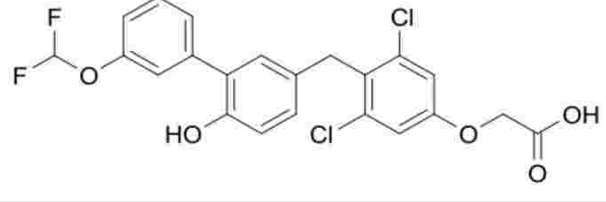
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1
代表的な化合物

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	

【 0 1 2 3 】

10

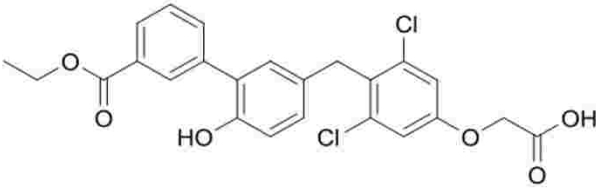
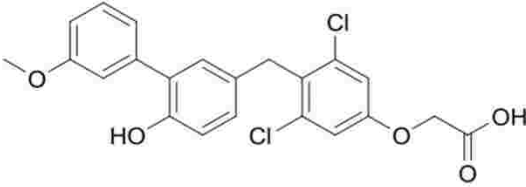
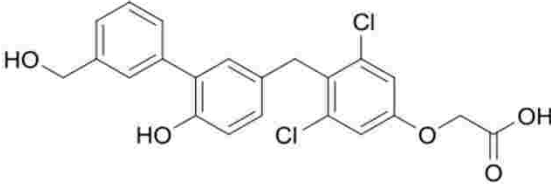
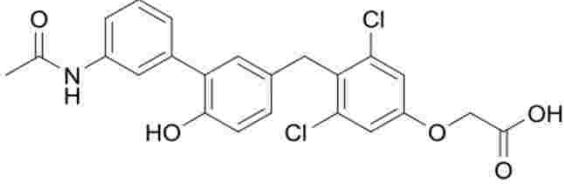
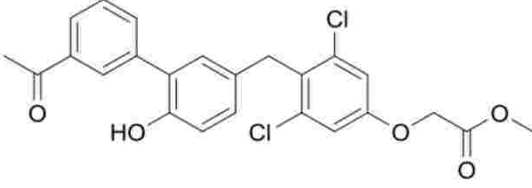
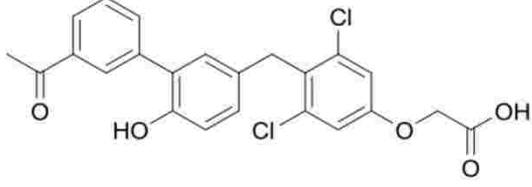
20

30

40

50

【表 1 - 2】

6	
7	
8	
9	
10	
11	

【 0 1 2 4 】

10

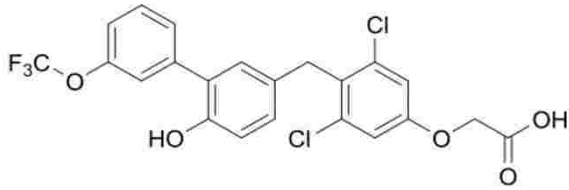
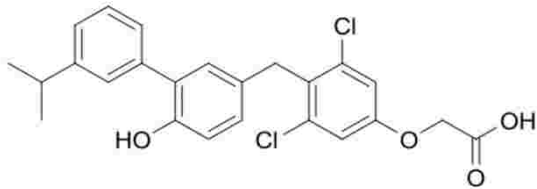
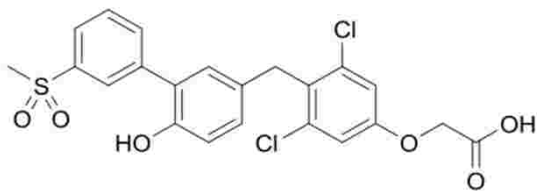
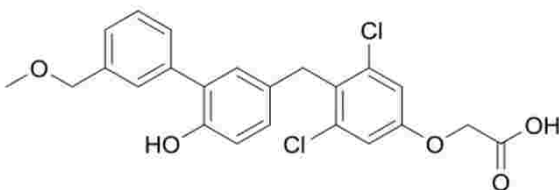
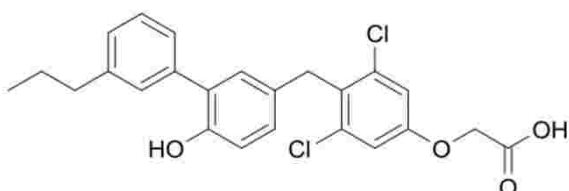
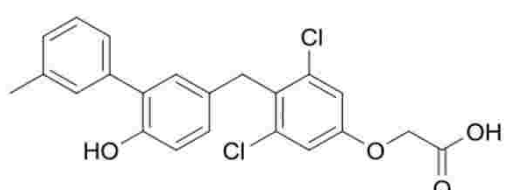
20

30

40

50

【表 1 - 3】

12	
13	
14	
15	
16	
17	

【 0 1 2 5 】

10

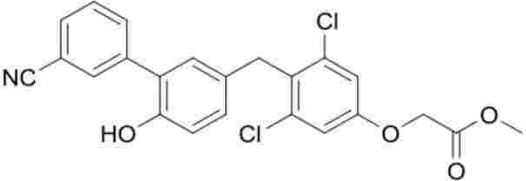
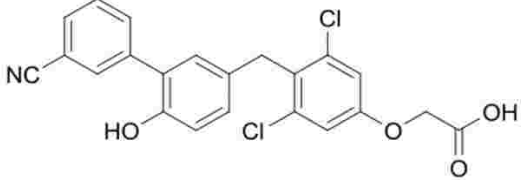
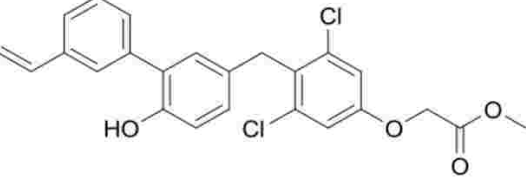
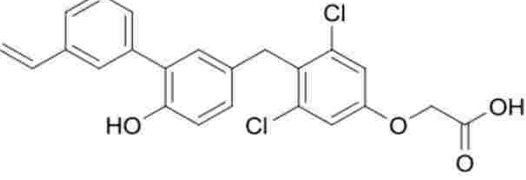
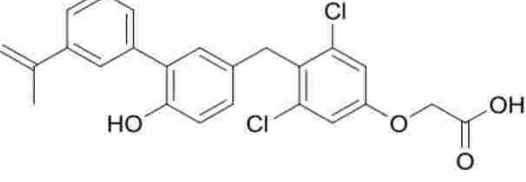
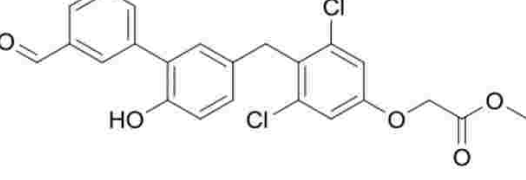
20

30

40

50

【表 1 - 4】

18	
19	
20	
21	
22	
23	

【 0 1 2 6 】

10

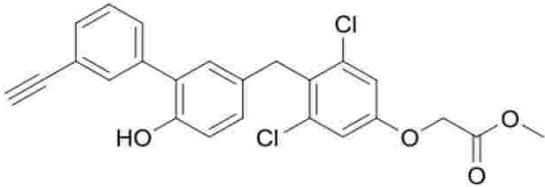
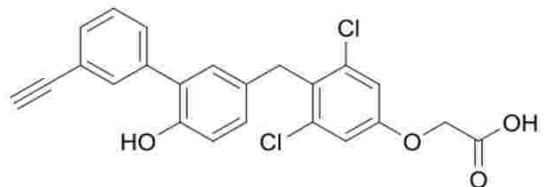
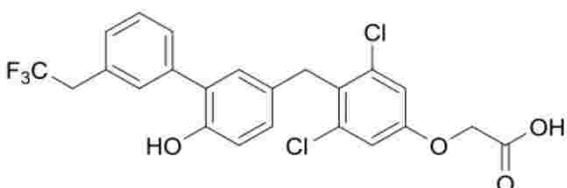
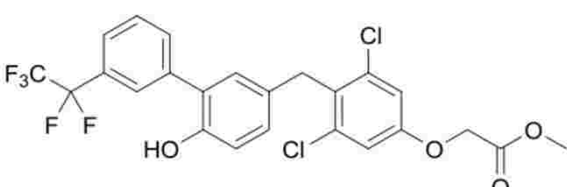
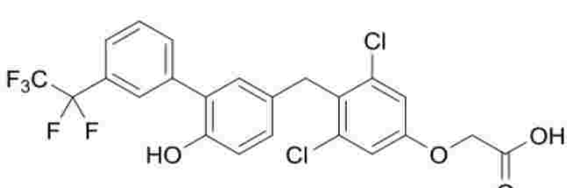
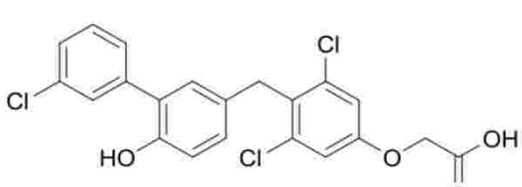
20

30

40

50

【表 1 - 5】

24	
25	
26	
27	
28	
29	

【 0 1 2 7 】

10

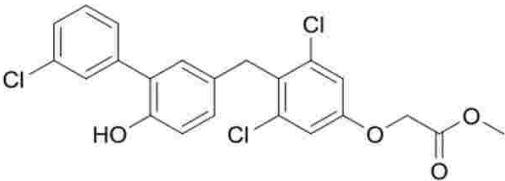
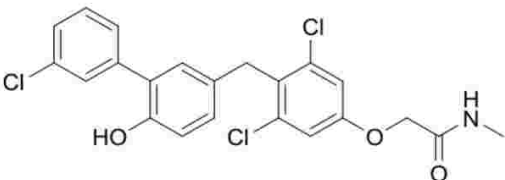
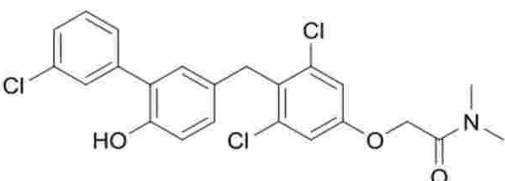
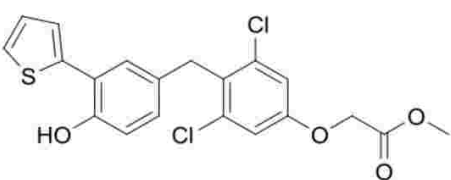
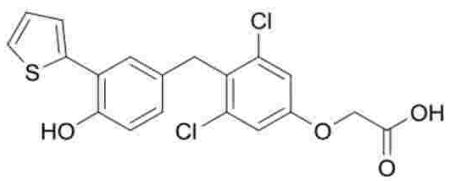
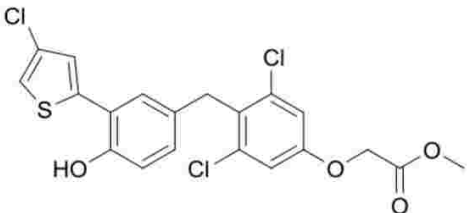
20

30

40

50

【表 1 - 6】

30	
31	
32	
33	
34	
35	

【 0 1 2 8】

【表 1-7】

36	 <chem>Clc1cc(sc1-c2ccc(O)cc2Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3OC(=O)CO)O</chem>
37	 <chem>FC(F)(F)c1cc(sc1-c2ccc(O)cc2Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3OC(=O)CO)O</chem>
38	 <chem>c1ccoc1-c2ccc(O)cc2Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3OC(=O)CO</chem>
39	 <chem>c1ccoc1-c2ccc(O)cc2Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3OC(=O)CO</chem>
40	 <chem>c1ccoc1-c2ccc(O)cc2Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3OC(=O)CO</chem>
41	 <chem>c1cc(sc1-c2ccc(O)cc2Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3OC(=O)CO)O</chem>

10

20

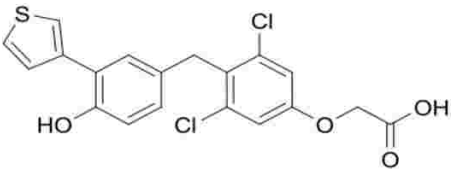
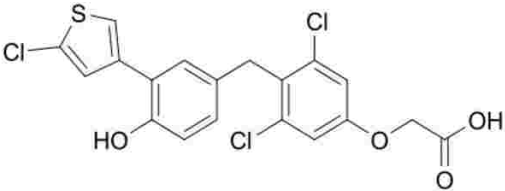
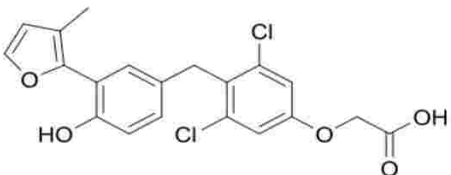
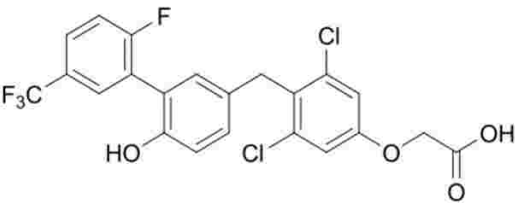
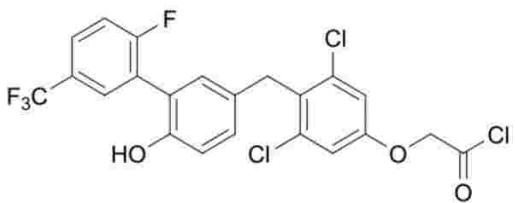
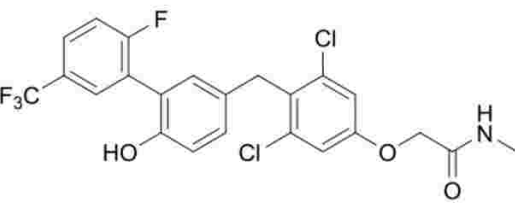
30

40

【 0 1 2 9 】

50

【表 1 - 8】

42	
43	
44	
45	
46	
46	

【 0 1 3 0】

10

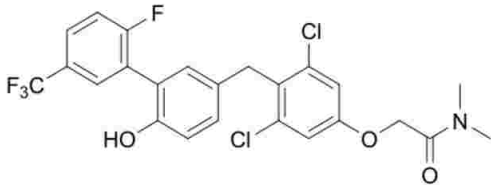
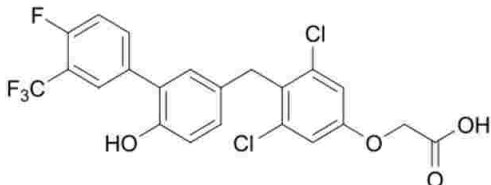
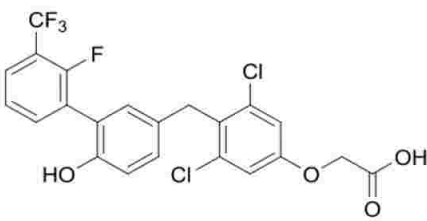
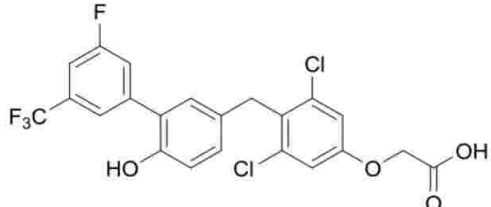
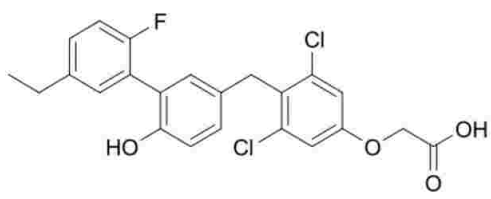
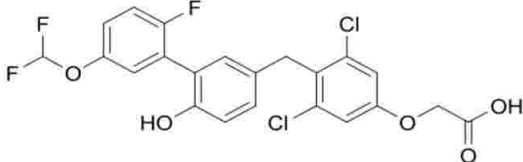
20

30

40

50

【表 1 - 9】

47	
48	
49	
50	
51	
52	

【 0 1 3 1】

10

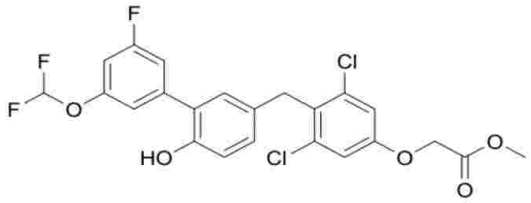
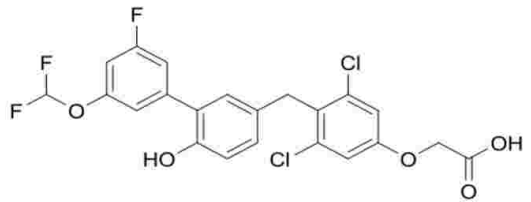
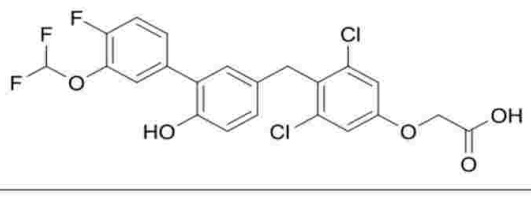
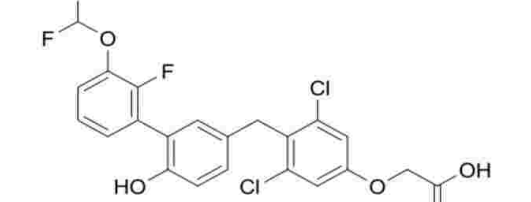
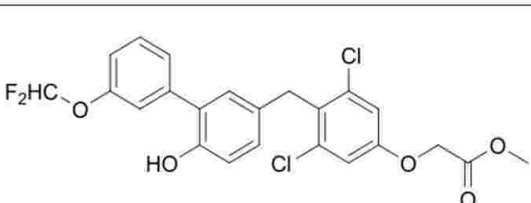
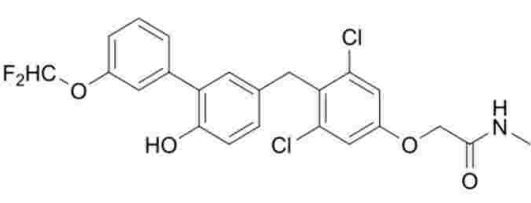
20

30

40

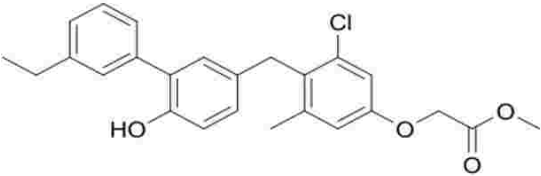
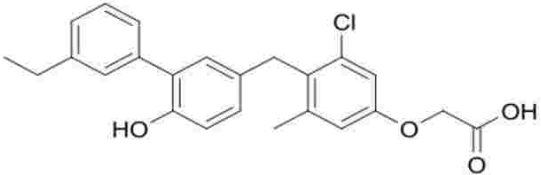
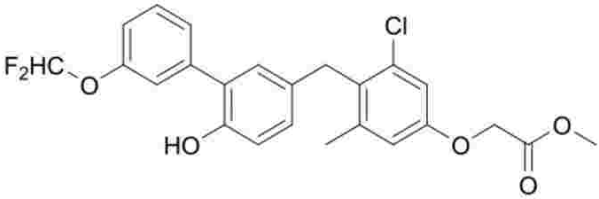
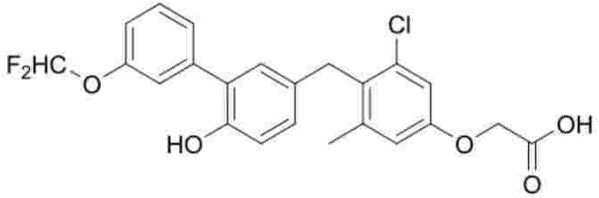
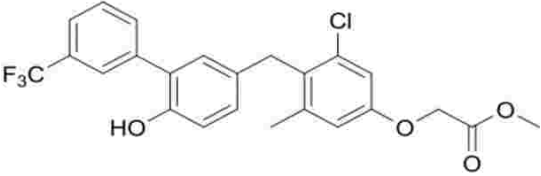
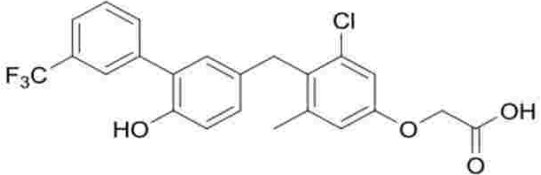
50

【表 1 - 1 0】

53	
54	
55	
56	
57	
58	

【 0 1 3 2】

【表 1 - 1 1】

59	
60	
61	
62	
63	
64	

【 0 1 3 3】

10

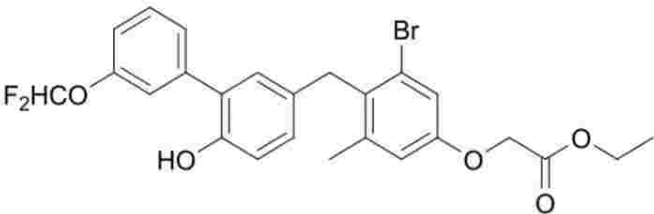
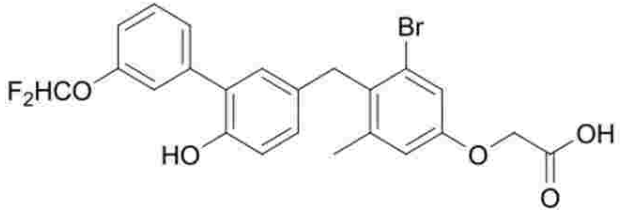
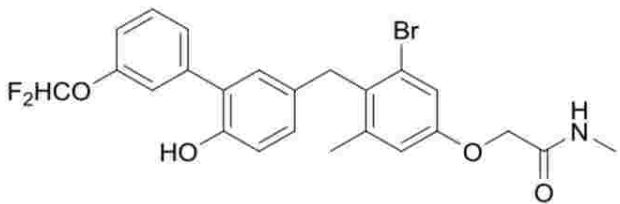
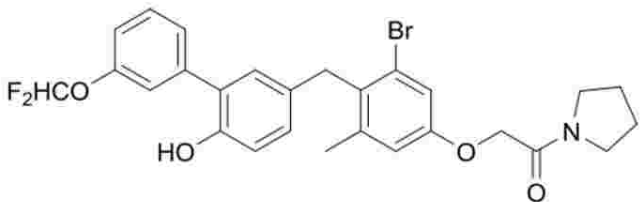
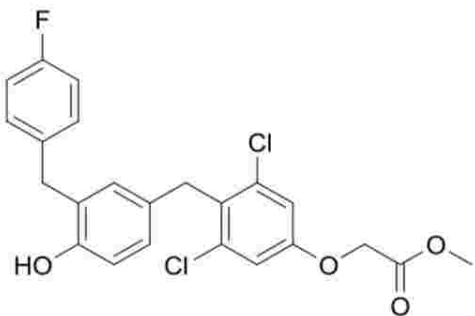
20

30

40

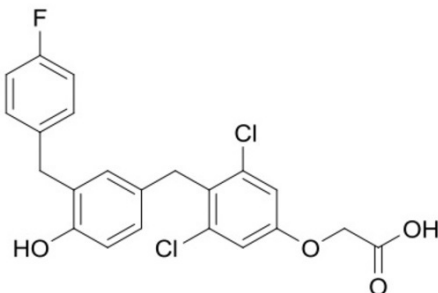
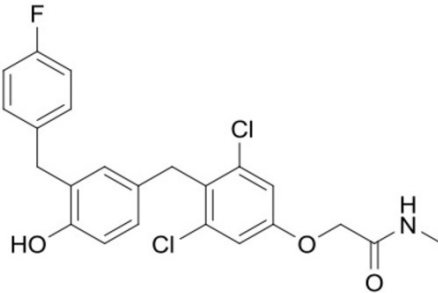
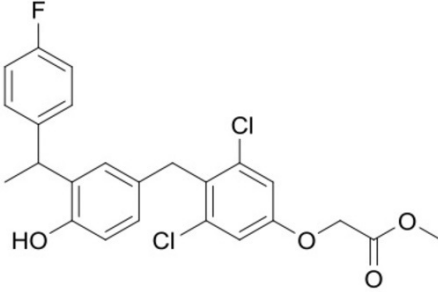
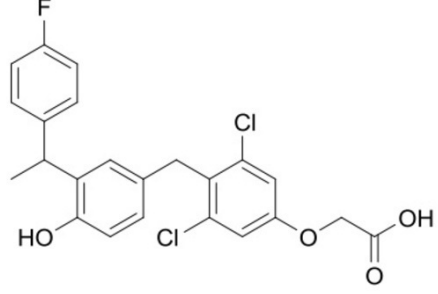
50

【表 1 - 1 2】

65	
66	
67	
68	
69	

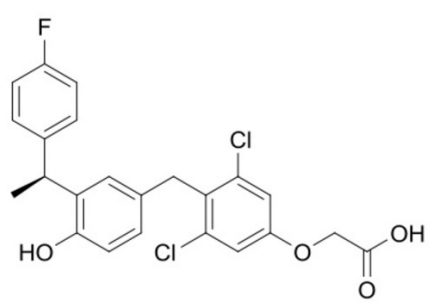
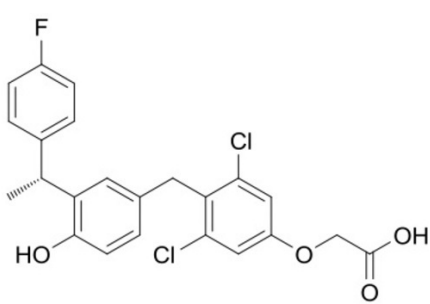
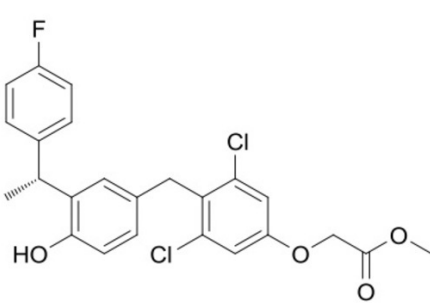
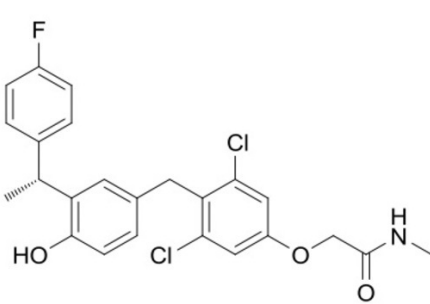
【 0 1 3 4】

【表 1 - 1 3】

70	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(Cc3ccc(F)cc3)c2</chem>
71	 <chem>CN(C)C(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(Cc3ccc(F)cc3)c2</chem>
72	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(C(C)c3ccc(F)cc3)c2</chem>
73	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(C(C)c3ccc(F)cc3)c2</chem>

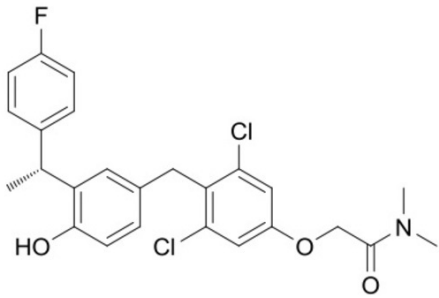
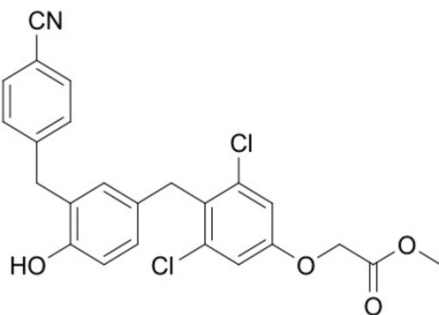
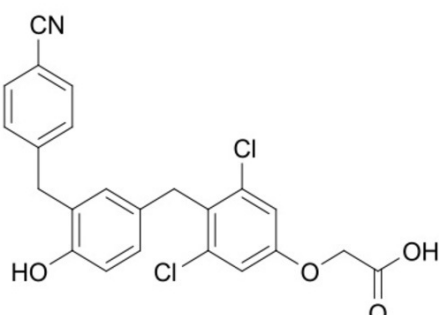
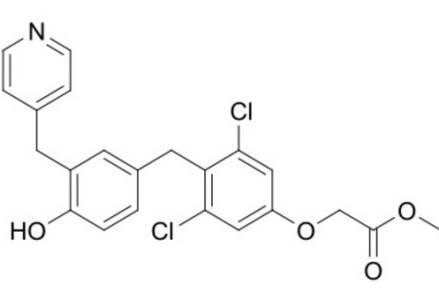
【 0 1 3 5】

【表 1 - 1 4】

74	
75	
76	
77	

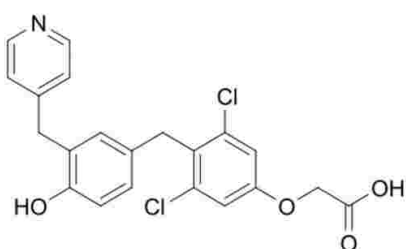
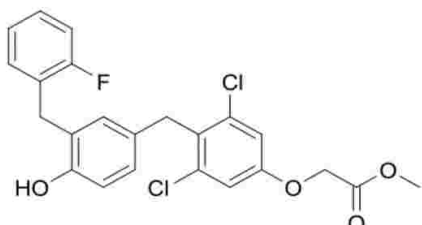
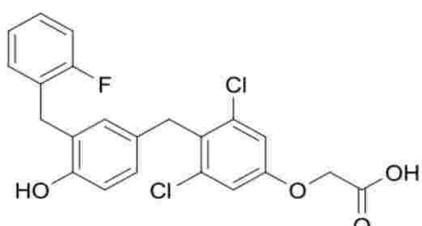
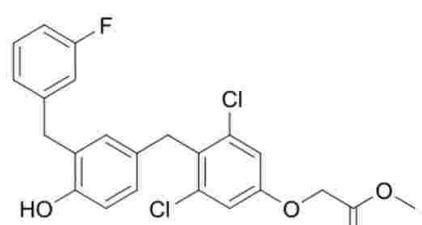
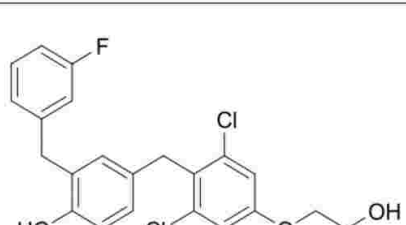
【 0 1 3 6】

【表 1 - 1 5】

78		10
79		20
80		30
81		40

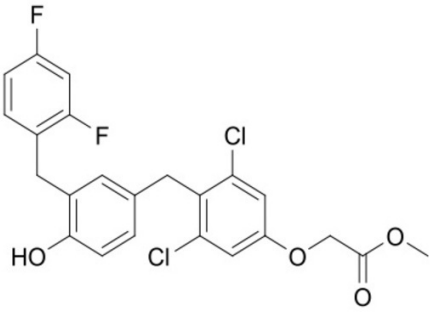
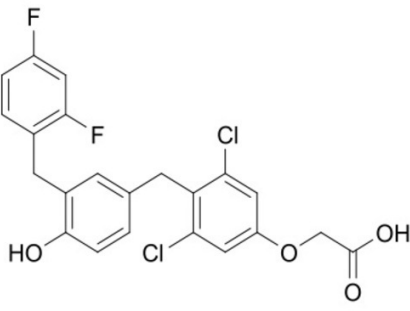
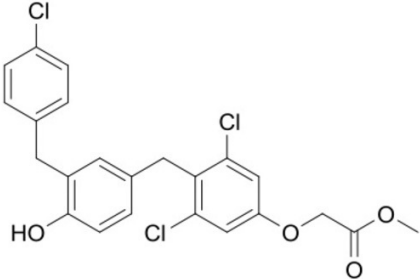
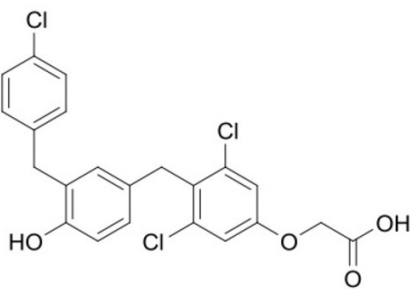
【 0 1 3 7】

【表 1 - 1 6】

82	
83	
84	
85	
86	

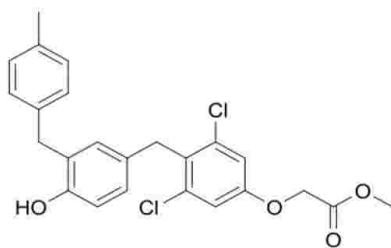
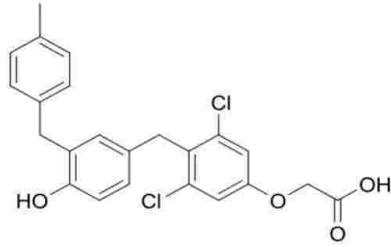
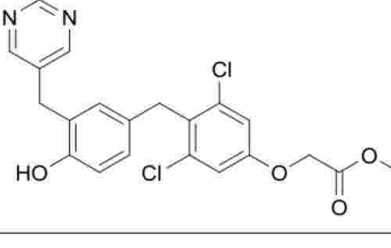
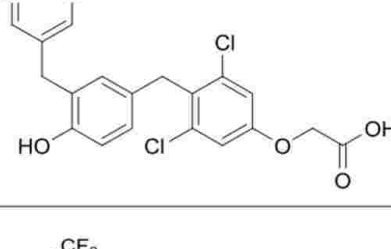
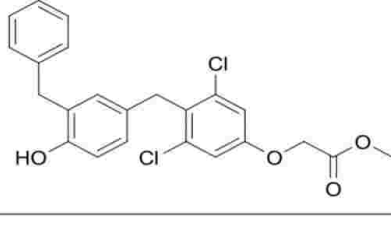
【 0 1 3 8】

【表 1 - 1 7】

87	
88	
89	
90	

【 0 1 3 9】

【表 1 - 1 8】

91	
92	
93	
94	
95	

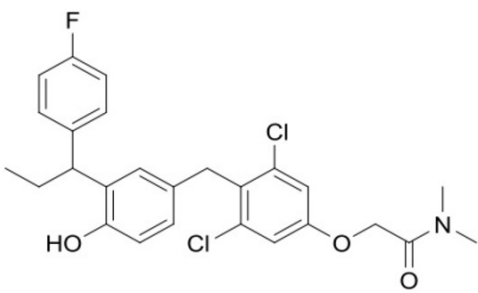
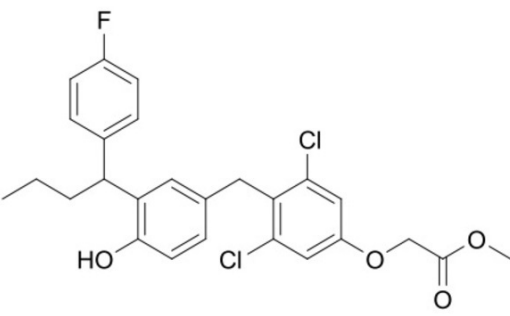
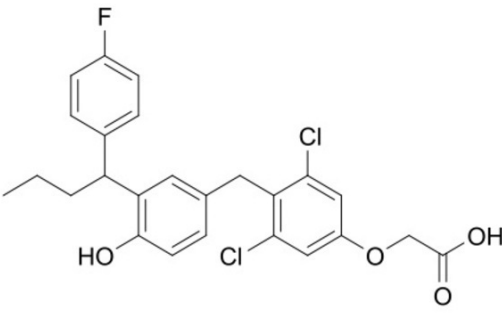
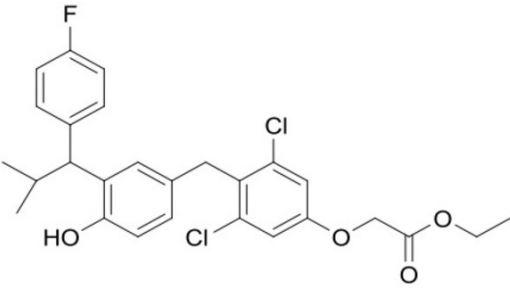
【 0 1 4 0 】

【表 1 - 1 9】

96	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(CF3)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
97	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(F)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
98	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(F)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
99	 <chem>CNC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(F)cc3)cc2)cc1Cl</chem>

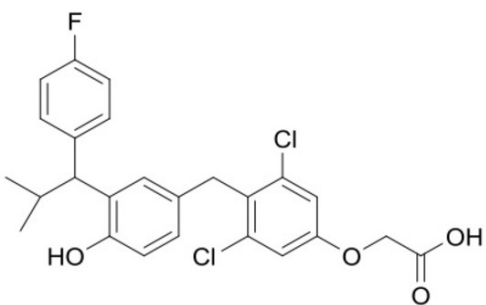
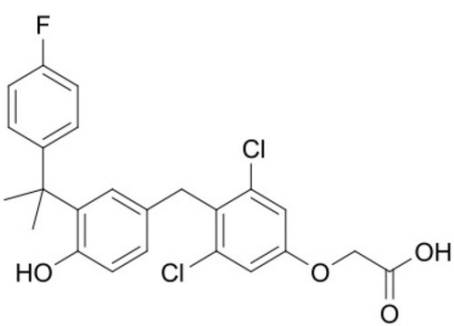
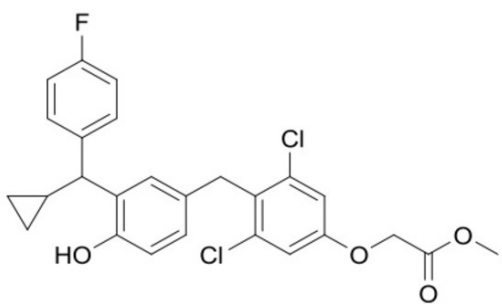
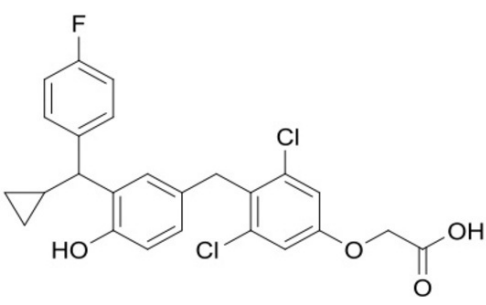
【 0 1 4 1】

【表 1 - 2 0】

100	 <chem>CCOC(=O)Nc1ccc(OC2=CC=C(C=C2)C(Cl)=CC2=CC=C(C=C2)C(Cl)=CC2=CC=C(C=C2)C(O)C(C)C3=CC=C(F)C=C3)cc1</chem>
101	 <chem>CCOC(=O)COC1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(O)C(C)C2=CC=C(F)C=C2</chem>
102	 <chem>CC(=O)OCCOC1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(O)C(C)C2=CC=C(F)C=C2</chem>
103	 <chem>CCOC(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(O)C(C)C2=CC=C(F)C=C2</chem>

【 0 1 4 2】

【表 1 - 2 1】

104	 <chem>CC(C)(O)c1ccc(cc1Cc2cc(Cl)c(OC(=O)O)cc2Cl)c3ccc(F)cc3</chem>
105	 <chem>CC(C)(O)c1ccc(cc1Cc2cc(Cl)c(OC(=O)O)cc2Cl)c3ccc(F)cc3</chem>
106	 <chem>CC1(C)OC1c2ccc(cc2Cc3cc(Cl)c(OC(=O)OC)cc3Cl)c4ccc(F)cc4</chem>
107	 <chem>CC1(C)OC1c2ccc(cc2Cc3cc(Cl)c(OC(=O)O)cc3Cl)c4ccc(F)cc4</chem>

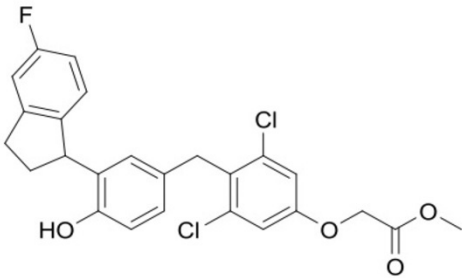
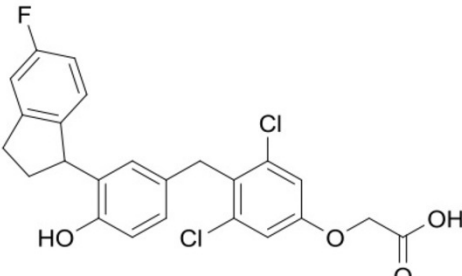
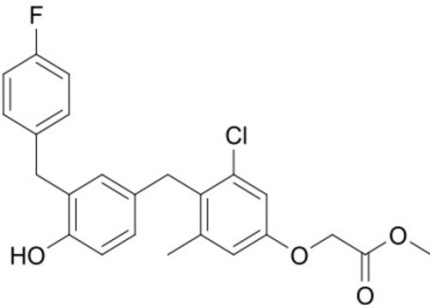
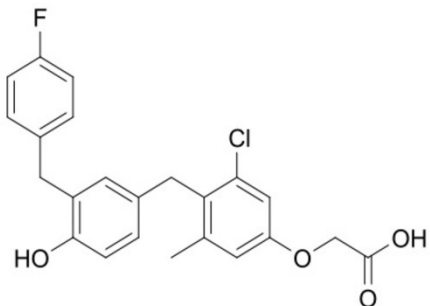
【 0 1 4 3】

【表 1 - 2 2】

108	 <chem>COC(=O)OCc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C3CCC3)c2)c(Cl)c1</chem>
109	 <chem>OC(=O)OCc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C3CCC3)c2)c(Cl)c1</chem>
110	 <chem>COC(=O)OCc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C3CCCCC3)c2)c(Cl)c1</chem>
111	 <chem>OC(=O)OCc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C3CCCCC3)c2)c(Cl)c1</chem>

【 0 1 4 4】

【表 1 - 2 3】

112	
113	
114	
115	

【 0 1 4 5】

10

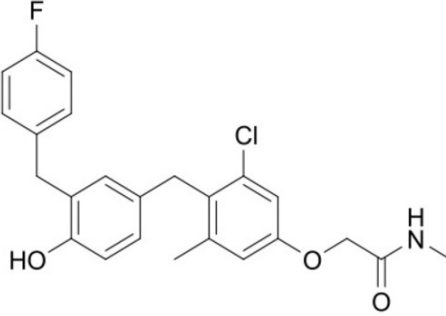
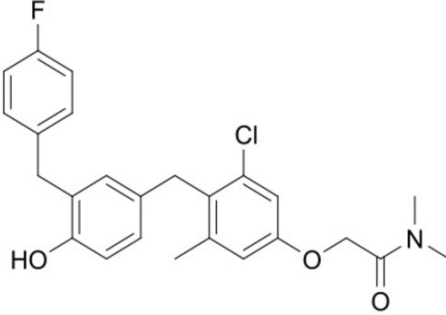
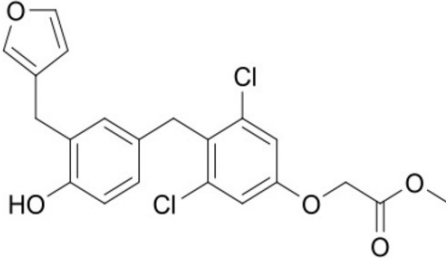
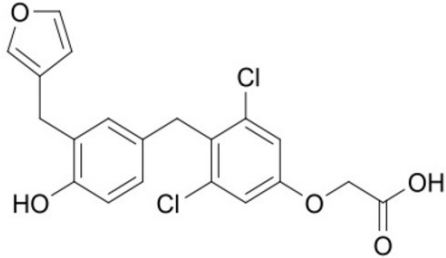
20

30

40

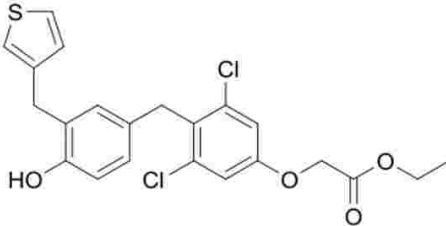
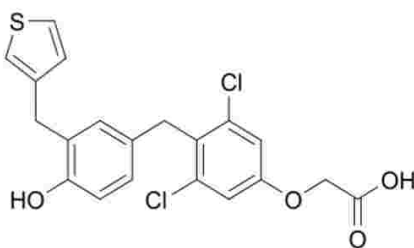
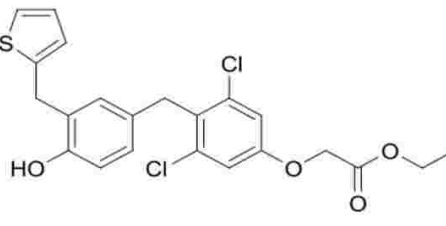
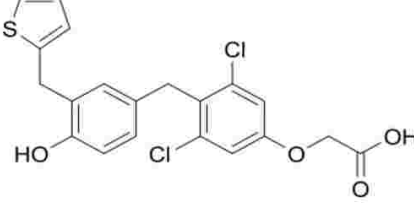
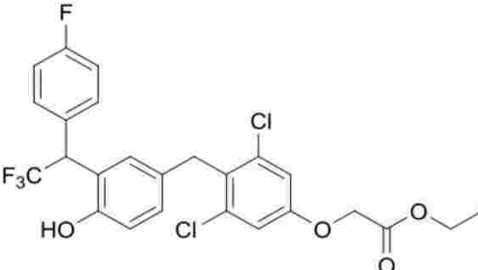
50

【表 1 - 2 4】

116		10
117		20
118		30
119		40

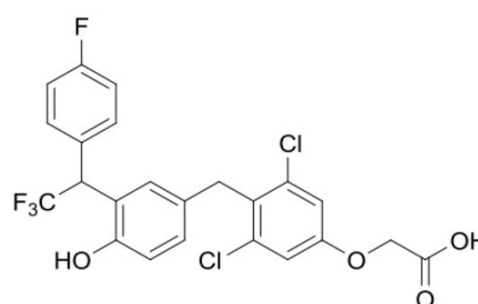
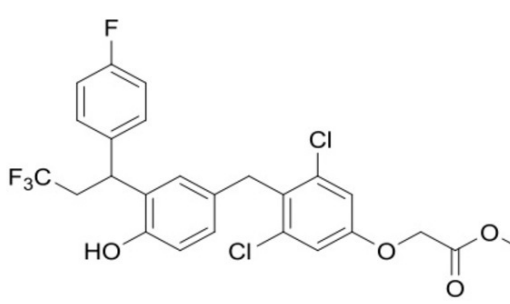
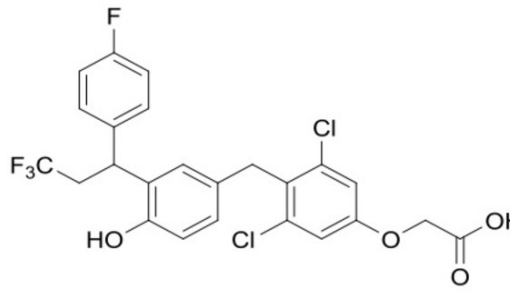
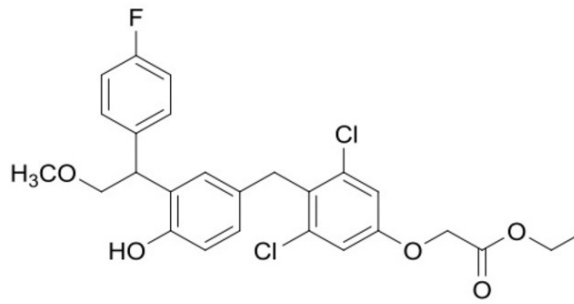
【 0 1 4 6】

【表 1 - 2 5】

120	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(Cc3ccc(O)cc3S)cc2)cc1Cl</chem>
121	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(Cc3ccc(O)cc3S)cc2)cc1Cl</chem>
122	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(Cc3ccc(O)cc3S)cc2)cc1Cl</chem>
123	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(Cc3ccc(O)cc3S)cc2)cc1Cl</chem>
124	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(C(C(F)(F)F)c3ccc(F)cc3)cc2)cc1Cl</chem>

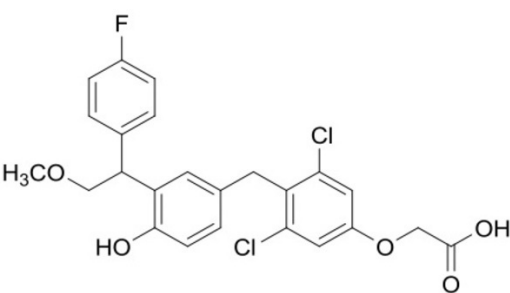
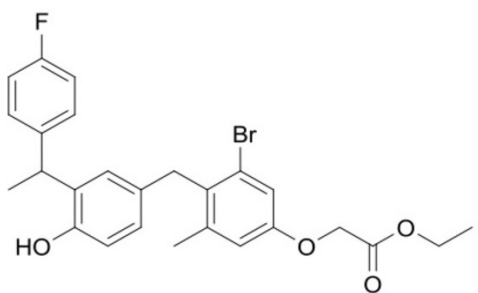
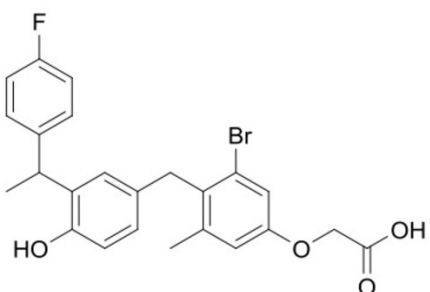
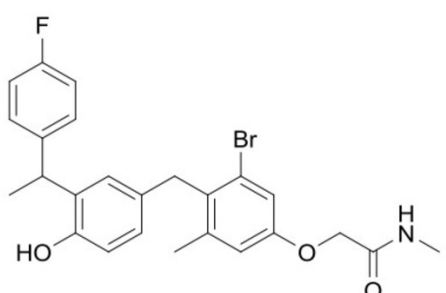
【 0 1 4 7】

