

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-508382

(P2007-508382A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 59/68 (2006.01)	C O 7 C 59/68 C S P	4 C O 5 5
C07C 317/22 (2006.01)	C O 7 C 317/22	4 C O 8 4
C07C 323/52 (2006.01)	C O 7 C 323/52	4 C O 8 6
A61K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 2 O 6
A61K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 156 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-535505 (P2006-535505)
 (86) (22) 出願日 平成16年10月8日 (2004.10.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年6月12日 (2006.6.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/030911
 (87) 国際公開番号 W02005/037763
 (87) 国際公開日 平成17年4月28日 (2005.4.28)
 (31) 優先権主張番号 60/510,865
 (32) 優先日 平成15年10月14日 (2003.10.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

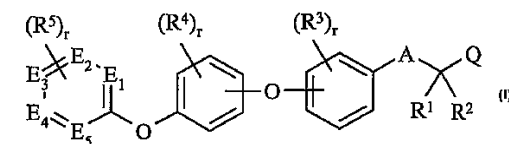
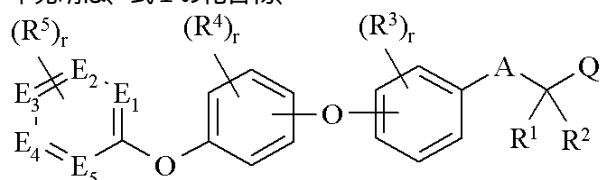
(71) 出願人 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462
 85 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PPARモジュレータとしてのフェノキシエーテル誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式Iの化合物、



to syndrome X and cardiovascular diseases.

I

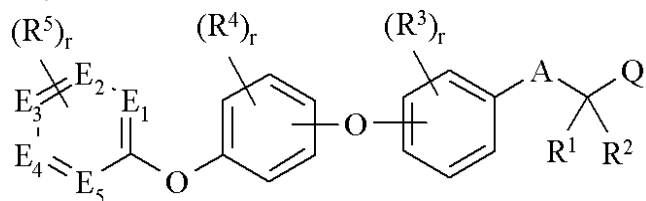
または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物またはその立体異性体に向けられる。これは、ペルオキシソ-ム増殖因子活性化受容体 (PPAR) によって仲介される疾患の治療または回避において有用である。これらの疾患としては、シンドロ-ムX、II型糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥満、凝結異常、高血圧、動脈硬化、およびシンドロ-ムXおよび循環器疾患に関連する他の疾患がある。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I を有する化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体であって、

【化 1】



10

I

E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 および E_5 はそれぞれ、CH または R^5 を有する置換炭素、あるいは、 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 および E_5 のうち少なくとも 1 つは窒素であり、他はそれぞれ、CH または R^5 を有する置換炭素であり、

A は、結合、 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 、O、S であり、あるいは、該 A および R^1 または該 A および R^2 は、該 A が炭素である場合、共に 3 員または 6 員カルボシクリルであり、

Q は、 $-C(O)OR^6$ または R^6A であり、

n は、1、2、3、4、5 または 6 であり

p は、1 または 2 であり、

20

r は、1、2、3 または 4 であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、独立しており、

水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または R^1 および R^2 は共に、3 員または 8 員炭素環であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

30

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

であり、

R^5 は、

水素、

ニトロ、

シアノ、

40

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

アリ-ルオキシ、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

[T]-アリ-ル、

[T]-ヘテロアリ-ル、

[T]-ヘテロシクリル、

50

[T] - (C H ₂)_n C₃ ~ C₈ シクロアルキル、
 C (O)_p R⁷、
 O (C H ₂)_n R⁷、
 S R⁷、
 S (O)_p R⁷ または
 O S (O)_p R⁷、
 であり

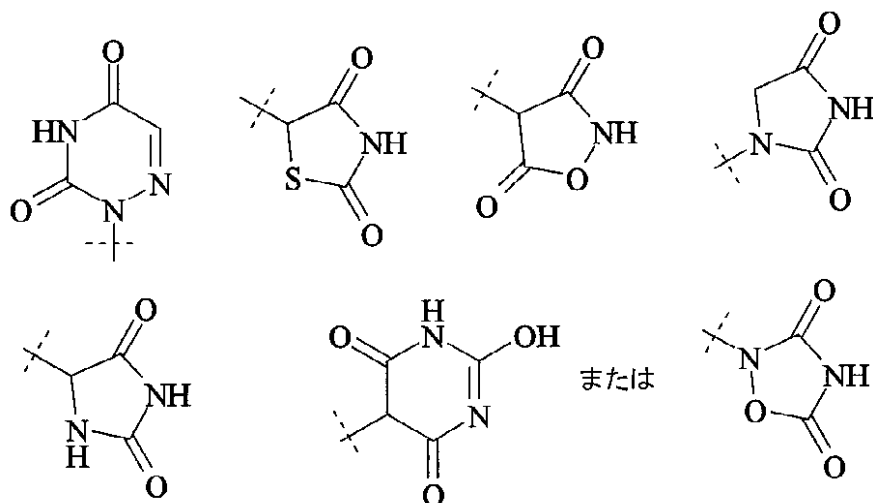
ここで、前記アリ-ル、前記アリ-ルオキシ、前記アルキル、前記ヘテロアリ-ル、前記ヘテロシクリルおよび前記シクロアルキルは、R⁸ から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