【表 1 - 2 6】

125	 <chem>CC(=O)OCCOC1=CC=C(Cl)C(Cl)=CC1Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(F)(F)Fc3ccc(F)cc3</chem>
126	 <chem>CCOC(=O)CCOC1=CC=C(Cl)C(Cl)=CC1Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(F)(F)Fc3ccc(F)cc3</chem>
127	 <chem>CC(=O)OCCOC1=CC=C(Cl)C(Cl)=CC1Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(F)(F)Fc3ccc(F)cc3</chem>
128	 <chem>CCOC(=O)CCOC1=CC=C(Cl)C(Cl)=CC1Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(F)(F)Fc3ccc(F)cc3</chem>

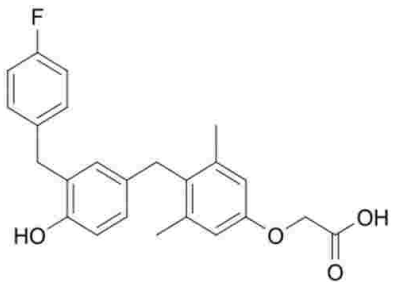
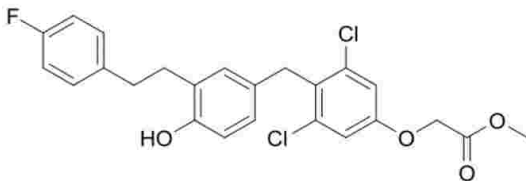
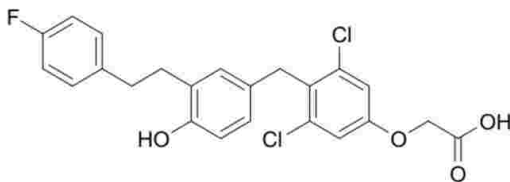
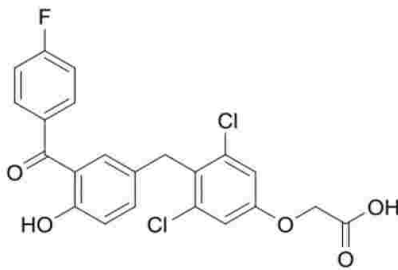
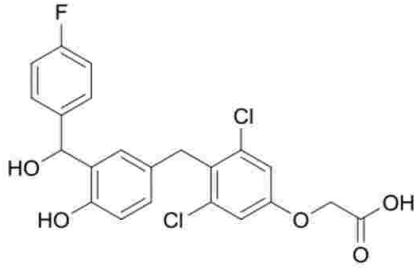
【 0 1 4 8】

【表 1 - 2 7】

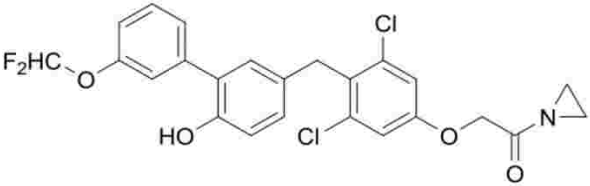
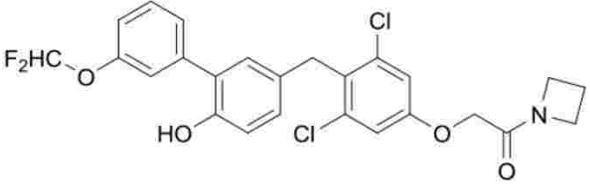
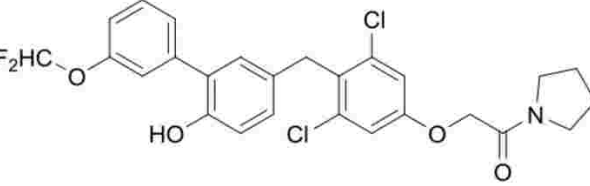
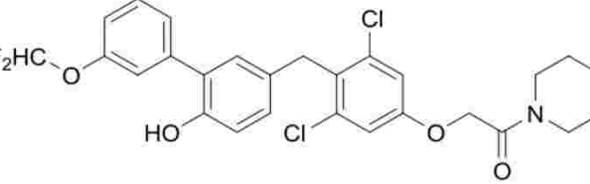
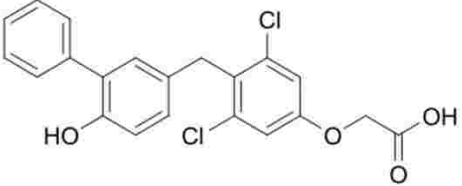
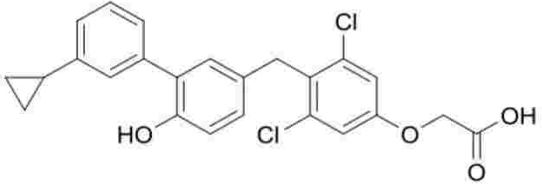
129		10
130		20
131		30
132		40

【 0 1 4 9】

【表 1 - 2 8】

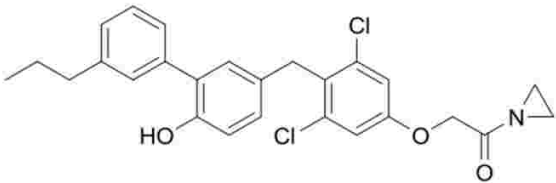
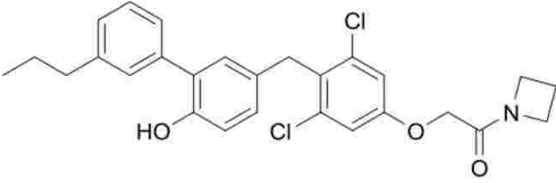
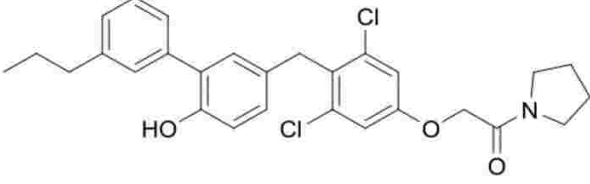
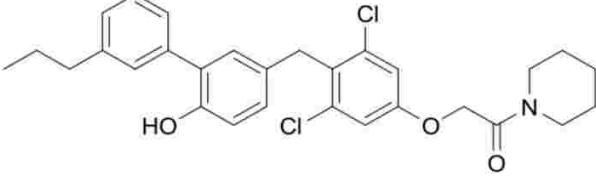
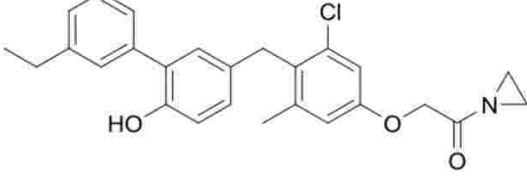
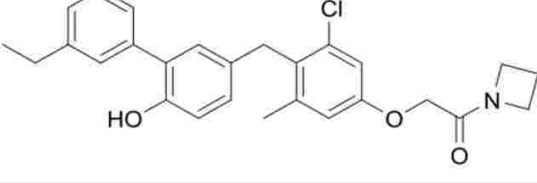
133	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC(=O)O)Cc2ccc(O)c(Cc3ccc(F)cc3)c2</chem>
134	 <chem>COC(=O)OC1=CC=C(Cl)C(C1)Cc2ccc(O)cc2Cc3ccc(F)cc3</chem>
135	 <chem>OC(=O)OC1=CC=C(Cl)C(C1)Cc2ccc(O)cc2Cc3ccc(F)cc3</chem>
136	 <chem>OC(=O)OC1=CC=C(Cl)C(C1)Cc2ccc(O)cc2C(=O)c3ccc(F)cc3</chem>
137	 <chem>OC(=O)OC1=CC=C(Cl)C(C1)Cc2ccc(O)cc2C(O)c3ccc(F)cc3</chem>

【表 1 - 2 9】

138	
139	
140	
141	
142	
143	

【 0 1 5 1】

【表 1 - 3 0】

144	
145	
146	
147	
148	
149	

【 0 1 5 2】

10

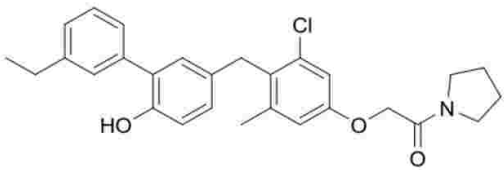
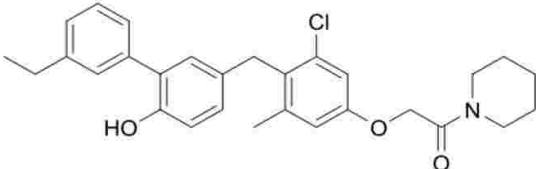
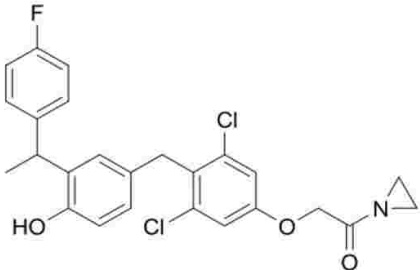
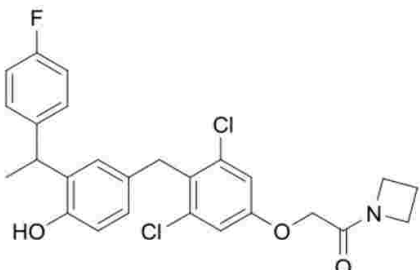
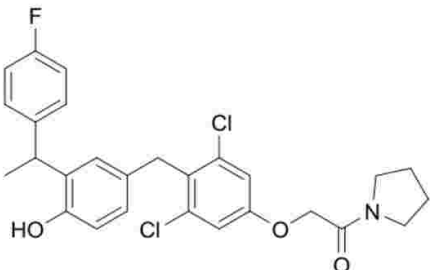
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

150	
151	
152	
153	
154	

【 0 1 5 3】

10

20

30

40

50

【表 1-32】

155	
156	
157	
158	

10

20

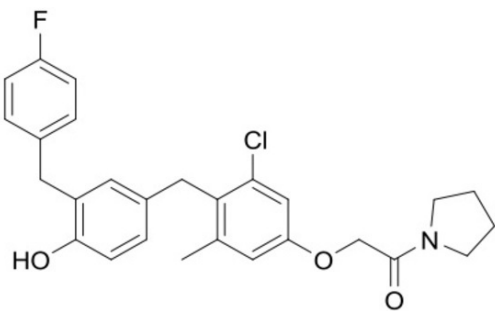
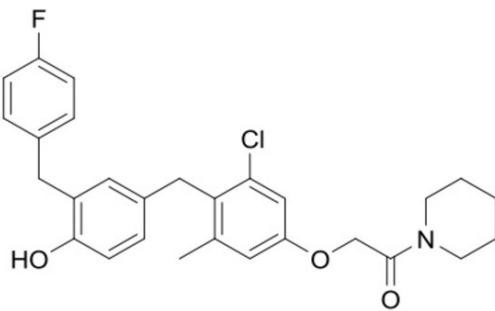
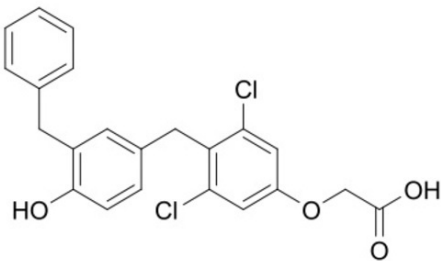
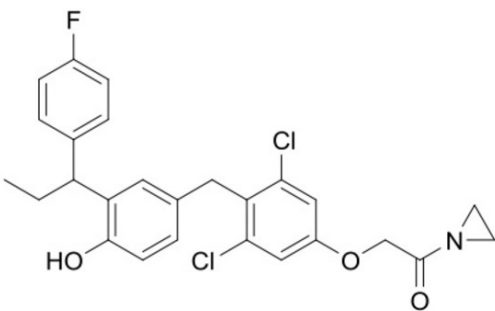
30

40

【 0 1 5 4 】

50

【表 1 - 3 3】

159	
160	
161	
162	

【 0 1 5 5】

10

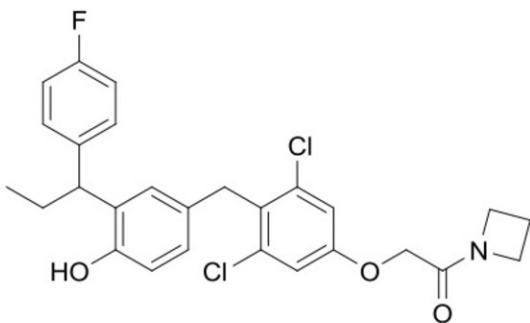
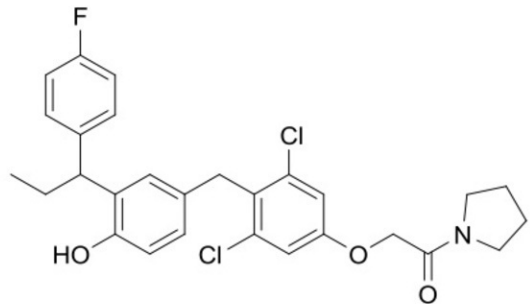
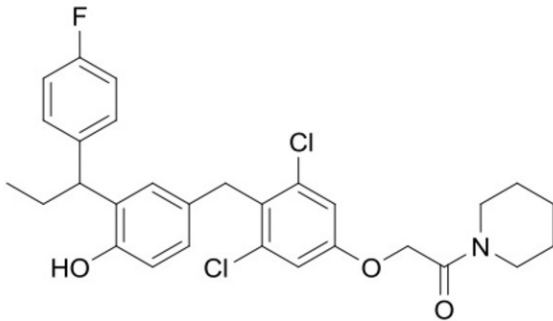
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

163		10
164		20
165		30

【0156】

特定の立体化学形態または異性型が別段定められていない限り、「異性体」は、ある構造のキラル形態、ジアステレオマー形態、またはラセミ形態をすべて包含するために、本明細書で使用される。こうした化合物は、任意の濃縮の程度で、記述から明らかなように一部またはすべての不斉原子で、濃縮された光学異性体または分割された光学異性体であり得る。ラセミ混合物とジアステレオマー混合物の両方、ならびに個々の光学異性体は、エナンチオマーまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まないように合成することができ、これらはすべて本発明の特定の実施形態の範囲内である。キラル中心の存在に起因する異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる1組の重ね合わせることができない (non super imposable) 異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは光学活性である（つまり、それらは平面偏光の面を回転させることができ、RまたはSと指定される）。

【0157】

「単離された光学異性体」とは、同じ式の対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。例えば、単離された異性体は、少なくとも約80重量%純粋、少なくとも80重量%純粋、または少なくとも85重量%純粋であり得る。他の実施形態では、

単離された異性体は、少なくとも90重量%純粋、または少なくとも98重量%純粋、または少なくとも99重量%純粋である。

【0158】

「実質的に鏡像異性的にあるいはジアステレオマー的に (diastereomerically)」純粋とは、少なくとも約80%、より具体的には、80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%、または99.9%を超える、他のエナンチオマーまたはジアステレオマーに対するあるエナンチオマーの鏡像異性的またはジアステレオマー的な濃縮レベルを意味する。

【0159】

「ラセミ化合物」および「ラセミ混合物」という用語は、2つのエナンチオマーの等しい混合物を指す。ラセミ化合物は、光学活性ではない（つまり、その構成するエナンチオマーが互いに相殺するので、いずれの方向にも平面偏光を回転させない）ため、「(±)」で標識される。第三級炭素または第四級炭素に隣接するアスタリスク(*)を有する化合物はすべて、光学活性異性体であり、これは、それぞれのラセミ化合物から精製され、および／または、適切なキラル合成によって合成され得る。

【0160】

「水和物」は、水分子と組み合わされて存在する化合物である。その組み合わせは、一水化物または二水化物などの化学量論的量的の水を含むこともあれば、あるいはランダムな量的の水を含むこともある。「水和物」とは、この用語が本明細書で使用されるとき、固体形態を指す；すなわち、水溶液中の化合物は、水和される可能性があるが、上記用語が本明細書で使用される場合の水和物ではない。

【0161】

「溶媒和物」は、水以外の溶媒が存在することを除いて、水和物と類似する。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコール」を形成することができ、これもまた、化学量論的または非化学量論的であり得る。「溶媒和物」とは、この用語が本明細書で使用されるとき、固体形態を指す；すなわち、溶媒溶液中の化合物は、溶媒和される可能性があるが、上記用語が本明細書で使用される場合の溶媒和物ではない。

【0162】

「同位体」とは、陽子の数は同じだが中性子の数が異なる原子を指し、式(I)の化合物の同位体は、1つ以上の原子がその原子の同位体と取り替えられる任意の化合物を含む。例えば、炭素12（炭素の最も一般的な形態）は6つの陽子と6つの中性子を有しているが、炭素13は6つの陽子と7つの中性子を有し、炭素14は6つの陽子と8つの中性子を有する。水素は2つの安定した同位体、重水素（1つの陽子と1つの中性子）、およびトリチウム（1つの陽子と2つの中性子）を有する。フッ素は多くの同位体を有し、フッ素19は最も長命である。したがって、式(I)の構造を有する化合物の同位体としては、限定されないが、1つ以上の炭素12原子が炭素13および／または炭素14原子と取り替えられ、1つ以上の水素原子が重水素および／またはトリチウムと取り替えられ、ならびに／あるいは、1つ以上のフッ素原子がフッ素19と取り替えられる、式(I)の化合物が挙げられる。

【0163】

「塩」は、一般に、対イオンと組み合わされたイオン形態のカルボン酸またはアミンなどの有機化合物を指す。例えば、そのアニオン形態の酸とカチオンの間で形成される塩は、「酸付加塩」と呼ばれる。反対に、カチオン形態の塩基とアニオンとの間で形成される塩は「塩基付加塩」と呼ばれる。

【0164】

「薬学的に許容可能な」という用語は、ヒト摂取用に承認されており、一般に無毒な薬剤を指す。例えば、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、無毒の無機酸または有機酸および／または塩基付加塩を指す（例えば、Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs, Int J. Pharm., 33, 1986 201-217）を参照（この文献は参照により本明細書に組み込まれる）。

【0165】

本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などの、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩を含む、金属塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩基付加塩としてはさらに、例えば、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、およびプロカインなどの塩基性アミンから作られた有機塩が挙げられる。

【0166】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製されることもある。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボキシ、およびスルホンのクラスから選択され得、それらの例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、馬尿酸、マロン酸、シュウ酸、エンボン酸（*embonic*）（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、βヒドロキシブチル酸、サリチル酸、ガラクトール酸、およびガラクトuron酸が挙げられる。

【0167】

薬学的に許容可能ではない塩は一般に、薬剤として有用ではないが、そのような塩は、例えば、再結晶による精製の際に、式Iの構造を有する化合物の合成において中間体として有用であり得る。

【0168】

ある実施形態では、本発明は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈液、または賦形剤とともに本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。例えば、活性化合物は通常、担体と混合されるか、または担体によって希釈されるか、あるいはアンプル、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態であり得る担体内に封入される。活性化合物が担体と組み合わせられるか、あるいは、担体が希釈剤として作用するときに、その担体は、活性化合物のためのビヒクル、賦形剤、または媒体として作用する、固体、半固体、または液体の材料であり得る。活性化合物は、例えば、小袋に入れられた粒状の固体担体上で吸着され得る。適切な担体のいくつかの例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、またはセルロース、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリドの低級アルキルエーテル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンである。同様に、担体または希釈剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルなどの、当該技術分野で知られている任意の徐放材料を単独で、または、ワックスと混合して含み得る。

【0169】

本明細書で使用されるように、「医薬組成物」との用語は、他の添加剤を含むことができる薬学的に許容可能な担体で製剤化され、かつ、哺乳動物の疾患の処置のための治療レジメンの一部として政府の規制当局の承認を受けて製造および販売され得る、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩の1つ以上を含む組成物を指す。医薬組成物は、例えば、単位剤形の経口投与のために（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ジェルキャップ、またはシロップ）；局所投与のために（例えば、クリーム、ゲル、ローション剤、または軟膏

として）；静脈内投与のために（例えば、微粒子の栓子がない無菌液として、および、静脈内使用に適した溶媒系において）；または、本明細書に記載される他の製剤で、製剤化され得る。適切な製剤の選択および調製のための従来の手順および成分は、例えば、2013年に発表された、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) および The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36 NF31) に記載されている。

【0170】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容可能な担体」との用語は、開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解させることができる担体）であって、患者において無毒かつ非炎症性の特性を有する成分を指す。賦形剤としては、例えば、粘着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、膜形成剤あるいは膜コーティング、風味剤、香料、滑剤（流れ促進剤（flow enhancers））、潤滑剤、防腐剤、印刷インキ、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味料、または水和水（waters of hydration）が挙げられ得る。例示的な賦形剤としては、限定されないが、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、methylcellulose、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、 α 化デンプン、プロピルパラベン、レチニルパルミテート、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、およびキシリトールが挙げられる。

【0171】

製剤は、活性化合物に有害に反応しない補助剤と混合することができる。こうした添加剤には、湿潤剤、乳化剤と懸濁化剤、浸透圧に影響を与える塩、緩衝剤、および／または発色物質、保存剤、甘味剤、あるいは香料が含まれ得る。必要に応じて、組成物は殺菌されてもよい。

【0172】

投与経路は、経口、鼻、肺、頬側、真皮下、皮内、経皮的、あるいは、静脈内、皮下、および／または筋肉内を含む非経口など、適切または所望の作用点に本発明の活性化合物を有効に輸送する任意の経路であってもよい。ある実施形態では、投与経路は経口である。

【0173】

剤形は、1日1回、あるいは、1日1回よりも多く、例えば、1日2回または1日3回投与可能である。代替的に、剤形は、処方医または薬剤の処方情報によって望ましいとされる場合、隔日または毎週などの、毎日よりも少ない頻度で投与されてもよい。投与レジメンには、例えば、処置される適応症に必要もしくは有用な程度の用量漸増法を含み、したがって、患者の体を処置に順応させ、処置に関連する望ましくない副作用を最小限に抑えるかまたは回避し、および／または、本化合物の治療効果を最大限にすることが可能になる。他の剤形は、遅延放出または制御放出の形態を含む。適切な投与レジメンおよび／または形態としては、例えば、参照により本明細書に組み込まれる Physicians' Desk Reference の最新版で説明されるものが挙げられる。

【0174】

別の実施形態では、薬学的に許容可能な担体または希釈剤を用いて本発明の化合物を製

10

20

30

40

50

剤化する工程を含む、本明細書に記載される化合物の組成物を製造する方法が提供される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体または希釈剤は、経口投与に適している。いくつかのこのような実施形態では、上記方法は、組成物を錠剤またはカプセルへと製剤化する工程をさらに含む場合がある。他の実施形態では、薬学的に許容可能な担体または希釈剤は、非経口投与に適している。いくつかのこうした実施形態では、上記方法は、凍結乾燥された調製物を形成するために、組成物を凍結乾燥する工程をさらに含む。

【0175】

別の実施形態では、神経変性疾患を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式(I)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはそれらの医薬組成物を上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、神経変性疾患は脱髄疾患である。別の実施形態では、脱髄疾患は慢性脱髄疾患である。さらに別の実施形態では、脱髄疾患は、X連鎖遺伝性障害、白質ジストロフィー、認知症、タウオパチー、あるいは虚血性脳卒中であるか、またはそれらに関連する。別の実施形態では、脱髄疾患は、成人レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中心髄鞘崩壊症(CPM)、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症(diffuse myelinoclastic sclerosis)、脳脊髄炎、特発性炎症性脱髄疾患(IIDD)、乳児レフサム病、クラッペ病、レーベル遺伝性視神経症、マールブルグ多発性硬化症(Marburg multiple sclerosis)、マルキアファヴァービニャーミ病、異染性ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、異常タンパク性脱髄性多発神経障害、ペリツェウスーメルツバッハー病、腓骨筋萎縮、進行性多巣性白質脳症、横断脊髄炎、熱帯性痙攣不全対麻痺、ファンデルクナップ病、あるいはツェルヴェーガー症候群であるか、またはそれらに関連する。一実施形態では、脱髄疾患は、多発性硬化症、MCT8欠損症、X連鎖副腎白質ジストロフィー(ALD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、あるいは小窩性卒中であるか、またはそれらに関連する。

【0176】

本明細書で使用されるように、「神経変性疾患」との用語は、神経系の進行性悪化によって特徴付けられる任意のタイプの疾患を指す。

【0177】

本明細書で使用されるように、「脱髄疾患」との用語は、ミエリンが破損または喪失するか、または、ミエリン鞘の成長あるいは発育が損なわれる、神経系の任意の疾患または症状を指す。脱髄は、影響を受けた神経中のシグナルの伝導を阻害し、感覚、動作、認知、または、神経が関与する他の機能に機能障害を引き起こす。脱髄疾患は多くの様々な原因を有しており、遺伝性または後天性であり得る。場合によっては、脱髄疾患は、感染因子、自己免疫応答、毒剤、または外傷によって引き起こされる。その他の場合において、脱髄疾患の原因は、不明(「特発性」)であるか、または要因の組み合わせにより発達する。

【0178】

本明細書で使用されるように、「白質ジストロフィー」との用語は、ミエリン鞘の成長または発達に影響を与える疾患の群を指す。

【0179】

本明細書で使用されるように、「白質脳症」との用語は、脳の白質に影響を与える疾患の群のいずれかを指す；具体的には、例えば、「白質消失病(leukoencephalopathy with vanishing white matter)」および「中毒性白質脳症(toxic leukoencephalopathy)」を含むいくつかの疾患を指し得る。白質脳症は白質ジストロフィー様疾患(leukodystrophy-like diseases)である。

【0180】

本明細書で使用されるように、「タウオパチー」との用語は、タウ関連障害または疾病、例えば、アルツハイマー病（A D）、進行性核上性麻痺（P S P）、大脳皮質基底核変性症（C B D）、ピック病（P i D）、嗜銀顆粒性認知症（A G D）、17番染色体に関連しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知（F T D P - 17）、パーキンソン病、脳卒中、外傷性脳損傷、軽度認知障害などを指す。

【0181】

本明細書で使用されるように、「多発性硬化症」および「MS」との用語は、脳および脊髄における脱髄の播種性パッチを特徴とする緩徐進行性のCNS疾患を指し、通常、寛解および悪化を伴う複数の様々な神経症状および兆候を結果としてもたらす。MSの原因は分かっていないが、免疫学的異常が疑われる。家族の発症率の増加は遺伝子感受性を示唆し、女性は男性よりも幾分影響を受けやすい。MSの症状としては、脱力感、協調不全、感覚異常、言語障害、および視覚障害（最も一般的には複視）が挙げられる。より具体的な兆候ならびに症状は、病変の位置と、炎症および硬化のプロセスの重症度および破壊性とに依存する。再発寛解型多発性硬化症（R R M S）は、明確に定義された急性の発作によって特徴付けられるMSの臨床経過であり、完全または部分的に回復し、発作間には疾患の進行がない。二次性進行型多発性硬化症（S P M S）は、最初は再発寛解型であり、その後、可変速度で進行性になるMSの臨床経過であり、場合によっては、しばしば再発および軽度の寛解を伴う。一次性進行型多発性硬化症（P P M S）は、進行形で最初に現れる。C I S（c l i n i c a l l y i s o l a t e d s y n d r o m e）は、最初の神経学的エピソードであり、これは、CNSの1つ以上の部位における炎症／脱髄によって引き起こされる。進行再発型多発性硬化症（P R M S）は、発症から着実に悪化する疾患状態によって特徴付けられるMSのまれな形態（～5%）であり、急性の再発はあるが寛解はしない。

【0182】

さらに別の実施形態では、X連鎖遺伝性障害を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、X連鎖遺伝性障害は、M C T 8欠損症またX連鎖副腎白質ジストロフィー（A L D）である。

【0183】

別の実施形態では、白質ジストロフィーを患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、白質ジストロフィーは、副腎白質ジストロフィー（A L D）、副腎脊髄神経障（A M N）、大脳型副腎白質ジストロフィー（c A L D）、異染性白質ジストロフィー（M L D）、カナバン病、またはクラッペ病（グロボイド白質ジストロフィー（g l o b o i d l e u k o d y s t r o p h y））である。本明細書で使用されるように、「副腎脊髄神経障」または「A M N」との用語は、A B C D 1遺伝子突然変異によって特徴付けられるX連鎖副腎白質ジストロフィーの成人変異を指し、これは、超長鎖脂肪酸（V L C F A）の蓄積および脱髄を伴う傷害性ペルオキシソーム機能を結果としてもたらす。

【0184】

一実施形態では、タウオパチーを患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、タウオパチーは、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、原発性年齢関連タウオパチー（p r i m a r y a g e - r e l a t e d t a u o p a t h y）（P A R T）、ピック病、または17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（F T D P - 17）である。

【0185】

さらに別の実施形態では、虚血性脳卒中を有する被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式 (I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、虚血性脳卒中は小窩性卒中 (「ラクナ梗塞」とも呼ばれる) である。別の実施形態では、本方法は、小窩性卒中症候群 (lacunar stroke syndrome) (LACS) に苦しむ被験体を処置するために使用される。

【0186】

別の実施形態では、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中心髄鞘崩壊症 (CPM)、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIPD)、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、特発性炎症性脱髄疾患 (IIDD)、クラッペ病、レーベル遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファークヴァービニャーミ病、異染性白質ジストロフィー (MLD)、多巣性運動ニューロパチー (MMN)、多発性硬化症 (MS)、パラプロテイン血症性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスーメルツバッハー病 (PMD)、進行性多巣性白質脳症 (PML)、熱帯性瘧疾不全対麻痺症 (TSP)、X連鎖副腎白質ジストロフィー (X-ALD、ALD、あるいはX連鎖ALD)、またはツェルヴェーガー症候群を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式 (I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

【0187】

一実施形態では、脱髄疾患は多発性硬化症である。別の実施形態では、脱髄疾患はX連鎖副腎白質ジストロフィー (ALD) である。

【0188】

別の実施形態では、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 疾患を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式 (I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、ALSは、孤発性または家族性のALS、あるいはスーパーオキシドディスムターゼ-1突然変異を伴うALSである。

【0189】

一実施形態では、TGF- β の活性の増加に関連する病状を有する被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式 (I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、TGF- β の活性の増加に関連する病状は、線維性疾患である。別の実施形態では、線維性疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、特発性肺線維症 (IPF)、全身性強皮症、あるいはアルポート症候群であるか、またはそれらに関連する。本明細書で使用されるように、「アルポート症候群」との用語は、a3a4a5 (IV) コラーゲンネットワーク遺伝子における突然変異によって引き起こされ、発症中の初期に糸球体基底膜 (GBM) の構造的な欠損を結果としてもたらし、その後、濾過障壁の崩壊、腎線維症、および腎不全を引き起こす遺伝病を指す。

【0190】

本明細書で使用されるように、「線維性疾患」との用語は、抗線維活性を有する化合物の投与によって処置可能である疾病、疾患、または障害を指す。線維性疾患としては、限定されないが、既知の病因による特発性肺線維症 (IPF) および肺線維症、肝線維症、ならびに腎線維症を含む、肺線維症が挙げられる。他の例示的な線維性疾患としては、筋骨格線維症、心線維症、手術後の癒着、強皮症、緑内障、および、ケロイドなどの皮膚病変が挙げられる。

【0191】

別の実施形態では、NASH、NAFLD、高脂血症を伴うNAFLD、アルコール性肝臓疾患／アルコール性脂肪性肝炎、ウイルス感染（HBV、HCV）に関連する肝線維症、胆汁うっ滞性疾患（原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎）に関連する線維症、（家族性）高コレステロール血症、脂質異常症、遺伝性脂質障害、肝硬変、アルコール誘発性線維症、ヘモクロマトーシス、糖原病、 α -1-アンチトリプシン欠乏症、自己免疫性肝炎、ウイルソン病、クリグラーナジャール症候群、リソソーム酸リパーゼ欠損症、嚢胞性線維症における肝疾患を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

10

【0192】

別の実施形態では、アルポート症候群、糖尿病腎症、FSGS、IgA腎症に関連する線維症、慢性腎臓病（CKD）、AKI後、HIV関連CKD、化学療法誘発性CKD、腎毒性薬剤に関連するCKD、腎性全身性線維症、尿細管間質性線維症、糸球体硬化症、または多発性嚢胞腎（PKD）を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

20

【0193】

別の実施形態では、IPF、ILD、肺線維症、関節リウマチ、強皮症、あるいはシェーグレン症候群のような自己免疫疾患に関連する肺線維症、喘息関連性肺線維症、COPD、アスベストあるいはシリカ誘発性PF、珪肺症、呼吸器細気管支炎、特発性間質性肺炎（IIP）、特発性非特異的間質性肺炎、呼吸器細気管支炎間質性肺疾患、剥離性間質性肺炎、急性間質性肺炎、稀なIIP：特発性リンパ球様間質性肺炎、特発性胸膜肺実質線維弾性症、分類不能型特発性間質性肺炎、過敏性肺炎、放射線誘発性肺損傷、進行性塊状線維症、塵肺症、気管支拡張症、綿肺症、慢性呼吸疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、肺高血圧症（PAH）、または嚢胞性線維症を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

30

【0194】

別の実施形態では、強皮症／全身性硬化症、移植片対宿主疾患、過形成性癭痕、ケロイド、腎性全身性線維症、晩発性皮膚ポルフィリン症、拘束性皮膚障害（restrictive dermopathy）、デュピュイトラン拘縮、皮膚線維症、腎性全身性線維症／腎性線維化性皮膚症（nephrogenic fibrosing dermopathy）、混合性結合組織病、硬化性粘液水腫、好酸球性筋膜炎、化学物質あるいは物理的因子への曝露により乗じる線維症、GvHD誘発性線維症、成年性浮腫性硬化症、脂肪皮膚硬化症、または早老性障害（Progeroid disorders）（早老症、先端早老症（acrogeria）、ウェルナー症候群）を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

40

【0195】

別の実施形態では、心房性線維症、心内膜心筋線維症、心臓性線維症、アテローム動脈硬化症、再狭窄症、または関節線維症を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、被験体に投与する工程を含む。

【0196】

50

別の実施形態では、縦隔線維症、骨髄線維症、真性赤血球増加症後の骨髄線維症、または本態性血小板血症後の骨髄線維症を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

【0197】

別の実施形態では、クローン病、後腹膜線維症、腸線維症、炎症性腸疾患における線維症、潰瘍性大腸炎、嚢胞性線維症が原因のGI線維症、または膵臓炎が原因の膵線維症を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

10

【0198】

別の実施形態では、子宮内膜線維症、子宮線維症、またはペイロニー病を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

【0199】

別の実施形態では、黄斑変性、糖尿病性網膜症、網膜血管結合組織疾患、または硝子体網膜症を患う被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、上記被験体に投与する工程を含む。

20

【0200】

別の実施形態では、外傷（手術合併症、化学療法薬誘発性線維症、放射線誘発性線維症）に関連する瘢痕を有する被験体を処置する方法が提供され、上記方法は、薬学的に有効な量の式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、同位体、あるいは塩、もしくはその医薬組成物を、被験体に投与する工程を含む。

【0201】

本明細書で使用されるように、「投与」との用語は、化合物、化合物のプロドラッグ、または、本明細書に記載される化合物あるいはプロドラッグを含む医薬組成物を提供することを指す。上記化合物または上記組成物は、他の人によって被験体に投与され得るか、あるいは、被験体によって自己投与され得る。投与経路の非限定的な例は、経口的、非経口的（例えば、静脈内）、局所的である。

30

【0202】

本明細書で使用されるように、「処置」との用語は、疾患または病的な疾病の兆候または症状を改善する介入を指す。本明細書で使用されるように、疾患、病的な疾病または症状に関して、「処置」、「処置する」、または「処置すること」との用語は、処置の任意の観察可能な有益な効果を指す。有益な効果は、例えば、影響を受けやすい被験体の疾患の臨床症状の発症の遅延、疾患の一部またはすべての臨床症状の重症度の低下、疾患のより遅い進行、疾患の再発数の減少、被験体の全体的な健康状態または幸福度の改善、あるいは特定の疾患に特有の当該技術分野で周知の他のパラメータによって、立証可能である。予防的処置とは、疾患の兆候を示さないか、または初期の兆候しか示さない被験体に対して、病理学的発症のリスクを低下させる目的で行われる処置である。治療的処置とは、疾患の徴候および症状が発現した後に被験体に施される処置である。

40

【0203】

本明細書で使用されるように、「被験体」という用語は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）を指す。本明細書に記載される方法に従って処置される被験体は、脱髄、骨髄化不全、またはミエリン鞘の未発達を含む神経変性疾患と診断された者、例えば、多発性硬化症もしくは脳性麻痺と診断された者、あるいは、その疾患を発症するリスクのある者で

50

あり得る。診断は、当該技術分野で知られている任意の方法または技術によって実施され得る。当業者は、本開示に従って処置される被験体が、標準的な検査を受けている可能性があるか、または、疾患または疾病に関連する1つ以上の危険因子の存在のために、危険な状態にあるとして、検査なしで識別された可能性があることを理解するであろう。

【0204】

本明細書で使用されるように、「有効な量」との用語は、指定された薬剤で処置されている被験体において、所望の効果を達成するのに十分な指定された薬剤の量を指す。理想的には、薬剤の有効量とは、被験体において実質的な毒性を引き起こすことなく、疾患を阻害または処置するのに十分な量である。有効な量の薬剤は、処置されている被験体、疾患の重症度、および医薬組成物の投与方法に依存する。被験体において所望の効果を達成するのに十分な開示された化合物の有効な量を決定する方法は、本開示に照らして当該技術分野の当業者によって理解されるであろう。

10

【0205】

本明細書で使用されるように、「慢性」との用語は、経時的に持続するか、頻繁に再発している医学的障害または疾病を指す。

【0206】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)の構造を有する化合物は、当業者に知られている標準合成技術を使用して合成され得る。例えば、本発明の化合物は、WO2014/178892、WO2014/178931、WO2016/134292、WO2017/201320、WO2018/032012、および以下のスキーム1～7に記載される、適切に変更された合成手順を使用して合成され得る。

20

【0207】

この目的のために、本明細書に記載される反応、プロセス、および合成方法は、以下の実験セクションに記載される特定の条件に限定されるものではなく、むしろ、当該分野で適切な技術を有する者へのガイドとして意図される。例えば、反応は、任意の適切な溶媒、または必要な変換を行うための他の試薬において実施され得る。一般に、適切な溶媒は、反応が行われる温度（すなわち、凍結温度から沸騰温度の範囲の温度）で、反応物、中間体、または生成物と実質的に非反応性である、プロトン性あるいは非プロトン性の溶媒である。所与の反応が、1つの溶媒または1つを超える溶媒の混合物において実施されてもよい。特定の反応に応じて、反応後の特定のワークアップに適した溶媒が利用されてもよい。

30

【0208】

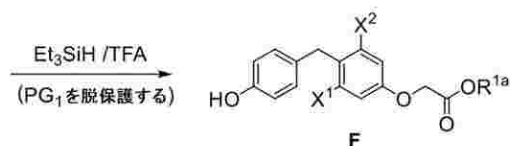
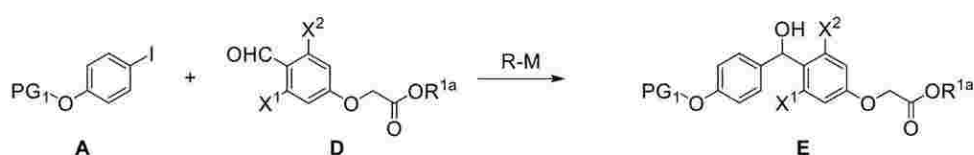
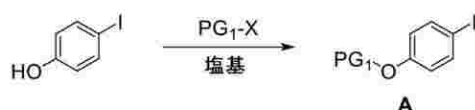
スキーム1

【0209】

40

50

【化 2 6】



【 0 2 1 0 】

本発明の化合物はスキーム 1 に従って調製され得る。市販の 4-ヨードフェノールを、THF または DMF などのような溶媒中で、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミンなどのような塩基を使用して、メトキシメチルクロリド、または臭化ベンジル、またはトリイソプロピルシリルクロリドなどのようなアルキル化剤での処理により保護することで、保護されたフェノール A を得る。3, 5-二置換フェノールを、直交保護基 (orthogonal protecting group) を使用して同様に保護することで B を得る。化合物 B を、n-ブチルリチウムまたは n-ブチルプロモマグネシウムなどを使用して、4 位で脱プロトン化し、結果として生じるアニオンを DMF などのようなホルミル化剤 (formylating agent) とともに縮合して、アルデヒド C を得る。保護基 PG₂ が酸感受性である場合、遊離フェノールは酸性ワークアップ中に遊離され得る；代替的に、PG₂ は、別個の工程において切断され得る。C のフェノール部分を、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムなどのような塩基を使用して、THF または DMF またはアセトンなどのような溶媒中で、メチルクロロアセテートまたは t-ブチルプロモアセ

テートなどのような保護された酢酸等価物によりアルキル化することで、エステルDを得た。

【0211】

ヨウ化物Aを、THFまたはDMEなどのような溶媒中で、イソプロピルマグネシウムブロミドまたはs-ブチリチウムなどを使用して、トランスメタル化（transmetalated）し、結果として生じるアニオンをアルデヒドDとともに縮合して、ジアリールメタノール種Eを得る。TFAまたは水性のHClなどのような酸性溶媒中で、トリエチルシランなどのような水素化物源を使用してEを脱酸素化することで、ジアリールメタン種Fを得る。PG₁が酸感受性の保護基（例えば、MOMなど）である場合、脱酸素化された生成物をフェノールとして直接単離する。代替的に、PG₁は、別個の工程において取り除かれる場合がある。その後、フェノールFを、塩化亜鉛または塩化アルミニウムまたは三フッ化ホウ素エーテラートなどのようなルイス酸の存在下で、置換されたベンジルアルコールまたはベンジルハライドG、例えば、p-フルオロベンジルクロリドまたは1-（1-クロロエチル）-4-フルオロベンゼンまたは2,4-ジフルオロベンジルアルコールなどと反応させることで、エステルHのような3'-ベンジル化生成物を得る。

10

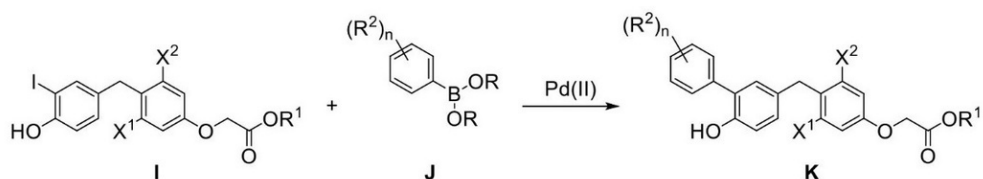
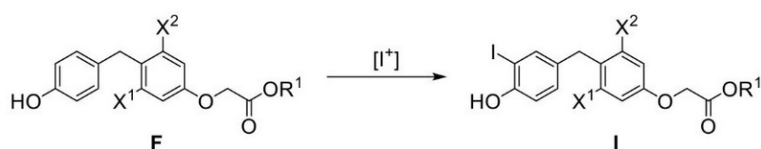
【0212】

スキーム2

【0213】

【化27】

20



30

【0214】

スキーム2に記載されるように、例えば、N-ヨードスクシンイミドまたは固形ヨードなどを使用して、フェノールFをオルト-ヨウ素化することで、重要な中間体Iを得る。本発明の化合物を調製するために、Iを、様々なSuzuki条件下でメタ置換ボロン酸（または、ボロネート）Jと反応させることで、本発明のエステルKを得る。

40

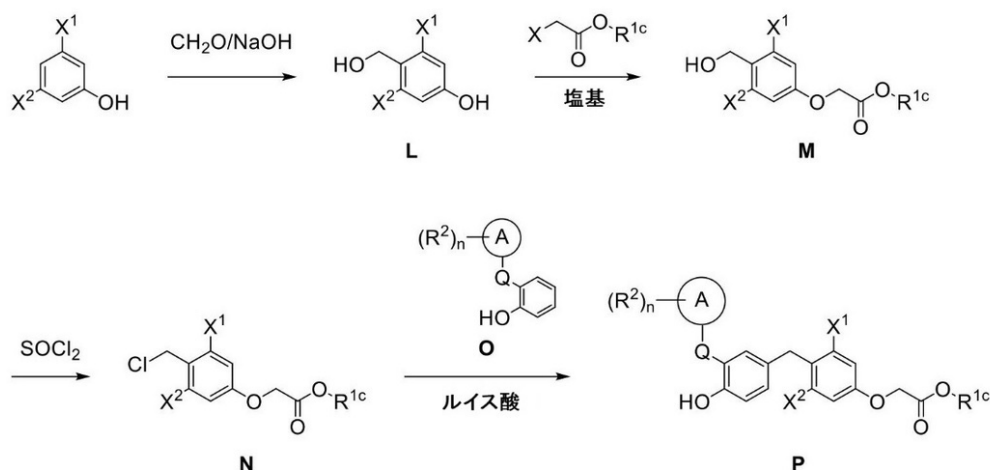
【0215】

スキーム3

【0216】

50

【化 2 8】



10

【 0 2 1 7】

スキーム 3 を参照すると、二置換フェノール（例えば、3, 5-ジクロロフェノールまたは 3-メチル-5-クロロフェノールまたは 3-メチル-5-ブロモフェノールなど）を、ホルムアルデヒド等価物（例えば、水性のホルムアルデヒドまたはパラホルムアルデヒドまたはジメトキシメタンなど）と反応させることでヒドロキシメチル誘導体（L）を得て、その後、これを、塩基の存在下において、選択的にフェノール酸素（phenolic oxygen）で、活性化されたアセテート部分（例えば、エチルクロロアセテートまたはメチルブロモアセテートなど）と反応させることで、中間体（M）を得る。ヒドロキシメチル基を活性化することで（例えば、塩化チオニルまたは塩化オキサリルまたは p-トルエンシルホニルクロリドなどとの反応を介して）、クロロメチル誘導体（N）（あるいは、対応するトシレート、またはメシレート、またはブロモメチルアナログなど）を得て、これを、ルイス酸（塩化亜鉛、または塩化アルミニウムなどのような）の存在下で、2-置換フェノール（O）とともに縮合することで、エステル（P）を得る。

20

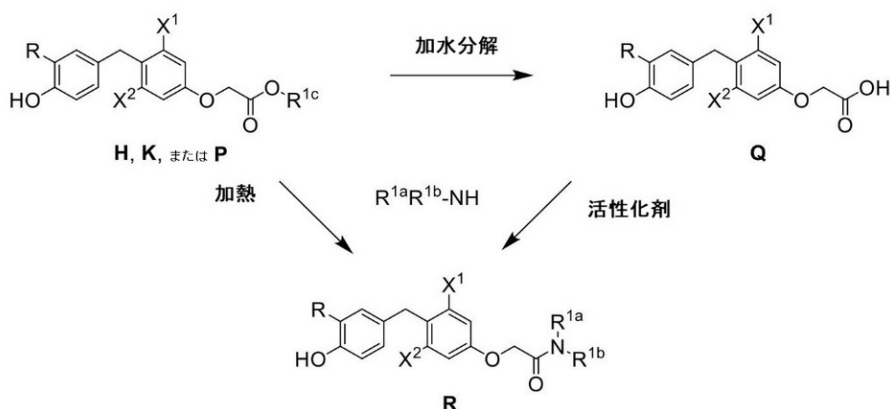
【 0 2 1 8】

30

スキーム 4

【 0 2 1 9】

【化 2 9】



40

【 0 2 2 0】

スキーム 4 に示されるように、例えば、水性の水酸化ナトリウム（ R^1 がメチルである場合）または TFA（ R^1 が t-ブチルである場合）を使用して、（H）、（K）、または（P）のエステル基を加水分解することで、本発明の酸（Q）を得る。必要に応じて、

50

【 0 2 2 1 】

10

【 0 2 2 2 】

【化 3 0】



20

【 0 2 2 4 】

【 0 2 2 5 】

【化 3 1】



1



1

50

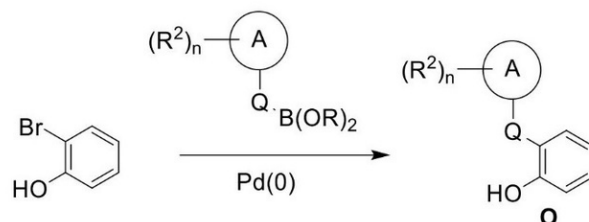
ボレートなどと反応させることで、(J)を得ることができる。

【0227】

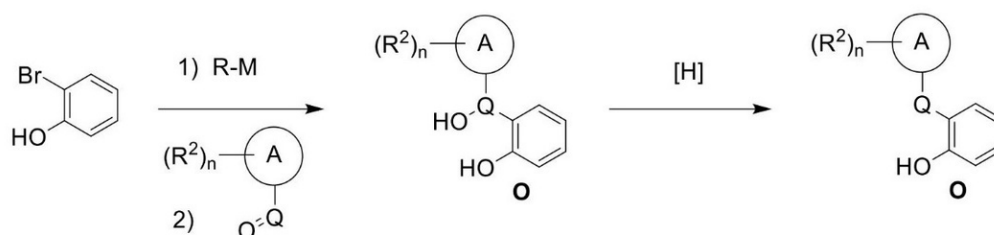
スキーム7

【0228】

【化32】



10



20

【0229】

スキーム3で利用される置換フェノール(O)は、スキーム7に示されるように調製され得る。2-ブロモフェノールなどのような2-ハロフェノールを、パラジウム触媒などの存在下において、Suzuki条件下でボロン酸またはエステル(J)とともに縮合することで、2-置換フェノール(O)を得ることができる。代替的に、2-ブロモフェノールを、イソプロピルマグネシウムブロミドまたはn-ブチルリチウムなどを使用して金属化し、その後、アルデヒドまたはケトン(T)とともに縮合することで、(U)のような中間体を得ることができる。パラジウムまたは白金触媒などの存在下において水素ガスを使用した水素化分解条件下で、または、TFAなどの酸の存在下において、還元剤トリエチルシランなどの存在下での還元的脱酸素化条件下で、(U)を脱酸素化することで、置換フェノール(O)を得る。

30

【実施例】

【0230】

本発明は以下の例によってさらに例証される。以下の例は、非限定的であり、本発明の様々な態様の代表的なものにすぎない。本明細書で開示される構造内の実線および点線のV字型のものは、相対的な立体化学を例示しており、絶対的な立体化学は、具体的に記載または定義されている場合にのみ示されている。

40

【0231】

一般法

合成が実験部分に記載されていないすべての試薬は、市販されているか、または既知の化合物であるか、または当業者によって既知の方法で既知の化合物から形成されてもよい。

【0232】

本発明の方法に従って生成された化合物および中間体は、精製を必要とする場合がある。有機化合物の精製は、当業者には周知であり、同じ化合物を精製する方法がいくつか存在する場合がある。場合によっては、精製を必要としない場合もある。場合によっては、化合物は結晶化によって精製されてもよい。場合によっては、不純物は適切な溶媒を用いて攪拌されてもよい。

50

【0233】

場合によっては、化合物は、特別の目的のために作られた、あるいはパッケージされたシリカゲルカートリッジおよび溶離液、例えば、ヘプタン、エーテル、酢酸エチル、アセトニトリル、エタノールなどの溶媒の勾配を使用して、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製され得る。場合によっては、化合物は、記載される方法を使用して、分取HPLCによって精製されてもよい。

【0234】

本明細書に記載される精製方法は、塩の形態で十分に塩基性または酸性の機能を有する本発明の化合物を提供することができ、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合、トリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩を、または、十分に酸性である本発明の化合物の場合、アンモニウム塩を提供することができる。このタイプの塩は、当業者に知られている様々な方法により、遊離塩基あるいは遊離酸の形態にそれぞれ変換することができるか、またはその後の生物学的アッセイにおいて塩として使用することができる。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の特定の形態は、特定の生物学的活性を定量化するために、必ずしも、前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことが理解されるべきである。

【0235】

すべての出発物質および試薬は市販されており、そのまま使用した。¹H核磁気共鳴 (NMR) 分光法は、別段の記載がない限り、室温近くで、記載される溶媒を用いて、400 MHzで動作するBruker instrumentを用いて実施した。すべての場合において、NMRデータは、提案された構造と一致していた。特徴的な化学シフト (δ) は、主要なピークを指定するための従来の略語を使用して、ppm (parts-per-million) で得られる：例えば、s, 一重項；d, 二重項；t, 三重項；q, 四重項；dd, 二重項の二重項；dt, 三重項の三重項；m, 多重項；br, 広幅。分取HPLC精製は、TFA水溶液中のアセトニトリルの勾配を使用した逆相HPLC、または酢酸アンモニウム水溶液中のメタノールなどの同等のHPLC系によって実施した。

【0236】

化学名は、PerkinElmer Informatics, Inc. によるChemDraw命名ソフトウェア (バージョン17.0.206) を使用して生成した。場合によっては、市販の試薬の一般的に容認される名称を、命名ソフトウェアによって生成された名称の代わりに使用した。

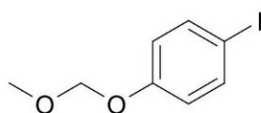
【0237】

中間体A1

1-ヨード-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (中間体A1) の合成

【0238】

【化33】



A1

【0239】

4-ヨードフェノール (50 g、227 mmol) をTHF (400 mL) に溶かした溶液を、0℃に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中60%) (10.9 g、273 mmol) を、少しずつ添加した。混合物を0℃で20分間攪拌した。クロロメチルメチルエーテル (21.96 g、273 mmol) を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を氷水 (600 mL) に注ぎ、EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内

で濃縮することで、無色の液体として中間体 A 1 (60 g、227 mmol、99%の収率)を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), R_f = 0.95

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63–7.59 (m, 2H), 6.89–6.84 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.36 (s, 3H).

【0240】

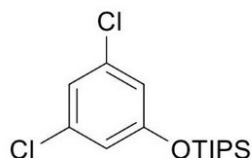
中間体 A 2

(3, 5-ジクロロフェノキシ) -トリイソプロピルシラン (化合物 A 2) の合成

【0241】

【化34】

10



A2

【0242】

3, 5-ジクロロフェノール (35.0 g、215 mmol) およびイミダゾール (21.93 g、322 mmol) を DCM (400 mL) に溶かした溶液を、0℃に冷却した。クロロ (トリイソプロピル) シラン (45.5 g、236 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (200 mL) を添加し、結果として生じる混合物を DCM (100 mL * 3) で抽出した。組み合わせた DCM 相をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮することで、淡黄色の液体として中間体 A 2 (68 g、213 mmol、99.2%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 20 (v / v), R_f = 0.95

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.29–1.23 (m, 3H), 1.06 (d, J = 7.4 Hz, 18H).

30

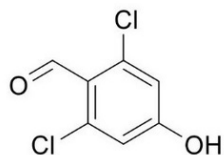
【0243】

中間体 A 3

2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (中間体 A 3) の合成

【0244】

【化35】



A3

40

【0245】

中間体 A 2 (70 g、219 mmol) を THF (600 mL) に溶かした溶液を、-70℃に冷却した。n-ブチルリチウム (96.5 mL、241 mmol、THF 中 2.5 M) を -70℃に滴下した。溶液を -70℃で45分間攪拌した。DMF (20.83 g、285 mmol) を滴下した。混合物を -70℃で3時間攪拌した。反応混合物を -10℃に温め、1 N HCl (440 mL) でクエンチし、室温で15分攪拌し、その後、EtOAc (300 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (500 mL)

50

L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、乾燥させることで、白色固形物として中間体 A 3 (28.5 g、149 mmol、68.1% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.5$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 6.94 (s, 2H).

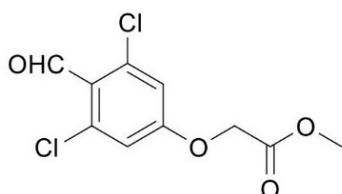
【0246】

中間体 A 4

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4-ホルミルフェノキシ) アセテート (中間体 A 4) の合成

【0247】

【化36】



A4

【0248】

中間体 A 3 (18.2 g、95.3 mmol) をアセトン (180 mL) に溶かした溶液に、メチル 2-クロロアセテート (12.4 g、114 mmol) および炭酸カリウム (26.34 g、191 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C に加熱し、2 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、結果として生じる混合物を EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することで、黄色固形物として中間体 A 4 (25.0 g、95.1 mmol、99.9% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.45$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

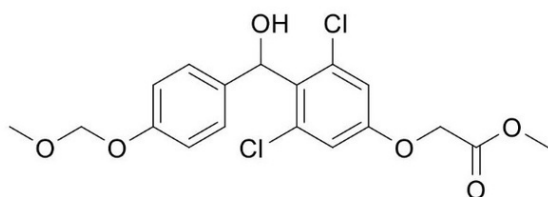
【0249】

中間体 A 5

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (ヒドロキシ (4- (メトキシメトキシ) フェニル) メチル) フェノキシ) アセテート (中間体 A 5) の合成

【0250】

【化37】



A5

【0251】

中間体 A 1 (50 g、189 mmol) を THF (250 mL) に溶かした溶液を、-20 °C に冷却した。塩化イソプロピルマグネシウム (20.8 g、202 mmol、THF 中 1.0 M) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、-67 °C に冷却した

。中間体 A 4 (33.2 g、126 mmol) を THF (250 mL) に溶かした溶液を、 -67°C で滴下した。混合物を -67°C で 2 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチした。混合物を EtOAc (100 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 50 ~ 1 / 10) によって精製することで、白色固形物として中間体 A 5 (12.0 g、29.9 mmol、23.7% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.3$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

10

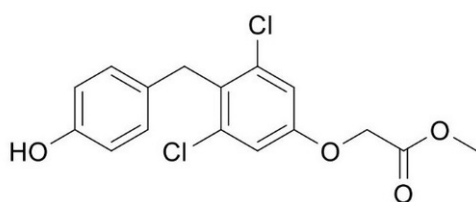
【0252】

中間体 A 6

メチル 2- [3, 5-ジクロロ-4- [(4-ヒドロキシフェニル) メチル] フェノキシ] アセテート (中間体 A 6) の合成

【0253】

【化38】



A6

20

【0254】

中間体 A 5 (10.0 g、24.9 mmol) を室温の DCM (100 mL) に溶かした溶液に、トリエチルシラン (11.6 g、100 mmol、15.9 mL) を添加した。溶液を 0°C に冷却した。TFA (85.3 g、748 mmol、57.6 mL) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をヘキサン (10 mL) で洗浄し、乾燥させることで、白色固形物として中間体 A 6 (6.86 g、20.1 mmol、80.7% の収率) を得た。

30

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.32$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

【0255】

中間体 A 7

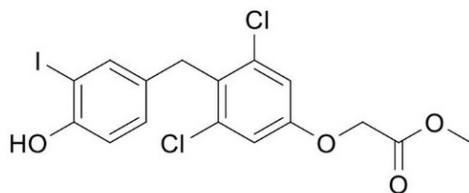
メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジル) フェノキシ) アセテート (中間体 A 7) の合成

40

【0256】

50

【化39】



A7

【0257】

中間体A6 (2.0 g、5.86 mmol) および p-トルエンスルフィン酸 (183 mg、1.17 mmol) を DCM (20 mL) に溶かした溶液を、0℃に冷却した。N-ヨードスクシンイミド (1.32 g、5.86 mmol) を少しずつ添加した。混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。水 (15 mL) を添加し、混合物を DCM (10 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮することで、オレンジ色の固形物として中間体A7 (2.4 g、5.14 mmol、87.7%の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.32

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.96–6.90 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

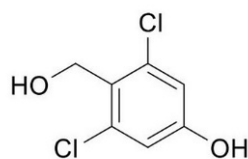
【0258】

中間体A8

3,5-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェノール (中間体A8) の合成

【0259】

【化40】



A8

【0260】

NaOH (6.7 g、169 mmol) を水 (20 mL) に溶かした溶液に、3,5-ジクロロフェノール (25.0 g、153 mmol) を添加した。混合物を 45℃に加熱し、36%のホルムアルデヒド水溶液 (12.4 g、153 mmol) にゆっくりと滴下した。その混合物は 45℃で 2 時間攪拌し、その後、室温に冷却した。pH を 1 N HCl で 3~4 までに調整し、混合物を室温で 20 分間攪拌した。固形物を濾過し、水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させることで、オフホワイト固形物として中間体A8 (11.5 g、59.6 mmol、39%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル 1 / 3, R_f 0.36

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.57 (d, J = 2.1 Hz, 2H)

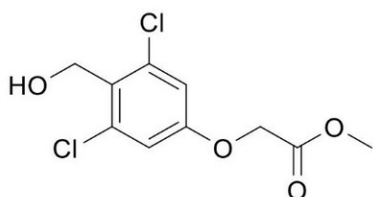
【0261】

中間体A9

メチル 2-[3,5-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセテート (中間体A9) の合成

【0262】

【化41】



A9

10

【0263】

中間体A8 (3.0 g、15.5 mmol) をアセトン (40 mL) に溶かした溶液に、炭酸カリウム (3.22 g、23.3 mmol) およびメチル2-クロロアセテート (2.02 g、18.6 mmol) を添加した。混合物を2時間還流した。混合物を室温に冷まし、水 (120 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 ~ 5 / 1) によって精製することで、白色固形物として中間体A9 (2.0 g、7.54 mmol、48.5%の収率) を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル 1 / 5, R_f 0.28

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (s, 2H), 5.08 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H) .

【0264】

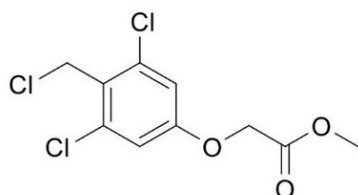
中間体A10

メチル2-[3,5-ジクロロ-4-(クロロメチル)フェノキシ]アセテート (中間体A10) の合成

【0265】

【化42】

30



A10

【0266】

40

DCM (10 mL) 中の中間体A9 (1.0 g、3.77 mmol) の混合物に、塩化チオニル (0.67 g、5.66 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、真空中で濃縮することで、淡黄色固形物として粗製中間体A10 (1.0 g、3.53 mmol、93.5%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル 1 / 5, R_f 0.72

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) .

【0267】

中間体A11

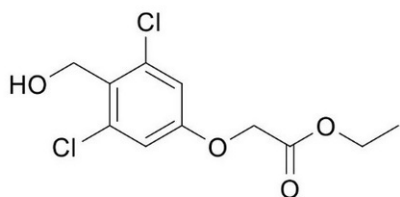
エチル2-(3,5-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)アセテート (中

50

間体 A 1 1) の合成

【 0 2 6 8 】

【 化 4 3 】



A11

10

【 0 2 6 9 】

中間体 A 8 (13.0 g、67.4 mmol) を室温の DMF (120 mL) に溶かした溶液に、エチル 2-ブロモアセテート (11.25 g、67.4 mmol) および K_2CO_3 (11.17 g、80.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相を水 (100 mL * 3) およびブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) によって精製することで、オフホワイト固形物として中間体 A 1 1 (15 g、79% の収率) を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), Rf = 0.42

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (s, 2H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 2 7 0 】

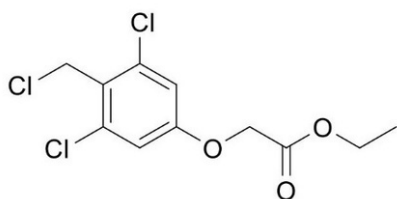
中間体 A 1 2

エチル 2-(3,5-ジクロロ-4-(クロロメチル)フェノキシ)アセテート (中間体 A 1 2) の合成

【 0 2 7 1 】

【 化 4 4 】

30



A12

【 0 2 7 2 】

0 °C の DCM (150 mL) 中の中間体 A 1 1 (15.0 g、3.77 mmol) の反応混合物に、塩化チオニル (9.59 g、80.6 mmol) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、DCM (100 mL) で希釈し、真空中で濃縮することで、淡黄色固形物として中間体 A 1 2 (15.0 g、93.5% の収率) を得た。

40

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), Rf = 0.72

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 2 7 3 】

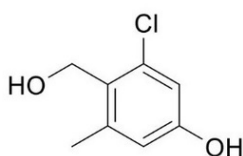
中間体 A 1 3

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェノール (中間体 A 1 3) の合成

50

【0274】

【化45】



A13

【0275】

室温の水（10 mL）中の3-クロロ-5-メチルフェノール（3.55 g、24.9 mmol）の混合物に、NaOH（1.10 g、27.4 mmol）を添加した。混合物を45℃に加熱し、その後、ホルムアルデヒド水溶液（0.75 g、24.9 mmol、37%）を滴下した。結果として生じる混合物を、45℃で2時間攪拌した。その混合物を室温に冷却し、その後、HCl（3 N）で酸性化してpH3までとし、EtOAc（10 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（15 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝50／1～5／1）によって精製することで、オフホワイト固形物として中間体A13（0.76 g、4.40 mmol、17.7%の収率）を得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／1（v／v），Rf＝0.8

¹H NMR：（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.68（s，1H），6.62（d，J＝2.4 Hz，1H），6.56（d，J＝2.4 Hz，1H），4.73（t，J＝5.2 Hz，1H），4.49（d，J＝5.2 Hz，2H），2.31（s，3H）。

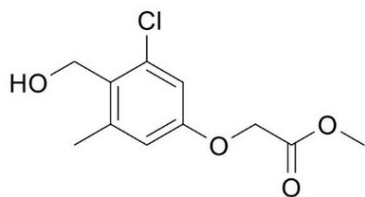
【0276】

中間体A14

2-〔3-クロロ-4-（ヒドロキシメチル）-5-メチルフェノキシ〕アセテート（中間体A14）の合成

【0277】

【化46】



A14

【0278】

中間体A13（0.66 g、3.82 mmol）を室温のアセトン（10 mL）に溶かした溶液に、炭酸セシウム（1.87 g、5.74 mmol）、ヨウ化ナトリウム（57 mg、380 μmol）、およびメチル2-クロロアセテート（540 mg、4.97 mmol）を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。水（30 mL）を添加し、混合物をEtOAc（10 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝100／1～5／1）によって精製することで、白色固形物として中間体A14（280 mg、1.14 mmol、29.9%の収率）を得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／2（v／v），Rf＝0.67

¹H NMR：（400 MHz，DMSO-d₆）δ 6.84（d，J＝2.6 Hz，1H

), 6.78 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.85–4.81 (m, 3H), 4.53 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

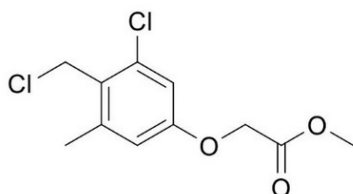
【0279】

中間体A15

2-[3-クロロ-4-(クロロメチル)-5-メチルフェノキシ]アセテート(中間体A15)の合成

【0280】

【化47】



A15

10

【0281】

中間体A14(360mg、1.47mmol)を室温のDCM(6mL)に溶かした溶液に、塩化チオニル(263mg、2.21mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、真空中で濃縮することで、黄色固形物として中間体A15(300mg、1.14mmol、77.5%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/2(v/v), $R_f=0.8$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

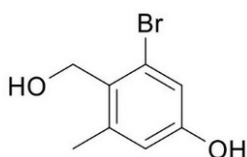
【0282】

中間体A16

3-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェノール(中間体A16)の合成

【0283】

【化48】



A16

30

【0284】

3-ブロモ-5-メチルフェノール(15g、80.2mmol)およびNaOH(3.5g、88.2mmol)を45℃の水(100mL)に溶かした溶液に、ホルムアルデヒド水溶液(6.5g、80.2mmol)を滴下した。反応物を、45℃に一晩加熱した。反応混合物を1N HClで酸性化してpH6~7までとし、EtOAc(50mL*3)で抽出した; 組み合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=1/20~1/5)によって精製することで、オフホワイト固形物として中間体A16(3.0g、14%の収率)を得た。

40

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v), $R_f=0.41$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 6.80 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

50

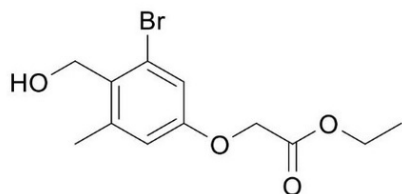
【0285】

中間体A17

エチル2-(3-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェノキシ)アセテート(中間体A17)の合成

【0286】

【化49】



A17

10

【0287】

中間体A16(3.0g、13.8mmol)を室温のDMF(20mL)に溶かした溶液に、 K_2CO_3 (2.3g、16.56mmol)、およびエチル2-ブromoアセテート(2.5g、15.2mmol)を添加した；混合物を室温で2時間攪拌した。水(100mL)を添加し、結果として生じる混合物をEtOAc(40mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、中間体A17(2.7g、64%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v), $R_f=0.44$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.99(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.82(dd, $J=2.7, 0.7$ Hz, 1H), 4.84(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 4.79(s, 2H), 4.55(d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.17(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.21(t, $J=7.1$ Hz, 3H).

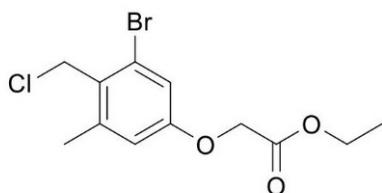
【0288】

中間体A18

エチル2-(3-ブromo-4-(クロロメチル)-5-メチルフェノキシ)アセテート(中間体A18)の合成

【0289】

【化50】



A18

30

40

【0290】

中間体A17(2.8g、9.24mmol)を室温のDCM(10mL)に溶かした溶液に、塩化チオニル(2.19g、18.48mmol)を添加した；結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮することで、中間体A18(2.9g、97%の収率)を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v), $R_f=0.6$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.10(d, $J=2.7$ Hz, 1H)

50

), 6.90 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 4H), 4.17 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

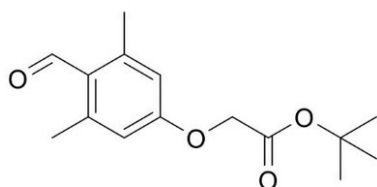
【0291】

中間体A19

tert-ブチル 2-(4-ホルミル-3,5-ジメチルフェノキシ)アセテート (中間体A19) の合成

【0292】

【化51】



A19

【0293】

2,6-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (30g, 0.20mol) および tert-ブチルブロモアセテート (35mL, 0.25mol) を室温の DMF (600mL) に溶かした溶液に、炭酸セシウム (130g, 0.40mol) を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (1000mL) で希釈し、濾過した。濾液を水 (1000mL * 3) およびブライン (500mL * 2) で洗浄し、その後、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することで、白色固形物として中間体A19 (47g, 89%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 20

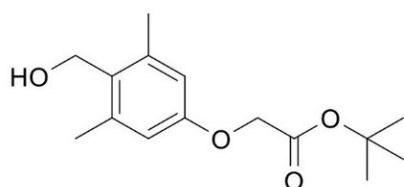
^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

【0294】

中間体A20

【0295】

【化52】



A20

【0296】

中間体A19 (1.00g, 3.78mmol) を0℃のメタノール (30mL) に溶かした溶液に、 NaBH_4 (0.14g, 3.8mmol) を少しずつ添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (50mL) でクエンチし、EtOAc (50mL * 3) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することで、無色の油として中間体A20 (0.9g, 89%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v)

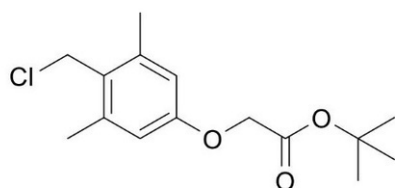
^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 6.53 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.30 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 6H), 1.43 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 9H).

【0297】

中間体A21

【0298】

【化53】



A21

10

【0299】

中間体A20（0.9g、3.38mmol）を室温のDCM（20mL）に溶かした溶液に、塩化チオニル（0.44g、3.72mmol）を添加した；結果として生じる溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、白色固形物として中間体A21（0.9g、93%の収率）を得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／10（v／v）

^1H NMR：（400MHz，DMSO） δ 6.61（s，2H），4.75（s，2H），4.61（s，2H），2.31（d， $J=13.6\text{Hz}$ ，6H），1.42（s，9H）。

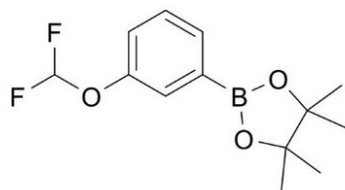
20

【0300】

中間体B1

【0301】

【化54】



B1

30

【0302】

乾燥1，4-ジオキサン（30mL）中の（3-ブロモフェニル）-ジフルオロメチルエーテル（3.0g、13.4mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（6.8g、26.9mmol）、Pd（dppf）Cl₂（984mg、1.35mmol）、およびKOAc（4.0g、40.4mmol）の混合物を、85℃で一晩攪拌した。中間体B1の結果として生じる溶液を、さらに精製することなく使用した。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／2（v／v），R_f＝0.2

40

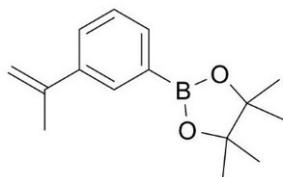
【0303】

中間体B2

【0304】

50

【化 5 5】



B2

【0305】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 3'-ブromo-1-メチルスチレン (500 mg、2.54 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (186 mg、0.25 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.29 g、5.07 mmol)、および KOAc (748 mg、7.62 mmol) の混合物を、80℃で4時間攪拌した。その混合物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、濃縮乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=20/1)によって精製することで、黄色固形物として中間体 B2 (400 mg、65%) を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v), R_f=0.87

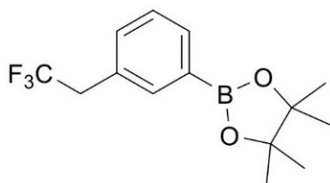
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76–7.72 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H), 5.39 (dd, J=1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.11 (t, J=1.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

【0306】

中間体 B3

【0307】

【化 5 6】



B3

【0308】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-ブromoベンゼン (500 mg、2.09 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (153 mg、0.21 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.06 g、4.18 mmol)、および KOAc (616 mg、6.28 mmol) の混合物を、80℃で4時間攪拌した。その混合物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、濃縮乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=20/1)によって精製することで、無色の油として中間体 B3 (400 mg、84%) を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v), R_f=0.88

【0309】

中間体 B4

【0310】

10

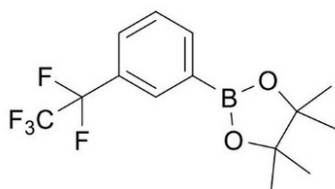
20

30

40

50

【化 5 7】



B4

【0 3 1 1】

10

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 3-ペンタフルオロエチルブROMOベンゼン (400 mg、1.45 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (406 mg、1.60 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (53 mg、0.07 mmol) の混合物に、酢酸カリウム (430 mg、4.36 mmol) を添加した。混合物を 100 °C に 3 時間加熱した。その混合物を室温に冷まし、濾過した。濾液を真空中で濃縮することで、粗製中間体 B4 (468 mg、99% の収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 10 / 1 (v / v), R_f = 0.9

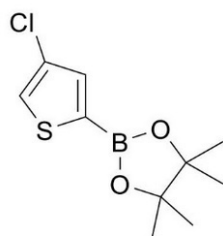
【0 3 1 2】

中間体 B5

20

【0 3 1 3】

【化 5 8】



B5

30

【0 3 1 4】

3-クロロチオフェン (237 mg、2.0 mmol) をヘキサン (3 mL) に溶かした溶液に、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン (16 mg、60 μmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (128 mg、1.0 mmol)、および (1, 5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (40 mg、60 μmol) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、中間体 B5 をさらに精製することなく使用した。

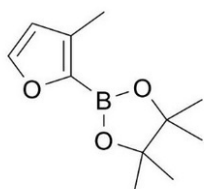
【0 3 1 5】

中間体 B6

40

【0 3 1 6】

【化 5 9】



B6

50

【0317】

3-メチルフラン（400mg、4.87mmol）をTHF（10mL）に溶かした溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.23g、4.87mmol）、（1,5-シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（I）二量体（65mg、97.4μmol）、および4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン（33mg、122μmol）を添加した。混合物を2時間加熱還流し、その後、室温に冷まし、真空中で濃縮することで、2,4-置換異性体との混合物として中間体B6を得た。この混合物をさらに精製することなく使用した。

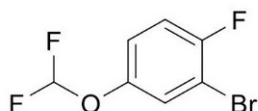
TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／5（v／v），Rf＝0.30

【0318】

中間体B7

【0319】

【化60】



B7

【0320】

DMF（10mL）中のクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（1.0g、5.2mmol）、3-ブromo-4-フルオロフェノール（1.60g、10.5mmol）、およびK₂CO₃（868mg、6.3mmol）の混合物を、100℃で2時間撹拌した。その混合物を室温に冷ました。濃縮HCl（1.5mL）および水（3mL）を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を0℃に冷却した。NaOH（4M、5mL）および水（25mL）を添加し、混合物をEt₂O（5mL×3）で抽出した。有機層をブライン（15mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝200／1～100／1）によって精製することで、無色の油として中間体B7（150mg、11%の収率）を得た。

TLC：石油エーテル／EtOAc＝100／1（v／v），Rf＝0.55

¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.62（dd，J＝6.0，3.2 Hz，1H），7.46（t，J＝8.8 Hz，1H），7.28（dt，J＝9.2，3.6 Hz，1H），7.24（t，J＝73.6 Hz，1H）。

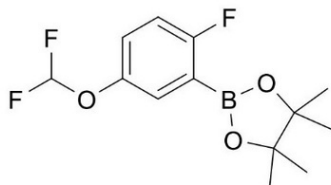
¹⁹F NMR：（376 MHz，DMSO-d₆）δ -82.81，-112.84。

【0321】

中間体B8

【0322】

【化61】



B8

【0323】

室温の1,4-ジオキサン（5.0mL）中の中間体B7（150mg、622μmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（175mg、684μmol）およびPd（dp

p f) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mg、31 μmol) の混合物に、酢酸カリウム (183 mg、1.8 mmol) を添加した。混合物を 100°C に3時間加熱した。混合物を室温に冷まし、濾過した。濾液を真空中で濃縮することで、粗製中間体 B8 (175 mg、97% の収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

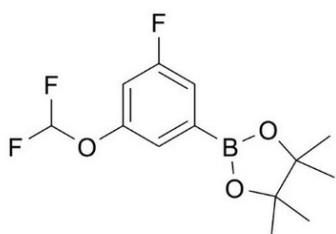
TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), Rf = 0.65

【0324】

中間体 B9

【0325】

【化62】



B9

【0326】

1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の (3-ブromo-5-フルオロフェニル) - ジフルオロメチルエーテル (120 mg、0.50 mmol)、KOAc (146 mg、1.50 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (189 mg、0.75 mmol)、および Pd (dppf) Cl_2 (18 mg、0.03 mmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下で 85°C で2時間撹拌した。中間体 B9 の粗製溶液を、さらに精製することなく使用した。

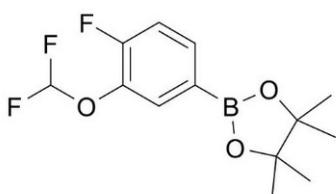
TLC: 石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 (v / v), Rf = 0.65

【0327】

中間体 B10

【0328】

【化63】



B10

【0329】

1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の (3-ブromo-6-フルオロフェニル) - ジフルオロメチルエーテル (300 mg、1.2 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (348 mg、1.4 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (91 mg、0.1 mmol)、および KOAc (365 mg、3.6 mmol) の混合物を、 80°C で一晩撹拌した。その混合物を濾過し、真空中で濃縮することで、黒色の油として中間体 B10 (330 mg、95% の収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 10 / 1 (v / v), Rf = 0.8

LCMS: RT = 4.324 分; $[M+1] = 289.1$

【0330】

中間体 B11

1-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロベンゼン (中間体 B11) の合成

【0331】

【化 6 4】



B11

【0 3 3 2】

DMF (10 mL) 中のクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.0 g、5.2 mmol)、3-ブromo-2-フルオロフェノール (1.60 g、10.47 mmol)、および K_2CO_3 (868 mg、6.3 mmol) の混合物を、100℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷ました。濃縮HCl (1.5 mL) および水 (3 mL) を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。その混合物を0℃に冷却し、NaOH (4 M、5 mL) および H_2O (25 mL) を添加した。混合物を Et_2O (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc$ = 200/1 ~ 100/1) によって精製することで、無色の油として中間体B11 (800 mg、47%の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル/ $EtOAc$ = 100/1 (v/v), R_f = 0.55

^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.66–7.60 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.303 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H).

^{19}F NMR: (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -82.56 (d, J = 3.6 Hz), -124.68.

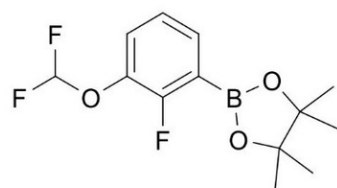
【0 3 3 3】

中間体B12

2-(3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体B12) の合成

【0 3 3 4】

【化 6 5】



B12

【0 3 3 5】

室温の1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の中間体B11 (400 mg、1.7 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.25 g、4.93 mmol)、およびPd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (457 mg、1.8 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (500 mg、5.1 mmol) を添加した。混合物を100℃に3時間加熱した。混合物を室温に冷まし、濾過した。濾液を真空中で濃縮することで、粗製中間体B12 (470 mg、95%の収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

TLC: $EtOAc$ /石油エーテル = 1/10 (v/v), R_f = 0.65

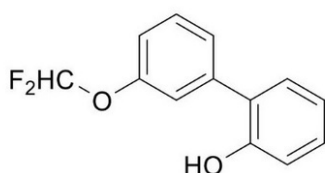
【0 3 3 6】

中間体C1

3'-(ジフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-オール (中間体C1) の合成

【0337】

【化66】



C1

10

【0338】

1, 4-ジオキサン (30 mL) および水 (3 mL) 中の中間体 B1 (3.5 g、13 mmol)、2-ブロモフェノール (1.5 g、8.67 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (634 mg、0.87 mmol)、および K₂CO₃ (3.6 g、26 mmol) の混合物を、90℃で一晩攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 ~ 5 / 1、v / v) によって精製することで、黄色の油として中間体 C1 (700 mg、34% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.54

20

LCMS: RT = 2.551 分; [M - 1] = 235.0

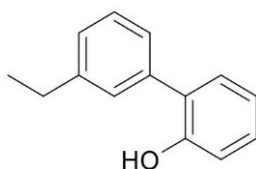
【0339】

中間体 C2

3'-エチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-オール (中間体 C2) の合成

【0340】

【化67】



C2

30

【0341】

1, 4-ジオキサン (10 mL) / 水 (2 mL) 中の 2-ブロモフェノール (660 mg、3.81 mmol)、(3-エチルフェニル) ボロン酸 (630 mg、4.20 mmol)、Na₂CO₃ (809 mg、7.63 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (278 mg、381 μmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で、85℃で2時間攪拌した。その混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 100 / 1、v / v) によって精製することで、黄色の油として中間体 C2 (600 mg、79% の収率) を得た。

40

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.35

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 7.41-7.07 (m, 6H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0342】

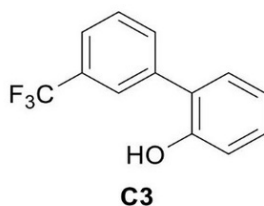
中間体 C3

3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-2-オール (中間体 C3) の合成

50

【0343】

【化68】



【0344】

水 (1 mL) および 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 2-ブロモフェノール (500 mg、2.89 mmol)、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (659 mg、3.47 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (211 mg、289 μmol)、および K₂CO₃ (1.20 g、8.67 mmol) の混合物を、90℃で一晩撹拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1) によって精製することで、黄色の油として中間体 C3 (600 mg、87% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.37

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.93–7.82 (m, 2H), 7.72–7.62 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H).

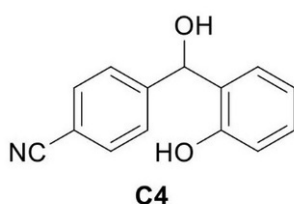
【0345】

中間体 C4

4-(ヒドロキシ(2-ヒドロキシフェニル)メチル)ベンズニトリル (中間体 C4) の合成

【0346】

【化69】



【0347】

2-ブロモフェノール (2.0 g、11.6 mmol) をジエチルエーテル (20 mL) に溶かした溶液を、78℃に冷却した。n-BuLi (2.5 M) (25.5 mmol) を滴下した。混合物を室温に温め、2時間撹拌した。混合物を-78℃に冷却した。4-シアノベンズアルデヒド (1.7 g、12.7 mmol) を THF (6 mL) に溶かした溶液を滴下した。混合物を-78℃で1時間撹拌し、室温に温めた。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 50 ~ 1 / 5) によって精製することで、白色固形物として中間体 C4 (1.7 g、65% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.20

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.76–7

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

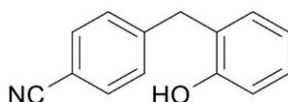
【 0 3 4 8 】

中間体 C 5

4 – (2 – ヒドロキシベンジル) ベンゾニトリル (中間体 C 5) の合成

【 0 3 4 9 】

【 化 7 0 】



C5

【 0 3 5 0 】

中間体 C 4 (1 . 7 g、7 . 5 mmol) を DCM (20 mL) に溶かした溶液に、E t₃ S i H (3 . 5 g、30 . 7 mmol) を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、T F A (26 . 3 g、231 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、結果として生じる混合物を DCM (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した；残渣をヘキサン (10 mL) で洗浄することで、白色固形物として中間体 C 5 (1 . 2 g、76% の収率) を得た。

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v) , R f = 0 . 4 5

¹ H N M R : (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9 . 4 7 (s, 1 H) , 7 . 7 2 (d, J = 8 . 2 H z, 2 H) , 7 . 4 0 (d, J = 8 . 4 H z, 2 H) , 7 . 1 2 – 7 . 0 2 (m, 2 H) , 6 . 8 1 (d, J = 7 . 6 H z, 1 H) , 6 . 7 4 (t, J = 7 . 4 H z, 1 H) , 3 . 9 5 (s, 2 H) .

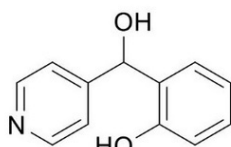
【 0 3 5 1 】

中間体 C 6

2 – (ヒドロキシ (ピリジン – 4 – イル) メチル) フェノール (中間体 C 6) の合成

【 0 3 5 2 】

【 化 7 1 】



C6

【 0 3 5 3 】

2 – ブロモフェノール (2 . 0 g、11 . 6 mmol) をエーテル (20 mL) に溶かした溶液を、− 70℃ に冷却した；n – B u L i (25 . 5 mmol、2 . 5 M の 10 mL) を滴下した。混合物を − 70℃ で 2 時間攪拌した。T H F (5 mL) 中のイソニコチンアルデヒド (1 . 4 g、12 . 7 mmol) を滴下した。混合物を − 70℃ で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 N H₄ C l 水溶液 (15 mL) でクエンチした；p H を H C l (1 N) で p H ~ 7 に調整した。結果として生じる混合物を E t O A c (30 mL * 2) で抽出した；組み合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : M e O H = 100 : 1 ~ 20 : 1) によって精製することで、白色固形物として中間体 C 6 (1 . 2

g、51%の収率)を得た。

TLC: DCM/MeOH=15/1 (v/v), Rf=0.3

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.46–8.43 (m, 2H), 7.34 (d, J=6.2 Hz, 3H), 7.07–7.02 (m, 1H), 6.81–6.75 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (d, J=4.4 Hz, 1H)。

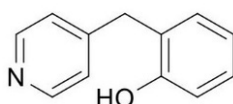
【0354】

中間体 C7

2-(ピリジン-4-イルメチル)フェノール(中間体 C7)の合成

【0355】

【化72】



C7

【0356】

中間体 C6 (1.2 g、5.96 mmol) を 0℃ の DCM (15 mL) に溶かした溶液に、Et₃SiH (2.8 g、23.8 mmol) および TFA (2.7 g、23.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。水 (15 mL) を添加し、混合物を NaHCO₃ (2 N) で pH~7 に調整し、EtOAc (50 mL*2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=100:1~30:1) によって精製することで、黄色の油として中間体 C7 (530 mg、48% の収率) を得た。

TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), Rf=0.7

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.43–8.38 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.11–7.02 (m, 2H), 6.81 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H)。

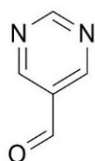
【0357】

中間体 C8

ピリジン-5-カルバルデヒド(中間体 C8)の合成

【0358】

【化73】



C8

【0359】

ピリジン-5-メタノール (2.0 g、18.1 mmol) を室温のクロロホルム (30 mL) に溶かした溶液に、MnO₂ (15.6 g、181 mmol) を添加した。混合物を 50℃ で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、濾過し、濾液を真空中で濃縮することで粗製生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=2/1、v/v) によって精製することで、白色固形物として

中間体 C 8 (800 mg、40%の収率)を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), Rf = 0.44

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.26 (s, 2H).

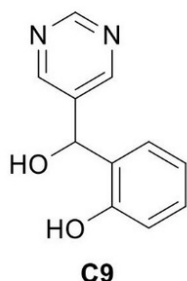
【0360】

中間体 C 9

2-(ヒドロキシ(ピリミジン-5-イル)メチル)フェノール(中間体 C 9)の合成

【0361】

【化74】



10

【0362】

2-ブロモフェノール(1.28 g、7.40 mmol)を -70°C のTHF(30 mL)に溶かした溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (16 mmol、2.5 Mの6.51 mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、 -70°C に冷却した。中間体 C 8 (800 mg、7.40 mmol)を -70°C で添加した；混合物を室温にゆっくりと温め、16時間攪拌した。反応物を水(50 mL)でクエンチした；pHを2 N HClでpH 6~7までに調整し、結果として生じる混合物をEtOAc(50 mL * 3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル / EtOAc = 1 / 2、v / v)によって精製することで、白色固形物として中間体 C 9 (800 mg、53%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), Rf = 0.4

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

30

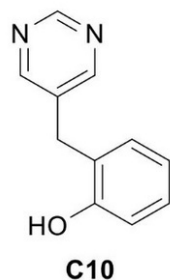
【0363】

中間体 C 10

2-(ピリミジン-5-イルメチル)フェノール(中間体 C 10)の合成

【0364】

【化75】



40

【0365】

50

中間体 C 9 (800 mg、3.95 mmol) を 0℃ の DCM (10 mL) に溶かした溶液に、Et₃SiH (1.84 g、15.8 mmol) および TFA (118 mmol、9.0 mL) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、クロロホルム／イソプロピルアルコール (30 mL／10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM／MeOH = 20／1、v／v) によって精製することで、白色固形物として中間体 C 10 (1.0 g、100% の収率) を得た。

TLC: EtOAc／石油エーテル = 1／10 (v／v), R_f = 0.5

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H).

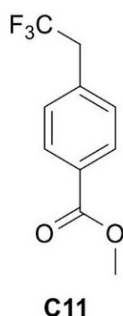
【0366】

中間体 C 11

メチル 4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾエート (中間体 C 11) の合成

【0367】

【化76】



【0368】

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) 中の (4-カルボメトキシフェニル) ボロンピナコラート (1.0 g、3.82 mmol)、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (1.6 g、7.6 mmol)、Pd₂(dba)₃ (175 mg、191 μmol)、キサントホス (221 mg、382 μmol)、CuCl (38 mg、382 μmol)、および CsF (1.74 g、11.5 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で、65℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷まし、濾過した；濾液を真空中で濃縮した。残渣を DCM (100 mL) に溶解し、H₂O (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、その後、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／EtOAc = 10／1) によって精製することで、淡黄色固形物として中間体 C 11 (330 mg、40% の収率) を得た。

TLC: EtOAc／石油エーテル = 1／5 (v／v), R_f = 0.82

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (q, J = 11.6 Hz, 2H).

【0369】

中間体 C 12

(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル) メタノール (中間体 C 12) の合成

【0370】

10

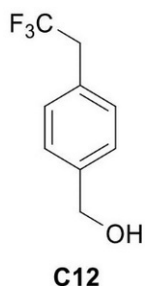
20

30

40

50

【化 7 7】



10

【0 3 7 1】

中間体 C 1 1 (330 mg、1.51 mmol) を 0℃ の乾燥 THF (6 mL) に溶かした溶液に、LiAlH₄ (69 mg、1.82 mmol) を添加した；混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (aq) 溶液 (5 mL) を添加し、結果として生じる混合物を DCM (5 mL * 2) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮することで、淡黄色固形物として中間体 C 1 2 (250 mg、87% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.49

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33–7.29 (m, 4H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 11.7 Hz, 2H).

20

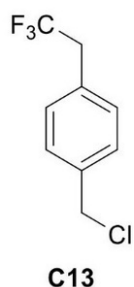
【0 3 7 2】

中間体 C 1 3

1-(クロロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン (中間体 C 1 3) の合成

【0 3 7 3】

【化 7 8】



30

【0 3 7 4】

中間体 C 1 2 (250 mg、1.31 mmol) を DCM (4 mL) に溶かした溶液に、塩化チオニル (235 mg、1.97 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させることで、淡黄色固形物として中間体 C 1 3 (250 mg、92% の収率) を得た。

40

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.78

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (q, J = 11.6 Hz, 2H).

【0 3 7 5】

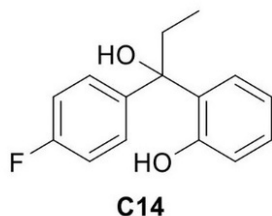
中間体 C 1 4

2-(1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノール (中間体 C 1 4) の合成

【0 3 7 6】

50

【化 7 9】



【0 3 7 7】

2-ブロモフェノール (3.41 g、19.7 mmol) を -30°C の THF (40 mL) に溶かした溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、17.35 mL) を滴下した。2 時間後、混合物を -50°C に冷却し、(4-フルオロフェニル)-エチルケトン (3.0 g、19.7 mmol) を滴下した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) で希釈し、 HCl (1 N) で酸性化して $\text{pH}=6\sim 7$ とし、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $\text{EtOAc}=20/1\sim 5/1$) によって精製することで、黄色の油として中間体 C14 (2.1 g、43% の収率) を得た。

TLC: $\text{EtOAc}/\text{石油エーテル}=1/5$ (v/v), $R_f=0.36$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 7.41–7.30 (m, 3H), 7.11–7.02 (m, 3H), 6.80 (td, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (dq, $J=14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.14 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 0.77 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

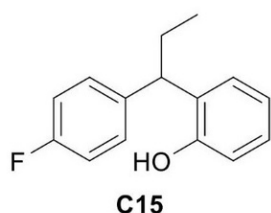
【0 3 7 8】

中間体 C15

2-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)フェノール (中間体 C15) の合成

【0 3 7 9】

【化 8 0】



【0 3 8 0】

中間体 C14 (2.10 g、8.53 mmol) を室温の DCM (20 mL) に溶かした溶液に、 Et_3SiH (3.97 g、34 mmol) を添加した。混合物を 0°C に冷却し、TFA (29.17 g、256 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、DCM (20 mL) で希釈し、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $\text{EtOAc}=50/1\sim 10/1$) によって精製することで、黄色の油として中間体 C15 (1.7 g、86% の収率) を得た。

TLC: $\text{EtOAc}/\text{石油エーテル}=1/5$ (v/v), $R_f=0.60$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.31 (s, 1H), 7.31–7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.10–7.01 (m, 2H), 6.97 (td, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=7.8, 6.6$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.01–1.89 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

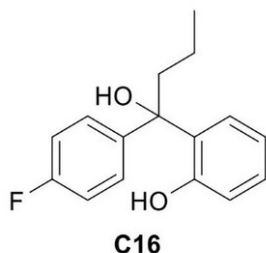
【0381】

中間体C16

2-(1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル)フェノール(中間体C16)の合成

【0382】

【化81】



10

【0383】

2-ブロモフェノール(2.0g、11.6mmol)をTHF(20mL)に溶かした溶液を、 -78°C に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ (2.5Mの10.2mL; 25.5mmol)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌し、その後、 -78°C に冷却した。(4-フルオロフェニル)- n -プロピルケトン(1.7g、12.7mmol)をTHF(6mL)に溶かした溶液を滴下した。混合物を -78°C で1時間攪拌し、その後、 70°C に温め、一晩攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液(20mL)でクエンチし、 EtOAc (10mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(15mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc /石油エーテル=1/50~1/10)によって精製することで、白色固形物として中間体C16(750mg、25%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc /石油エーテル=1/10(v/v), $R_f=0.20$ LCMS:RT=4.018分; $[M-1]=259.0$

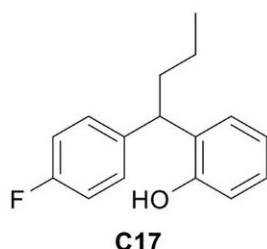
【0384】

中間体C17

2-(1-(4-フルオロフェニル)ブチル)フェノール(中間体C17)の合成

【0385】

【化82】



40

【0386】

中間体C16(750mg、2.9mmol)をDCM(10mL)に溶かした溶液に、 Et_3SiH (1.3g、11.4mmol)を添加した。混合物を 0°C に冷却し、TFA(9.8g、85.5mmol)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、結果として生じる混合物をDCM(10mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(15mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン(10mL)で洗浄することで、白色固形物として中間体C17(1.2g、76%の収率)を得た。

TLC: EtOAc /石油エーテル=1/10(v/v), $R_f=0.6$

50

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4, 6.0$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.80–6.71 (m, 2H), 4.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.99–1.84 (m, 2H), 1.20 (td, $J=14.0, 7.2$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 2H).

【0387】

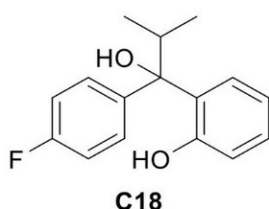
中間体 C18

2-(1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノール (中間体 C18) の合成

【0388】

【化83】

10



【0389】

2-ブロモフェノール (691 mg、4.00 mmol) を -50°C の乾燥 THF (5 mL) に溶かした溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (8.79 mmol、2.5 M の 3.52 mL) を滴下した。混合物を室温に温め、1時間攪拌することで、溶液 A を得た。平行して、(4-フルオロフェニル)-イソプロピルケトン (332 mg、2.00 mmol) および ZnCl_2 (1 mL、1.00 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、溶液 A に滴下した。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌し、その後、反応物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL) の添加によりクエンチした。混合物を 1 N HCl で酸性化して pH 4~5 までとし、その後、DCM (15 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、無色の油として中間体 C18 (350 mg、67% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.48$

^1H NMR: (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.78 (s, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 2H), 7.02–6.93 (m, 2H), 6.86–6.77 (m, 2H), 2.81–2.72 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

【0390】

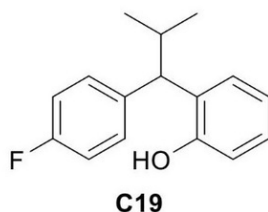
中間体 C19

2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル)フェノール (中間体 C19) の合成

【0391】

【化84】

40



50

【0392】

THF (10 mL) 中の中間体 C18 (250 mg、960 μ mol) および 5% の Pd/C (250 mg) の混合物を、60°C で一晩攪拌した。その混合物を室温に冷まし、濾過し、その後、濃縮乾固させることで、中間体 C19 (200 mg、85% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), Rf = 0.66

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.06–7.01 (m, 2H), 6.95–6.91 (m, 1H), 6.75–6.71 (m, 2H), 3.88 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 0.79 (dd, J = 14.9, 6.4 Hz, 6H).

10

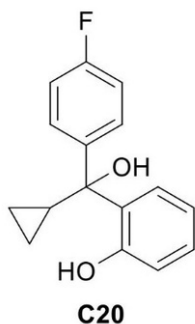
【0393】

中間体 C20

2-(シクロプロピル(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)フェノール(中間体 C20) の合成

【0394】

【化85】



20

【0395】

2-ブロモフェノール (1.58 g、9.13 mmol) を THF (30 mL) に溶かした溶液を、-70°C に冷却し、n-BuLi (20 mmol、2.5 M の 8.0 mL) を滴下した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、-70°C に冷却した；THF (3 mL) 中 4-フルオロフェニルシクロプロピルケトン (1.50 g、9.13 mmol) を滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチした；混合物を 2 N HCl で pH 6~7 までに調整し、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1、v / v) によって精製することで、白色固形物として中間体 C20 (2.0 g、87% の収率) を得た。

30

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), Rf = 0.4

LCMS: (RT = 3.74 分; [M-1] = 257.0)

【0396】

40

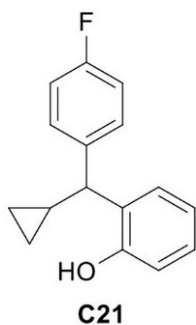
中間体 C21

2-(シクロプロピル(4-フルオロフェニル)メチル)フェノール(中間体 C21) の合成

【0397】

50

【化 8 6】



10

【0 3 9 8】

中間体 C 2 0 (1.0 g、3.87 mmol) を 0℃ の DCM (10 mL) に溶かした溶液に、Et₃SiH (1.8 g、15.5 mmol) および TFA (116 mmol、8.6 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した；水 (10 mL) を添加し、混合物を DCM (30 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1, v / v) によって精製することで、白色固形物として中間体 C 2 1 (400 mg、25% の収率、60% の純度) を得た。

TLC : EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), R_f = 0.5

20

¹H NMR : (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 7.36–7.23 (m, 3H), 7.10–6.95 (m, 3H), 6.76 (m, 2H), 3.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.25 (m, 1H), 0.12 (m, 1H).

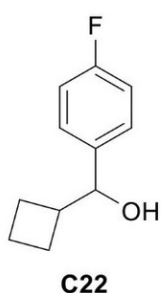
【0 3 9 9】

中間体 C 2 2

シクロブチル (4-フルオロフェニル) メタノール (中間体 C 2 2) の合成

【0 4 0 0】

【化 8 7】



30

【0 4 0 1】

室温の THF (20 mL) 中の 4-フルオロベンズアルデヒド (2 g、16.1 mmol)、1-ブロモシクロブタン (2.4 g、17.7 mmol)、および Mg (1.0 g、40.3 mmol) の混合物に、I₂ (1.61 mmol) を添加した。混合物を 4 時間還流した。水 (40 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 50 / 1 ~ 5 / 1) によって精製することで、淡黄色の液体として中間体 C 2 2 (2.0 g、69% の収率) を得た。

40

TLC : EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.25

¹H NMR : (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.25–7.19 (m, 2H), 6.99–6.90 (m, 2H), 4.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

50

2.52 (h, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.04–1.70 (m, 6H).

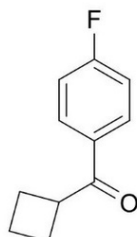
【0402】

中間体 C 2 3

シクロブチル (4-フルオロフェニル) メタノン (中間体 C 2 3) の合成

【0403】

【化88】



C23

10

【0404】

中間体 C 2 2 (1.5 g、8.32 mmol) を DCM (20 mL) に溶かした溶液に、デスーマーチンペルヨージナン (4.2 g、10.0 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、結果として生じる混合物を DCM (15 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することで、無色の液体として中間体 C 2 3 (1.4 g、94%の収率) を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.7$

^1H NMR: (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.87–7.79 (m, 2H), 7.03 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.88 (p, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.40–2.26 (m, 2H), 2.26–2.15 (m, 2H), 2.07–1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H).

【0405】

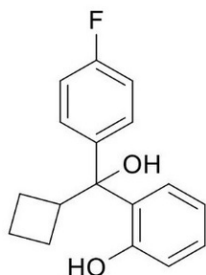
中間体 C 2 4

2-(シクロブチル (4-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール (中間体 C 2 4) の合成

30

【0406】

【化89】



C24

40

【0407】

中間体 C 2 3 (1 g、5.61 mmol) を室温の THF (10 mL) に溶かした溶液に、 ZnCl_2 (2.8 mL、1.3 mmol) を添加した；混合物を室温で30分間攪拌した (溶液 A)。別途、2-ブロモフェノール (1.2 g、6.73 mmol) を THF (2.5 mL) に溶かした溶液を、 -78°C に冷却し、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、THF 中) (7.4 mL、18.5 mmol) を添加し、溶液を室温で1時間攪拌した (溶液 B)。溶液 B を -78°C に冷却し、溶液 A を添加した。結果として生じる混合物を、 -7

50

8℃で2時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、混合物をEtOAc(10 mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(MeCN/H₂O)によって精製することで、淡黄色の油として中間体C24(800 mg、52%の収率)を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v), R_f=0.50

LCMS: RT=4.030分; [M-1]=271.1

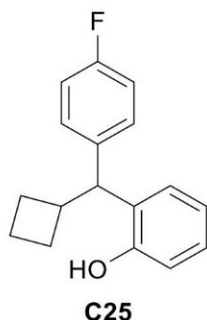
【0408】

中間体C25

2-(シクロブチル(4-フルオロフェニル)メチル)フェノール(中間体C25)の合成

【0409】

【化90】



【0410】

中間体C24(800 mg、3.0 mmol)およびEt₃SiH(1.37 g、11.75 mmol、1.88 mL)をDCM(8 mL)に溶かした溶液を、0℃に冷却した。TFA(10.1 g、88.5 mmol)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、混合物をDCM(10 mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=50/1~10/1)によって精製することで、淡黄色の油として中間体C25(650 mg、86%の収率)を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v), R_f=0.45

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 5.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.97 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.74 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.25 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.56 (q, J=8.0, 16.0 Hz, 1H).

【0411】

中間体C26

6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(中間体C26)の合成

【0412】

10

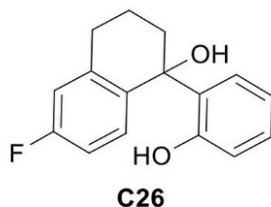
20

30

40

50

【化 9 1】



【0 4 1 3】

2-ブロモフェノール (1.4 g、8.3 mmol) を -78°C の THF (15 mL) に溶かした溶液 A に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、7.3 mL) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。6-フルオロ-1-テトラロン (1.5 g、9.14 mmol) を THF (3 mL) に溶かした溶液 B に、 ZnCl_2 (1 M、3.3 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶液 A を -78°C に冷却し、溶液 B を滴下した。混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、結果として生じる混合物を EtOAc (15 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (MeCN / H_2O) によって精製することで、茶色の油として中間体 C 2 6 (220 mg、10% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), $R_f = 0.20$

LCMS: $R_T = 3.835$ 分; $[M-1] = 257.0$

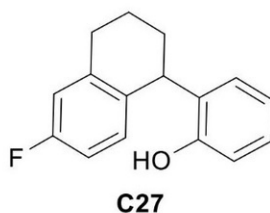
【0 4 1 4】

中間体 C 2 7

2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトロヒドナフタレン-1-イル) フェノール (中間体 C 2 7) の合成

【0 4 1 5】

【化 9 2】



【0 4 1 6】

中間体 C 2 6 (220 mg、852 μmol) および Et_3SiH (396 mg、3.41 mmol) を DCM (4 mL) に溶かした溶液を、 0°C に冷却した。TFA (2.91 g、25.6 mmol) を滴下した。溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 50 / 1 ~ 10 / 1) によって精製することで、淡黄色の油として中間体 C 2 7 (110 mg、53% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.6$

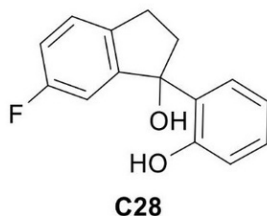
【0 4 1 7】

中間体 C 2 8

6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (中間体 C 2 8) の合成

【0 4 1 8】

【化 9 3】



【0 4 1 9】

2-ブロモフェノール（1.0 g、5.8 mmol）を -78°C のTHF（15 mL）に溶かした溶液Aに、 $n\text{-BuLi}$ （12.8 mmol、2.5 Mの5.1 mL）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。6-フルオロ-1-インダノン（1.0 g、6.4 mmol）を室温のTHF（3 mL）に溶かした溶液Bに、 ZnCl_2 （1 M、2.3 mL）を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。溶液Aを -78°C に冷却し、溶液Bを添加した。反応混合物を -78°C で2時間攪拌した。水（20 mL）を添加し、pHを1 N HClでpH 6～7までに調整した。混合物をEtOAc（10 mL*3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（MeCN/ H_2O ）によって精製することで、黄色の油として中間体C28（180 mg、11%の収率）を得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／10（v／v）， $R_f = 0.20$
LCMS：RT＝3.661分； $[M-1] = 243.0$

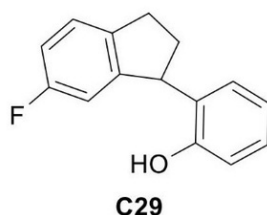
【0 4 2 0】

中間体C29

2-（6-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）フェノール（中間体C28）の合成

【0 4 2 1】

【化 9 4】



【0 4 2 2】

中間体C28（220 mg、852 μmol ）および Et_3SiH （396 mg、3.41 mmol）をDCM（4 mL）に溶かした溶液を、 0°C に冷却した。TFA（2.91 g、25.6 mmol）を滴下した。溶液を室温で2時間攪拌した。反応を水（10 mL）でクエンチし、DCM（5 mL*3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝50／1～10／1）によって精製することで、淡黄色の油として中間体C29（130 mg、63%の収率）を得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／5（v／v）， $R_f = 0.6$

LCMS：RT＝3.997分； $[M-1] = 227.0$

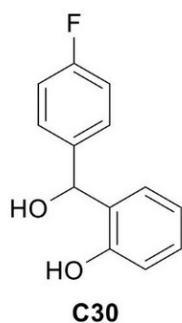
【0 4 2 3】

中間体C30

2-（（4-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）フェノール（中間体C30）の合成

【 0 4 2 4 】

【 化 9 5 】



10

【 0 4 2 5 】

2-ブロモフェノール (4.18 g、24.2 mmol) を -30°C の THF (40 mL) に溶かした溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中 2.5 M) (29.0 mmol、11.6 mL) を添加した。0.5 時間後、THF (10 mL) 中の 4-フルオロベンズアルデヒド (3.0 g、24.2 mmol) を滴下した。混合物を 1 時間攪拌し、その後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、1 N HCl で酸性化して pH 6~7 までとし、 EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.36$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (s, 1H), 7.36 (td, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 3H), 7.14–6.97 (m, 3H), 6.82–6.70 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

【 0 4 2 6 】

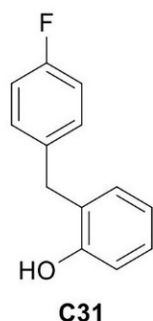
中間体 C 3 1

2-(4-フルオロベンジル)フェノール (中間体 C 3 1) の合成

30

【 0 4 2 7 】

【 化 9 6 】



40

【 0 4 2 8 】

中間体 C 3 0 (2.47 g、11.3 mmol) を室温の DCM (25 mL) に溶かした溶液に、 Et_3SiH (5.26 g、45.3 mmol) を添加した。混合物を 0°C で 10 分間攪拌し、その後、TFA (38.7 g、340 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、DCM (20 mL) で希釈し、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / $\text{EtOAc} = 50 / 1 \sim 10 / 1$) によって精製することで、黄色の油として中間体 C 3 1 (1.86 g、81% の収率) を得た。

50

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.64

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.10–6.98 (m, 4H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.71 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

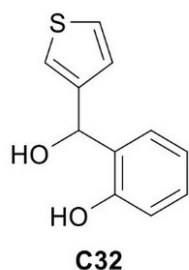
【0429】

中間体 C 3 2

2- (ヒドロキシ (チオフェン-3-イル) メチル) フェノール (中間体 C 3 2) の合成

【0430】

【化97】



10

【0431】

2-ブロモフェノール (1.0 g、5.78 mmol) を -78 °C の THF (10 mL) に溶かした溶液に、n-BuLi (14.5 mmol、2.5 M の 5.8 mL) を添加した；混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、-78 °C の THF (5 mL) 中のチオフェン-3-カルボキサリデヒド (1.3 g、11.6 mmol) を、結果として生じる溶液に添加した。混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、溶液の pH を 1 N HCl で pH 6~7 までに調整した。結果として生じる混合物を EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物として中間体 C 3 2 (850 mg、71% の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 (v / v), R_f = 0.4

LCMS: RT = 2.809 min, [M-1] = 205.1

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.06–6.98 (m, 2H), 6.79–6.75 (m, 2H), 6.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

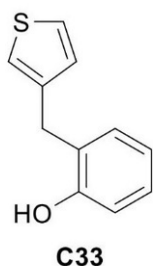
【0432】

中間体 C 3 3

2- (チオフェン-3-イルメチル) フェノール (中間体 C 3 3) の合成

【0433】

【化98】



40

【0434】

50

中間体 C 3 2 (550 mg、2.67 mmol) を 0℃ の DCM (15 mL) に溶かした溶液に、Et₃SiH (930 mg、8.0 mmol) および TFA (3.0 g、26.7 mmol) を添加した；混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、中間体 C 3 3 (230 mg、45% の収率) を得た。

TLC：石油エーテル／EtOAc = 5／1 (v／v)，R_f = 0.59

¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 7.10–7.08 (m, 1H), 7.02–6.98 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 6.83–6.77 (m, 1H), 6.70 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

10

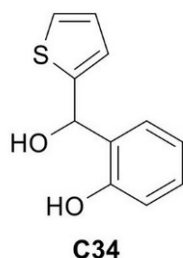
【0435】

中間体 C 3 4

2-(ヒドロキシ(チオフェン-2-イル)メチル)フェノール(中間体 C 3 4)の合成

【0436】

【化99】



20

【0437】

2-ブロモフェノール (2.0 g、11.6 mmol) を -78℃ の THF (20 mL) に溶かした溶液に、n-BuLi (28.9 mmol、2.5 M の 12 mL) を添加した；混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。チオフェン-2-カルバルデヒド (2.6 g、23.1 mmol) を添加し、混合物を -78℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、pH を 1 N HCl で pH 6~7 までに調整し、混合物を EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物として中間体 C 3 4 (2.0 g、83% の収率) を得た。

30

TLC：EtOAc／石油エーテル = 1／5 (v／v)，R_f = 0.4

¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 6.83–6.75 (m, 3H), 6.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

40

【0438】

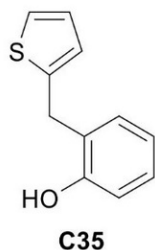
中間体 C 3 5

2-(チオフェン-2-イルメチル)フェノール(中間体 C 3 5)の合成

【0439】

50

【化100】



【0440】

中間体C34 (2.0 g、9.70 mmol) を0℃のDCM (20 mL) に溶かした溶液に、Et₃SiH (3.4 g、29.1 mmol) およびTFA (11.1 g、97.0 mmol) を添加した；混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、中間体C35 (700 mg、37%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.7

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11–6.98 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.86–6.77 (m, 2H), 6.72 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H).

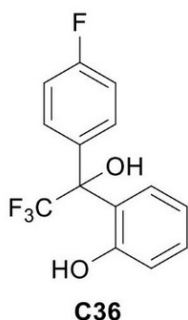
【0441】

中間体C36

2-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール (中間体C36) の合成

【0442】

【化101】



【0443】

N₂ 雰囲気下の-70℃のTHF (30 mL) 中の2-ブロモフェノール (2.2 g、12.5 mmol) の混合物に、n-ブチルリチウム (26.0 mmol、2.5 Mの10.4 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。(4-フルオロフェニル)-トリフルオロメチルケトン (2.0 g、10.4 mmol) を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (30 mL) でクエンチした。その混合物を2M HClで酸性化してpH 5~6までとし、その後、EtOAc (15 mL * 2) で抽出した。有機相を水 (30 mL * 2)、その後、ブライン (30 mL) で洗浄し、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、白色固形物として中間体C36 (1.0 g、34%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.48

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.42–7.34 (m, 3H), 7.24–7.14 (m, 3H), 6.87 (td, J = 7.6,

1. 3 Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H).

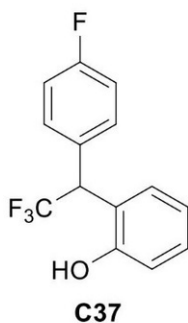
【0444】

中間体 C 3 7

2-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)フェノール (中間体 C 3 7) の合成

【0445】

【化102】



10

【0446】

アセトニトリル (10 mL) 中の中間体 C 3 6 (1.0 g、3.49 mmol)、NaI (4.2 g、28.0 mmol)、TMSCl (2.3 g、21.0 mmol) の混合物を、120℃で2時間マイクロ波処理した。混合物を室温に冷まし、濃縮乾固させた。残渣を分取 TLC によって精製することで、無色の油として中間体 C 3 7 (300 mg、32%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.66$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.23–7.13 (m, 3H), 6.91–6.82 (m, 2H), 5.33 (q, $J = 10.8$ Hz, 1H).

【0447】

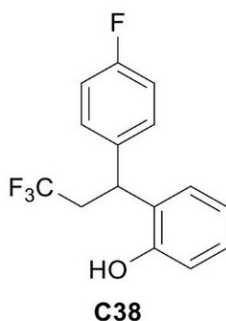
中間体 C 3 8

2-(3,3,3-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)プロピル)フェノール (中間体 C 3 8) の合成

30

【0448】

【化103】



40

【0449】

DMA (10.0 mL) 中の4-フルオロスチレン (200 mg、1.6 mmol)、Togni's 試薬 (792 mg、2.4 mmol)、および2-ヒドロキシフェニルボロン酸 (452 mg、3.3 mmol) の混合物に、 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (61 mg、164 μmol) を添加した。混合物を40℃で1時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、結果として生じる混合物を EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリ

50

カゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／E t O A c = 5 0 / 1 ~ 1 0 / 1）によって精製することで、黄色の油として中間体 C 3 8（3 6 0 m g、7 7 %の収率）を得た。

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v) , R f = 0 . 3

L C M S : R T = 1 . 5 6 9 m i n , [M - 1] : 2 8 3 . 1

【 0 4 5 0 】

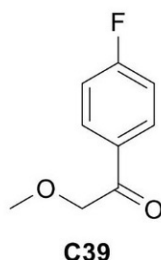
中間体 C 3 9

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシエタン - 1 - オン（中間体 C 3 9）の合成

【 0 4 5 1 】

【 化 1 0 4 】

10



【 0 4 5 2 】

20

4 - フルオロアセトフェノン（2 . 0 g、1 4 . 5 m m o l）を室温の M e O H（6 0 m L）に溶かした溶液に、T s N H N H₂（2 . 7 g、1 4 . 5 m m o l）、T B H P（7 . 8 g、8 6 . 9 m m o l）、および T B A I（1 . 1 g、2 . 8 9 m m o l）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水（1 0 0 m L）を添加し、結果として生じる混合物を E t O A c（5 0 m L * 2）で抽出した。有機相をブライン（2 0 m L * 2）で洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（E t O A c / 石油エーテル = 1 / 1 0 0 ~ 1 / 1 0）によって精製することで、黄色の液体として中間体 C 3 9（1 . 7 g、7 0 %の収率）を得た。

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v) , R f = 0 . 4 9 .

¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ 8 . 0 4 - 7 . 9 6 (m , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 4 . 7 7 (s , 2 H) , 3 . 3 5 (s , 3 H) .

30

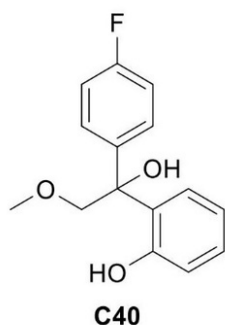
【 0 4 5 3 】

中間体 C 4 0

2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシエチル) フェノール（中間体 C 4 0）の合成

【 0 4 5 4 】

【 化 1 0 5 】



40

【 0 4 5 5 】

2 - ブロモフェノール（3 . 0 g、1 7 . 3 m m o l）を - 7 8 ° C の T H F（3 0 m L

50

に溶かした溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (38.2 mmol、2.5 Mの15 mL) を添加した；混合物を室温で1時間攪拌した。中間体C39 (1.9 g、11.6 mmol) を -78°C のTHF (5 mL) に溶かした溶液を、反応物に添加した。混合物を -5°C で一晩攪拌した。水 (100 mL) を反応混合物に滴下し、その後、これを2N HClで酸性化してpH 6~7までとし、EtOAc (30 mL * 2) で抽出した。有機相を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、黄色の液体として中間体C40 (800 mg、28%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.39$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.39–7.32 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.12–7.05 (m, 3H), 6.79 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.98–3.88 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).

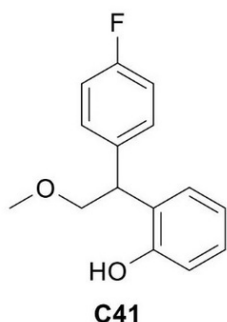
【0456】

中間体C41

2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)フェノール (中間体C41) の合成

【0457】

【化106】



【0458】

中間体C40 (400 mg、1.53 mmol) を室温のMeOH (8 mL) に溶かした溶液に、Pd/C (400 mg、5%のw/w) を添加した；混合物を 50°C で3日間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮し、分取TLCによって精製することで、白色固形物として中間体C41 (90 mg、24%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), $R_f = 0.50$

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.31–7.23 (m, 2H), 7.11–7.04 (m, 3H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.80–6.69 (m, 2H), 4.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.86–3.75 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

【0459】

中間体C42

2-(1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール (中間体C42) の合成

【0460】

10

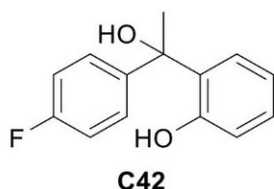
20

30

40

50

【化107】



【0461】

THF (100 mL) 中の2-ブロモフェノール (20.0 g、116 mmol) を -78°C に冷却した。n-BuLi (232 mmol、2.5 Mの92.5 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、 -78°C に冷却した。THF (10 mL) 中の4-フルオロアセトフェノン (16.0 g、116 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を2N HClで酸性化してpH 6~7までとし、その後、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、中間体C42 (2.0 g、7.3%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.3

LCMS: RT = 3.46分; [M-1] = 231.1

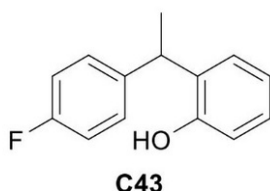
【0462】

中間体C43

2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)フェノール (中間体C43) の合成

【0463】

【化108】



【0464】

中間体C42 (5.7 g、24.5 mmol) を 0°C のDCM (50 mL) に溶かした溶液に、Et₃SiH (11.4 g、98.0 mmol) およびTFA (84.0 g、735 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 / 1) によって精製することで、中間体C43 (5.0 g、94.3%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.25

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

【0465】

中間体C44

2-(2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール (中間体C44) の合成

【0466】

10

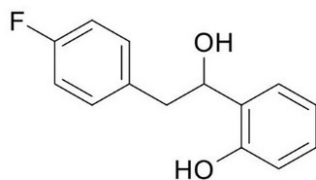
20

30

40

50

【化109】



C44

【0467】

2-ブロモフェノール (571 mg、3.3 mmol) を THF (5 mL) に溶かした溶液を、 -78°C に冷却した。n-BuLi (THF 中 2.5 M) (7.3 mmol、3.2 mL) を滴下した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、 -78°C に冷却した。4-フルオロフェニルアセトアルデヒド (500 mg、3.6 mmol) を THF (5 mL) に溶かした溶液を滴下した。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 50 ~ 1 / 20) によって精製することで、無色の油として中間体 C44 (200 mg、24% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), $R_f = 0.20$

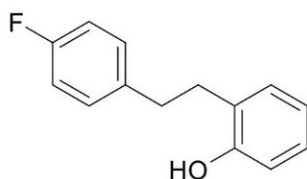
【0468】

中間体 C45

2-(4-フルオロフェネチル)フェノール (中間体 C45) の合成

【0469】

【化110】



C45

【0470】

中間体 C44 (200 mg、0.9 mmol) を DCM (4 mL) に溶かした溶液に、 Et_3SiH (418 mg、3.6 mmol) を添加した。混合物を 0°C に冷却し、TFA (3.1 g、27 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、結果として生じる混合物を DCM (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 TLC (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10) によって精製することで、白色固形物として中間体 C45 (120 mg、65% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), $R_f = 0.6$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 7.26–7.19 (m, 1H), 7.11–7.05 (m, 1H), 7.03–6.97 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H).

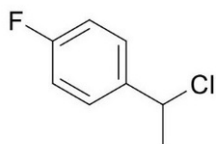
【0471】

中間体 D1

1-(1-クロロエチル)-4-フルオロベンゼン (中間体 D1) の合成

【0472】

【化111】



D1

【0473】

10

1-(4-フルオロフェニル)-1-エタノール (1.00 g、7.13 mmol) を室温のDCM (10 mL) に溶かした溶液に、塩化チオニル (1.27 g、10.7 mmol) を添加した。混合物を1時間攪拌し、真空中で濃縮することで、中間体D1 (1.13 g、7.12 mmol、99%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 3 / 1 (v / v), Rf = 0.54

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56–7.50 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 5.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0474】

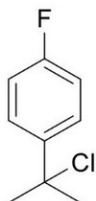
中間体D2

20

1-(2-クロロプロパン-2-イル)-4-フルオロベンゼン (中間体D2) の合成

【0475】

【化112】



D2

30

【0476】

2-(4-F-フェニル)-2-プロパノール (500 mg、3.24 mmol) およびSOCl₂ (579 mg、4.86 mmol) をDCM (5 mL) に溶かした溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固させることで、無色の油として粗製中間体D2 (500 mg、89%の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), Rf = 0.57

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68–7.62 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 2H), 1.96 (s, 6H).

40

【0477】

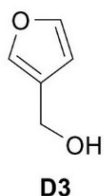
中間体D3

フラン-3-イルメタノール (中間体D3) の合成

【0478】

50

【化 1 1 3】



【0 4 7 9】

フラン-3-カルボキサルデヒド (200 mg、2.08 mmol) を 0℃ の THF (2 mL) に溶かした溶液に、NaBH₄ (95 mg、2.50 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、その後、水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、その後、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させることで、無色の油として中間体 D3 (150 mg、73% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), R_f = 0.49

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53–7.50 (m, 1H), 6.45–6.41 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 5.6, 1.0 Hz, 2H).

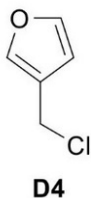
【0 4 8 0】

中間体 D4

3-(クロロメチル)フラン (中間体 D4) の合成

【0 4 8 1】

【化 1 1 4】



【0 4 8 2】

中間体 D3 (200 mg、2.04 mmol) を DCM (2 mL) に溶かした溶液に、塩化チオニル (364 mg、3.06 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させることで、無色固形物として中間体 D4 (150 mg、63% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 (v / v), R_f = 0.78

【0 4 8 3】

実施例 1

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物 1) の合成

【0 4 8 4】

10

20

30

40

50

H), 7.15 (s, 2H), 7.12 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.63 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.22–1.14 (m, 3H).

【0489】

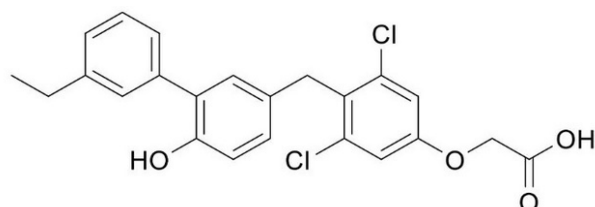
実施例3

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-エチル-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物3)の合成

【0490】

【化117】

10



3

【0491】

20

中間体A7(200mg、428 μ mol)、3-エチルフェニルボロン酸(96mg、642 μ mol)、およびPd(dppf)Cl₂(31mg、43 μ mol)を室温のジオキサン(5mL)に溶かした溶液に、重炭酸ナトリウム(642 μ L、水中2M)を添加した。混合物を70℃に加熱し、一晚攪拌した。混合物を室温に冷ました。NaOH(1.3mL、水中1M)を添加し、結果として生じる混合物を30分攪拌した。反応物を水(10mL)でクエンチし、HCl水溶液(1M)で酸性化してpH4~5までとし、EtOAc(5mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物3(30mg、67 μ mol、15.7%の収率)を得た。TLC:DCM/MeOH=10/1(v/v), R_f=0.26

30

¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34(s, 1H), 7.35–7.22(m, 3H), 7.13(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.10(s, 2H), 7.03(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.88(dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.83(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 4.11(s, 2H), 2.62(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.19(t, $J=7.6$ Hz, 3H).

【0492】

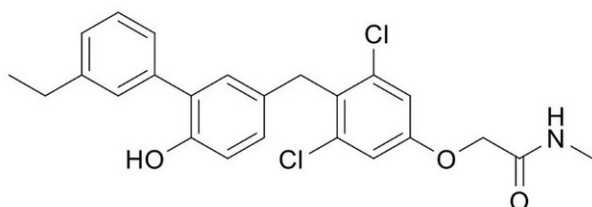
実施例4

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-エチル-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド(化合物4)の合成

40

【0493】

【化118】



4

50

【0494】

化合物2 (57 mg、0.13 mmol) を室温のTHF (2 mL) に溶かした溶液に、1 N MeNH₂ 水溶液 (1.3 mL、1.30 mmol) を添加した；結果として生じる混合物を75℃で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、分取TLC (DCM/MeOH=20/1、v/v) によって精製することで、淡黄色の油として化合物4 (37 mg、65%の収率) を得た。

TLC：石油エーテル/EtOAc=1/5 (v/v) , Rf=0.4

¹H NMR：(400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H) , 8.05 (d, J=4.7 Hz, 1H) , 7.31–7.22 (m, 3H) , 7.14 (s, 2H) , 7.13–7.10 (m, 1H) , 7.02 (d, J=2.3 Hz, 1H) , 6.89 (m, 1H) , 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 4.53 (s, 2H) , 4.11 (s, 2H) , 2.64 (d, J=4.6 Hz, 3H) , 2.63–2.58 (m, 2H) , 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3H) .

LCMS：RT=4.10分；[M+1]=443.

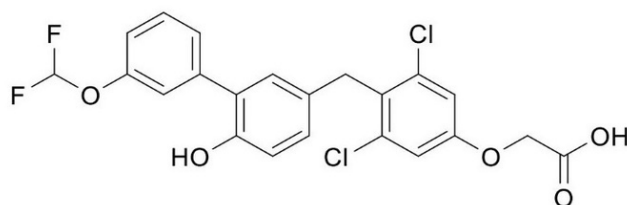
【0495】

実施例5

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物5) の合成

【0496】

【化119】



5

【0497】

中間体B1 (173 mg、642 μmol) 、中間体A7 (300 mg、642 μmol) 、およびPd(dppf)Cl₂ (23 mg、32 μmol) を室温の1,4-ジオキサン (10 mL) に溶かした溶液に、NaHCO₃ (0.96 mL、水中2 M) を添加した。混合物を70℃に加熱し、一晩攪拌した。反応物を室温に冷ました。NaOH (1.25 mL、水中1 N) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチし、HCl水溶液 (1 M) で酸性化してpH4~5までとし、EtOAc (10 mL*2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物5 (40 mg、85.2 μmol、20%の収率) を得た。

TLC：DCM/MeOH=10/1 (v/v) , Rf=0.2

¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H) , 9.55 (s, 1H) , 7.45–7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H) , 7.24 (t, J=7.4 Hz, 1H) , 7.37–7.28 (m, 2H) , 7.12 (s, 1H) , 7.12–7.05 (m, 3H) , 6.92 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 4.77 (s, 2H) , 4.12 (s, 2H) .

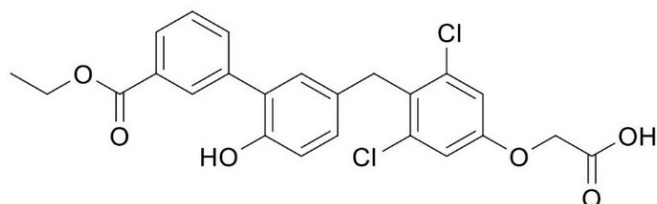
【0498】

実施例6

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-(エトキシカルボニル)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物6) の合成

【0499】

【化120】



6

【0500】

室温の1, 4-ジオキサン (3.0 mL) 中の中間体 A7 (200 mg、428 μmol)、3-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (125 mg、644 μmol)、および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (35 mg、43 μmol) の混合物に、NaHCO₃ 水溶液 (2 M、0.5 mL) を添加した。混合物を 70°C に一晩加熱した。反応混合物を室温に冷ました。NaOH (1 M、0.4 mL) を添加し、結果として生じる混合物を 30 分攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、HCl 水溶液 (1 M) で酸性化して pH 4~5 までとし、EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC によって精製することで、白色固形物として化合物 6 (30 mg、14% の収率) を得た。

TLC: MeOH/DCM = 1/10 (v/v), R_f = 0.20

LCMS: RT = 3.997 分; [M-1] = 472.8

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

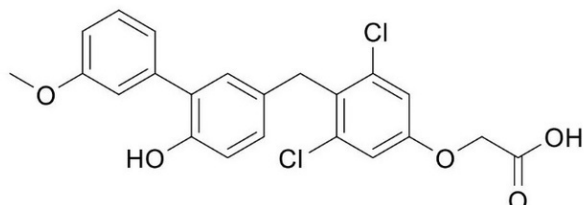
【0501】

実施例 7

2-(3, 5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物 7) の合成

【0502】

【化121】



7

【0503】

室温の1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中の中間体 A7 (250 mg、540 μmol)、3-メトキシフェニルボロン酸 (122 mg、800 μmol)、および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (39 mg、54 μmol) の混合物に、NaHCO₃ 水溶液 (2 M、0.5 mL) を添加した。混合物を 70°C に加熱し、一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却した; LiOH·H₂O (67 mg、1.6 mmol) を添加し、混合物

を30分間攪拌した。反応物を水(10mL)でクエンチし、HCl水溶液(1M)で酸性化してpH4~5までとし、EtOAc(5mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物7(30mg、29%の収率)を得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.20

LCMS: RT=3.887分; [M-1]=430.8

¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.29 (dd, J=10.2, 6.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.85 (dd, J=14.0, 5.0Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.76 (s, 1H).

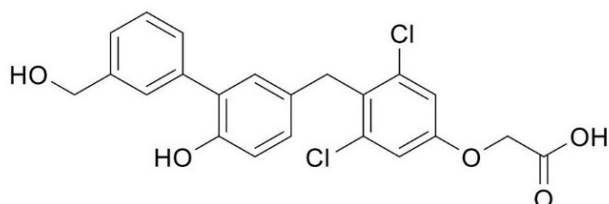
【0504】

実施例8

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物8)の合成

【0505】

【化122】



8

【0506】

1,4-ジオキサン(3mL)中の中間体A7(200mg、428μmol)、3-ヒドロキシメチルフェニル硼酸(78mg、514μmol)、Pd(dppf)Cl₂(31mg、43μmol)、およびNaHCO₃(aq)(1M、1mL)の混合物を、75℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷まし、LiOH·H₂O(54mg、1.3mmol)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。水(10mL)を添加し、pHを1N HClでpH~4~5までに調整し、混合物をEtOAc(10mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、淡黄色固形物として化合物8(50mg、27%の収率)を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v), R_f=0

LCMS: RT=3.298分; [M-1]=430.8/432.8

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.11 (s, 2H).

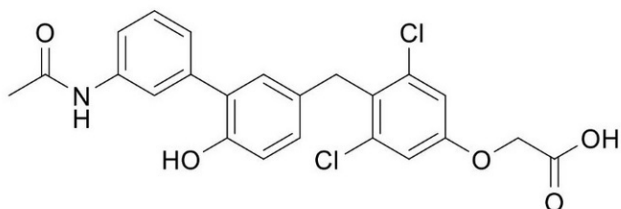
【0507】

実施例9

2-(4-((3'-アセトアミド-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロフェノキシ)酢酸(化合物9)の合成

【0508】

【化123】



9

【0509】

室温の1,4-ジオキサン(5.0mL)中の中間体A7(200mg、428μmol)、3-アセトアミドフェニルボロン酸(115mg、642μmol)、およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(39mg、54μmol)の混合物に、NaHCO₃水溶液(2M、0.5mL)を添加した。混合物を70℃に加熱し、一晚攪拌した。反応物を室温に冷ました；LiOH·H₂O(55mg、1.3mmol)を添加し、結果として生じる混合物を30分間攪拌した。反応物を水(10mL)の添加によってクエンチした；混合物をHCl水溶液(1M)で酸性化してpH4~5までとし、EtOAc(5mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物9(10mg、5%の収率)を得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10(v/v), R_f=0.15

LCMS: RT=3.276分; [M-1]=457.9

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.19 (dd, J=4.4, 2.0Hz, 4H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.93 (d, J=3.6Hz, 4H), 4.69 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (d, J=0.8Hz, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

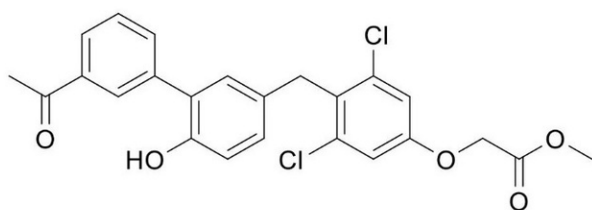
【0510】

実施例10

メチル2-(4-(3'-アセチル-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロフェノキシ)アセテートの(化合物10)の合成

【0511】

【化124】



10

【0512】

中間体A7(200mg、0.43mmol)を室温の1,4-ジオキサン(3mL)に溶かした溶液に、3-アセチルフェニルボロン酸(106mg、0.65mmol)、Pd(dppf)Cl₂(29mg、0.04mmol)、およびNaHCO₃(2N)(1.29mmol、0.6mL)を添加した。混合物を85℃に一晩攪拌し、その後、

EtOAc (20 mL) で希釈し、濾過した。濾液をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物10 (17 mg、9%の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 5/1 (v/v), $R_f = 0.6$

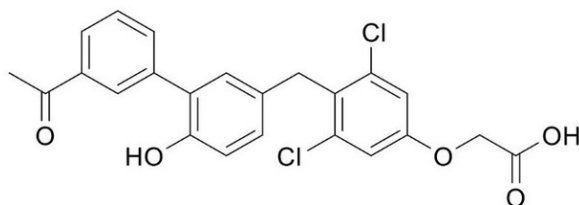
【0513】

実施例11

2-(4-((3'-アセチル-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロフェノキシ)酢酸 (化合物11) の合成

【0514】

【化125】



11

【0515】

化合物10 (17 mg、0.04 mmol) をTHF (3 mL) および水 (2 mL) に溶かした溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mg、0.12 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。pHを1N HClで~4に調整し、結果として生じる混合物をEtOAc (20 mL*2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物11 (8 mg、44%の収率) を得た。

TLC: DCM/MeOH = 10/1 (v/v), $R_f = 0.1$

LCMS: RT = 3.744分; $[M-1] = 442.8$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

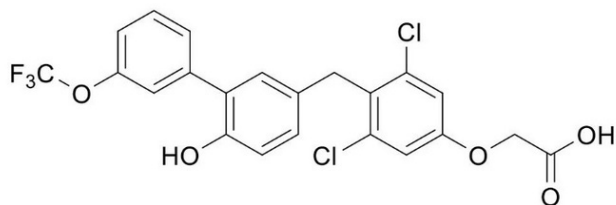
【0516】

実施例12

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物12) の合成

【0517】

【化126】



12

【0518】

中間体A7 (200 mg、0.43 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35 mg、0.64 mmol)、 NaHCO_3 (108 mg、1.28 mmol)、および3-トリ

フルオロメトキシフェニルボロン酸 (132 mg、0.64 mmol) を H₂O (0.5 mL) および 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶かした溶液を、一晚還流した。混合物を室温に冷まし; LiOH・H₂O (54 mg、1.28 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を 30 分室温で攪拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物をエーテル (10 mL * 2) で抽出した; 水相を HCl (1 N) で pH ~ 3 に調整し、その後、EtOAc (10 mL * 2) で再抽出した。組み合わせた EtOAc 相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することで、白色固形物として化合物 12 (5 mg、2% の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 5/1 (v/v), R_f = 0.1

LCMS: RT = 4.21 分; [M-1] = 485

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.12 (s, 2H).

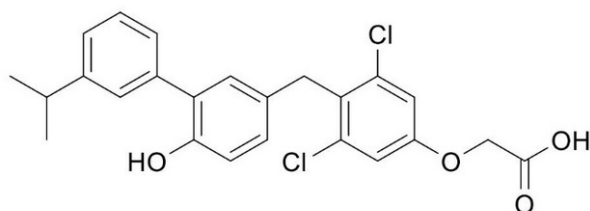
【0519】

実施例 13

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物 13) の合成

【0520】

【化127】



13

【0521】

室温の 1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の中間体 A7 (200 mg、428 μmol)、3-イソプロピルフェニルボロン酸 (105 mg、642 μmol)、および Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (39 mg、54 μmol) の混合物に、NaHCO₃ 水溶液 (2 M、0.5 mL) を添加した。混合物を 70 °C に加熱し、一晚攪拌した。反応系を室温に冷ました; LiOH・H₂O (55 mg、1.3 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、HCl 水溶液 (1 M) で酸性化して pH 4 ~ 5 までとし、EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することで、白色固形物として化合物 13 (25 mg、13% の収率) を得た。

TLC: MeOH/DCM = 1/10 (v/v), R_f = 0.3

LCMS: RT = 4.358 分; [M-1] = 442.9

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.90 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

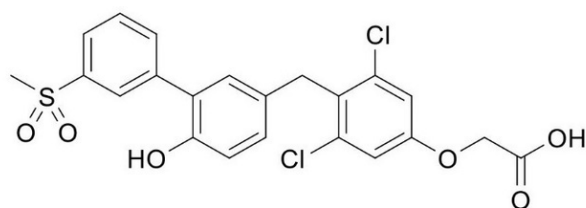
【0522】

実施例 14

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ-3' - (メチルスルホニル) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物14) の合成

【0523】

【化128】



14

10

【0524】

中間体A7 (200mg、0.40mmol)、3-メチルスルホニルフェニルボロン酸 (128mg、0.60mmol)、およびNaHCO₃ (2M、0.5mL) を室温の1, 4-ジオキサン (3mL) に溶かした溶液に、窒素雰囲気下でPd (dppf) Cl₂ (31mg、0.04mmol) を添加した；結果として生じる混合物を、70℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷まし、LiOH・H₂O (84mg、2.0mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で30分間攪拌した。反応を水 (10mL) でクエンチし、pHを1N HClでpH~4~5までに調整し、混合物をEtOAc (10mL*2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10mL*2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取TLC (メタノール/DCM=1/10) によって精製することで、87mgの粗製生成物を得た。分取HPLC (25分で20/80~90/10の範囲のACN/水) で精製することで、オフホワイト固形物として化合物14 (21mg、10%の収率) を得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.21

LCMS: RT=3.39分; [M-1]=478.8

¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.06 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.93 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.23 (s, 3H) .

20

30

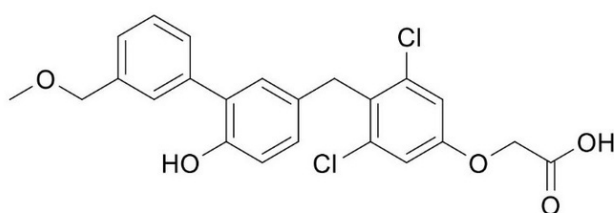
【0525】

実施例15

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ-3' - (メトキシメチル) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物15) の合成

【0526】

【化129】



15

40

【0527】

50

中間体 A 7 (200 mg、0.43 mmol)、NaHCO₃ (1.29 mmol、0.6 mL)、Pd(dppf)Cl₂ (30 mg、0.04 mmol)、および 3-メトキシメチルフェニルボロン酸 (106 mg、0.64 mmol) を 1,4-ジオキサン (10 mL) および H₂O (2 mL) に溶かした溶液を、一晚還流した。混合物を室温に冷まし; LiOH・H₂O (54 mg、1.29 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 30 分間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物をエーテル (10 mL * 2) で抽出した。水相を HCl (1 M) で pH ~ 3 に調整し、その後、EtOAc (10 mL * 2) で再抽出した。組み合わせた EtOAc 相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) および分取 HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することで、白色固形物として化合物 15 (10 mg、5% の収率) を得た。

10

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 5/1 (v/v), R_f = 0.1

LCMS: RT = 3.77 分; [M-1] = 444.8

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.30 (s, 3H).

【0528】

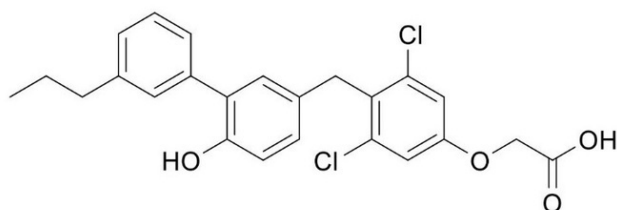
20

実施例 16

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-プロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物 16) の合成

【0529】

【化130】



16

30

【0530】

室温の 1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の中間体 A 7 (200 mg、428 μmol)、3-n-プロピルフェニルボロン酸 (105 mg、642 μmol)、および Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (39 mg、54 μmol) の混合物に、NaHCO₃ 水溶液 (2 M、0.5 mL) を添加した。混合物を 70 °C に加熱し、一晚攪拌した。反応物を室温に冷ました; LiOH・H₂O (55 mg、1.3 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を 30 分間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチし、HCl 水溶液 (1 M) で酸性化して pH 4 ~ 5 までとし、EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することで、白色固形物として化合物 16 (35 mg、18% の収率) を得た。

40

TLC: MeOH/DCM = 1/10 (v/v), R_f = 0.25

LCMS: RT = 4.361 分; [M-1] = 442.9

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.10 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87

50

(dd, $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.55 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.63–1.54 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

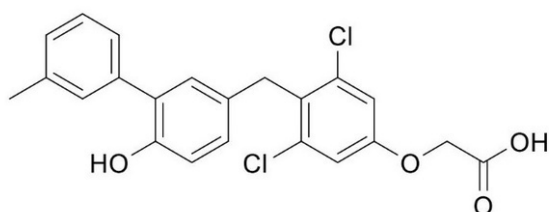
【0531】

実施例 17

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物17)の合成

【0532】

【化131】



17

【0533】

中間体A7(200mg、428 μmol)を室温の1,4-ジオキサン(4mL)に溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂(34.97mg、42.82 μmol)、NaHCO₃(2N、1mL)、およびトルエン-3-ボロン酸(87.3mg、642 μmol)を添加した。混合物を70℃に一晩加熱し、その後、室温に冷ました。LiOH・H₂O(135mg、7.5mmol)を添加した；混合物を室温で30分間攪拌し、水(5mL)で希釈し、1N HClでpH～4～5までに調整し、DCM(5mL×3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(30/70～85/15の範囲のACN/水)によって精製することで、オフホワイト固形物として化合物17(30mg、16%の収率)を得た。

TLC: DCM/MeOH=10/1(v/v), R_f=0.33

LCMS: RT=2.441分; [M-1]=414.8.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.29–7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

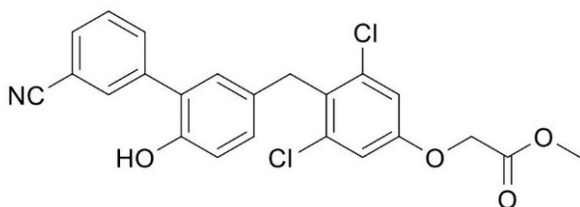
【0534】

実施例 18

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-シアノ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセテート(化合物18)の合成

【0535】

【化132】



18

【0536】

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の 3-シアノフェニルボロン酸 (77 mg、0.48 mmol)、中間体 A7 (150 mg、0.32 mmol)、2N NaHCO₃ (0.48 mL、0.96 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (11 mg、0.02 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で、85℃で 16 時間攪拌した。結果として生じる化合物 18 の溶液を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0.44

LCMS: RT = 2.48 分; [M - 1] = 440.0

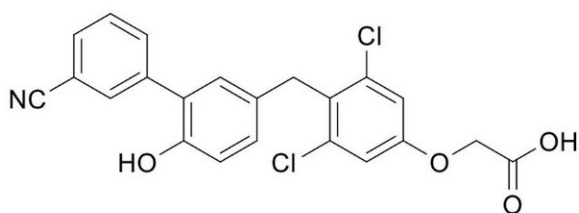
【0537】

実施例 19

2-(3, 5-ジクロロ-4-((3'-シアノ-6-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物 19) の合成

【0538】

【化133】



19

【0539】

室温の THF (1 mL) / 水 (5 mL) に溶解された化合物 18 (141 mg、0.32 mmol) の溶液に、LiOH (39 mg、0.96 mmol) を添加した; 結果として生じる混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を 2N HCl で酸性化して pH 6~7 までとし、真空中で濃縮し、分取 HPLC によって精製することで、淡黄色固形物として化合物 19 (10 mg、10% の収率) を得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v), R_f = 0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.12 (s, 2H).

LCMS: RT = 3.64 分; [M - 1] = 427.

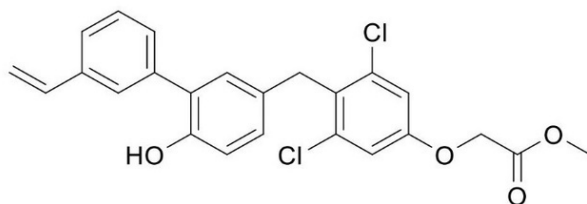
【0540】

実施例 20

メチル 2-(3, 5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-ビニル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセテート (化合物 20) の合成

【0541】

【化134】



20

【0542】

中間体 A 7 (100 mg、0.21 mmol) およびスチレン-2-ボロン酸 (48 mg、0.32 mmol) を室温の 1, 4-ジオキサン (3 mL) に溶かした溶液に、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (15 mg、0.21 mmol) および K₃PO₄ (91 mg、0.43 mmol) を、窒素雰囲気下で添加した。混合物を 70 °C に一晩加熱した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10) によって精製することで、淡黄色固形物として化合物 20 (20 mg、21 % の収率) を得た。

TLC : MeOH / DCM = 1 / 10 (v / v) , R_f = 0.41

LCMS : RT = 2.97 分 ; [M - 1] = 441.0

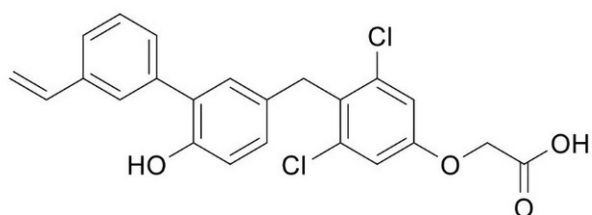
【0543】

実施例 21

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ-3'-ビニル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 21) の合成

【0544】

【化135】



21

【0545】

化合物 20 (20 mg、0.04 mmol) を室温の水 (0.5 mL) / THF (2 mL) に溶かした溶液に、LiOH · H₂O (4 mg、0.08 mmol) を添加した ; 結果として生じる混合物を一晩撹拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、HCl (2 N) で酸性化して pH 5 までとし、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。組み合わせた抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (メタノール / DCM = 1 / 10) によって精製することで、白色固形物として化合物 21 (12 mg、61 % の収率) を得た。

TLC : Methanol / DCM = 1 / 10 (v / v) , R_f = 0.23

LCMS : RT = 3.99 分 ; [M - 1] = 427.0

¹H NMR : (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H) , 7.53 (s, 1H) , 7.45 - 7.31 (m, 3H) , 7.06 (s, 1H) , 6.95 (s, 2H) , 6.88 (s, 2H) , 6.76 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H) , 5.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H) , 5.26 (d, J = 10.8 Hz, 1H) , 4.24 (s, 2H) , 4.09 (s, 2H) .

【0546】

実施例 22

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ-3'- (プロプ-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 22) の合成

【0547】

10

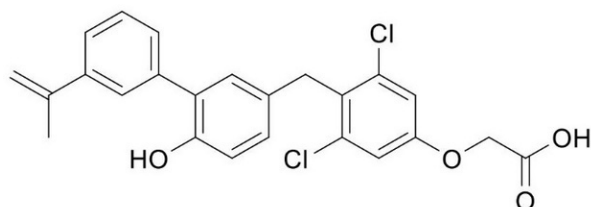
20

30

40

50

【化 1 3 6】



22

【0 5 4 8】

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の中間体 B 2 (118 mg、482 μmol)、中間体 A 7 (150 mg、321 μmol)、 NaHCO_3 (2 M、0.48 mL)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24 mg、32.1 μmol) の混合物を、100°Cで一晩撹拌した。混合物を室温に冷ました； $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mg、963 μmol) を添加し、混合物を1時間撹拌した。混合物を1N HCl で酸性化してpH 5~6までとした；水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (25 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (25 mL)、その後、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物 22 (20 mg、14%の収率) を得た。

TLC： EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)， $R_f = 0$

LCMS： $R_T = 4.151$ 分； $[M-1] = 441.0 / 443.0$

^1H NMR：(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44–7.31 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.11 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

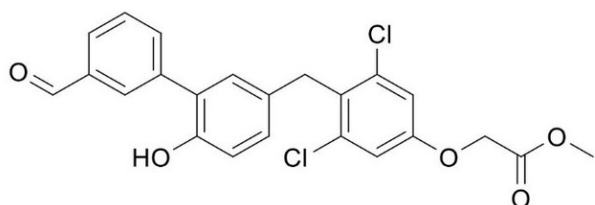
【0 5 4 9】

実施例 2 3

メチル 2-(3, 5-ジクロロ-4-((3'-ホルミル-6-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセテート (化合物 2 3) の合成

【0 5 5 0】

【化 1 3 7】



23

【0 5 5 1】

室温の1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中の中間体 A 7 (500 mg、1.0 mmol)、2-ホルミルフェニルボロン酸 (225 mg、1.5 mmol)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82 mg、100 μmol) の混合物に、 NaHCO_3 水溶液 (2 M、1.5 mL) を添加した。混合物を70°Cに一晩加熱した。反応混合物を室温に冷まし、水 (10 mL) でクエンチし、 HCl 水溶液 (1 M) で酸性化してpH 4~5までとし、 EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (1

0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 TLC (石油エーテル／EtOAc = 5／1) によって精製することで、白色固形物として化合物 23 (130 mg、27% の収率) を得た。

TLC: EtOAc／石油エーテル = 1／5 (v／v), $R_f = 0.3$

LCMS: RT = 2.018 分; $[M-1] = 457.1$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86–7.75 (m, 2H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.21–4.15 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

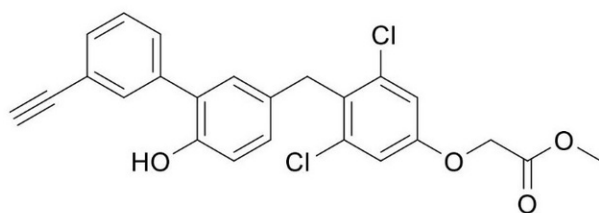
【0552】

実施例 24

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- ((3'-エチニル-6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) アセテート (化合物 24) の合成

【0553】

【化138】



24

【0554】

MeOH (1 mL) および THF (1 mL) 中の化合物 23 (120 mg、261 μmol)、および K_2CO_3 (72 mg、523 μmol) の混合物に、1-ジメチルホスホニル-1-ジアゾアセトン (60 mg、314 μmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水 (10 mL) を添加し、結果として生じる混合物を EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (EtOAc／石油エーテル = 1／3) によって精製することで、淡黄色の油として化合物 24 (50 mg、42% の収率) を得た。

TLC: EtOAc／石油エーテル = 1／5 (v／v), $R_f = 0.35$

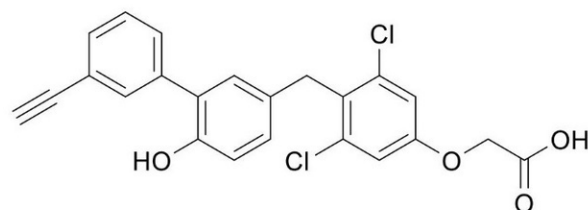
【0555】

実施例 25

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((3'-エチニル-6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 25) の合成

【0556】

【化139】



25

【0557】

化合物24 (50 mg、110 μ mol) を室温のTHF/H₂O (1 mL/0.5 mL) に溶かした溶液に、LiOH・H₂O (14 mg、330 μ mol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、1 N HCl で酸性化してpH 4~5 までとし、EtOAc (3 mL*3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することで、白色固形物として化合物25 (10 mg、21%の収率) を得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.30

LCMS: RT=1.691分; [M-1]=425.0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.12 (s, 2H).

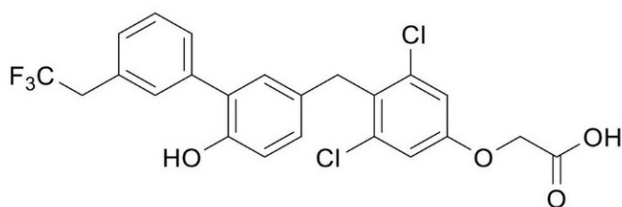
【0558】

実施例26

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-(2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物26) の合成

【0559】

【化140】



26

【0560】

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の中間体B3 (138 mg、482 μ mol)、中間体A7 (150 mg、321 μ mol)、NaHCO₃ (2 M、0.48 mL)、およびPd(dppf)Cl₂ (24 mg、32.1 μ mol) の混合物を、100°Cで一晩攪拌した。混合物を室温に冷ました; LiOH・H₂O (40 mg、963 μ mol) を添加し、結果として生じる混合物を1時間攪拌した。混合物を1 N HCl で酸性化してpH 5~6 までとした; 水 (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (25 mL*2) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (25 mL)、その後、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、分取HPLCによって精製することで、白色固形物として化合物26 (20 mg、13%の収率) を得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v), R_f=0

LCMS: RT=3.884分; [M-1]=483.0/484.9

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.45 (d, J=10.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.67 (q, J=11.6 Hz, 2H).

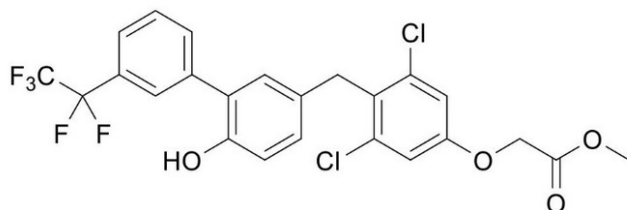
【0561】

実施例 27

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ-3'-(ペルフルオロエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メチル) フェノキシ) アセテート (化合物 27) の合成

【0562】

【化141】



27

【0563】

中間体 A7 (300 mg、0.64 mmol)、中間体 B4 (310 mg、0.96 mmol)、および NaHCO₃ (2 M、1 mL) を室温の 1, 4-ジオキサン (10 mL) に溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (66 mg、0.09 mmol) を添加した。混合物を一晩還流した。混合物を室温に冷まし、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することで、白色固形物として化合物 27 (30 mg、16% の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 5/1 (v/v), R_f = 0.4

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

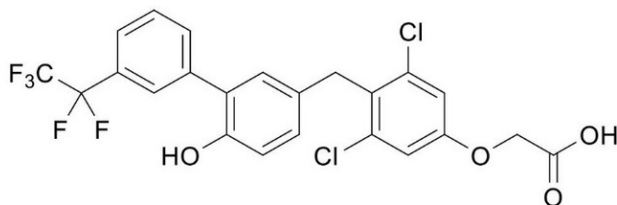
【0564】

実施例 28

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ-3'-(ペルフルオロエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 28) の合成

【0565】

【化142】



28

【0566】

化合物 27 (30 mg、0.05 mmol) を THF (5 mL) に溶かした溶液に、水 (0.2 mL) 中の LiOH·H₂O (13 mg、0.30 mmol) を添加した；混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (5 mL) を添加し、反応物を 2 N HCl で酸性化して pH 6~7 までとし、EtOAc (10 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC

(MeCN/H₂O)によって精製することで、白色固形物として化合物28(25mg、85%の収率)を得た。

TLC:石油エーテル/EtOAc=1/1(v/v), R_f=0.1

LCMS:RT=4.253分; [M-1]=519

¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.08(s, 1H), 9.66(s, 1H), 7.82-7.76(m, 2H), 7.69-7.59(m, 2H), 7.13(d, J=2.4Hz, 1H), 7.12(s, 2H), 6.95(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 4.13(s, 2H).

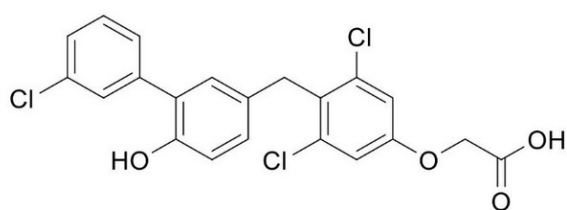
【0567】

実施例29

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-クロロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物29)の合成

【0568】

【化143】



29

【0569】

中間体A7(150mg、321μmol)を室温の1,4-ジオキサン(3mL)に溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂(27mg、32μmol)、NaHCO₃(2N、1mL)、および3-クロロフェニルボロン酸(76mg、482μmol)を添加した。混合物を70℃に一晩加熱した。その混合物を室温に冷まし、LiOH·H₂O(67mg、1.6mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(5mL)で希釈し、1N HClで酸性化してpH3までとし、DCM(5mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取HPLCによって精製することで、オフホワイト固形物として化合物29(40mg、28%の収率)を得た。

TLC:DCM/MeOH=10/1(v/v), R_f=0.33

LCMS:RT=2.319分; [M-1]=435.

¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.61(s, 1H), 7.53(q, J=1.3Hz, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.35(dt, J=6.5, 2.4Hz, 1H), 7.12(s, 2H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.86(d, J=8.3Hz, 1H), 4.78(s, 2H), 4.11(s, 2H).

【0570】

実施例30

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-クロロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセテート(化合物30)の合成

【0571】

10

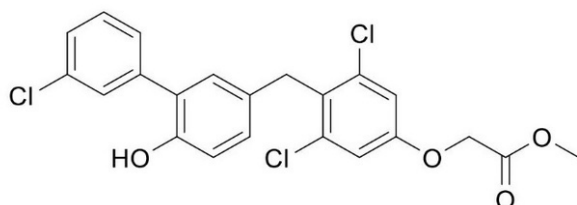
20

30

40

50

【化 1 4 4】



30

【0 5 7 2】

中間体 A 7 (500 mg、1.07 mmol) を室温の 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (88 mg、107 μmol)、NaHCO₃ (2 N、1 mL)、および 3-クロロフェニルボロン酸 (251 mg、1.61 mmol) を添加した。混合物を 70℃ に一晩加熱した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、1 N HCl で酸性化して pH < 7 とし、DCM (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC によって精製し、オフホワイト固形物として化合物 30 (200 mg、41% の収率) を得た。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 (v / v), R_f = 0.44

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 7.54–7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 2H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

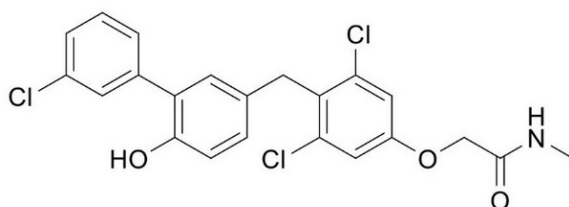
【0 5 7 3】

実施例 3 1

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-クロロ-6-ヒドロキシー [1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物 31) の合成

【0 5 7 4】

【化 1 4 5】



31

【0 5 7 5】

化合物 30 (100 mg、221 μmol) を室温の THF (0.5 mL) に溶かした溶液に、メチルアミン水溶液 (40% の wt / wt、1.5 mL) を添加した。混合物を封管中で 70℃ に一晩加熱し、その後、水 (10 mL) で希釈し、室温に冷まし、EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (MeOH / DCM = 1 / 30) によって精製することで、茶色固形物として化合物 31 (20 mg、20% の収率) を得た。

TLC: DCM / MeOH = 5 / 1 (v / v), R_f = 0.44

LCMS: RT = 4.059; [M - 1] = 448.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.35 (dt, $J=6.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.08 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.96–6.89 (m, 1H), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.65 (d, $J=4.6$ Hz, 3H).

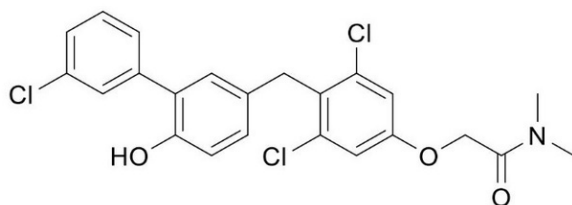
【0576】

実施例 32

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-クロロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド (化合物 32) の合成

【0577】

【化146】



32

【0578】

化合物 29 (80 mg、183 μmol) を DCM (2 mL) に溶かして氷浴で冷却した溶液に、DMF (一滴) および塩化オキサリル (46 mg、366 μmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM (1 mL) 中の粗製生成物 (80 mg、175 μmol) を、氷浴中で攪拌しながら、DCM (3 mL) 中のメチルアミン (2 mL、34 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温に温め、2 時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (MeOH/DCM=1/30) によって精製することで、オフホワイト固形物として化合物 32 (50 mg、61% の収率) を得た。

TLC: DCM/MeOH=30/1 (v/v), $R_f=0.34$

LCMS: $R_T=4.109$; $[M-1]=462$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.09 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

【0579】

実施例 33

メチル 2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-2-イル)ベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物 33) の合成

【0580】

10

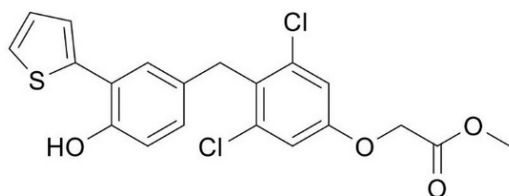
20

30

40

50

【化 1 4 7】



33

【0 5 8 1】

中間体 A 7 (200 mg、0.43 mmol) を室温の 1, 4-ジオキサン (3 mL) に溶かした溶液に、チオフェン-2-ボロン酸 (82 mg、0.64 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (32 mg、0.04 mmol)、および NaHCO₃ (2 N) (1.29 mmol、0.6 mL) を添加した。混合物を 85 °C で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL) で稀釈し、濾過した。濾液をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮することで、化合物 33 (100 mg、55% の収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

TLC : 石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 (v / v) , R_f = 0.4

LCMS : RT = 4.333 分 ; [M - 1] = 421.0

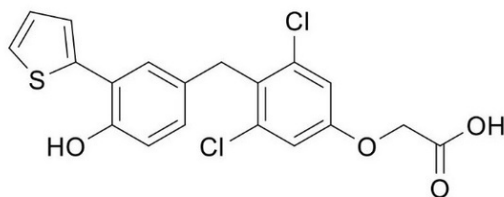
【0 5 8 2】

実施例 3 4

2-(3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-2-イル)ベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物 34) の合成

【0 5 8 3】

【化 1 4 8】



34

【0 5 8 4】

化合物 33 (100 mg、0.35 mmol) を THF (3 mL) および H₂O (2 mL) に溶かした溶液に、LiOH · H₂O (44 mg、1.05 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した ; pH を 1 N HCl で ~4 に調整した。水層を EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製することで、白色固形物として化合物 34 (40 mg、28% の収率) を得た。

TLC : DCM / MeOH = 10 / 1 (v / v) , R_f = 0.2

LCMS : RT = 3.857 分 ; [M - 1] = 407.0 ¹H NMR : (400 MHz , DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H) , 10.01 (s, 1H) , 7.47 (d , J = 3.6 Hz , 1H) , 7.45 (s, 1H) , 7.40 (s, 1H) , 7.13 (s, 2H) , 7.07 (t , J = 4.8 Hz , 1H) , 6.85 (s, 2H) , 4.78 (s, 2H) , 4.11 (s, 2H) .

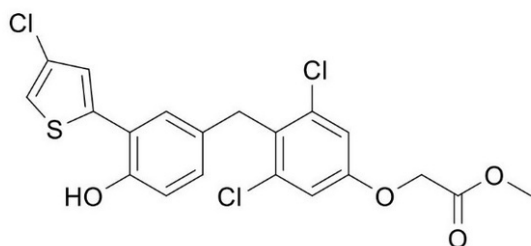
【0 5 8 5】

実施例 3 5

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (4-クロロチオフェン-2-イル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 35) の合成

【0586】

【化149】



35

10

【0587】

中間体 A7 (150 mg、0.31 mmol) および中間体 B5 (152 mg、0.62 mmol) を室温の水 (1 mL) および 1, 4-ジオキサン (6 mL) に溶かした溶液に、NaHCO₃ (52 mg、0.62 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (11 mg、15.6 μmol) を添加した。反応物を 75℃で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製することで、淡黄色固形物として化合物 35 (30 mg、20% の収率) を得た。

20

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5, R_f = 0.52

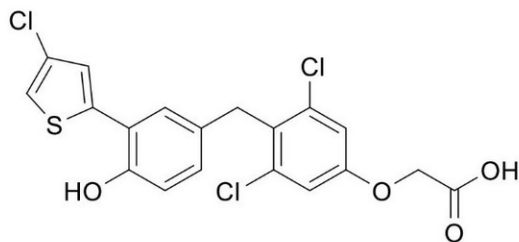
【0588】

実施例 36

2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (4-クロロチオフェン-2-イル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 36) の合成

【0589】

【化150】



36

30

【0590】

化合物 35 (100 mg、0.21 mmol) を室温の水 (2 mL) / THF (4 mL) に溶かした溶液に、NaOH (34 mg、0.84 mmol) を添加した；結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を HCl (1 N) で酸性化して pH 3 までとし、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した；組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (メタノール / DCM = 1 / 10) によって精製することで、白色固形物として化合物 36 (25 mg、26% の収率) を得た。

40

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5, R_f = 0.21

LCMS: RT = 3.92 分；[M-1] : = 440.9

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (br s, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.

50

0.8 (s, 2H).

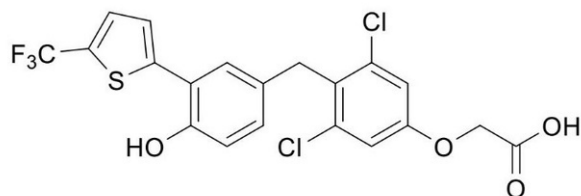
【0591】

実施例 37

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(5-(トリフルオロメチル)チエニル)ベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物37)の合成

【0592】

【化151】



37

10

【0593】

1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)中の[5-(トリフルオロメチル)チエニル]ポロンピナコラート(58mg、0.21mmol)、中間体A7(100mg、0.21mmol)、 Cs_2CO_3 (135mg、0.42mmol)、およびPd(dppf) Cl_2 (16mg、0.02mmol)の混合物を、 N_2 雰囲気下で、85℃で16時間攪拌した。反応物を2N HClで酸性化してpH6~7までとし、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製することで、淡黄色固形物として化合物37(7mg、5%の収率)を得た。

20

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v), Rf=0

^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 7.65 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.14 (s, 2H).

LCMS: RT=4.07分; $[M-1]=477$.

30

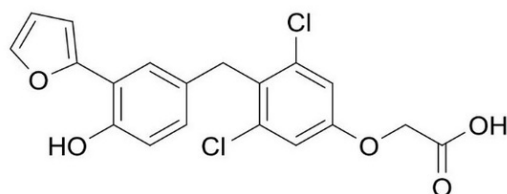
【0594】

実施例 38

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(フラン-2-イル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物38)の合成

【0595】

【化152】



38

40

【0596】

中間体A7(150mg、321 μmol)を1,4-ジオキサン(4mL)に室温で溶かした溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (27mg、32 μmol)、 NaHCO_3 (2M、0.5mL)、およびフラン-2-ボロン酸(54mg、482 μmol)を加えた。混合物を一晩かけて70℃に加熱した。混合物を室温に冷ましてLiOH $\cdot$ H $_2$ O(

50

67 mg、1.6 mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を水(5 mL)でクエンチし、1N HClで酸性化してpH4~5までとし、DCM(5 mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(ACN/水の範囲は30/70から85/15まで)により精製して、化合物38(40 mg、収率31%)をオフホワイト固形物として得た。

TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v)、Rf=0.33

LCMS: RT=3.494分; [M-1]=391

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 7.67 (dd, J=1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.91 (dd, J=3.3, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

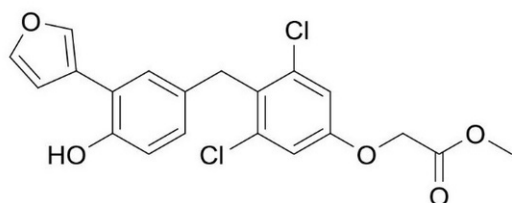
【0597】

実施例39

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(フラン-3-イル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物39)の合成

【0598】

【化153】



39

【0599】

中間体A7(200 mg、0.43 mmol)、フラン-3-ボロン酸(72 mg、0.64 mmol)、およびNaHCO₃(2M、0.6 mL)を1,4-ジオキサン(10 mL)に室温で溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂(31 mg、0.04 mmol)を加えた。混合物を一晩かけて還流させた。混合物を室温に冷まして水(10 mL)を加え、混合物をEtOAc(10 mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLC(MeCN/H₂O)により精製することで、化合物39(100 mg、収率57%)を黄色の液体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc=5/1 (v/v)、Rf=0.4

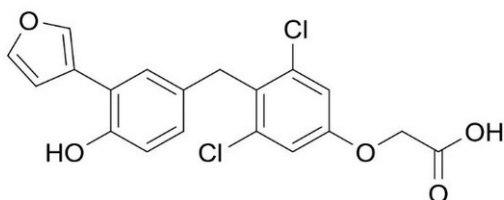
【0600】

実施例40

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(フラン-3-イル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物40)の合成

【0601】

【化154】



40

【0602】

化合物39 (100mg、0.24mmol) をTHF/水 (0.2mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH・H₂O (30mg、0.72mmol) を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を2N HClで酸性化してpH6~7までとし、EtOAc (3*10mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (5mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取HPLCにより精製することで、化合物40 (50mg、収率52%) を白色固形物として得た。TLC: 石油エーテル/EtOAc=1/1 (v/v)、Rf=0.1

LCMS: RT=3.579分; [M-1]=391

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.68 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.74 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

10

【0603】

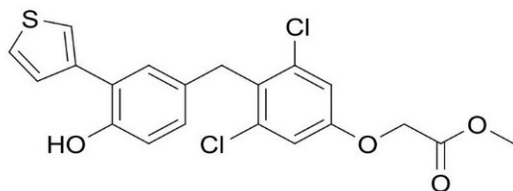
実施例41

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-3-イル)ベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物41) の合成

【0604】

【化155】

20



41

【0605】

チオフェン-3-ボロン酸 (82mg、642μmol)、中間体A7 (150mg、321μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (24mg、32.1μmol)、およびNaHCO₃ (2M、0.48mL) を1,4-ジオキサン (5mL) に溶かした溶液を、85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固した。水 (30mL) を加え、混合物をEtOAc (25mL*2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、分取TLC (石油エーテル/EtOAc=5/1) により精製することで、化合物41 (80mg、収率29%、純度50%) を黄色固形物として得た。

30

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、Rf=0.42

【0606】

実施例42

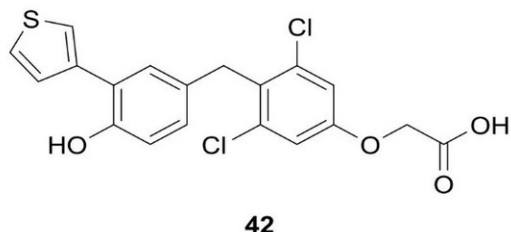
40

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-3-イル)ベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物42) の合成

【0607】

50

【化156】



【0608】

化合物41(80mg、純度50%、94.4 μ mol)を水(1mL)とMeOH(2mL)に溶かした溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O(12mg、283 μ mol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1N HClで酸性化してpH5~6までとし、DCM(5mL)で抽出した。有機層を濃縮乾固し、分取HPLCにより精製することで、化合物42(15mg、収率38%)を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v)、Rf=0

LCMS: RT=1.728分; [M-1]=407.0/409.0

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10(s, 1H), 9.62(s, 1H), 7.73(dd, J=3.0, 1.3Hz, 1H), 7.53(dd, J=5.0, 3.0Hz, 1H), 7.42(dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.12(s, 2H), 6.83(d, J=1.3Hz, 2H), 4.77(s, 2H), 4.11(s, 2H)。

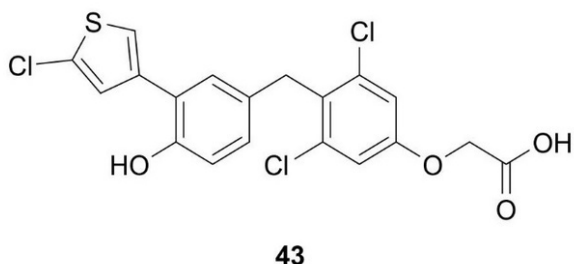
【0609】

実施例43

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(5-クロロチオフェン-3-イル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物43)の合成

【0610】

【化157】



【0611】

2-クロロチオフェン-4-ボロンピナコラート(50mg、240 μ mol)、中間体A7(98mg、240 μ mol)、NaHCO₃(2M、0.36mL)、およびPd(dppf)Cl₂(15mg、24.5 μ mol)を1,4-ジオキサン(2mL)に溶かした混合物を、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷ましてLiOH $\cdot$ H₂O(25mg、613 μ mol)を加え、結果として生じる混合物を1時間攪拌した。混合物を1N HClで酸性化してpH5~6までとし、水(30mL)を加え、結果として生じる混合物をEtOAc(25mL*2)で抽出した。組み合わせた有機層を水(25mL*2)、次いでブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物43(35mg、収率39%)を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v)、Rf=0

LCMS: RT=2.419分; [M-1]=440.9/442.9

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.85–6.80 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.10 (s, 2H)。

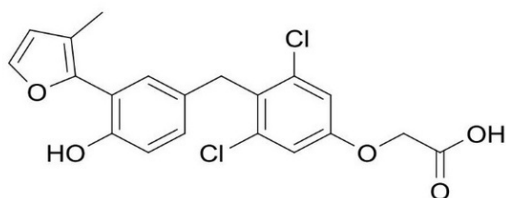
【0612】

実施例 44

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(3-メチルフラン-2-イル)ベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物44)の合成

【0613】

【化158】



44

【0614】

中間体A7(200mg、0.43mmol)および中間体B6(179mg、0.86mmol)を1,4-ジオキサン/H₂O(5/2mL)に溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂(16mg、0.022mmol)およびNaHCO₃(109mg、1.29mmol)を加えた。反応物を一晩かけて80℃に加熱した。反応物を室温に冷まし、LiOH・H₂O(90mg、2.15mmol)を加え、結果として生じる反応物を室温で30分間攪拌した。水(10mL)を加え、pHを1N HClにより3~4までに調整し、混合物をEtOAc(10mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製することで、化合物44(10mg)を淡黄色固形物として得た。この化合物は、2つの同様の生成物のうちマイナー(minor)な方であった。

LCMS: RT=3.795分; [M-1]=405.1/406.9

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.56 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.03–6.91 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.94 (s, 3H)

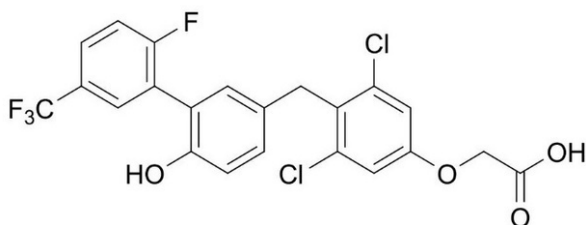
【0615】

実施例 45

2-(3,5-ジクロロ-4-(2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物45)の合成

【0616】

【化159】



45

【0617】

中間体A7 (150 mg、321 μmol) を1, 4-ジオキサン (3 mL) に室温で溶かした溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (27 mg、32 μmol)、NaHCO₃ (2 M、0.5 mL)、および2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルボロン酸 (100 mg、482 μmol) を加えた。混合物を一晩かけて70℃に加熱した。混合物を室温に冷ましてLiOH・H₂O (67 mg、1.6 mmol) を加え、結果として生じる混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を水 (5 mL) でクエンチし、1 N HClで酸性化してpH 4~5までとし、DCM (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取HPLC (ACN/水の範囲は30/70から85/15まで) により精製して、化合物45 (10 mg、収率6%) をオフホワイト固形物として得た。

TLC: DCM/MeOH = 10/1 (v/v)、R_f = 0.33

LCMS: RT = 2.291分; [M-1] = 487。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.48 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

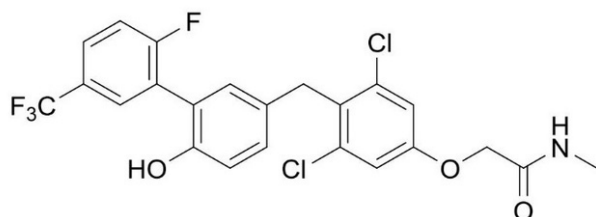
【0618】

実施例46

2-(3, 5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物46) の合成

【0619】

【化160】



46

【0620】

化合物45 (100 mg、0.2 mmol) をDCM (2 mL) に溶かしたものに、触媒量のDMF (一滴) を加えた。混合物を0℃に冷却し、塩化オキサリル (51 mg、0.4 mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を真空内で濃縮して、2-(3, 5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセチルクロリド (100 mg、収率99%) を淡黄色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM = 1/10 (v/v)、R_f = 0.90

【0621】

2-(3, 5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセチルクロリド (50 mg、0.1 mmol) をDCM (2 mL) に0℃で溶かしたものに、MeNH₂ (H₂O中で40% w/w、2 mL) を液滴で加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。水 (10 mL) を加え、混合物をDCM (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物46 (12 mg、収率24%) を白色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v)、Rf=0.60

LCMS: RT=3.004分; [M-1]=502.1

¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=9.2, 19.2Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.65 (d, J=4.8Hz, 1H)。

¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO) δ -60.31 (s), -108.13 (s)。

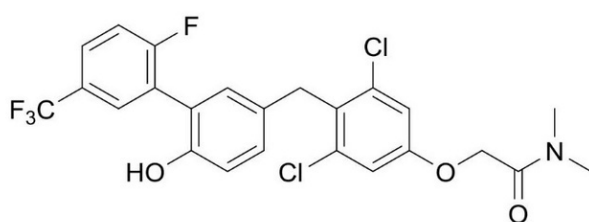
【0622】

実施例47

2-(3,5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物47)の合成

【0623】

【化161】



47

【0624】

化合物45(100mg、0.2mmol)をDCM(2mL)に溶かしたものに、触媒量のDMF(一滴)を加えた。混合物を0℃に冷却し、塩化オキサリル(51mg、0.4mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を真空内で濃縮して、2-(3,5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセチルクロリド(100mg、収率99%)を淡黄色固形物として得た。TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v)、Rf=0.90

【0625】

2-(3,5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセチルクロリド(50mg、0.1mmol)をDCM(2mL)に0℃で溶かしたものに、ジメチルアミン(THF中で2M、0.15mL)を液滴で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。水(10mL)を加え、混合物をDCM(5mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物47(20mg、収率39%)を白色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v)、Rf=0.60

LCMS: T=3.004分; [M-1]=502.1

¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 7.76 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J=6.4, 2.0Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.84 (s, 1H)。

^{19}F NMR: (376 MHz, DMSO) δ -60.31 (s), -108.11 (s)。

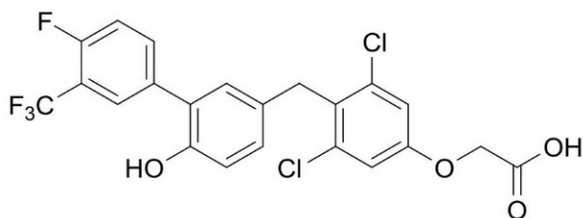
【0626】

実施例 48

2-(3,5-ジクロロ-4-((4'-フルオロ-6-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物 48)の合成

【0627】

【化162】



48

【0628】

[3-(トリフルオロメチル)-4-フルオロフェニル] ボロンピナコラート (140 mg、482 μmol)、中間体 A7 (150 mg、321 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (24 mg、32 μmol)、および NaHCO₃ (aq) (2 M、0.48 mL) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶かした溶液を、85℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷まして LiOH·H₂O (23 mg、963 μmol) を加え、結果として生じる混合物を 20 分間攪拌した。混合物を 1 M HCl で酸性化して pH 5~6 までとした。水 (30 mL) を加え、混合物を EtOAc (25 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製することで、化合物 48 (10 mg、収率 6%) を茶色の固形物として得た。

TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v)、Rf=0.32

LCMS: T=2.427 分; [M-1]: 486.8/488.8

^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

【0629】

実施例 49

2-(3,5-ジクロロ-4-((2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物 49)の合成

【0630】

10

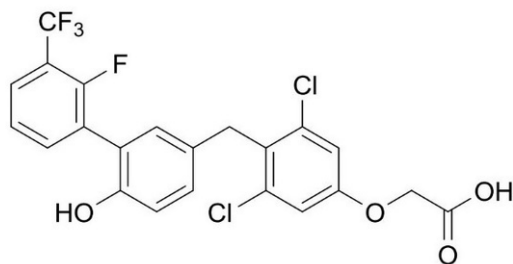
20

30

40

50

【化163】



49

10

【0631】

中間体A7 (150mg、321 μ mol)、[3-(トリフルオロメチル)-2-フルオロフェニル] ボロン酸 (100mg、482 μ mol)、およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26mg、32 μ mol) を1,4-ジオキサン (5.0mL) に室温で溶かした混合物に、NaHCO₃水溶液 (2M、0.5mL) を加えた。混合物を70℃に加熱し、一晩攪拌した。反応物を室温に冷まし、LiOH·H₂O (55mg、1.3mmol) を加え、結果として生じる混合物を30分間攪拌した。反応物を水 (10mL) でクエンチし、HCl水溶液 (1N) で酸性化してpH4~5までとし、EtOAc (5mL*3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLC (MeCN/H₂O) により精製することで、化合物49 (10mg、収率6%) を白色固形物として得た。

20

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v)、R_f=0.3

LCMS: RT=4.534分; [M-1]=487.8

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.74 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.65 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO-d₆) δ -59.85, -59.89, -116.66, -116.70, -116.73, -116.76。

30

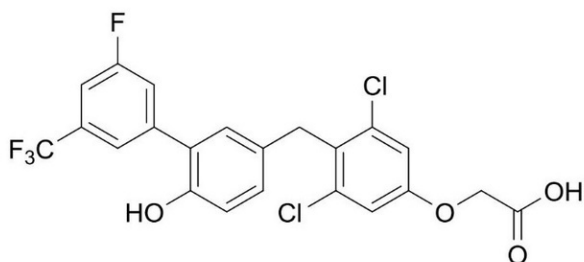
【0632】

実施例50

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物50) の合成

【0633】

【化164】



50

40

【0634】

3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (100mg、0.48mmol)、中間体A7 (150mg、0.32mmol)、およびNaHCO₃ (0.7m

50

L、1.44 mmol) を1,4-ジオキサン (5 mL) に室温で溶かした溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (16 mg、0.03 mmol) を加えた。混合物を一晩かけて還流させた。反応物を室温に冷まし、LiOH・H₂O (61 mg、1.44 mmol) を加え、結果として生じる反応物を室温で30分間攪拌した。水 (10 mL) を加え、混合物をエーテル (10 mL * 2) で抽出した。水相のpHをHCl (2 N) で3までに調整し、次いでEtOAc (10 mL * 2) で再び抽出した。組み合わせたEtOAc抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLC (MeCN/H₂O) により精製することで、化合物50 (4 mg、収率4%) を白色固形物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1/5 (v/v)、R_f = 0.1

LCMS: RT = 4.156分; [M-1] = 487

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。

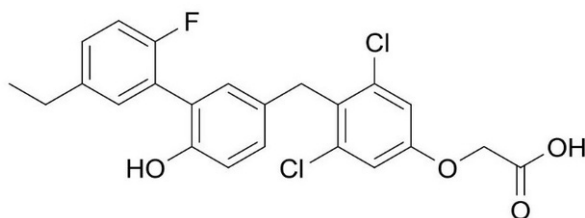
【0635】

実施例51

2-(3,5-ジクロロ-4-((5'-エチル-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸 (化合物51) の合成

【0636】

【化165】



51

【0637】

中間体A7 (100 mg、0.21 mmol)、2-フルオロ-5-エチルフェニルボロン酸 (80 mg、0.32 mmol)、およびNaHCO₃ (0.3 mL、0.63 mmol) を1,4-ジオキサン (5 mL) に溶かした溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (16 mg、0.02 mmol) を加えた。混合物を一晩かけて還流させた。反応物を室温に冷まし、LiOH・H₂O (27 mg、0.63 mmol) を加え、結果として生じる反応物を30分間攪拌した。水 (10 mL) を加え、混合物をエーテル (10 mL * 2) で抽出した。水相のpHをHCl (2 N) で3までに調整し、次いでEtOAc (10 mL * 2) で再び抽出した。組み合わせたEtOAc抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLC (MeCN/H₂O) により精製することで、化合物51 (4 mg、収率4%) を白色固形物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1/5 (v/v)、R_f = 0.1

LCMS: RT = 4.011分; [M-1] = 417

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 3H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

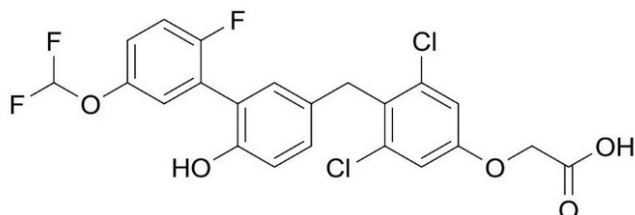
【0638】

実施例 5 2

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((5'- (ジフルオロメトキシ) -2'-フルオロ-6-ヒドロキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 52) の合成

【0639】

【化166】



52

【0640】

中間体 B 8 (470 mg、1.6 mmol)、中間体 A 7 (150 mg、0.32 mmol)、および Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (13 mg、0.016 mmol) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) と H₂O (0.5 mL) に室温で溶かした混合物に、NaHCO₃ (0.96 mmol、0.48 mL) を加えた。反応物を N₂ (g) の下、一晩かけて 80 °C に加熱した。反応物を室温に冷ました。LiOH · H₂O (25 mg、0.6 mmol) を加え、結果として生じる混合物を 30 分間攪拌した。水 (20 mL) を加えて混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC により精製することで、化合物 52 (20 mg、収率 12 %) を白色固形物として得た。

TLC : DCM / MeOH = 10 / 1 (v / v)、R_f = 0.2

LCMS : RT = 3.779 分 ; [M - 1] = 485.0

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 11.6, 6.0, 3.6 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 12.0, 3.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

¹⁹F NMR : (376 MHz, DMSO-d₆) δ -81.96, -118.49。

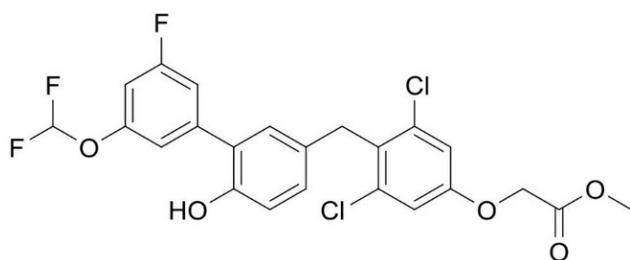
【0641】

実施例 5 3

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- ((3'- (ジフルオロメトキシ) -5'-フルオロ-6-ヒドロキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) アセテート (化合物 53) の合成

【0642】

【化167】



53

【0643】

中間体B9 (144 mg、0.50 mmol)、中間体A7 (155 mg、0.33 mmol)、2N NaHCO₃ (0.5 mL、1.0 mmol)、およびPd(dppf)Cl₂ (17 mg、0.02 mmol)を1,4-ジオキサン(5 mL)に溶かした混合物を、N₂雰囲気の下、85℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮し、化合物53をさらに精製することなく次の工程に使用した。

TLC：石油エーテル／EtOAc = 5／1 (v／v)、R_f = 0.4

LCMS：RT = 2.87分；[M - 1] = 499.0。

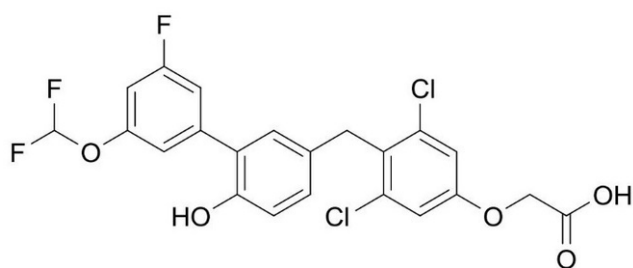
【0644】

実施例54

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-5'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物54)の合成

【0645】

【化168】



54

【0646】

化合物53 (165 mg、0.33 mmol)をTHF (1 mL)／水 (5 mL)に室温で溶かした溶液に、LiOH (155 mg、1.0 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を50℃で1時間攪拌した。反応物を2N HClで酸性化してpH 6～7までとし、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物54 (45 mg、収率57%)を得た。

TLC：石油エーテル／EtOAc = 5／1 (v／v)、R_f = 0.4

LCMS：RT = 2.09分；[M - 1] = 485。

¹H NMR：(400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.50 (s, 0.24H), 7.32 (s, 0.52H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 0.33H), 7.12 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

【0647】

実施例55

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-4'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)酢酸(化合物55)の合成

【0648】

10

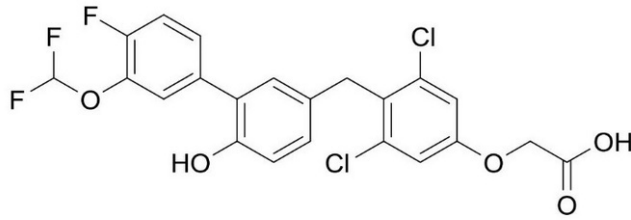
20

30

40

50

【化169】



55

【0649】

化合物A7（138mg、0.48mmol）、中間体B10（150mg、0.32mmol）、Pd(dppf)Cl₂（22mg、0.03mmol）、およびNaHCO₃（2N）（0.96mmol、0.48mL）を1,4-ジオキサン（4mL）に溶かした混合物を、N₂の下、85℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷ましてLiOH・H₂O（67mg、1.6mmol）を加え、結果として生じる混合物を室温で30分間撹拌した。混合物のpHを1N HClで4までに調整した。水層をEtOAc（20mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製することで、化合物55（8mg、収率5%）を白色固形物として得た。

TLC：DCM/MeOH=10/1（v/v）、R_f=0.2

LCMS：RT=3.885分；[M-1]=485.0

¹H NMR：（400MHz, DMSO-d₆） δ 13.08（s, 1H）, 9.62（s, 1H）, 7.51-7.49（dd, J₁=8.0Hz, J₂=7.2Hz, 1H）, 7.45-7.42（dd, J₁=8.0Hz, J₂=12Hz, 1H）, 7.40-7.38（dd, J₁=3.2Hz, J₂=5.2Hz, 1H）, 7.27（t, J=73.6Hz, 1H）, 7.27（s, 1H）, 7.13（s, 2H）, 7.10（d, J=2.0Hz, 1H）, 6.93-6.91（dd, J₁=8.0Hz, J₂=8.4Hz, 1H）, 6.86（d, J=8.4Hz, 1H）, 4.78（s, 2H）, 4.12（s, 2H）。

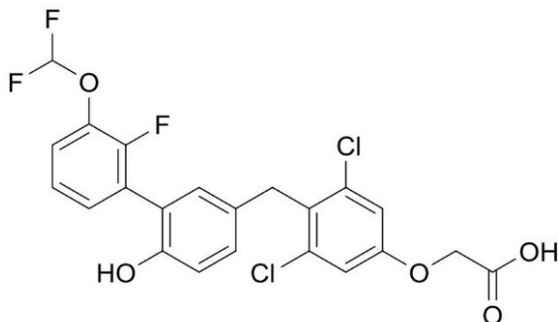
【0650】

実施例56

2-（3,5-ジクロロ-4-（（3'-（ジフルオロメトキシ）-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）酢酸（化合物56）の合成

【0651】

【化170】



56

【0652】

中間体 B 1 2 (470mg、1.6mmol)、中間体 A 7、および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (150mg、321.14μmol) を 1,4-ジオキサン (5mL) と H₂O (0.5mL) に室温で溶かした混合物に、NaHCO₃ 水溶液 (2M、0.48mL) を加えた。反応物を N₂ (g) の下、一晩かけて 80℃ に加熱した。反応物を室温に冷ました。LiOH·H₂O (55mg、1.3mmol) を加え、結果として生じる混合物を 30 分間攪拌した。混合物の pH を 1N HCl で 4 までに調整し、結果として生じる混合物を EtOAc (10mL*3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC により精製することで、化合物 56 (30mg、収率 19%) を白色固形物として得た。

10

TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v)、Rf=0.2

LCMS: RT=3.835 分; [M-1]=485.0

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (t, J=73.2Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO-d₆) δ -81.95, -132.15。

【0653】

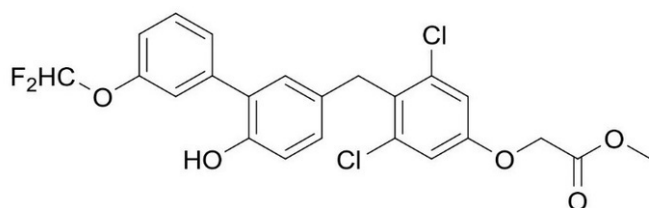
実施例 57

20

メチル 2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)アセテート (化合物 57) の合成

【0654】

【化171】



57

30

【0655】

中間体 C 1 (750mg、3.17mmol)、中間体 A 10 (300mg、1.06mmol)、および ZnCl₂ (2.65mmol、2.6mL) DCE (10mL) に溶かした溶液を、85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=20/1~5/1、v/v) により精製することで、化合物 57 (180mg、収率 35%) を白色固形物として得た。

40

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、Rf=0.45

【0656】

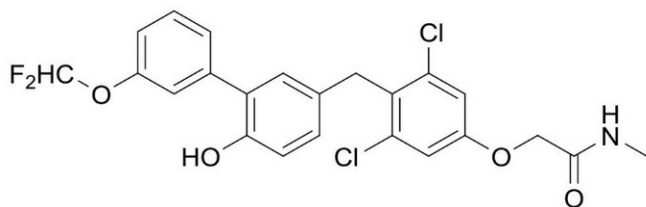
実施例 58

2-(3,5-ジクロロ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物 58) の合成

【0657】

50

【化 1 7 2】



58

【0 6 5 8】

化合物 57 (200 mg、414 μmol) およびメチルアミン (321 mg、4.14 mmol、水中で 40%) を THF (2 mL) に溶かした溶液を、チューブの中 70°C で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製することで、化合物 58 (50 mg、収率 25%) を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0.35

LCMS: RT = 3.894 分; [M - 1] = 479.8 / 481.9

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

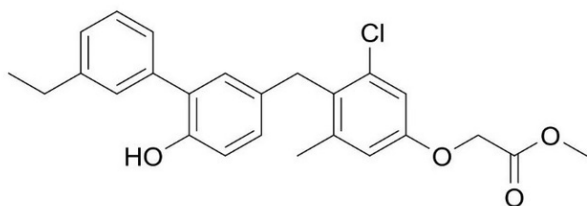
【0 6 5 9】

実施例 59

メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - ((3' - エチル - 6 - ヒドロキシ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) - 5 - メチルフェノキシ) アセテート (化合物 59) の合成

【0 6 6 0】

【化 1 7 3】



59

【0 6 6 1】

中間体 A15 (135 mg、0.69 mmol) を DCE (5 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体 C2 (60 mg、0.23 mmol) および ZnCl_2 / THF (1 M) (0.57 mL、0.58 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を 80°C で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1、v / v) により精製することで、化合物 59 (80 mg、収率 83%) を黄色の油として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0.4

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.81 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.16 (m, 3H)。

【0 6 6 2】

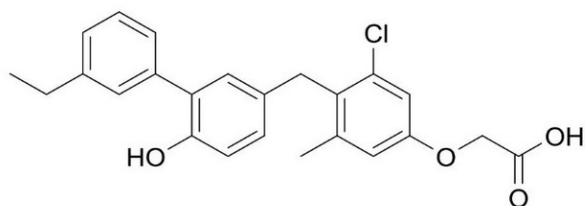
実施例 60

2 - (3 - クロロ - 4 - ((3' - エチル - 6 - ヒドロキシ [1, 1' - ビフェニル] -

3-イル)メチル)-5-メチルフェノキシ)酢酸(化合物60)の合成

【0663】

【化174】



60

10

【0664】

化合物59(80mg、0.19mmol)を水(5mL)/THF(1mL)に室温で溶かした溶液に、LiOH(23mg、0.57mmol)を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を2N HClで酸性化してpH6~7までとし、次いでDCM(30mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物60(20mg、収率25%)を淡黄色固形物として得た。

TLC:石油エーテル/EtOAc=1/5(v/v)、R_f=0.0

LCMS:RT=4.09分;[M+1]=410.13。

¹H NMR:(400MHz,DMSO) δ13.02(s,1H),9.29(s,1H),7.31-7.22(m,3H),7.11(m,1H),6.95(d,J=2.1Hz,1H),6.89(m,1H),6.84-6.76(m,3H),4.67(s,2H),4.00(s,2H),2.62(m,2H),2.22(s,3H),1.19(t,J=7.6Hz,3H)。

20

【0665】

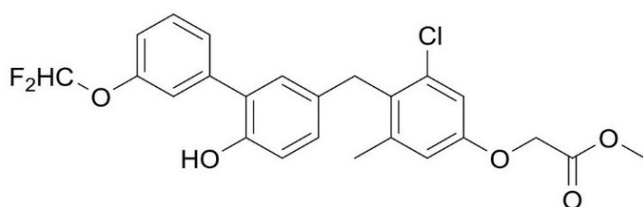
実施例61

メチル2-(3-クロロ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-5-メチルフェノキシ)アセテート(化合物61)の合成

30

【0666】

【化175】



61

40

【0667】

中間体C1(162mg、0.68mmol)、中間体A15(60mg、0.23mmol)、およびZnCl₂(1M、0.57mL)をDCE(2mL)に溶かした溶液を、85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5/1、v/v)により精製することで、化合物61(50mg、収率47%)を白色固形物として得た。

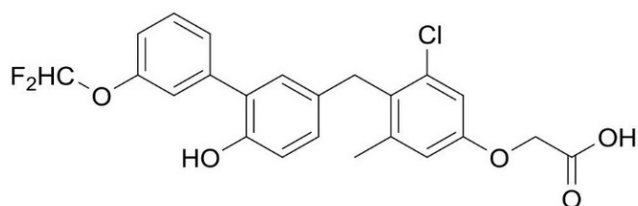
TLC:EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v)、R_f=0.39

【0668】

実施例62

50

2-（3-クロロ-4-（（3'-（ジフルオロメトキシ）-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）-5-メチルフェノキシ）酢酸（化合物62）の合成
【0669】
【化176】



62

10

【0670】

化合物61（40mg、86.4μmol）を水（1mL）とMeOH（2mL）に溶かした溶液に、LiOH・H₂O（6mg、0.26mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物のpHを1N HCl（20mL）で5～6までに調整し、DCM（20mL）で抽出した。有機相を濃縮乾固し、分取HPLCと分取TLC（DCM/MeOH=5/1）により精製することで、化合物62（5mg、収率12%）を白色固形物として得た。

TLC：EtOAc/石油エーテル=1/5（v/v）、Rf=0

20

LCMS：RT=3.829分；[M-1]=446.9

¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆） δ 13.19（s，1H），9.57（s，1H），7.43（t，J=8.0Hz，1H），7.34-7.27（m，2H），7.24（t，J=74.4Hz，1H），7.10-7.05（m，1H），7.01（d，J=2.0Hz，1H），6.89-6.75（m，4H），4.60（s，2H），4.00（s，2H），2.22（s，3H）。

【0671】

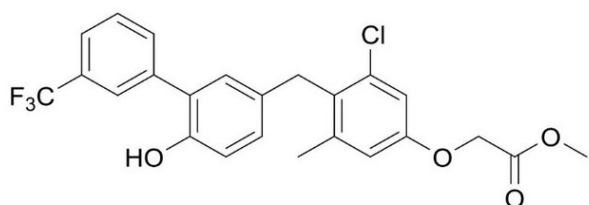
実施例63

メチル2-（3-クロロ-4-（（6-ヒドロキシ-3'-（トリフルオロメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）-5-メチルフェノキシ）アセテート（化合物63）の合成

30

【0672】

【化177】



63

40

【0673】

中間体A15（70mg、266μmol）、中間体C3（190mg、800μmol）、およびZnCl₂（1M、0.65mL）をDCE（2mL）に溶かした溶液を、85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、次いでシリカカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=5/1、v/v）により精製することで、中間体63（50mg、収率40%）を白色固形物として得た。

TLC：EtOAc/石油エーテル=1/5（v/v）、Rf=0.4

¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆） δ 9.61（s，1H），7.82（s，1H），7.75（s，1H），7.64（d，J=1.2Hz，2H），7.06

50

(d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.86–6.82 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

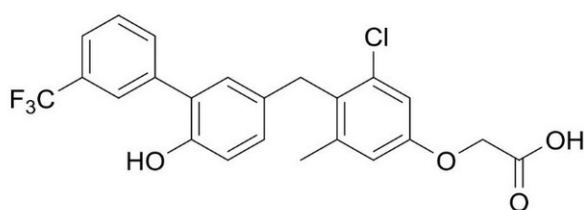
【0674】

実施例64

2-(3-クロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-5-メチルフェノキシ)酢酸(化合物64)の合成

【0675】

【化178】



64

【0676】

化合物63(50mg、107 μmol)を H_2O (1mL)と MeOH (2mL)に溶かした溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13mg、323 μmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物のpHを1N HCl (20mL)で5~6までに調整し、 DCM (20mL)で抽出した。有機層を濃縮乾固し、次いで分取 HPLC により精製することで、化合物64(15mg、収率31%)を白色固形物として得た。

TLC : EtOAc /石油エーテル=1/5(v/v)、 $R_f = 0$

LCMS : $\text{RT} = 4.053$ 分; $[M-1] = 448.9$

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78–7.71 (m, 1H), 7.67–7.57 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.93–6.76 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

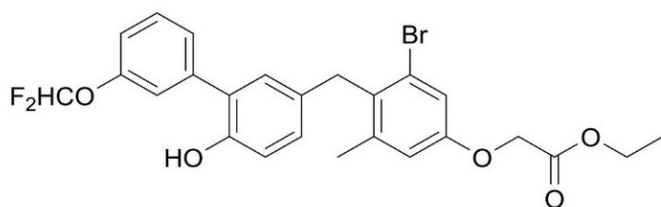
【0677】

実施例65

エチル2-(3-ブロモ-4-((3'-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-5-メチルフェノキシ)アセテート(化合物65)の合成

【0678】

【化179】



65

【0679】

中間体C1(1.7g、7.47mmol) DCE (5mL)に室温で溶かした溶液に、中間体A18(800mg、2.49mmol)および1M ZnCl_2 (6.22mL、6.22mmol)を加えた。結果として生じる混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を水(20mL)に注ぎ、 DCM (30mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石

10

20

30

40

50

油エーテル／EtOAc＝10／1、v／v）により精製することで、化合物65（1.1g、収率84％）を黄色の油として得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／5（v／v）、Rf＝0.4

$^1\text{H NMR}$ ：（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.51（s，1H），7.46－7.38（m，1.44H），7.36－7.27（m，2H），7.24（s，0.54H），7.12－7.04（m，3H），6.99（m，1H），6.88－6.80（m，4H），4.79（s，2H），4.16（m，2H），4.05（m，2H），2.23（s，3H），1.19－1.15（m，3H）。

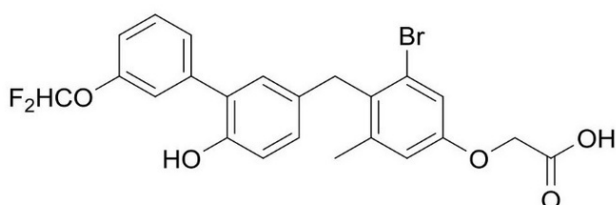
【0680】

実施例66

2－（3－ブromo－4－（（3'－（ジフルオロメトキシ）－6－ヒドロキシ－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）メチル）－5－メチルフェノキシ）酢酸（化合物66）の合成

【0681】

【化180】



66

【0682】

化合物65（1.2g、2.30mmol）を水（10mL）／THF（5mL）に室温で溶かした溶液に、LiOH・H₂O（278mg、6.90mmol）を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を2N HClで酸性化してpH 3～4までとし、真空内で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製することで、化合物66（731mg、収率67％）を得た。

TLC：石油エーテル／EtOAc＝1／5（v／v）、Rf＝0

LCMS：RT：

3.91分；[M－1]＝491.0

$^1\text{H NMR}$ ：（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.51（s，1H），7.45－7.39（m，1.25H），7.36－7.28（m，2H），7.23（s，0.48H），7.10（m，1H），7.06－7.03（m，1H），7.01（m，1H），6.83（m，3H），4.68（s，2H），4.05（s，2H），2.23（s，3H）。

【0683】

実施例67

2－（3－ブromo－4－（（3'－（ジフルオロメトキシ）－6－ヒドロキシ－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）メチル）－5－メチルフェノキシ）－N－メチルアセトアミド（化合物67）の合成

【0684】

10

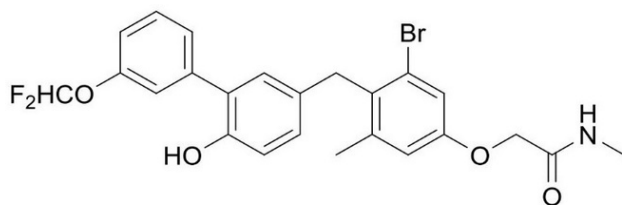
20

30

40

50

【化 1 8 1】



67

【0 6 8 5】

化合物 66 (80 mg、0.16 mmol) を DCM (15 mL) に溶かした溶液に、塩化オキサリル (62 mg、0.48 mmol) と DMF (cat.) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空内で濃縮した。残渣を DCM (5 mL) に溶かし、メチルアミン / THF (1 M、1.6 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (30 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC により精製することで、化合物 67 (53 mg、収率 64%) を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 1 (v / v)、R_f = 0.3

LCMS: RT = 3.86 分; [M - 1] = 504.0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 0.54 H), 7.13 - 7.04 (m, 2.47 H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.86 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H)。

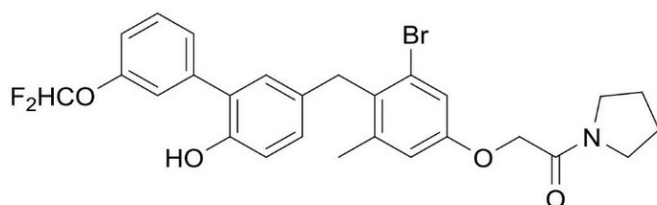
【0 6 8 6】

実施例 6 8

2 - (3 - ブロモ - 4 - ((3' - (ジフルオロメトキシ) - 6 - ヒドロキシ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) - 5 - メチルフェノキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 68) の合成

【0 6 8 7】

【化 1 8 2】



68

【0 6 8 8】

化合物 66 (80 mg、0.16 mmol) を DCM (10 mL) に溶かした溶液に、塩化オキサリル (62 mg、0.48 mmol) と DMF (cat.) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空内で濃縮した。残渣を DCM (5 mL) に溶かし、この溶液を、Na₂CO₃ (52 mg、0.48 mmol) とピロリジン (11 mg、0.16 mmol) を DCM (10 mL) に溶かした混合物に液滴で加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで水 (20 mL) に注ぎ、DCM (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) により精製することで、化合物 68 (60 mg、収率 67%) を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 1 (v / v)、R_f = 0.2

LCMS: RT=4.08分; [M-1]=544.1

^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 7.42 (m, 1.34H), 7.36-7.27 (m, 2.27H), 7.24 (s, 0.24H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H)。

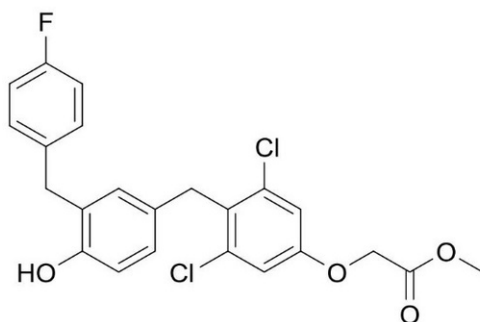
【0689】

実施例69

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物69)の合成

【0690】

【化183】



69

【0691】

中間体A6(300mg、0.88mmol)を1,2-ジクロロエタン(5mL)に室温で溶かした溶液に、 ZnCl_2 (1N/ヘキサン)(1.76mmol、1.8mL)および4-フルオロベンジルクロリド(166mg、0.88mmol)を加えた。反応物を一晩かけて90℃に加熱した。反応混合物を室温に冷まし、水(20mL)でクエンチし、DCM(20mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相を水(2*10mL)とブライン(2*10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取TLC(石油エーテル/EtOAc=3/1)により精製することで、化合物69(60mg、0.15mmol、収率43%)を茶色の液体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc=1/3(v/v)、Rf=0.5

【0692】

実施例70

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物70)の合成

【0693】

10

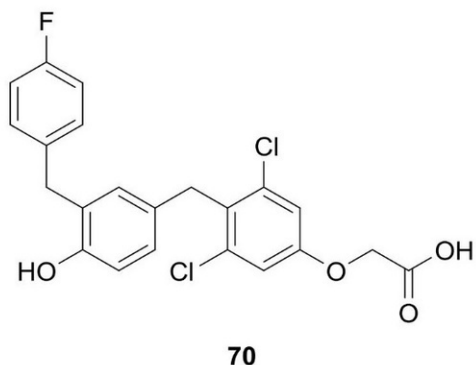
20

30

40

50

【化184】



10

【0694】

化合物69 (100mg、0.22mmol)をTHF (5mL)に溶かした溶液に、LiOH・H₂O (46mg、1.1mmol)を水 (2mL)に溶かしたものを加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。水 (10mL)を加え、pHをHCl (1N)により6までに調整した。混合物をEtOAc (10mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取HPLC (ACN/水の範囲は15/85から75/25まで)により精製することで、化合物70 (25mg、0.057mmol、収率26%)を灰色固形物として得た。

20

TLC:石油エーテル/EtOAc=1/1 (v/v)、Rf=0.1

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.5, 5.6Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。

【0695】

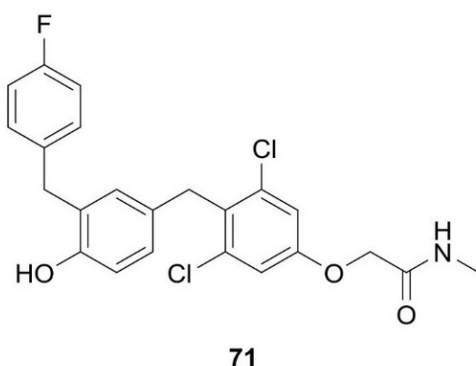
実施例71

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物71) の合成

30

【0696】

【化185】



40

【0697】

化合物69 (100mg、223μmol)をTHF (5mL)に室温で溶かした溶液に、メチルアミン (H₂O中で40%) (8mL)を加えた。混合物を封管の中、65℃で一晩攪拌した。混合物を水 (10mL)で希釈し、EtOAc (5mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取TLC (石油エーテル/EtOAc=1/1)により精製することで、化合物71 (80mg、収率80%)をオフホワイト固形物として得た。

50

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 1 (v / v)、Rf = 0.39

LCMS: RT = 2.039分; [M-1] = 446。

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。

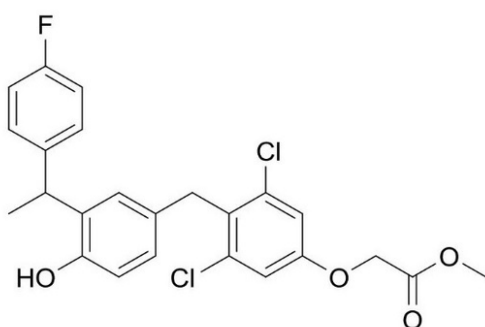
【0698】

実施例 72

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (1- (4-フルオロフェニル) エチル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 72) の合成

【0699】

【化186】



72

【0700】

中間体 D1 (2.6 g、7.62 mmol) を DCE (50 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体 A6 (806 mg、5.08 mmol) と ZnCl₂ (10 mL、10.2 mmol) を加えた。反応物を 85℃ に加熱し、一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、DCM (20 mL) で希釈し、ブライン (2 * 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10) により精製することで、化合物 72 (1.2 g、収率 50%) を無色の油として得た。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 (v / v)、Rf = 0.55

LCMS: RT = 4.47分; [M-1] = 462.1

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.02 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0701】

実施例 73

2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (1- (4-フルオロフェニル) エチル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 73) の合成

【0702】

10

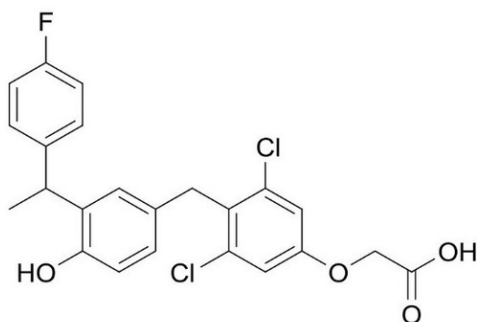
20

30

40

50

【化187】



73

10

【0703】

化合物72 (100mg、0.22mmol)をTHF/H₂O (4/1mL)に室温で溶かした溶液に、NaOH (17.2mg、432μmol)を加えた。混合物を4時間攪拌した後、水 (15mL)で希釈した。1N HClを加えてpHを3~4までに調整した。混合物をEtOAc (10mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮することで、化合物73 (20mg、45μmol、収率20.6%)を白色固形物として得た。

TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v)、R_f=0.21

20

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.01 (d, J=3.4Hz, 2H), 1.44 (d, J=7.2Hz, 3H)。

【0704】

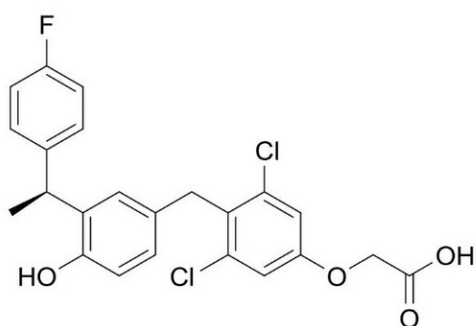
実施例74

(S)-2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物74) の合成

30

【0705】

【化188】



74

40

【0706】

化合物72 (1.2g、2.58mmol)をTHF (3mL)/水 (20mL)に室温で溶かした溶液に、LiOH·H₂O (326mg、7.74mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を2N HClで酸性化してpH3~4までとし、真空内で濃縮することで粗製化合物73を得た。化合物73をキラルHPLC (キラルHPLC分取条件: カラム: Superchiral S-AD (Chiralway Biotech) 21x250mm、5μm、温度: 35℃、波長: 220nm、移動相: 均

50

一濃度のヘキサン／EtOH／ギ酸＝70：30：0.05、流速：15ml／分；キラルHPLC解析条件：Superchiral S-AD（Chiralway Biotech）4.6×150mm、5μm、温度：35℃、波長：220nm、移動相：均一濃度のヘキサン／EtOH／ギ酸＝70：30：0.05、流速：0.9ml／分）により精製することで、化合物74（380mg、収率32%）を初期溶出ピーク（解析キラルのHPLCピーク1 保持時間：3.4分、>98%ee）を得た。

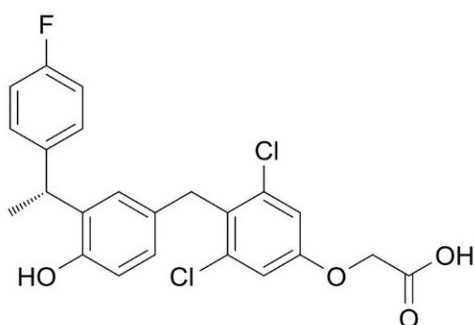
【0707】

実施例75

（R）-2-（3，5-ジクロロ-4-（3-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）酢酸（化合物75）の合成

【0708】

【化189】



75

【0709】

化合物75（380mg、収率32%）を、後期溶出ピーク（解析キラルのHPLCピーク2 保持時間：5.2分、>98%ee）として上記化合物73のキラルHPLC精製から単離した。

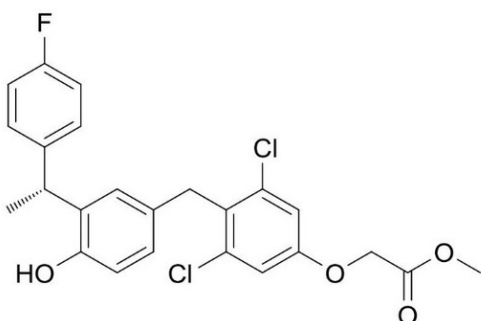
【0710】

実施例76

メチル（R）-2-（3，5-ジクロロ-4-（3-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）アセテート（化合物76）の合成

【0711】

【化190】



76

【0712】

化合物75（100mg、0.22mmol）をMeOH（5mL）に室温で溶かした溶液に、塩化チオニル（52mg、0.44mmol）を加えた。混合物を80℃で1時間攪拌した。反応物を真空内で濃縮することで、化合物76（101mg、収率100%）を得た。

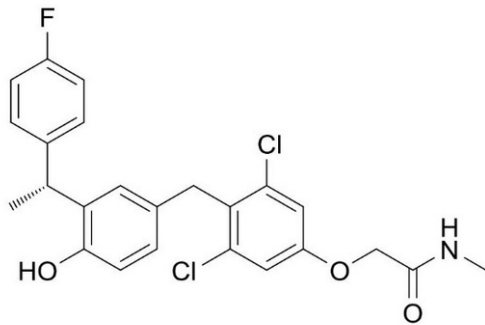
TLC：石油エーテル／EtOAc＝1／1（v／v）、Rf＝0.1

LCMS: RT = 3.01分; [M-1] = 461.0
【0713】

実施例 77

(R)-2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物 77) の合成
【0714】

【化191】



77

【0715】

化合物 76 (103 mg、0.23 mmol) を THF (1 mL) に室温で溶かした溶液に、メチルアミン水溶液 (1 M、4.45 mL) を加えた。結果として生じる混合物を 75°C で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2/1) により精製することで、化合物 77 (60 mg、収率 57%) を得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1/1 (v/v)、Rf = 0.2

LCMS: (RT = 2.23 分; [M-1] = 459.9)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22–7.16 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.09–7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.07–3.96 (m, 2H), 2.65 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

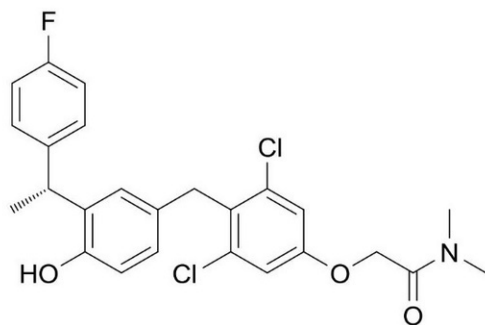
【0716】

実施例 78

(R)-2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド (化合物 78) の合成

【0717】

【化192】



78

【0718】

化合物76 (103 mg、0.23 mmol) を THF (5 mL) に室温で溶かした溶液に、ジメチルアミン/THF (1 M、3.58 mL) を加えた。結果として生じる混合物を 75 °C で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 1/1) により精製することで、化合物78 (4 mg、収率 4 %) を得た。

TLC : 石油エーテル/EtOAc = 1/1 (v/v)、Rf = 0.2

LCMS : RT = 2.45 分; [M-1] = 474.0

¹H NMR : (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 7.23–7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

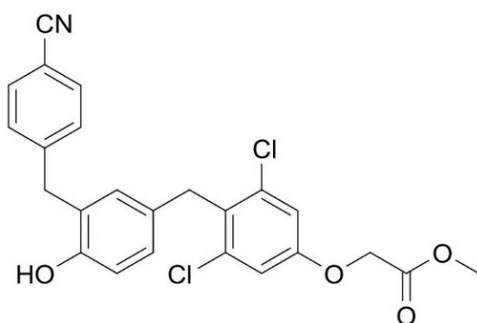
【0719】

実施例 79

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (4-シアノベンジル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 79) の合成

【0720】

【化193】



79

【0721】

中間体 C5 (443 mg、2.2 mmol) および中間体 A6 (200 mg、0.71 mmol) を DCE (6 mL) に溶かした溶液に、ZnCl₂ (THF 中で 1 M) (1.8 mmol) を加えた。混合物を 85 °C で 3 時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、結果として生じる混合物を DCM (3 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 3/1) により精製した。生成物を MeOH で洗浄することで、化合物 79 (70 mg、収率 22 %) を白色固形物として得た。

TLC : EtOAc/石油エーテル = 1/5 (v/v)、Rf = 0.2

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

【0722】

実施例 80

2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (4-シアノベンジル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 80) の合成

【0723】

10

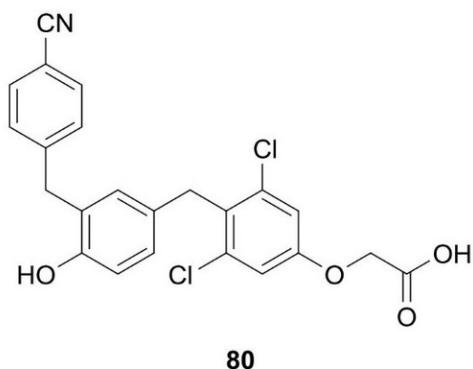
20

30

40

50

【化 1 9 4】



10

【0 7 2 4】

化合物 7 9 (7 0 m g、1 5 3 μm o l) を T H F / H₂O (2 m L / 0 . 5 m L) に室温で溶かした溶液に、L i O H (2 0 m g、4 6 1 μm o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 (5 m L) で希釈し、1 N H C l で酸性化して p H 5 ~ 6 までとし、E t O A c (3 m L * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 m L) で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 T L C (D C M / M e O H = 1 0 / 1) により精製することで、化合物 8 0 (6 0 m g、収率 8 9 %) を白色固形物として得た。

20

T L C : M e O H / D C M = 1 / 1 0 (v / v)、R f = 0 . 2 5

L C M S : R T = 3 . 8 6 分 ; [M - 1] = 4 3 9 . 8

¹H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 9 . 3 6 (s , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 6 . 9 0 (s , 1 H) , 6 . 7 9 - 6 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 4 . 7 0 (s , 1 H) , 4 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 8 9 (s , 1 H) 。

【0 7 2 5】

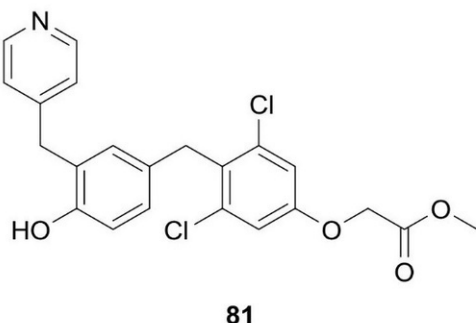
実施例 8 1

メチル 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) ベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 8 1) の合成

30

【0 7 2 6】

【化 1 9 5】



40

【0 7 2 7】

中間体 C 7 (2 0 0 m g、0 . 7 4 m m o l) および中間体 A 1 0 (4 1 1 m g、2 . 2 2 m m o l) を D C E (8 m L) に室温で溶かした溶液に、Z n C l₂ (1 . 9 m L、1 . 8 5 m m o l) を加えた。混合物を一晩かけて 8 5 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷まし、D C M (1 0 m L) を加えた。混合物を水 (2 * 1 0 m L) とブライン (2 * 1 0 m L) で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を M e O H で洗浄することで、化合物 8 1 (4 0 m g、収率 1 2 %) を白色固形物として得た。

50

TLC: MeOH/DCM=1/15 (v/v)、Rf=0.6

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.90 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

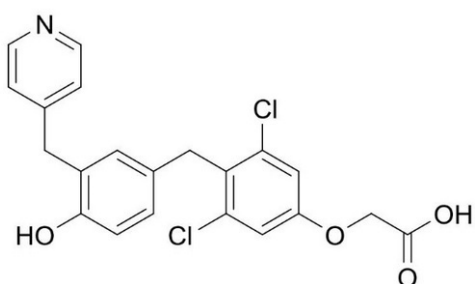
【0728】

実施例 82

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(ピリジン-4-イル)ベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物82)の合成

【0729】

【化196】



82

【0730】

化合物81(40mg、0.09mmol)をTHF(5mL)とH₂O(0.5mL)に溶かした溶液に、LiOH·H₂O(12mg、0.27mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。水(5mL)を加え、混合物のpHをHCl(1N)により5~6までに調整し、EtOAc(10mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮することで、化合物82(30mg、収率77%)を白色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/15 (v/v)、Rf=0.1

LCMS: RT=2.518分; [M-1]=416

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)。

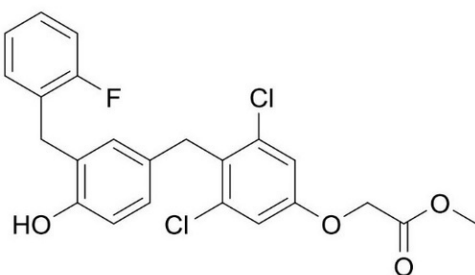
【0731】

実施例 83

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物83)の合成

【0732】

【化197】



83

【0733】

中間体A6（100mg、0.3mmol）、2-フルオロベンジルクロリド（52mg、0.36mmol）、およびZnCl₂（THF中で1M、0.6mL、0.6mmol）をDCE（3mL）に溶かした混合物を、95℃で一晩撹拌した。混合物をDCM（10mL）で希釈し、水（10mL）とブライン（10mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製することで、中間体83（30mg、収率22%）を白色固形物として得た。

TLC：石油エーテル／EtOAc＝5／1（v／v）、R_f＝0.4

LCMS：RT＝2.998分；[M－1]＝447.7

【0734】

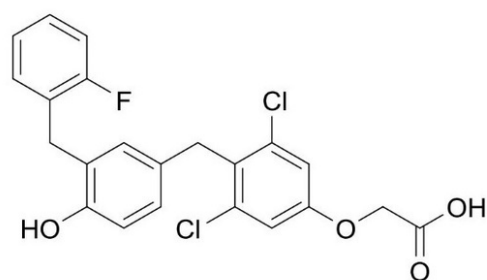
10

実施例84

2-（3,5-ジクロロ-4-（3-（2-フルオロベンジル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）酢酸（化合物84）の合成

【0735】

【化198】



84

20

【0736】

中間体83（30mg、0.07mmol）をTHF（2mL）と水（1mL）に溶かした混合物に、LiOH・H₂O（9mg、0.21mmol）を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。pHを1N HClにより4までに調整した。水層をEtOAc（20mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製することで、化合物84（14mg、収率47%）を白色固形物として得た。

TLC：DCM／MeOH＝10／1（v／v）、R_f＝0.1

LCMS：RT＝3.974分；[M－1]＝432.8

¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆） δ 9.37（s，1H），7.22（d，J＝10.2Hz，1H），7.13（d，J＝7.0Hz，2H），7.08（d，J＝7.8Hz，1H），6.99（s，2H），6.77（d，J＝16.8Hz，2H），6.70（d，J＝7.8Hz，1H），4.54（s，2H），3.97（s，2H），3.80（s，2H）。

【0737】

40

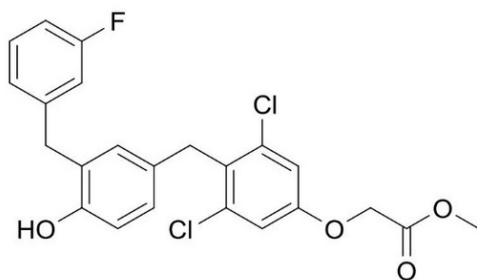
実施例85

メチル2-（3,5-ジクロロ-4-（3-（3-フルオロベンジル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）アセテート（化合物85）の合成

【0738】

50

【化 1 9 9】



85

10

【0 7 3 9】

3-フルオロベンジルクロリド (42 mg、293 μmol) を DCE (6 mL) に室温で溶かした溶液に、 ZnCl_2 を THF (1 M、6 mL) に溶かしたもの、および中間体 A6 (200 mg、586 μmol) を加えた。混合物を一晩かけて加熱還流した。混合物を DCM (5 mL) で希釈し、ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 5/1) により精製することで、化合物 85 (23 mg、収率 17%) を無色の油として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル = 1/5 (v/v)、 $R_f = 0.36$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 7.28 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.77–6.73 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

20

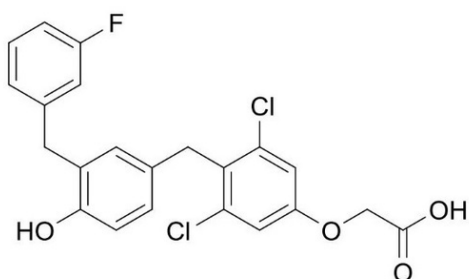
【0 7 4 0】

実施例 8 6

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物 86) の合成

【0 7 4 1】

【化 2 0 0】



86

40

【0 7 4 2】

化合物 85 (23 mg、51.19 μmol) を THF (3 mL) と水 (1 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH (2 mg、76.79 μmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 (3 mL) で希釈し、1 N HCl で酸性化して pH 6~7 までとし、EtOAc (3 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮することで、化合物 86 (15 mg、収率 68%) を灰色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM = 1/10 (v/v)、 $R_f = 0.25$

LCMS: RT = 2.067 分; $[M-1] = 433$ 。

50

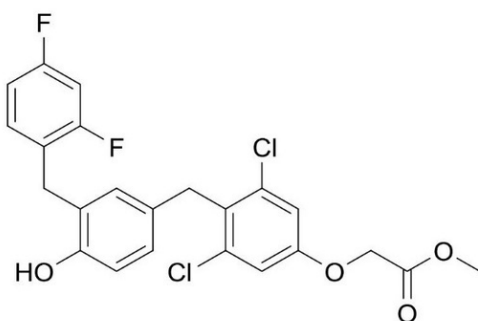
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.28 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99–6.92 (m, 2H), 6.89 (d, $J=5.5$ Hz, 3H), 6.72 (q, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82 (s, 2H).
【0743】

実施例 87

メチル 2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物 87) の合成

【0744】

【化201】



87

【0745】

2,4-ジフルオロベンジルクロリド (96 mg、0.6 mmol)、中間体 A6 (200 mg、0.6 mmol)、および ZnCl_2 (THF 中で 1 M) を DCE (5 mL) に溶かした混合物を、95℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷まし、DCM (10 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製することで、化合物 87 (20 mg、収率 7%) を白色固形物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 5/1 (v/v)、 $R_f = 0.4$

LCMS: RT = 3.360 分; $[M-1] = 464.8$

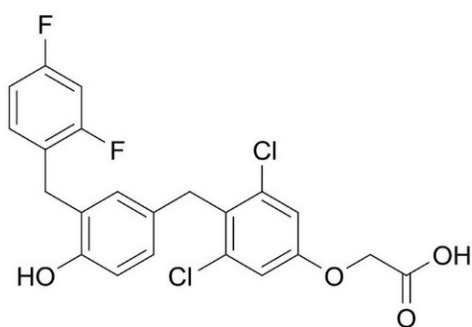
【0746】

実施例 88

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物 88) の合成

【0747】

【化202】



88

【0748】

化合物 87 (20 mg、0.04 mmol) を THF (2 mL) と水 (1 mL) に溶かした溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mg、0.12 mmol) を加えた。混合物を室温で

2時間攪拌し、次いで1N HClによりpH4までに調整し、EtOAc(20mL*2)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製することで、化合物88(5mg、収率28%)を白色固形物として得た。

TLC:DCM/MeOH=10/1(v/v)、Rf=0.1

LCMS:RT=3.992分;[M-1]=450.8

¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.35(s,1H),7.20-7.13(dd,J₁=16.4Hz,J₂=19.2Hz,2H),7.06(s,2H),6.97(t,J=7.6Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,2H),6.70(d,J=7.6Hz,1H),4.74(s,2H),3.98(s,2H),3.77(s,2H)。

10

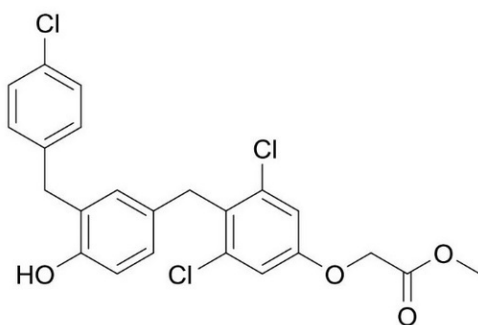
【0749】

実施例89

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(4-クロロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物89)の合成

【0750】

【化203】



89

20

【0751】

4-クロロベンジルクロリド(95mg、586μmol)をDCE(5mL)に室温で溶かした溶液に、ZnCl₂をTHF(1M、1.17mL)に溶かしたもの、および中間体A6(200mg、586μmol)を加えた。混合物を一晩かけて加熱還流した。混合物をDCM(5mL)で希釈した。組み合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取TLC(石油エーテル/EtOAc=5/1)により精製することで、化合物89(30mg、収率11%)を白色固形物として得た。

30

TLC:EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v)、Rf=0.36

¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.28(s,1H),7.29(d,J=8.3Hz,2H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),7.12(s,2H),6.87-6.85(m,1H),6.74(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),6.69(d,J=8.2Hz,1H),4.89(s,2H),4.01(s,2H),3.79(s,2H),3.70(s,3H)。

40

【0752】

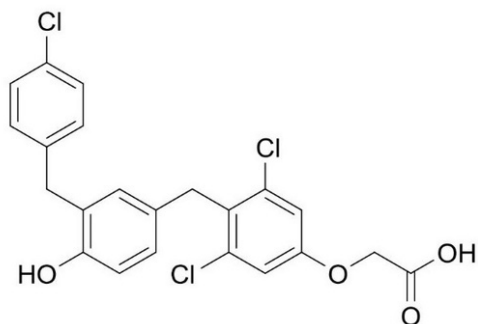
実施例90

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(4-クロロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物90)の合成

【0753】

50

【化 2 0 4】



90

10

【 0 7 5 4】

化合物 89 (30 mg、64 μmol) を THF (2 mL) と水 (1 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH (3 mg、97 μmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (5 mL) で希釈し、1 N HCl により酸性化して pH 6~7 までとし、次いで EtOAc (5 mL*2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮することで、化合物 90 (20 mg、収率 69%) を白色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM = 1/10 (v/v)、R_f = 0.25

20

LCMS: RT = 2.515 分; [M-1] = 449。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。

【 0 7 5 5】

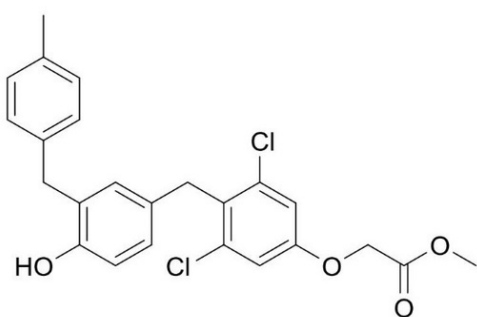
実施例 91

メチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3- (4-メチルベンジル) ベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 91) の合成

【 0 7 5 6】

30

【化 2 0 5】



91

40

【 0 7 5 7】

4-メチルベンジルクロリド (83 mg、586 μmol) を DCE (5 mL) に室温で溶かした溶液に、ZnCl₂ を THF (1 M、1.17 mL) に溶かしたものの、および中間体 A6 (200 mg、586 μmol) を加えた。混合物を一晩かけて加熱還流した。混合物を DCM (5 mL) で希釈した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 5/1) により精製することで、化合物 91 (40 mg、収率 16%) を無色の油として得た。

50

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0.31

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.04 (s, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.73–6.69 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

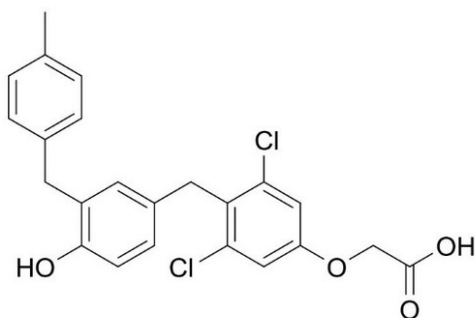
【0758】

実施例 92

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(4-メチルベンジル)ベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物92)の合成

【0759】

【化206】



92

【0760】

化合物91(17mg、38 μmol)をTHF(3mL)と水(1mL)に室温で溶かした溶液に、LiOH(1.4mg、57 μmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水(3mL)で希釈し、1N HClで酸性化してpH6~7までとし、EtOAc(3mL*3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮することで、化合物92(15mg、収率91%)を灰色固形物として得た。

TLC: MeOH / DCM = 1 / 10 (v / v)、Rf = 0.25

LCMS: RT = 2.296分; $[M-1] = 429$ 。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 4H), 6.89–6.83 (m, 3H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

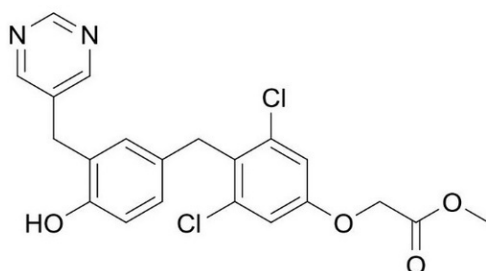
【0761】

実施例 93

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-5-イルメチル)ベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物93)の合成

【0762】

【化207】



93

【0763】

中間体C10 (197mg、1.05mmol) をDCE (10mL) に室温で溶かした溶液に、中間体A6 (100mg、0.35mmol) およびZnCl₂/THF (1M、0.87mL) を加えた。反応物を2日間かけて100℃に加熱した。混合物を室温に冷まし、DCM (20mL) で希釈した。結果として生じる混合物をブライン (2*100mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取TLC (EtOAc/石油エーテル=1/3) により精製することで、化合物93 (150mg、収率20%) を淡黄色の油として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc=1/5 (v/v)、Rf=0.4

LCMS: RT=3.53分; [M-1]=432.0

10

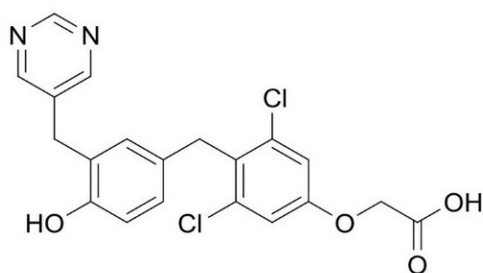
【0764】

実施例94

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-5-イルメチル)ベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物94) の合成

【0765】

【化208】



94

20

【0766】

化合物93 (150mg、0.35μmol) をTHF/水 (2/1mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH·H₂O (30mg、0.70mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を2N HClで酸性化してpH3~4までとし、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物94 (2工程にわたり13mg、収率2.9%) を得た。

30

TLC: 石油エーテル/EtOAc=1/5 (v/v)、Rf=0

LCMS: RT=3.00分; [M-1]=418.9

¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.83 (s, 2H)。

【0767】

実施例95

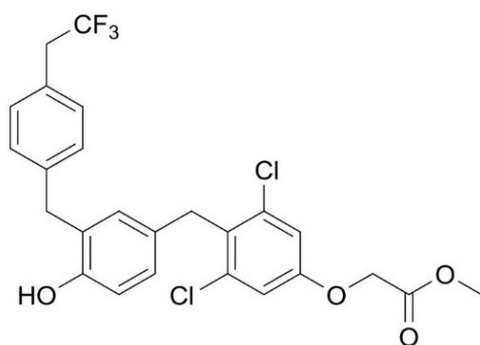
メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物95) の合成

40

【0768】

50

【化 2 0 9】



95

10

【0 7 6 9】

中間体 C 1 3 (1 0 0 m g、4 7 9 μ m o l) および中間体 A 6 (3 2 7 m g、9 5 8 μ m o l) をクロロベンゼン (5 m L) に溶かした溶液に、Z n C l₂ (1 . 2 m m o l、1 . 2 0 m L) を加えた。混合物を 1 2 0 °C で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、水 (2 0 m L) を加え、結果として生じる混合物を D C M (2 0 m L * 2) で抽出した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮することで化合物 9 5 (2 0 0 m g、収率 1 6 %、純度 2 0 %) を得て、これをさらに精製することなく次に使用した。

20

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、R f = 0 . 3 8

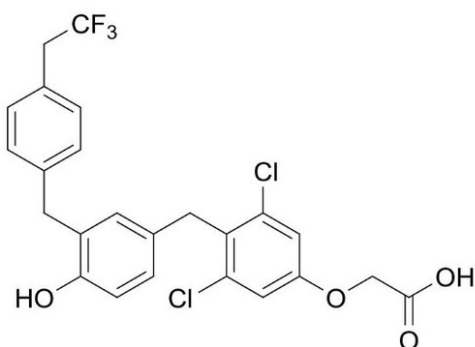
【0 7 7 0】

実施例 9 6

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 9 6) の合成

【0 7 7 1】

【化 2 1 0】



96

30

【0 7 7 2】

化合物 9 5 (2 0 0 m g、7 7 . 9 μ m o l、純度 2 0 %) を M e O H (3 m L) と水 (1 m L) に溶かした溶液に、L i O H . H₂ O (1 6 m g、3 8 9 . 6 μ m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (1 0 m L) を加え、混合物を 1 N H C l により酸性化して p H 4 ~ 5 までとした。混合物を D C M (1 0 m L * 2) で抽出した。有機層を濃縮乾固し、次いで分取 T L C (D C M / M e O H = 1 0 / 1) と分取 H P L C により精製することで、化合物 9 6 (3 0 m g、収率 7 7 %) を白色固形物として得た。

40

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、R f = 0

L C M S : R T = 3 . 9 9 4 分; [M - 1] = 4 9 6 . 8 / 4 9 8 . 8

¹ H N M R : (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) δ 1 3 . 1 2 (s, 1 H), 9 . 2 7 (s, 1 H), 7 . 2 2 (d, J = 7 . 9 H z, 2 H), 7 . 1 7 (d, J = 8 . 0 H z

50

, 2 H), 7.08 (s, 2 H), 6.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.56 (q, $J=11.6$ Hz, 2 H)。

【0773】

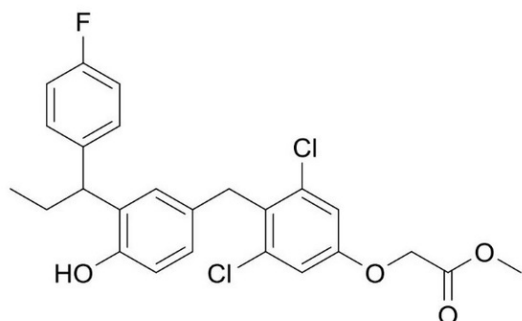
実施例 97

メチル 2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物 97) の合成

【0774】

【化 211】

10



97

20

【0775】

中間体 C15 (244 mg、1.06 mmol) を DCE (2 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体 A10 (100 mg、0.36 mmol) および $ZnCl_2$ (THF 中で 1.0 M) (1.0 M、0.9 mL) を加えた。混合物を一晩かけて加熱還流した。混合物を室温に冷まし、DCM (5 mL) で希釈した。有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) により精製することで、化合物 97 (52 mg、収率 30%) を無色の油として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、 $R_f = 0.36$

30

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1 H), 7.20 (ddd, $J=8.2, 5.2, 2.3$ Hz, 2 H), 7.14 (s, 2 H), 7.08–7.01 (m, 3 H), 6.71 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.10 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 1.89 (td, $J=7.5, 3.3$ Hz, 2 H), 0.78 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

【0776】

実施例 98

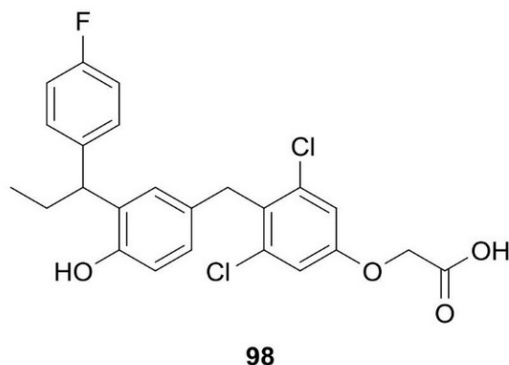
2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物 98) の合成

40

【0777】

50

【化 2 1 2】



10

【0 7 7 8】

化合物 97 (43 mg、90 μmol) を THF (2 mL) に溶かした溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (7.5 mg、180 μmol) を水 (2 mL) に溶かしたものを加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、HCl (1 N) により酸性化して pH 3 までとし、EtOAc (5 mL $\times$ 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC により精製することで、化合物 98 (10 mg、収率 23%) をオフホワイト固形物として得た。

20

TLC: DCM/MeOH = 10/1 (v/v)、R_f = 0.39

LCMS: RT = 2.543 分; [M-1] = 461。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 16.7, 7.2 Hz, 5H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0 7 7 9】

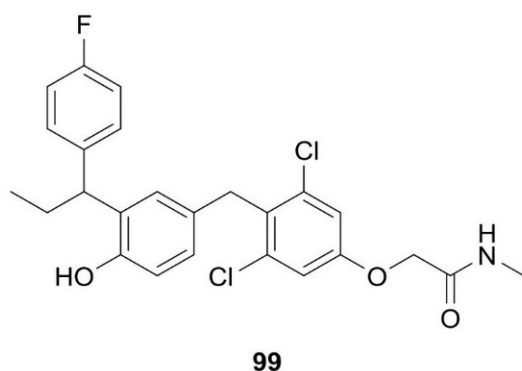
実施例 99

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物 99) の合成

30

【0 7 8 0】

【化 2 1 3】



40

【0 7 8 1】

化合物 97 (150 mg、305 μmol) およびメチルアミン水溶液 (40% の 1 mL) を THF (5 mL) に溶かした溶液を封管の中、70 °C で一晩攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物を EtOAc (25 mL $\times$ 2) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (20 mL $\times$ 2) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製することで、化合物 9

50

9 (50 mg、収率34%)を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、Rf=0.17

LCMS: RT=4.134分; [M-1]=476.1

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.71 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.10 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

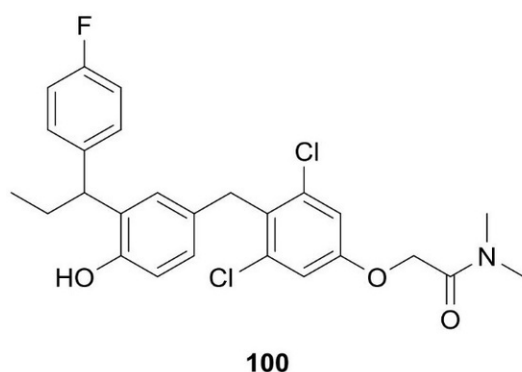
【0782】

実施例100

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物100)の合成

【0783】

【化214】



【0784】

化合物98(130 mg、281 μmol)をDCM(5 mL)に溶かした混合物に、塩化オキサリル(107 mg、842 μmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固することで粗製の酸塩化物(130 mg、収率96%)を得て、これをジメチルアミン溶液2 mL(THF中で2 M)と組み合わせ、室温で5分間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。水(30 mL)を加え、結果として生じる混合物をEtOAc(15 mL*2)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=20/1)と分取HPLCにより精製することで、化合物100(80 mg、収率60%)を白色固形物として得た。

TLC: DCM/MeOH=20/1 (v/v)、Rf=0.4

LCMS: RT=4.261分; [M-1]=488.1

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 5H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.11 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0785】

実施例101

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)ブチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物101)の合成

【0786】

10

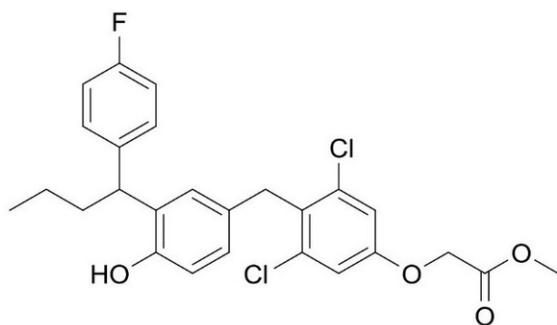
20

30

40

50

【化 2 1 5】



101

10

【0 7 8 7】

中間体 C 1 7 (338 mg、1.6 mmol) および中間体 A 1 0 (150 mg、0.5 mmol) を DCE (5 mL) に溶かした溶液に、ZnCl₂ (THF 中で 1 M) (1.3 mmol、1.3 mL) を加えた。混合物を 85℃で一晩撹拌した。水 (5 mL) を加え、混合物を DCM (3 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10) により精製することで、化合物 1 0 1 (55 mg、収率 22%) を白色固形物として得た。

20

TLC : EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、R_f = 0.2

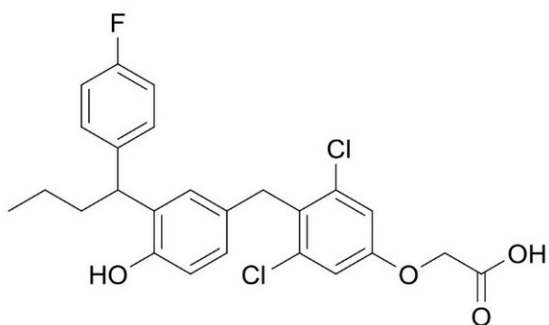
【0 7 8 8】

実施例 1 0 2

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) ブチル) - 4 - ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 1 0 2) の合成

【0 7 8 9】

【化 2 1 6】



102

30

【0 7 9 0】

化合物 1 0 1 (55 mg、112 μmol) を THF / H₂O (2 mL / 0.5 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH (14 mg、336 μmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を水 (5 mL) でクエンチし、1 N HCl で酸性化して pH 5 ~ 6 までとし、EtOAc (3 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC (MeCN / H₂O / TFA) により精製することで、化合物 1 0 2 (45 mg、収率 85%) を白色固形物として得た。

40

TLC : MeOH / DCM = 1 / 10 (v / v)、R_f = 0.30

LCMS : RT = 4.338 分; [M - 1] = 474.9

¹H NMR : (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 2H),

50

7.03 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0791】

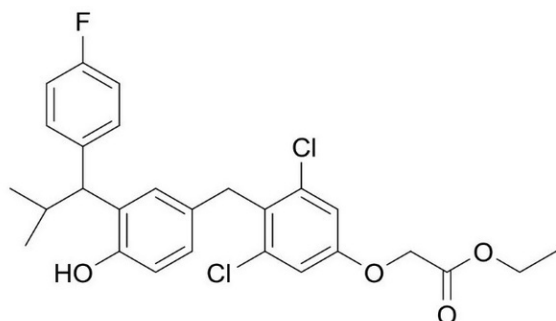
実施例103

エチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (1- (4-フルオロフェニル) -2-メチルプロピル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物103) の合成

【0792】

【化217】

10



103

20

【0793】

中間体C19 (382 mg、1.56 mmol) および中間体A12 (155 mg、521 μ mol) をDCE (10 mL) に溶かした溶液に、 $ZnCl_2$ (1.3 mmol、THF中で1 Mの1.30 mL) を加えた。混合物を90°Cで一晩撹拌した。混合物を室温に冷まして濃縮乾固し、水 (20 mL) を加え、結果として生じる混合物をDCM (20 mL * 2) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取TLC (石油エーテル/EtOAc = 5/1) により精製することで、化合物103 (140 mg、収率32%、純度60%) を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル = 1/5 (v/v)、 $R_f = 0.38$

30

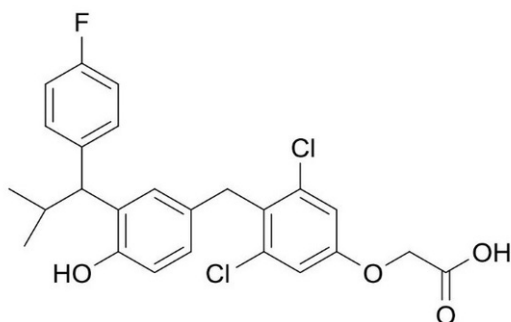
【0794】

実施例104

2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (1- (4-フルオロフェニル) -2-メチルプロピル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物104) の合成

【0795】

【化218】



104

40

【0796】

化合物103 (140 mg、166 μ mol、純度60%) をMeOH (3 mL) と水 (1 mL) に溶かした溶液に、LiOH (21 mg、499 μ mol) を加えた。混合物

50

を室温で1時間攪拌した。水(10 mL)を加え、混合物を1 N HClにより酸性化してpH 4~5までとし、DCM(10 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物104(40 mg、収率50%)を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、Rf=0

LCMS: RT=4.181分; [M-1]=475.1/477.1

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 0.77 (dd, J=14.4, 6.4 Hz, 6H)。

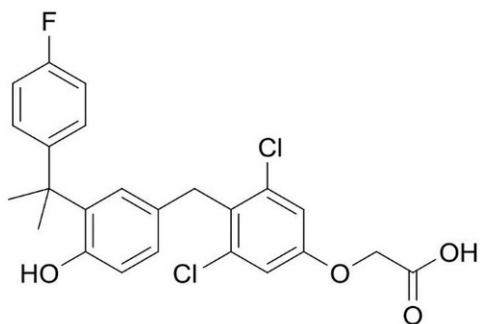
【0797】

実施例105

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物105)の合成

【0798】

【化219】



105

【0799】

中間体D23(200 mg、1.16 mmol)および中間体A6(395 mg、1.16 mmol)をDCE(5 mL)に溶かした溶液に、ZnCl₂(1 M、2.32 mL)を加えた。混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷まし、濃縮乾固した。THF/H₂O(5/2 mL)およびLiOH·H₂O(146 mg、3.48 mmol)を加え、結果として生じる混合物を室温で30分間攪拌した。水(10 mL)を加え、混合物を1 N HClにより酸性化してpH 4~5までとし、DCM(10 mL*2)で抽出した。有機層を真空内で濃縮し、次いで分取TLC(DCM/MeOH=5/1)と分取HPLCにより精製することで、化合物105(10 mg、収率2%)を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、Rf=0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.57 (s, 6H)。

【0800】

実施例106

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(シクロプロピル(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物106)の合成

【0801】

10

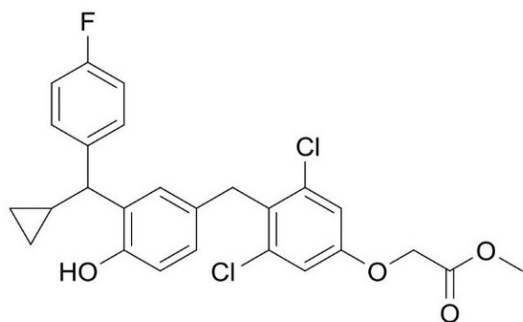
20

30

40

50

【化 2 2 0】



106

10

【0 8 0 2】

中間体 C 2 1 (100 mg、0.39 mmol) を D C E (10 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体 A 1 0 (40 mg、0.13 mmol) および Z n C l₂ / T H F (1 M、0.32 mL) を加えた。反応物を2日間かけて95℃に加熱した。反応混合物を室温に冷まし、D C M (20 mL) で希釈した。結果として生じる混合物をブライン (2 * 10 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 T L C (E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5) により精製することで、化合物 1 0 6 (20 mg、収率 28%) を淡黄色の油として得た。

20

T L C : 石油エーテル / E t O A c = 1 / 5 (v / v)、R f = 0.4

¹H NMR : (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 7.08–7.01 (m, 2H), 6.77–6.71 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.08–4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50–3.41 (m, 3H), 1.41–1.29 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.23 (m, 1H), 0.08 (m, 1H)。

【0 8 0 3】

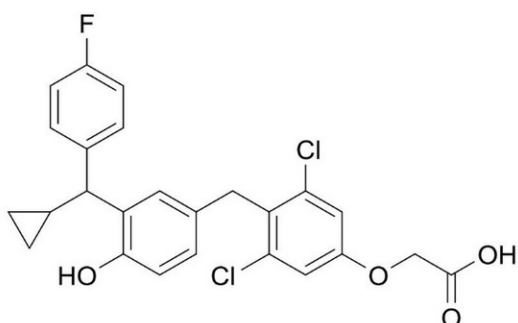
実施例 1 0 7

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(シクロプロピル(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物 1 0 7)の合成

30

【0 8 0 4】

【化 2 2 1】



107

40

【0 8 0 5】

化合物 1 0 6 (20 mg、0.04 mmol) を T H F / 水 (2 / 1 mL) に室温で溶かした溶液に、L i O H · H₂O (5 mg、0.12 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を2 N H C l で酸性化してpH 3~4までとし、真空内で濃縮し、分取 H P L C により精製することで、化合物 1 0 7 (4 mg、収率 21%) を得た。

50

TLC：石油エーテル／EtOAc＝1／5（v／v）、Rf＝0

LCMS：RT：2.41分；[M+1]＝472.9

^1H NMR（400MHz，DMSO） δ 9.02（s，1H），7.12（s，3H），6.96（m，4H），6.64（d，J＝7.1Hz，1H），6.53（d，J＝8.0Hz，1H），4.65（s，2H），3.96（s，2H），3.40（s，1H），1.26（s，1H），0.41（d，J＝28.8Hz，2H），0.13（s，1H），0.00（s，1H）。

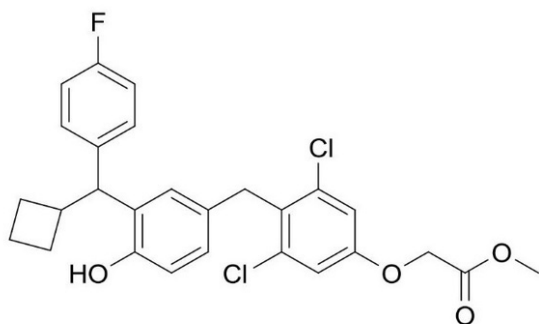
【0806】

実施例108

メチル2-（3，5-ジクロロ-4-（3-（シクロブチル（4-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）アセテート（化合物108）の合成

【0807】

【化222】



108

【0808】

中間体C25（287.11mg、1.1mmol）をDCE（4mL）に室温で溶かした溶液に、中間体A10（100mg、0.4mmol）およびZnCl₂（THF中で1M）（0.8mL）を加えた。反応物を85℃に加熱し、一晚攪拌した。反応混合物をDCM（10mL）で希釈し、ブライン（5mL×3）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／石油エーテル＝1／30～1／10）により精製することで、化合物108（90mg、収率50％）を無色の油として得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／5（v／v）、Rf＝0.2

^1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 9.13（s，1H），7.16（dd，J＝8.4，6.4Hz，2H），7.10（s，2H），7.05-6.98（m，3H），6.72（dd，J＝8.0，1.6Hz，1H），6.61（d，J＝8.2Hz，1H），4.76（s，2H），4.16（d，J＝11.2Hz，1H），4.04（s，2H），2.96（q，J＝9.4，8.6Hz，1H），1.92-1.61（m，6H）。

【0809】

実施例109

2-（3，5-ジクロロ-4-（3-（シクロブチル（4-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）酢酸（化合物109）の合成

【0810】

10

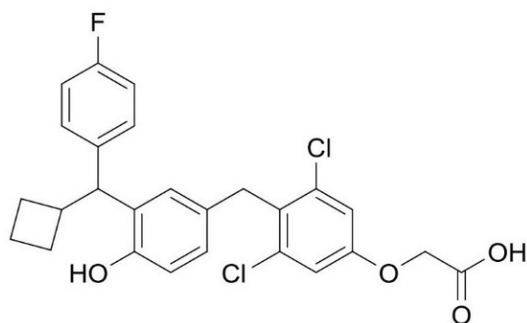
20

30

40

50

【化223】



109

10

【0811】

化合物108 (90 mg、185 μmol) を THF / H_2O (2 mL / 0.5 mL) に溶かした混合物に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13.3 mg、556 μmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (2 mL) を加え、pH を 1 N HCl により 3 ~ 4 までに調整した。結果として生じる混合物を EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC ($\text{DCM} / \text{MeOH} = 10 / 1$) により精製することで、化合物109 (30 mg、収率 34%) を白色固形物として得た。

20

TLC: $\text{MeOH} / \text{DCM} = 1 / 10$ (v/v)、 $R_f = 0.25$

LCMS: $R_T = 4.394$ 分; $[M-1] = 487.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.19 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.20–7.13 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.06–6.97 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.02–2.93 (m, 1H), 1.90–1.65 (m, 5H), 1.55–1.45 (m, 1H)。

【0812】

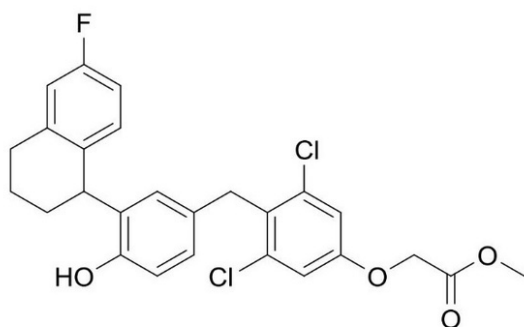
実施例110

メチル 2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物110) の合成

30

【0813】

【化224】



109

40

【0814】

中間体 C27 (110 mg、454 μmol) および中間体 A10 (65 mg、227 μmol) を DCE (5 mL) に溶かした溶液に、 ZnCl_2 (1 M / THF) (567 μmol 、0.6 mL) を加えた。混合物を 85 $^\circ\text{C}$ で一晩攪拌した。水 (10 mL) を加

50

え、混合物をDCM（5 mL * 3）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取TLC（EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5）により精製することで、化合物110（35 mg、収率31%）を無色の油として得た。

TLC：EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5（v / v）、Rf = 0.2

LCMS：RT = 3.298分；[M - 1] = 486.9

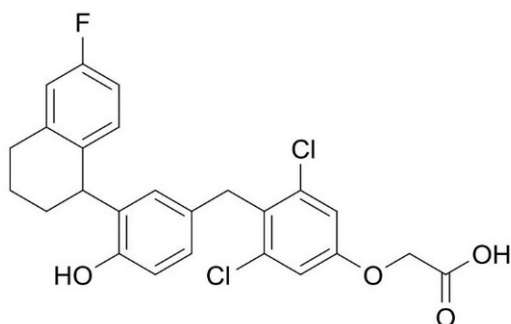
【0815】

実施例111

2-（3，5-ジクロロ-4-（3-（6-フルオロ-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）酢酸（化合物111）の合成

【0816】

【化225】



111

【0817】

化合物110（35 mg、74 μmol）をTHF / H₂O（2 mL / 0.5 mL）に室温で溶かした溶液に、LiOH · H₂O（5 mg、221 μmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水（10 mL）で希釈し、1 N HClで酸性化してpH 3~4までとし、EtOAc（5 mL * 3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取HPLCにより精製することで、化合物111（15 mg、収率44%）を白色固形物として得た。

TLC：MeOH / DCM = 1 / 10（v / v）、Rf = 0.30

LCMS：RT = 4.170分；[M - 1] = 473.0

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 13.12（s，1H），9.30（s，1H），7.03（s，2H），6.92（dd，J = 10.0，2.8 Hz，1H），6.81（td，J = 8.4，2.8 Hz，1H），6.77-6.69（m，3H），6.37（s，1H），4.75（s，2H），4.33（t，J = 5.6 Hz，1H），3.89（s，2H），3.34（s，2H），2.77（m，2H），1.85（m，2H），1.63（m，2H）。

¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO） δ -117.90（s）。

【0818】

実施例112

メチル2-（3，5-ジクロロ-4-（3-（5-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-4-ヒドロキシベンジル）フェノキシ）アセテート（化合物112）の合成

【0819】

10

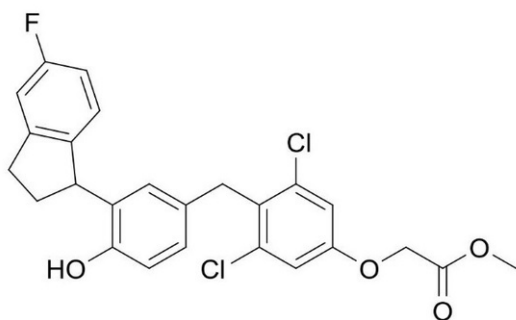
20

30

40

50

【化 2 2 6】



112

10

【0 8 2 0】

中間体 C 2 9 (110 mg、454 μmol) および中間体 A 1 0 (65 mg、227 μmol) を DCE (5 mL) に溶かした溶液に、 ZnCl_2 (1 M / THF) (567 μmol 、0.6 mL) を加えた。混合物を 85 $^{\circ}\text{C}$ で一晩攪拌した。水 (10 mL) を加え、結果として生じる混合物を DCM (5 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 30 ~ 1 / 10) により精製することで、化合物 1 1 2 (30 mg、収率 33 %) を無色の油として得た。

20

TLC : EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、 $R_f = 0.1$

LCMS : $R_T = 4.534$ 分 ; $[M-1] = 472.9$

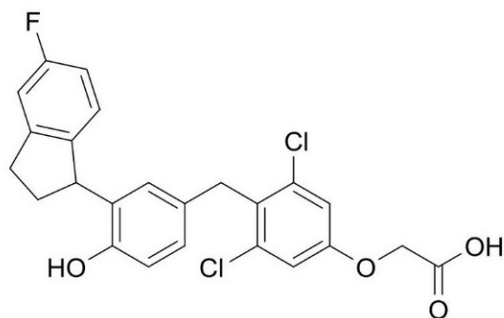
【0 8 2 1】

実施例 1 1 3

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 1 1 3) の合成

【0 8 2 2】

【化 2 2 7】



113

30

【0 8 2 3】

化合物 1 1 2 (30 mg、74 μmol) を THF / H_2O (1 mL / 0.3 mL) に室温で溶かした溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mg、221 μmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、1 N HCl で酸性化して pH 3 ~ 4 までとし、EtOAc (3 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC (MeCN / H_2O / TFA) により精製することで、化合物 1 1 3 (5 mg、収率 17 %) を白色固形物として得た。

40

TLC : MeOH / DCM = 1 / 10 (v / v)、 $R_f = 0.30$

LCMS : $T = 4.115$ 分 ; $[M-1] = 458.8$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 9.33 (

50

s, 1H), 7.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.93–6.85 (m, 2H), 6.79–6.71 (m, 2H), 6.66–6.62 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.87 (dt, J=17.6, 9.6 Hz, 2H), 2.47–2.42 (m, 1H), 1.91 (dd, J=12.4, 8.0 Hz, 1H)。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -117.58 (s)。

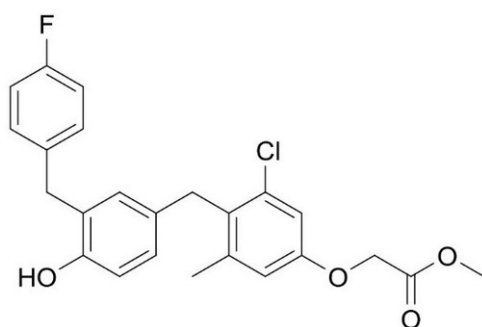
【0824】

実施例114

メチル2-(3-クロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)-5-メチルフェノキシ)アセテート(化合物114)の合成

【0825】

【化228】



114

【0826】

中間体C31 (138 mg、0.69 mmol)をDCE (5 mL)に室温で溶かした溶液に、中間体A15 (60 mg、0.23 mmol)およびZnCl₂/THF (1 M) (0.57 mL、0.58 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5/1、v/v)により精製することで、化合物114 (60 mg、収率61%)を黄色の油として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc=1/5 (v/v)、R_f=0.4

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 7.24–7.13 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.5 Hz, 2H), 6.72–6.58 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0827】

実施例115

2-(3-クロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)-5-メチルフェノキシ)酢酸(化合物115)の合成

【0828】

10

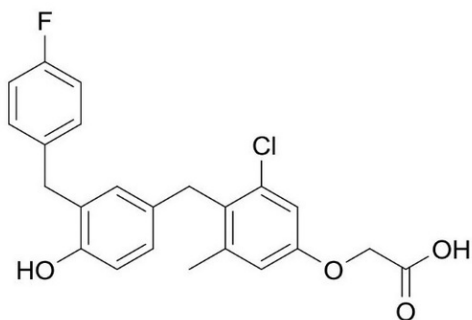
20

30

40

50

【化 2 2 9】



115

10

【0 8 2 9】

化合物 114 (60 mg、0.14 mmol) を THF/水 (5 mL/1 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH・H₂O (17 mg、0.52 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物の pH を HCl (1 N) により 6~7 までに調整し、固形物を濾過により集め、水で洗浄し、乾燥することで、化合物 115 (26 mg、収率 45%) を得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 5/1 (v/v)、R_f = 0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 7.22–7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

20

LCMS: RT = 3.81 分; [M – 1] = 413。

【0 8 3 0】

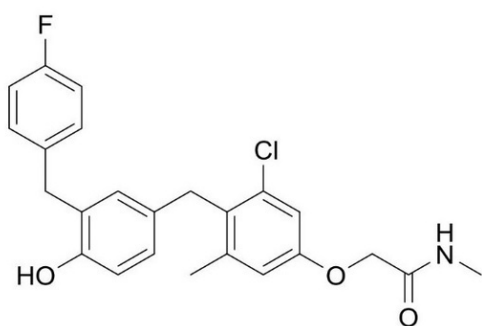
実施例 116

2-(3-クロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)-5-メチルフェノキシ)-N-メチルアセトアミド (化合物 116) の合成

【0 8 3 1】

30

【化 2 3 0】



116

40

【0 8 3 2】

化合物 114 (45 mg、104.92 μmol) およびメチルアミン水溶液 (2 M/THF、1 mL) を THF (3 mL) に溶かした溶液を封管の中、70 °C で一晩攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物を EtOAc (25 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (20 mL * 2)、次いでブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製することで、化合物 116 (35 mg、収率 78%) を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル = 1/5 (v/v)、R_f = 0.25

50

LCMS: RT=3.754分; [M-1]=426.1

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.92 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).

【0833】

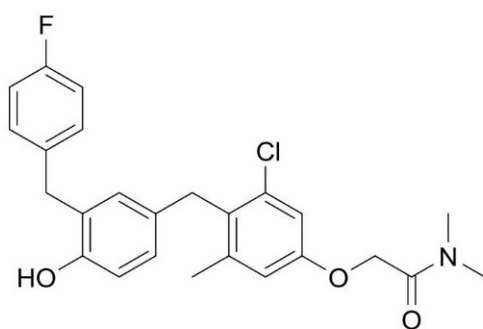
実施例117

2-(3-クロロ-4-(3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル)-5-メチルフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド (化合物117) の合成

10

【0834】

【化231】



117

20

【0835】

化合物115 (230mg、554 μmol) をDCM (5mL) に溶かした混合物に、塩化オキサリル (211mg、1.66mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固することで粗製の酸塩化物 (230mg、収率96%) を得て、これをジメチルアミン溶液 (2M/THF、2mL) に加え、室温で5分間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。水 (30mL) を加え、結果として生じる混合物をEtOAc (15mL*2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、分取TLC (DCM/MeOH=20/1) により精製することで、化合物117 (150mg、収率64%) を白色固形物として得た。

30

TLC: DCM/MeOH=20/1 (v/v)、Rf=0.4

LCMS: RT=3.794分; [M-1]=440.1

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.06 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

【0836】

40

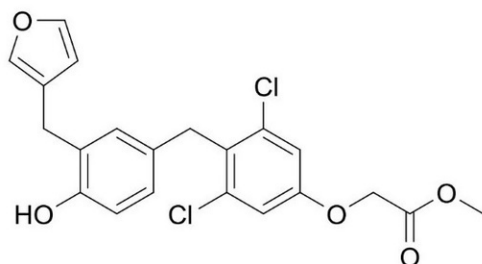
実施例118

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(フラン-3-イルメチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)アセテート (化合物118) の合成

【0837】

50

【化 2 3 2】



118

10

【0 8 3 8】

中間体 D 4 (120 mg、1.03 mmol)、中間体 A 6 (703 mg、2.06 mmol)、および ZnCl_2 (2.57 mmol、1 N / THF の 2.57 mL) を DCE (5 mL) に溶かした混合物を、90℃で一晩攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、分取 TLC により精製することで、化合物 118 (40 mg、収率 9%) を無色の油として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0.38

【0 8 3 9】

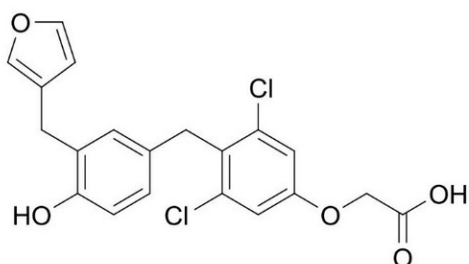
実施例 119

20

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(フラン-3-イルメチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸 (化合物 119) の合成

【0 8 4 0】

【化 2 3 3】



119

30

【0 8 4 1】

化合物 118 (35 mg、83 μmol) を MeOH (3 mL) と水 (1 mL) に溶かした溶液に、LiOH·H₂O (10 mg、249 μmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 1 N HCl により酸性化して pH 4~5 までとした。水 (10 mL) を加え、混合物を DCM (10 mL) で抽出した。有機層を真空内で濃縮し、分取 HPLC により精製することで、化合物 119 (14 mg、収率 41%) を白色固形物として得た。

40

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0

LCMS: RT = 1.609 分; [M-1] = 405.0 / 406.9

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (s, 1H), 7.52 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.57 (s, 2H)。

【0 8 4 2】

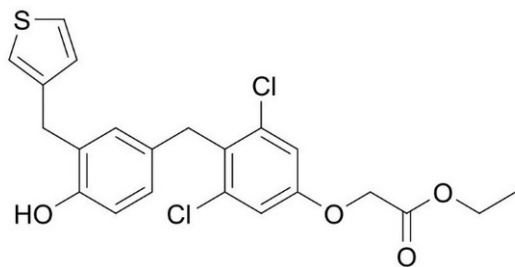
実施例 120

50

エチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3- (チオフェン-3-イルメチル) ベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 120) の合成

【0843】

【化234】



120

10

【0844】

中間体 C33 (150 mg、0.50 mmol) を DCE (10 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体 A12 (287 mg、1.51 mmol) および $ZnCl_2$ (206 mg、1.51 mmol) を加えた。反応物を 90 °C に加熱し、3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、DCM (20 mL) で希釈した。結果として生じる混合物をブライン (10 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) により精製することで、化合物 120 (50 mg、収率 21%) を無色の油として得た。

20

TLC : 石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 (v / v)、 $R_f = 0.21$

LCMS : RT = 4.284 分; $[M-1] = 449.0$

^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 4.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.06–7.04 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.08–3.96 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.21–1.16 (m, 3H)

30

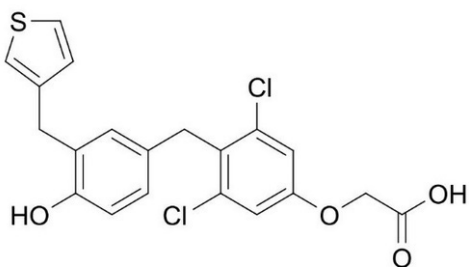
【0845】

実施例 121

2- (3, 5-ジクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3- (チオフェン-3-イルメチル) ベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 121) の合成

【0846】

【化235】



121

40

【0847】

化合物 120 (50 mg、0.11 mmol) を水 (1 mL) と THF (10 mL) に溶かした溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (14 mg、0.33 mmol) を加えた。混合物を

50

室温で2時間攪拌した。水(10 mL)を加え、混合物のpHを1 N HClにより3~4までに調整し、EtOAc(5 mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮することで、化合物121(30 mg、収率63%)を白色固形物として得た。

TLC: DCM/MeOH=15/1 (v/v)、R_f=0.23

LCMS: RT=3.757分; [M-1]=421.0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.39 (dd, J=4.8, 2.8 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.91 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。

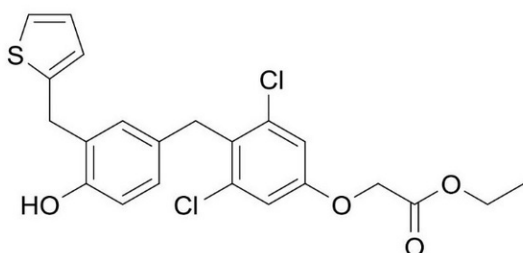
【0848】

実施例122

エチル2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-2-イルメチル)ベンジル)フェノキシ)アセテート(化合物122)の合成

【0849】

【化236】



122

【0850】

中間体C35(200 mg、0.67 mmol)をDCE(10 mL)に室温で溶かした溶液に、中間体A12(384 mg、2.02 mmol)およびZnCl₂(275 mg、2.02 mmol)を加えた。反応物を一晩かけて90℃に加熱した。反応物を室温に冷まし、DCM(20 mL)で希釈した。混合物をブライン(10 mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取TLC(EtOAc/石油エーテル=1/5)と分取HPLCにより精製することで、化合物122(50 mg、収率16%)を無色の油として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、R_f=0.45

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 7.26 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.79 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.20-1.17 (m, 3H)。

【0851】

実施例123

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-2-イルメチル)ベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物123)の合成

【0852】

10

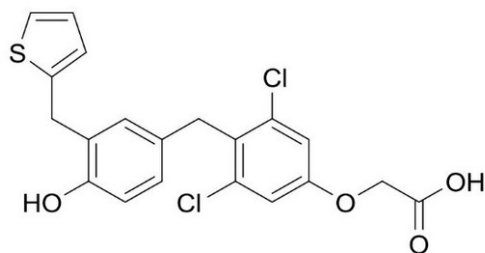
20

30

40

50

【化 2 3 7】



123

10

【0 8 5 3】

化合物 1 2 2 (40 mg、88.6 μmol) を水 (1 mL) / THF (10 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (11 mg、266 μmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 N HCl で酸性化して pH 4 ~ 5 までとし、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 HPLC により精製することで、化合物 1 2 3 (25 mg、収率 66%) を白色固形物として得た。

TLC : 石油エーテル / EtOAc = 1 / 1 (v / v)、R_f = 0.1

LCMS : RT = 3.80 分 ; [M - 1] = 421.0

20

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (s, 2H)。

【0 8 5 4】

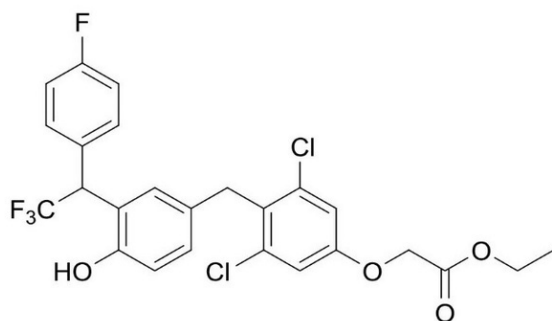
実施例 1 2 4

エチル 2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 1 2 4) の合成

30

【0 8 5 5】

【化 2 3 8】



124

40

【0 8 5 6】

中間体 C 3 7 (300 mg、1.11 mmol) および中間体 A 1 2 (165 mg、55 μmol) を DCE (5 mL) に溶かした溶液に、ZnCl₂ (1 M、1.39 mL) を加えた。混合物を 150 °C で 2 時間、マイクロ波にさらした。混合物を室温に冷まし、濃縮乾固した。水 (20 mL) を加え、結果として生じる混合物を DCM (20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) により精製することで、化合物 1 2 4 (100 mg、収率 3

50

4 %) を無色の油として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0.38

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 10.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.16 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

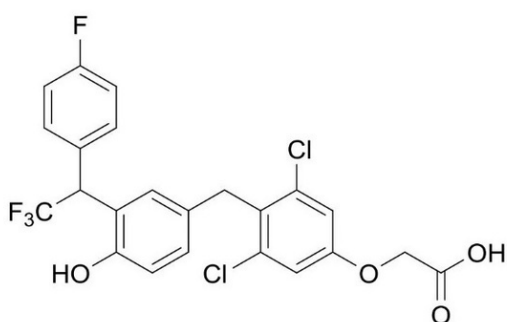
【0857】

実施例 125

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物125)の合成

【0858】

【化239】



125

【0859】

化合物124(100mg、188 μmol)をMeOH(3mL)と水(1mL)に溶かした溶液に、NaOH(23mg、565 μmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1N HClで酸性化してpH4~5までとし、水(10mL)を加え、結果として生じる混合物をDCM(10mL)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物125(30mg、収率32%)を白色固形物として得た。

TLC: EtOAc / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、Rf = 0

LCMS: RT = 4.034分; [M-1] = 501.0 / 502.9

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.08 (s, 2H)。

【0860】

実施例 126

メチル2-(3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-(3,3,3-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)プロピル)ベンジル)フェノキシ)アセテートの合成

【0861】

10

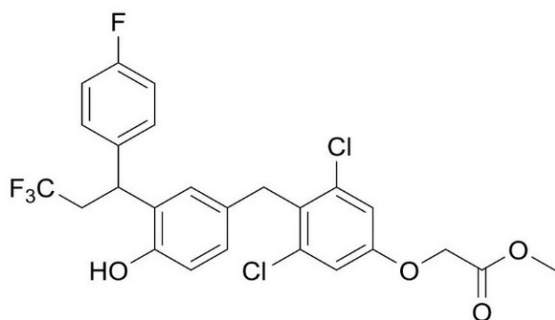
20

30

40

50

【化 2 4 0】



126

10

【0 8 6 2】

中間体 C 3 8 (3 6 0 m g、1 . 3 m m o l) および中間体 A 1 0 (1 8 0 m g、6 5 0 u m o l) を D C E (5 m L) に溶かした溶液に、Z n C l₂ (1 M / T H F 中) (1 . 6 m m o l、1 . 6 m L) を加えた。混合物を 8 5 °C で一晩撹拌した。水 (1 0 m L) を加え、結果として生じる混合物を D C M (5 m L * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 0 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (E t O A c / 石油エーテル = 1 / 3 0 ~ 1 / 1 0) により精製することで、化合物 1 2 6 (1 2 0 m g、収率 3 4 %) を無色の油として得た。

20

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、R f = 0 . 2

L C M S : R T = 2 . 1 9 6 分 ; [M - 1] = 5 2 9 . 0

【0 8 6 3】

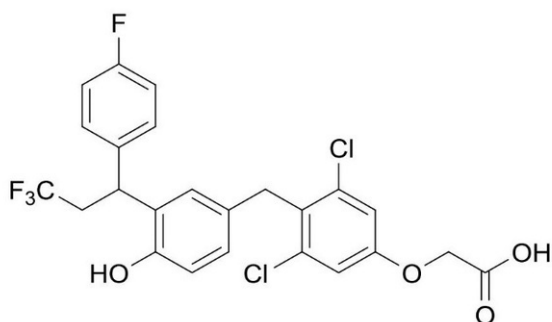
実施例 1 2 7

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) ベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 1 2 7) の合成

【0 8 6 4】

【化 2 4 1】

30



127

40

【0 8 6 5】

化合物 1 2 6 (1 2 0 m g、2 2 0 u m o l) を T H F / H₂ O (3 m L / 0 . 5 m L) に室温で溶かした混合物に、L i O H · H₂ O (2 8 m g、6 6 0 u m o l) を加えた。反応物を室温で 5 分間撹拌した。混合物を水 (5 m L) で希釈し、1 N H C l により酸性化して p H 4 ~ 5 までとし、E t O A c (5 m L * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 H P L C (M e C N / H₂ O) により精製することで、化合物 1 2 7 (2 5 m g、収率 2 2 %) を白色固形物として得た。

T L C : M e O H / D C M = 1 / 1 0 (v / v)、R f = 0 . 3 0

L C M S : R T = 1 . 6 9 1 分 ; [M - 1] = 4 2 5 . 0

50

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.17–7.02 (m, 5H), 6.71–6.64 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.02 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 3.09–2.96 (m, 2H)。

^{19}F NMR: (376 MHz, DMSO- d_6) δ -62.37, -116.81。

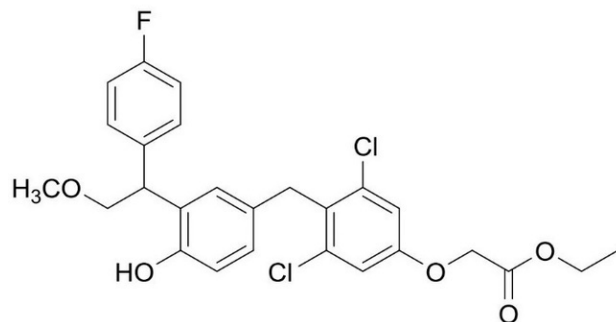
【0866】

実施例 128

エチル 2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) アセテート (化合物 128) の合成

【0867】

【化242】



128

【0868】

中間体 C41 (36 mg、0.12 mmol) を DCE (5 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体 A12 (90 mg、0.36 mmol) および ZnCl_2 (50 mg、0.36 mmol) を加えた。反応物を 90°C に加熱し、2 日間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、DCM (20 mL) で希釈した。結果として生じる混合物をブライン (10 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) により精製することで、化合物 128 (30 mg、収率 48%) を白色固形物として得た。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 (v / v)、 $R_f = 0.21$

LCMS: $R_T = 2.13$; $[M-1] = 505.1$ 。

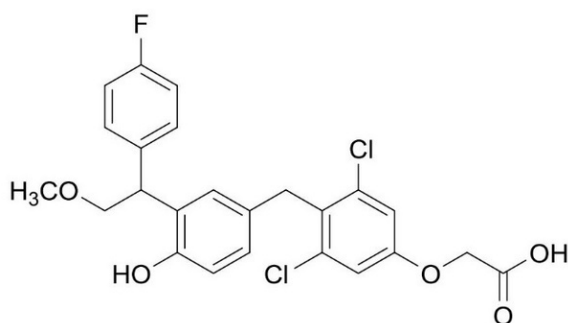
【0869】

実施例 129

2- (3, 5-ジクロロ-4- (3- (1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル) -4-ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 129) の合成

【0870】

【化243】



129

【0871】

化合物128 (30 mg、59.1 μmol) をTHF (5 mL) / 水 (1 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (8 mg、177 μmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、混合物を2N HClで酸性化してpH 4~5までとし、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、化合物129 (8 mg、収率28%) を白色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v)、R_f=0.26

LCMS: RT=3.84; [M-1]=447.0。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.74 (qd, J=9.6, 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H)。

¹⁹F NMR: (376 MHz, DMSO-d₆) δ -117.31。

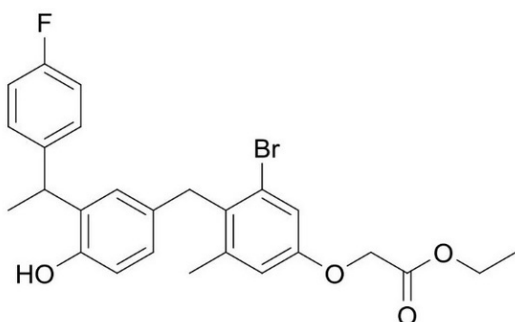
【0872】

実施例130

エチル2-(3-ブロモ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)-5-メチルフェノキシ)アセテート (化合物130) の合成

【0873】

【化244】



130

【0874】

中間体C43 (1.0 g、4.65 mmol) をDCE (5 mL) に室温で溶かした溶液に、中間体A18 (500 mg、1.55 mmol) とZnCl₂ (3.8 mL、3.80 mmol) を加えた。混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (30 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=1/10、v/v) により精製することで、化合物130 (410 mg、収率52%) を黄色の油として得た。

TLC: EtOAc/石油エーテル=1/5 (v/v)、R_f=0.4

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 3H), 6.88 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.17 (m, 3H)。

【0875】

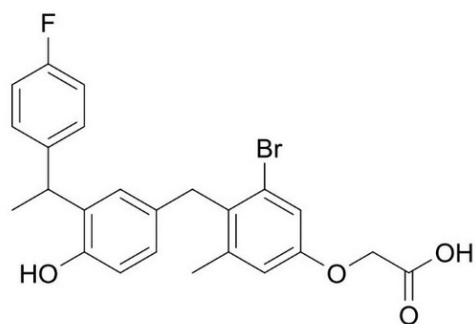
実施例131

2-(3-ブロモ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシ

シベンジル) - 5 - メチルフェノキシ) 酢酸 (化合物 131) の合成

【0876】

【化245】



131

【0877】

化合物 130 (410 mg、0.82 mmol) を水 (10 mL) / THF (5 mL) に室温で溶かした溶液に、LiOH・H₂O (103 mg、2.46 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を 2 N HCl で酸性化して pH 3 ~ 4 までとし、真空内で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製することで、化合物 131 (260 mg、収率 67%) を淡黄色固形物として得た。

TLC: 石油エーテル / EtOAc = 1 / 5 (v / v)、R_f = 0

LCMS: RT = 4.04 分; [M - 1] = 471.0

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

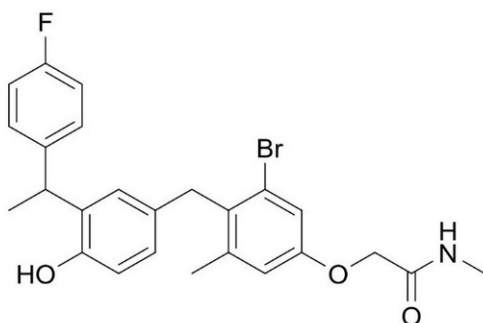
【0878】

実施例 132

2 - (3 - ブロモ - 4 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - メチルアセトアミド (化合物 132) の合成

【0879】

【化246】



132

【0880】

化合物 131 (80 mg、0.16 mmol) を DCM (15 mL) に溶かした溶液に、塩化オキサリル (62 mg、0.48 mmol) と DMF (cat.) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空内で濃縮した。残渣を DCM (15 mL) に溶かし、メチルアミン / THF (1 M、1.6 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (30 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライ

ン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取TLCにより精製することで、化合物132（40 mg、収率50%）を白色固形物として得た。

TLC：EtOAc／石油エーテル＝1／1（v／v）、 $R_f = 0.3$

LCMS：RT＝4.0分； $[M-1] = 481.1$

^1H NMR：（400 MHz，DMSO） δ 9.17（s，1H），8.02（d， $J = 5.2$ Hz，1H），7.18（m，2H），7.10－7.02（m，3H），6.89（d， $J = 2.0$ Hz，1H），6.85（d， $J = 2.6$ Hz，1H），6.61（m，2H），4.46（d， $J = 6.1$ Hz，2H），4.41－4.34（m，1H），3.96（s，2H），2.65（d， $J = 4.5$ Hz，3H），2.16（s，3H），1.44（d， $J = 7.2$ Hz，2H）。

10

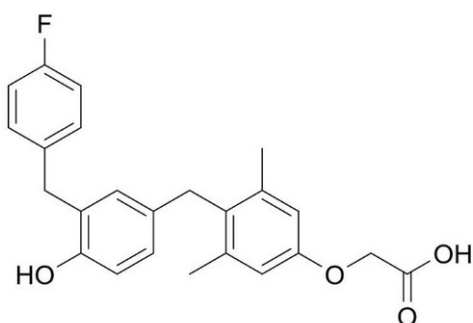
【0881】

実施例133

2－（4－（3－（4－フルオロベンジル）－4－ヒドロキシベンジル）－3，5－ジメチルフェノキシ）酢酸（化合物133）の合成

【0882】

【化247】



133

20

【0883】

中間体C31（213 mg、1.05 mmol）、中間体A21（100 mg、0.35 mmol）、および ZnCl_2 （1M、0.88 mL）をDCE（4 mL）に溶かした溶液を、85℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷まして水（30 mL）を加え、混合物をEtOAc（25 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、分取TLC（DCM／MeOH＝5／1）により精製することで、化合物133（30 mg、収率19%）を白色固形物として得た。

30

TLC：DCM／MeOH＝5／1（v／v）、 $R_f = 0.39$

LCMS：RT＝3.705分； $[M-1] = 392.9$

^1H NMR：（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 12.90（s，1H），9.17（s，1H），7.19－7.15（m，2H），7.09－7.01（m，2H），6.73（d， $J = 2.4$ Hz，1H），6.66（d， $J = 8.0$ Hz，1H），6.59－6.52（m，3H），4.58（s，2H），3.76（d， $J = 8.8$ Hz，4H），2.11（s，6H）。

40

【0884】

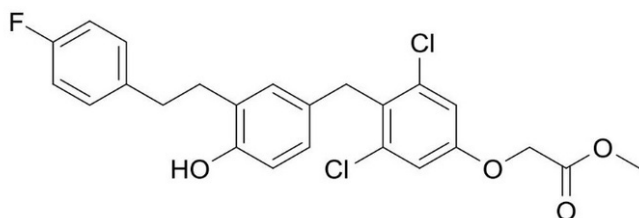
実施例134

メチル2－（3，5－ジクロロ－4－（3－（4－フルオロフェネチル）－4－ヒドロキシベンジル）フェノキシ）アセテート（化合物134）の合成

【0885】

50

【化 2 4 8】



134

【0 8 8 6】

中間体 C 4 5 (1 2 0 m g、5 5 5 μ m o l) および中間体 A 1 0 (5 2 m g、1 8 5 μ m o l) を D C E (2 m L) に溶かした溶液に、Z n C l₂ (1 M、T H F 中) (4 6 3 μ m o l、0. 4 6 m L) を加えた。混合物を 8 5 °C で一晩攪拌した。水 (5 m L) を加え、結果として生じる混合物を D C M (3 m L * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 T L C (E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5) により精製することで、化合物 1 3 4 (4 0 m g、収率 5 1 %) を白色固形物として得た。

T L C : E t O A c / 石油エーテル = 1 / 5 (v / v)、R f = 0. 2

¹ H N M R : (4 0 0 M H z, D M S O) δ 9. 1 9 (s, 1 H), 7. 1 9 – 7. 1 5 (m, 1 H), 7. 1 4 (s, 1 H), 7. 1 3 (d, J = 4. 0 H z, 1 H), 7. 0 4 (d t, J = 4. 8, 2. 0 H z, 1 H), 6. 7 6 (s, 1 H), 6. 7 4 – 6. 7 0 (m, 1 H), 6. 6 8 (d, J = 8. 0 H z, 1 H), 4. 9 0 (s, 1 H), 4. 0 0 (s, 1 H), 3. 7 1 (s, 1 H), 2. 7 4 (d t, J = 1 1. 6, 6. 0 H z, 1 H)。

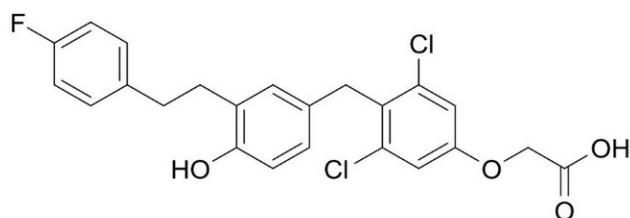
【0 8 8 7】

実施例 1 3 5

2 – (3, 5 – ジクロロ – 4 – (3 – (4 – フルオロフェネチル) – 4 – ヒドロキシベンジル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 1 3 5) の合成

【0 8 8 8】

【化 2 4 9】



135

【0 8 8 9】

化合物 1 3 4 (9 0 m g、1 8 5 μ m o l) を T H F / H₂ O (2 / 0. 5 m L) に溶かした混合物に、L i O H · H₂ O (1 3. 3 m g、5 5 6 μ m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (5 m L) を加え、p H を 1 N H C l により 3 ~ 4 までに調整した。結果として生じる混合物を E t O A c (3 m L * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、分取 T L C (D C M / M e O H = 1 0 / 1) により精製することで、化合物 1 3 5 (2 5 m g、収率 6 5 %) を白色固形物として得た。

T L C : M e O H / D C M = 1 / 1 0 (v / v)、R f = 0. 2 5

L C M S : T = 4. 0 5 8 分; [M – 1] = 4 4 7. 0。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=8.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73–6.66 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.73 (dt, $J=12.4, 6.0$ Hz, 1H)。

^{19}F NMR: (376 MHz, DMSO) δ -117.77 (s)。

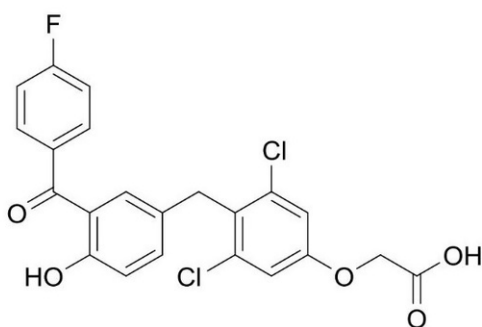
【0890】

実施例 136

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物136)の合成

【0891】

【化250】



136

【0892】

中間体 A6 (500 mg、1.5 mmol) および TEA (296 mg、3.0 mmol) を DCM (20 mL) に溶かした溶液に、4-フルオロベンゾイルクロリド (243 mg、1.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (10 mL)、次いでブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (EtOAc/石油エーテル=1/5) により精製することで、4-(2,6-ジクロロ-4-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ベンジル)フェニル 4-フルオロベンゾエート(中間体 136-1) (460 mg、収率 68%) を白色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/20 (v/v)、 $R_f=0.67$

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19 (s, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

【0893】

中間体 136-1 (150 mg、0.3 mmol) を DCE (5.0 mL) に溶かした溶液に、 AlCl_3 (86 mg、0.6 mmol) を加えた。混合物を 12 時間かけて 120°C に加熱した。反応混合物を室温に冷まし、反応物に水 (10 mL) を加えてクエンチした。混合物を DCM (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取 TLC (メタノール/DCM=1/10) により精製することで、化合物 136 (11 mg、収率 8%) を茶色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/20 (v/v)、 $R_f=0.2$

LCMS: RT=3.07 分; $[M-1]=447$ 。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.77–7.71 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 3H), 7.21 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.78 (s,

2 H), 4.11 (s, 2 H)。

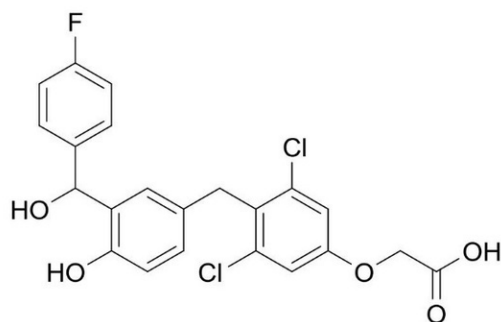
【0894】

実施例 137

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)酢酸(化合物137)の合成

【0895】

【化251】



137

【0896】

化合物136(11mg、24.5 μmol)をTHF(3mL)に10℃で溶かした溶液に、NaBH₄(1.1mg、29.4 μmol)を加えた。混合物を室温に暖め、16時間攪拌した。反応物を水(5mL)でクエンチし、HCl水溶液(1N)で酸性化してpH4~5までとし、EtOAc(5*2mL)で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗製生成物を分取TLC(メタノール/DCM=1/10)により精製することで、化合物137(9mg、収率81%)を茶色固形物として得た。

TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v)、R_f=0.12

LCMS: RT=2.54分; [M-1]=449。

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.74 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.10-3.97 (m, 2H)。

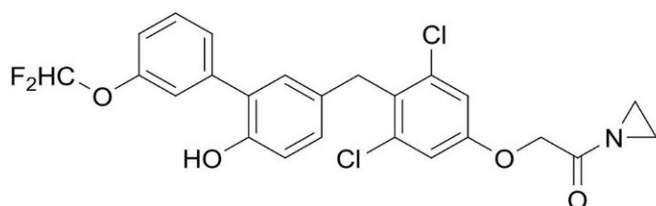
【0897】

実施例 138

1-(アジリジン-1-イル)-2-(3,5-ジクロロ-4-(3'-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシエタン-1-オン(化合物138)の合成

【0898】

【化252】



138

【0899】

化合物 3 を化合物 5、メチルアミン水溶液をアジリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 138 を調製する。

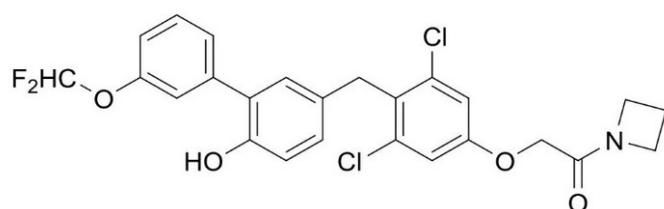
【0900】

実施例 139

1-（アゼチジン-1-イル）-2-（3,5-ジクロロ-4-（（3'-（ジフルオロメトキシ）-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）エタン-1-オン（化合物 139）の合成

【0901】

【化253】



139

【0902】

化合物 3 を化合物 5、メチルアミン水溶液をアゼチジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 139 を調製する。

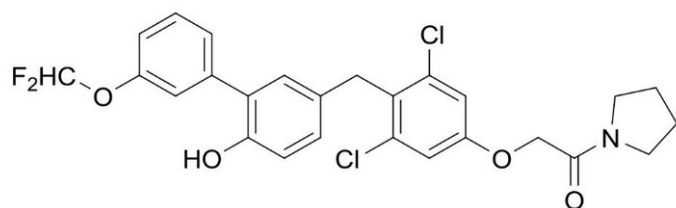
【0903】

実施例 140

2-（3,5-ジクロロ-4-（（3'-（ジフルオロメトキシ）-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）-1-（ピロリジン-1-イル）エタン-1-オン（化合物 140）の合成

【0904】

【化254】



140

【0905】

化合物 3 を化合物 5、メチルアミン水溶液をピロリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 140 を調製する。

【0906】

実施例 141

2-（3,5-ジクロロ-4-（（3'-（ジフルオロメトキシ）-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）-1-（ピペリジン-1-イル）エタン-1-オン（化合物 141）の合成

【0907】

10

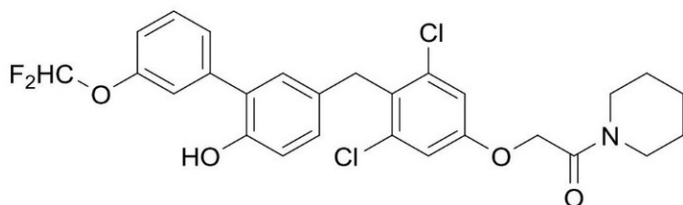
20

30

40

50

【化 2 5 5】



141

【0 9 0 8】

化合物 3 を化合物 5、メチルアミン水溶液をピペリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 1 4 1 を調製する。

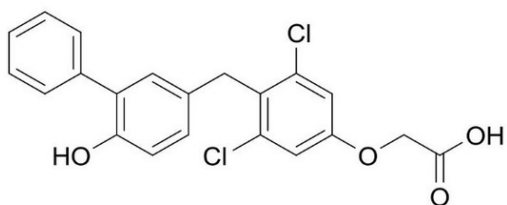
【0 9 0 9】

実施例 1 4 2

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) -酢酸 (化合物 1 4 2) の合成

【0 9 1 0】

【化 2 5 6】



142

【0 9 1 1】

カリウムフェニルトリフルオロボレーートの代わりに 3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸、Pd (OAc) の代わりに Pd (dppf) Cl₂ を使用して、実施例 1 に記載の手順に従い化合物 1 4 2 を調製した。MS (ESI) m/z 400.9 / 402.9。

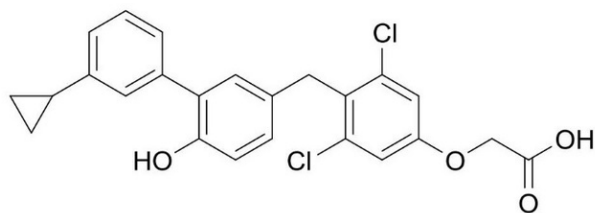
【0 9 1 2】

実施例 1 4 3

2- (3, 5-ジクロロ-4- ((3'-シクロプロピル-6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メチル) フェノキシ) 酢酸 (化合物 1 4 3) の合成

【0 9 1 3】

【化 2 5 7】



143

【0 9 1 4】

3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸の代わりに (3-シクロプロピルフェニル) ボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順に従い化合物 1 4 3 を調製した。MS (ESI) m/z 440.7 / 442.8。

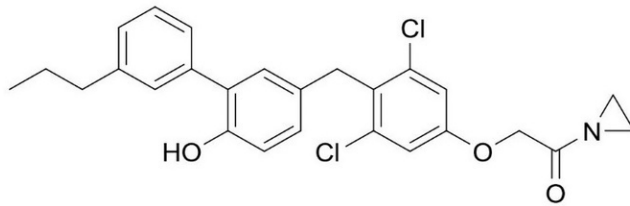
【0 9 1 5】

実施例 144

1-（アジリジン-1-イル）-2-（3,5-ジクロロ-4-（（6-ヒドロキシ-3'-プロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）エタン-1-オン（化合物144）の合成

【0916】

【化258】



144

10

【0917】

化合物3を化合物16、メチルアミン水溶液をアジリジン水溶液に置き換えて、実施例4に記載の手順に従い、化合物144を調製する。

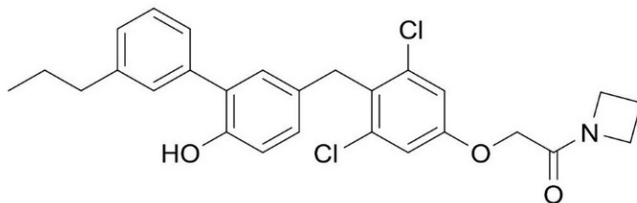
【0918】

実施例 145

1-（アゼチジン-1-イル）-2-（3,5-ジクロロ-4-（（6-ヒドロキシ-3'-プロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）エタン-1-オン（化合物145）の合成

【0919】

【化259】



145

30

【0920】

化合物3を化合物16、メチルアミン水溶液をアゼチジン水溶液に置き換えて、実施例4に記載の手順に従い、化合物145を調製する。

【0921】

実施例 146

2-（3,5-ジクロロ-4-（（6-ヒドロキシ-3'-プロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）フェノキシ）-1-（ピロリジン-1-イル）エタン-1-オン（化合物146）の合成

【0922】

40

50

CCCC1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=C3C=C(C=C(C=C3)Cl)C(=C(C=C3)Cl)C(=C3OC(=O)N4CCCC4)C=C3)O

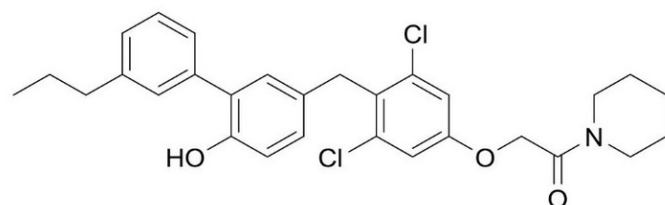
146

10

【 0 9 2 4 】

2-(3,5-ジクロロ-4-((6-ヒドロキシ-3'-プロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)フェノキシ)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(化合物147)の合成

【化 2 6 1】



147

20

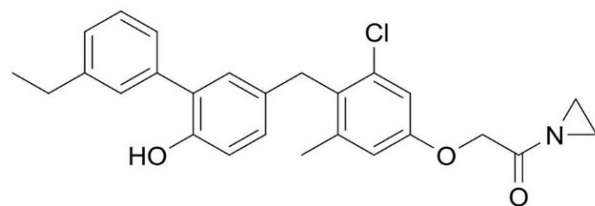
30

【 0 9 2 7 】

1-(アジリジン-1-イル)-2-(3-クロロ-4-((3'-エチル-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-5-メチルフェノキシ)エタン-1-オン(化合物148)の合成

【 0 9 2 8 】

【化 2 6 2】



148

40

50

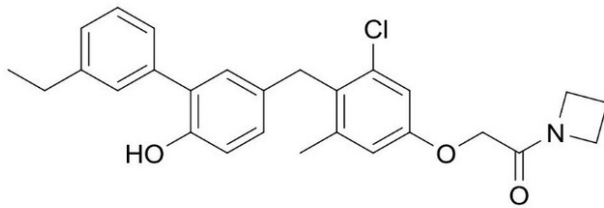
【 0 9 3 0 】

実施例 149

1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (3-クロロ-4 - ((3'-エチル-6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メチル) - 5-メチルフェノキシ) エタン-1-オン (化合物 149) の合成

【0931】

【化263】



149

10

【0932】

化合物 3 を化合物 60、メチルアミン水溶液をアゼチジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 149 を調製する。

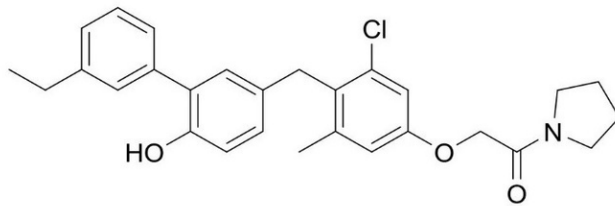
【0933】

実施例 150

2 - (3-クロロ-4 - ((3'-エチル-6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メチル) - 5-メチルフェノキシ) - 1 - (ピロリジン-1-イル) エタン-1-オン (化合物 150) の合成

【0934】

【化264】



150

30

【0935】

化合物 3 を化合物 60、メチルアミン水溶液をピロリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 150 を調製する。

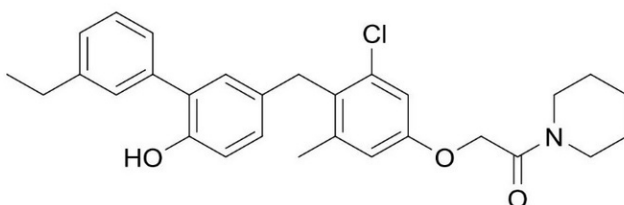
【0936】

実施例 151

2 - (3-クロロ-4 - ((3'-エチル-6-ヒドロキシ [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メチル) - 5-メチルフェノキシ) - 1 - (ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン (化合物 151) の合成

【0937】

【化265】



151

50

【0938】

化合物3を化合物60、メチルアミン水溶液をピペリジン水溶液に置き換えて、実施例4に記載の手順に従い、化合物151を調製する。

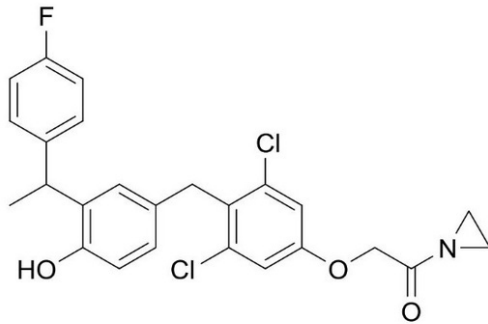
【0939】

実施例152

1-(アジリジン-1-イル)-2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)エタン-1-オン(化合物152)の合成

【0940】

【化266】



152

【0941】

化合物69を化合物72、メチルアミン水溶液をアジリジン水溶液に置き換えて、実施例71に記載の手順に従い、化合物152を調製する。

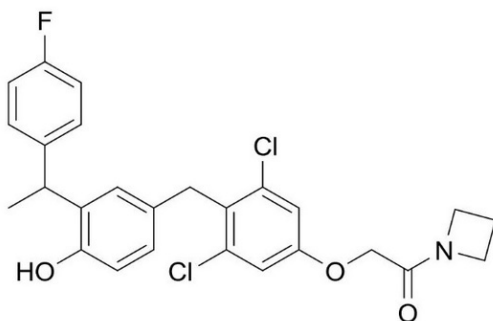
【0942】

実施例153

1-(アゼチジン-1-イル)-2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)エタン-1-オン(化合物153)の合成

【0943】

【化267】



153

【0944】

化合物69を化合物72、メチルアミン水溶液をアゼチジン水溶液に置き換えて、実施例71に記載の手順に従い、化合物153を調製する。

【0945】

実施例154

2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-ヒドロキシベンジル)フェノキシ)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン(化合物154)の合成

10

20

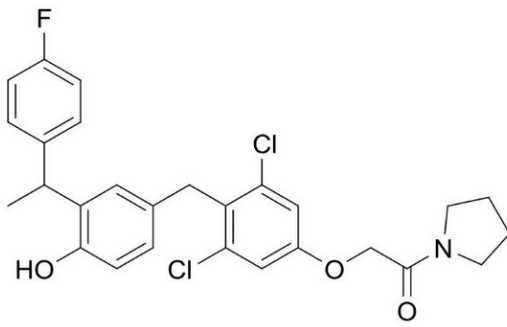
30

40

50

【 0 9 4 6 】

【 化 2 6 8 】



154

10

【 0 9 4 7 】

化合物 6 9 を化合物 7 2、メチルアミン水溶液をピロリジン水溶液に置き換えて、実施例 7 1 に記載の手順に従い、化合物 1 5 4 を調製する。

【 0 9 4 8 】

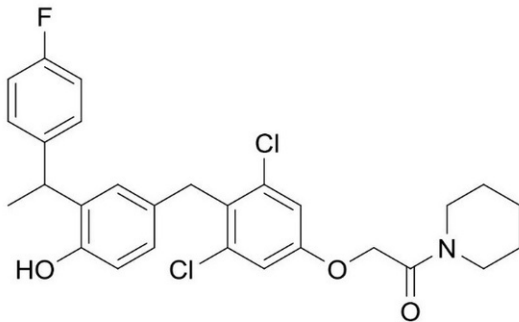
実施例 1 5 5

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ヒドロキシベンジル) フェノキシ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 1 5 5) の合成

20

【 0 9 4 9 】

【 化 2 6 9 】



155

30

【 0 9 5 0 】

化合物 6 9 を化合物 7 2、メチルアミン水溶液をピペリジン水溶液に置き換えて、実施例 7 1 に記載の手順に従い、化合物 1 5 5 を調製する。

【 0 9 5 1 】

実施例 1 5 6

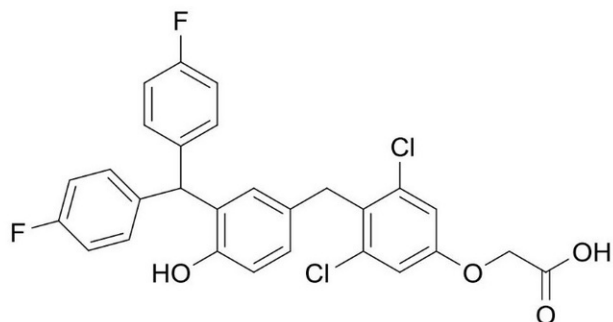
2 - (4 - (3 - (ビス (4 - フルオフェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシベンジル) - 3 , 5 - ジクロロフェノキシ) 酢酸 (化合物 1 5 6) の合成

40

【 0 9 5 2 】

50

【化 2 7 0】



156

10

【0 9 5 3】

実施例 7 0 における 4-フルオロベンジルクロリドを 4, 4'- (クロロメチレン) ビス (フルオロベンゼンに置き換えて、実施例 7 0 と 7 1 に記載の手順に従い化合物 1 5 6 を調製した。MS (ESI) m/z 526.8 / 528.8。

【0 9 5 4】

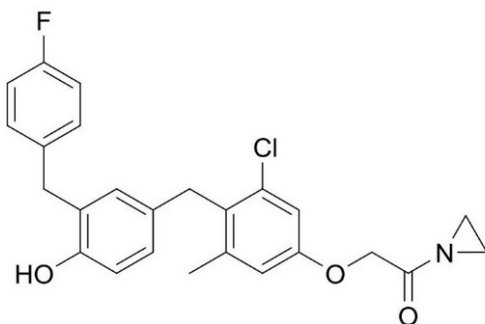
実施例 1 5 7

1- (アジリジン-1-イル) -2- (3-クロロ-4- (3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシベンジル) -5-メチルフェノキシ) エタン-1-オン (化合物 1 5 7) の合成

20

【0 9 5 5】

【化 2 7 1】



157

30

【0 9 5 6】

化合物 6 9 を化合物 1 1 4、メチルアミン水溶液をアジリジン水溶液に置き換えて、実施例 7 1 に記載の手順に従い、化合物 1 5 7 を調製する。

【0 9 5 7】

実施例 1 5 8

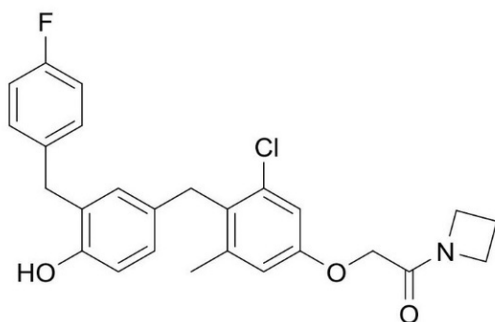
1- (アゼチジン-1-イル) -2- (3-クロロ-4- (3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシベンジル) -5-メチルフェノキシ) エタン-1-オン (化合物 1 5 8) の合成

40

【0 9 5 8】

50

【化 2 7 2】



158

10

【0 9 5 9】

化合物 6 9 を化合物 1 1 4、メチルアミン水溶液をアゼチジン水溶液に置き換えて、実施例 7 1 に記載の手順に従い、化合物 1 5 8 を調製する。

【0 9 6 0】

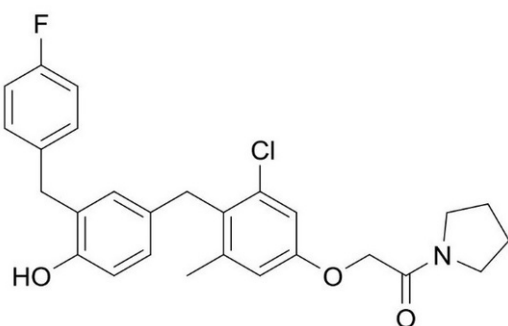
実施例 1 5 9

2 - (3 - クロロ - 4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチルフェノキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 1 5 9) の合成

20

【0 9 6 1】

【化 2 7 3】



159

30

【0 9 6 2】

化合物 6 9 を化合物 1 1 4、メチルアミン水溶液をピロリジン水溶液に置き換えて、実施例 7 1 に記載の手順に従い、化合物 1 5 9 を調製する。

【0 9 6 3】

実施例 1 6 0

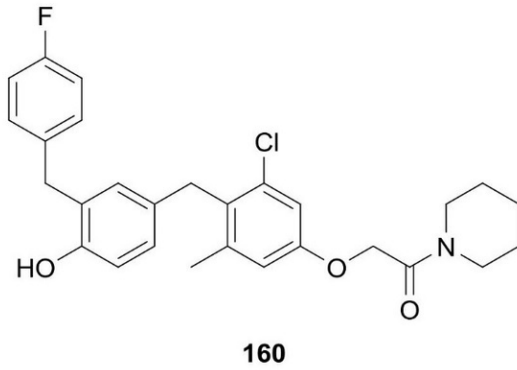
2 - (3 - クロロ - 4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチルフェノキシ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 1 6 0) の合成

40

【0 9 6 4】

50

【化 2 7 4】



10

【0 9 6 5】

化合物 6 9 を化合物 1 1 4、メチルアミン水溶液をピペラジン水溶液に置き換えて、実施例 7 1 に記載の手順に従い、化合物 1 6 0 を調製する。

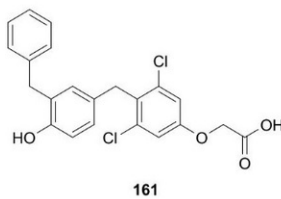
【0 9 6 6】

実施例 1 6 1

2 - (4 - (3 - ベンジル - 4 - ヒドロキシベンジル) - 3 , 5 - ジクロロフェノキシ) 酢酸 (化合物 1 6 1) の合成

【0 9 6 7】

【化 2 7 5】



20

【0 9 6 8】

実施例 1 1 4 における中間体 A 1 5 を中間体 A 1 0、および 2 - (4 - フルオロベンジル) フェノールを 2 - ベンジルフェノールに置き換えて、実施例 1 1 4 と 1 1 5 に記載の手順に従い、化合物 1 6 1 を調製した。MS (ES - API) m/z 414.9 / 416.9。

30

【0 9 6 9】

実施例 1 6 2

1 - (アジリジン - 1 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) - 4 - ヒドロキシベンジル) フェノキシ) エタン - 1 - オン (化合物 1 6 2) の合成

【0 9 7 0】

40

50

CC(C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)O)C(F)=CC=C3C=C(C=C3)C(Cl)=CC(Cl)=C3COCC(=O)N4C5CC5N4)C(Cl)=CC(Cl)=C3

10

化合物 3 を化合物 98、メチルアミン水溶液をアジリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 162 を調製する。

实施例 163

20

【化 2 7 7】

CC(C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=C3C=CC(=C3)C(=O)O)Cl)Cl)C4=CC=C(C=C4)F

30

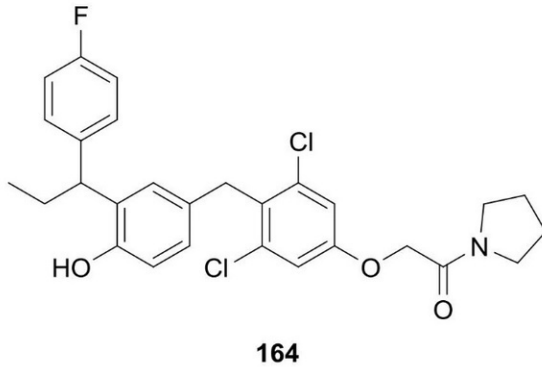
化合物 3 を化合物 98、メチルアミン水溶液をアゼチジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 163 を調製する。

实施例 164

40

【 0 9 7 6 】

【化 2 7 8】



10

【0 9 7 7】

化合物 3 を化合物 9 8、メチルアミン水溶液をピロリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 1 6 4 を調製する。

【0 9 7 8】

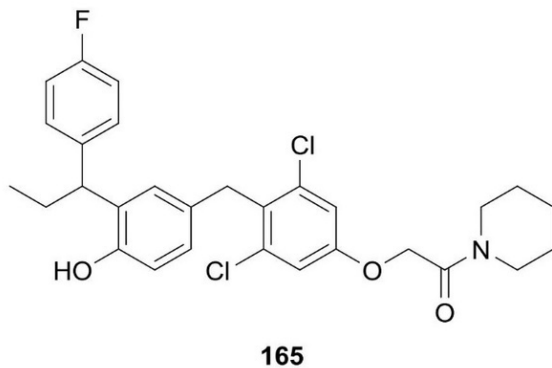
実施例 1 6 5

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) - 4 - ヒドロキシベンジル) フェノキシ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 1 6 5) の合成

20

【0 9 7 9】

【化 2 7 9】



30

【0 9 8 0】

化合物 3 を化合物 9 8、メチルアミン水溶液をピペリジン水溶液に置き換えて、実施例 4 に記載の手順に従い、化合物 1 6 5 を調製する。

【0 9 8 1】

実施例 1 6 6

甲状腺ホルモンレポーター遺伝子アッセイ

T R レポーター遺伝子アッセイを使用して、化合物の甲状腺ホルモン受容体活性を試験した。本アッセイで使用するレポーター細胞は、T R 受容体ハイブリッド (T R α または T R β のいずれか) を発現するものであり、その中ではネイティブ N 末端 DNA 結合ドメイン (D B D) が酵母菌 G a l 4 D B D のものと置き換えられている。レポーター遺伝子であるホタルルシフェラーゼは、G a l 4 上流活性化配列 (U A S) に機能的に結合する。両細胞株はヒト胚腎臓 (H E K 2 9 3) に由来するものであった。

40

【0 9 8 2】

工程 1 : 1 0 % c h a r c o a l - s t r i p p e d F B S を含有する細胞回復培地においてレポーター細胞の懸濁液を調製し、これをアッセイプレートに分配する。このプレートを、細胞培養インキュベータ (3 7 ° C / 5 % C O 2 / 湿度 8 5 %) の中で 6 時間、予めインキュベートした。

50

【0983】

工程2：試験化合物のマスターストック (master stocks) とトリヨードサイロニンをDMSOの中で希釈し、各最終治療濃度に対して「1,000倍濃度」で溶液を生成した。続いて、これら中間ストックを、10% charcoal-stripped FBSを含有する化合物スクリーニング培地に直接入れて希釈し、「2倍濃度」治療培地 (0.2、0.4、または0.8%のDMSOを含有) を生成した。

【0984】

工程3：プレインキュベーション期間の最後に、培養培地をアッセイプレートから捨て、すべてのウェルに化合物スクリーニング培地100μlを与えた。先に調製した「2倍濃度」治療培地の各々100μlを二通りのアッセイウェルに分配し、これにより所望の最終治療濃度を達成した。すべてのアッセイウェルにおけるDMSOの最終濃度は0.1、0.2、または0.4%であった。アッセイプレートを細胞培養インキュベータ (37℃/5%CO₂/湿度85%) の中で、24時間インキュベートした。

【0985】

工程4：24時間のアッセイエンドポイントでは、治療培地を捨て、ルシフェラーゼ検出試薬100μl/ウェルを加えた。相対ルミノメーター単位 (RLU) を各アッセイウェルから定量した。対照アゴニストトリヨードサイロニン (T3) を使用して、TRαアッセイとTRβアッセイのパフォーマンスを検証した。

【0986】

これらアッセイの結果を以下の表2に示す。表の中では、データをTRαおよびTRβ受容体に対して求めたEC₅₀値として報告し、選択指数 (SI) をEC₅₀ (TRα) / EC₅₀ (TRβ) として算出する。このために、EC₅₀値とSI値を次のように表す。

効力：+ EC₅₀ > 1,000 nM
 ++ 100 nM < EC₅₀ ≤ 1,000 nM
 +++ 10 nM < EC₅₀ ≤ 100 nM
 ++++ EC₅₀ ≤ 10 nM
 ND 判定されず
 選択性：+ T3 - SI ≤ 3 X
 ++ 3 X < T3 - SI ≤ 30 X
 +++ T3 - SI > 30 X
 ND 判定されず

【0987】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

表 2
活性のデータ

Cpd. No.	TR α	TR β	T3-SI
T3	++++	+++	+
1	++	++	++
3	+	++	+++
5	+	++	+++
6	ND	+	ND
7	+	+	++
8	ND	+	ND
9	ND	+	ND
11	+	+	ND
12	+	++	+++
13	+	++	+++
14	ND	+	ND
15	ND	+	ND
16	+	++	+++
17	+	++	++
19	++	+++	++
21	+	++	++
22	+	+	ND
25			
26	+	++	+++
28	ND	+	ND
29	++	+++	++
34	+	++	++
36	+	+	++
37	ND	+	ND
38	+	+	++
40	+	+	++
42	+	++	++
43	+	++	++
44	ND	+	ND

【 0 9 8 8】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

Cpd. No.	TR α	TR β	T3-SI
45	++	+++	++
48	ND	+	ND
49	+	++	++
50	ND	++	ND
51	+	+	++
52	++	+++	++
54	+	++	++
55	ND	+	ND
56	+	++	++
60	+	++	+++
62	+	++	++
64	++	++	++
66	++	+++	++
70	+	++	+++
73	+++	+++	++
74	+	++	++
75	+++	++++	++
80	ND	+	ND
82	+	+	++
84	+	+	++
86	+	+	++
88	++	++	++
90	+	+	++
92	ND	+	ND
94	ND	+	ND
96	ND	+	ND
98	++	+++	++
102	+	++	+++
104	++	+++	++
105	++	+++	++
107	++	+++	++
109	+	++	+++

10

20

30

40

【 0 9 8 9】

50

【表 1 - 3 7】

Cpd. No.	TR α	TR β	T3-SI
111	++	++	++
113	+	+	++
115	++	+++	++
119	+	++	++
121	+	++	++
123	+	++	++
125	++	+++	++
127	++	+++	++
129	+	++	+++
131	+++	++++	++
133	++	+++	++
135	+	+	++
138	+	++	++

上記実験で示されるように、本発明の化合物では、自然のアゴニスト T3 を比較して TR β 選択性の改善を認める。

【0990】

実施例 167

インビボ活性

【0991】

動物試験

本発明の化合物の甲状腺ホルモン受容体アゴニスト活性は、以下のプロトコルに従いインビボモデルを対象に試験することができる。

【0992】

オスのスプラグドローラット（6週齢以下）に少なくとも10日間、高コレステロールの餌（HC餌；コレステロール1.5%、コリン0.5%）を与える。－1日目に動物を計量する。1%NMP／1%ソルトール中で製剤化した試験化合物を7日間にわたり経口（PO）、皮下（SC）、または腹腔内（IP）投与し、毎日の投与量はその日の体重に基づき定める。1日目と7日目に、初回と最終投与それぞれの約24時間後、伏在静脈から血液試料を採取し、これを処理して血清を得て、－80℃で冷凍する。臨床化学解析器を使用して、血清試料の総コレステロール値、LDLコレステロール値、および／またはトリグリセリド値を解析する。望まれる場合、LCMSにより同じ試料のピーク面積を真正標準と比較して、試験化合物の値を求めることができる。次いでラットにイソフルランで麻酔をかけ、さらに下大静脈から、または心臓穿刺により血液試料を採取した。試料を再び処理して血清を得て、次いでこのT3／T4／TSH値をELISAにより解析した。放血または気胸によりラットを殺し（terminated）、器官を採取して計量する。器官重量のデータは、絶対値および最終体重のパーセントの両方として報告する。

【0993】

本発明の化合物は、以下のプロトコルに従い甲状腺ホルモン媒介性再有髄化について試験することができる。

【0994】

8週齢でオスとメスの *iCKO-Myrf* マウスに $100\mu\text{L}$ ($20\text{mg}/\text{mL}$) のタモキシフェンを5日間毎日腹腔内投与し、成熟オリゴデンドロサイトから *Myrf* を欠失させることでオリゴデンドロサイト枯渇を誘導する (Koennig et al. 2012 J. Neuroscience)。試験化合物は食品へと製剤化、または $1\% \text{NMP}/1\% \text{ソルトール}$ 中で製剤化して、タモキシフェン誘導後2、5、または12週目から PO 、 SC 、または IP 投与を行う。投与頻度は毎日 (QD)、1日おき (Q2D)、週に3回 (QIW)、または毎週 (QW) でもよい。中枢脱髄による機能的な影響は、マウスを加速ロータロッド技法 (*accelerating rotorod technique*) に晒すことで測定する。そこでは、マウスが回転ロッドから落ちる時間はマウス神経筋の機能を示す。マウスにロータロッドプロトコルを毎週、1週おき、または試験中の特定時点で行う。髄鞘形成の減少は時間の減少に関連し、その結果、能力の最下点 (*nadir in ability*) がタモキシフェン治療の約12週間後に生じる。部分的な回復が12~24週間で生じる。タモキシフェン誘導の24週間後にマウスを殺し、組織学的解析を使用して脳と脊髄の組織の再有髄化を検査する。

【0995】

本発明の化合物は、以下のプロトコルに従い甲状腺ホルモン媒介性の線維症阻害について試験することができる。

【0996】

ブレオマイシン $1.5\sim 2\text{U}/\text{kg}$ を単回口腔咽頭 (OP) 投与することで、オスの $\text{C57BL}/6$ マウス成体に肺線維症を誘導させる。試験化合物を $1\% \text{NMP}/1\% \text{ソルトール}$ の中で製剤化し、ブレオマイシン投与後に-1日目 (予防) または7日目 (治療) から1日1回、 PO 、 SC 、または IP 投与する。21日目に、マウスに麻酔をかけ、心臓穿刺により血液を採取する。肺を切除して計量し、気管支肺胞洗浄にかけ、膨張させ、組織学的解析のために固定する。肺試料をパラフィンに埋め込み、ヘマトキシリン-エオジン、およびマッソン三色染色法により染色する。病理学者は Ashcroft's スコアを使用して線維症の程度を評価し、線維症を定量化する。片方の肺につき最小10の部位を評価し、各肺の平均スコアを報告する。

【0997】

組織分布試験

オスの $\text{C57BL}/6$ マウスを対象に組織中濃度試験を行うために、試験化合物を $0.05\text{mg}/\text{mL}$ の濃度で $\text{NMP}/\text{ソルトール}/\text{PBS}$ 溶液として製剤化し、標的用量を $0.100\text{mg}/\text{kg}$ として $2\text{mL}/\text{kg}$ を SC 注射または経口投与する。血漿、脳、肝臓、肺、腎臓、心臓、その他選択された組織試料を、0.5、2、8、および24時間で (AUC を求めるために)、または1つの時点につき3匹の動物に投与してから1時間後 (単一時点) に採取する。試験化合物の組織ホモジネートと血漿中濃度を、定量化の下限が $0.0200\text{ng}/\text{mL}$ または $0.100\text{ng}/\text{g}$ の LC-MS/MS を使用して求める。WinNonlin を使用した非コンパートメント方法により薬物動態パラメータを求める。

【0998】

遺伝子活性化

オスのスプラグドローラットまたは $\text{C57BL}/6$ マウスの成体に、最大3つの投与量 (例えば上述のコレステロール低下試験で得た ED_{50} 値よりも1倍、3倍、および10倍高い) で試験化合物を経口投与する。所定の時間、すなわち試験化合物投与後4、8、または24時間に、マウスに麻酔をかけ、採血を行い血漿試料を得て、薬物濃度を測定する。肝臓、脳、腎臓、心臓、肺、骨格筋、脳下垂体、および精巣を含むがこれらに限定されない複数の器官の試料を採取し、 RNA 解析のために処理する。これら試料を、 RNA 単離後の RNA-Seq 、または、 RNA 単離を必要としない *Quantigene* (商標) などの適切なプラットフォームを用いる標的遺伝子解析により解析する。複数の遺伝子を使用し、各組織中の T3 媒介性遺伝子シグネチャを表現する。異なる遺伝子を各組織に使用し、これらすべてを、 RNA の質全体でのあらゆる変異性を構成する複数のハ

10

20

30

40

50

ウスケーピング遺伝子へと標準化する。

【0999】

変換試験

式ⅠⅠのアミドは、FAAHなどのアミダーゼの作用により式ⅠⅤの活性アゴニスト酸に変換することができる。同様に、式ⅠⅠⅠのエステルは、様々なエステラーゼの作用により式ⅠⅤの活性アゴニスト酸に変換することができる。このインビボ変換は、後述のよう試験化合物の値を測定する薬物動態試験により実証することができる。

【1000】

試験化合物の薬物動態は、オスの絶食スプラグドローリーラット（N=3／経路／投与量）へのⅠⅤ、PO、またはSC投与後に評価する。試験化合物は、NMP／ソルトール／PBS中の透明な溶液として、0.1mg/mLの濃度でⅠⅤ注射（0.1mg/kg）、経口投与（1mg/kg）、または皮下注射（SC、0.1mg/kg）を1回行う。投与前、投与後0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、および24時間で、血液試料を集めてK2EDTA管に入れる。定量化の下限が0.0200ng/mLのLCMS/MSを使用して、試験化合物の血漿中濃度を求める。WinNonlinを使用した非コンパートメント方法により薬物動態パラメータを求める。

【1001】

米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および特許文献はすべて、本明細書で言及され、および／または、その全体を参照することで本明細書に引用されるApplication Data Sheetの中で列記される。加えて、以下の特許請求の範囲に使用される用語は、本明細書に開示される特定の実施形態に限定されるものと解釈されるべきではないが、このような特許請求の範囲にある等価物の完全な範囲と併せて可能な実施形態すべてを含むものと解釈する必要がある。

【1002】

本出願は、2019年3月1日出願の米国仮特許出願第62／812，890号、および2019年12月23日出願の米国仮特許出願第62／953，100号に基づく利益を主張するものであり、これら出願は全体を参照することで本明細書に引用される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/396 (2006.01)	A 6 1 K	31/396	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4409 (2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/4453 (2006.01)	A 6 1 K	31/4453	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 0 7 C	69/712 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 C	233/20 (2006.01)	C 0 7 C	69/712	Z
C 0 7 C	233/25 (2006.01)	C 0 7 C	233/20	
C 0 7 C	255/54 (2006.01)	C 0 7 C	233/25	
C 0 7 C	317/14 (2006.01)	C 0 7 C	255/54	
C 0 7 D	203/16 (2006.01)	C 0 7 C	317/14	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	C 0 7 D	203/16	
C 0 7 D	207/06 (2006.01)	C 0 7 D	205/04	
C 0 7 D	211/08 (2006.01)	C 0 7 D	207/06	
C 0 7 D	213/30 (2006.01)	C 0 7 D	211/08	
C 0 7 D	239/26 (2006.01)	C 0 7 D	213/30	
C 0 7 D	307/42 (2006.01)	C 0 7 D	239/26	
C 0 7 D	333/16 (2006.01)	C 0 7 D	307/42	
C 0 7 D	333/28 (2006.01)	C 0 7 D	333/16	
		C 0 7 D	333/28	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 バックス, ブラッドリー

アメリカ合衆国 9 4 1 5 8 カリフォルニア州 サンフランシスコ リバティー・ストリート 1 5 2

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 2 / 0 7 2 5 3 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 2 0 1 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C 5 9 / 7 0

A 6 1 K 3 1 / 1 6 5

A 6 1 K 3 1 / 1 9 2
A 6 1 K 3 1 / 2 1 6
A 6 1 K 3 1 / 3 4 1
A 6 1 K 3 1 / 3 8 1
A 6 1 K 3 1 / 3 9 6
A 6 1 K 3 1 / 4 0
A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 9
A 6 1 K 3 1 / 4 4 5 3
A 6 1 K 3 1 / 5 0 5
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 3 / 0 6
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 7 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 2
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 2
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 2 1 / 0 2
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 2 5 / 3 2
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 1 / 1 2
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 C 6 9 / 7 1 2
C 0 7 C 2 3 3 / 2 0
C 0 7 C 2 3 3 / 2 5
C 0 7 C 2 5 5 / 5 4
C 0 7 C 3 1 7 / 1 4
C 0 7 D 2 0 3 / 1 6
C 0 7 D 2 0 5 / 0 4
C 0 7 D 2 0 7 / 0 6
C 0 7 D 2 1 1 / 0 8
C 0 7 D 2 1 3 / 3 0
C 0 7 D 2 3 9 / 2 6
C 0 7 D 3 0 7 / 4 2
C 0 7 D 3 3 3 / 1 6
C 0 7 D 3 3 3 / 2 8
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)