10

前記 [T] は、結合、O、C (O)、S、N R⁷、または C₁ ~ C₆ アルキルであり

R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルまたはアミノアルキルであり、
 R^{6A} は、カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、テトラゾ-ル、

【化2】



20

30

であり、

R⁷ は、

水素、

C₁ ~ C₆ アルキル、

C₃ ~ C₈ シクロアルキル、

アリ-ル、

ヘテロアリ-ルまたは

ヘテロシクリル

であり、

40

ここで、前記アルキル、前記シクロアルキル、前記アリ-ル、前記ヘテロアリ-ルまたは前記ヘテロシクリルは、R⁸ から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

前記 R⁸ は、水素、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリ-ルオキシ、オキソ、

アシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシまたは C₃ ~ C₈ シクロアルキルである、

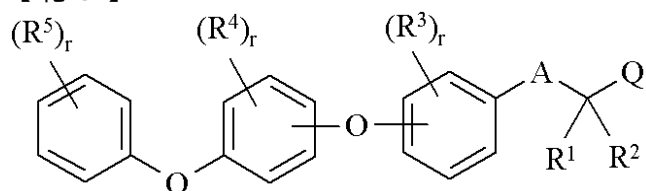
化合物。

【請求項2】

前記化合物は、式 I I を有し、

50

【化 3】



I I

A は、結合、 CH_2 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、O、S であり、あるいは、A および R^1 または A および R^2 は、A が炭素である場合、共に 3 員または 6 員カルボシクリルであり、

10

Q は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ または R^6A であり、

n は、1、2、3、4、5 または 6 であり、

p は、1 または 2 であり、

r は、1、2、3 または 4 であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、独立しており、

水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または R^1 および R^2 は共に 3 員または 8 員炭素環であり

、
 R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、

水素、

ニトロ、

20

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

$\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

$\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、または

$\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、

であり、

R^5 は、

30

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

アリ-ルオキシ、

$\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

$\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、

40

[T]-アリ-ル、

[T]-ヘテロアリ-ル、

[T]-ヘテロシクリル、

[T]- $(\text{CH}_2)_n$ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、

$\text{C}(\text{O})_p \text{R}^7$ 、

$\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{R}^7$ 、

SR^7 、

$\text{S}(\text{O})_p \text{R}^7$ または

$\text{OS}(\text{O})_p \text{R}^7$ 、

であり、

50

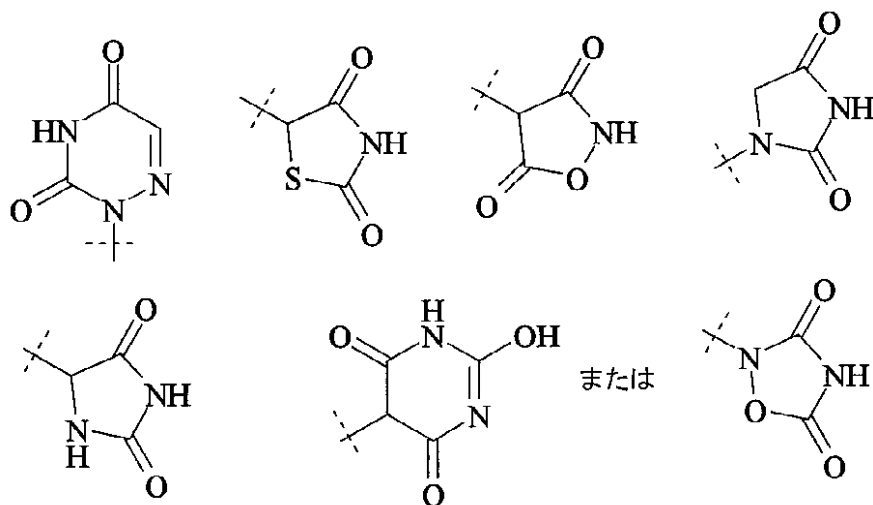
ここで、前記アリ-ル、前記アリ-ルオキシ、前記アルキル、前記ヘテロアリ-ル、前記ヘテロシクリルおよび前記シクロアルキルは、 R^8 から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

前記[T]は、結合、O、C(O)、S、 NR^7 または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアミノアルキルであり、

R^{6A} は、カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、テトラゾ-ル、

【化4】



10

20

であり、

R^7 は、

水素、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

アリ-ル、

ヘテロアリ-ルまたは

ヘテロシクリル

30

であり、

ここで、前記アルキル、前記シクロアルキル、前記アリ-ル、前記ヘテロアリ-ルまたは前記ヘテロシクリルは、 R^8 から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

前記 R^8 は、水素、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリ-ルオキシ、オキソ、

アシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、

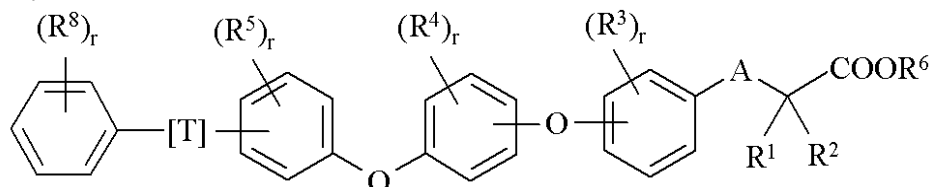
請求項1に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

40

【請求項3】

前記化合物は、構造式 I I I を有する、

【化5】



I I I

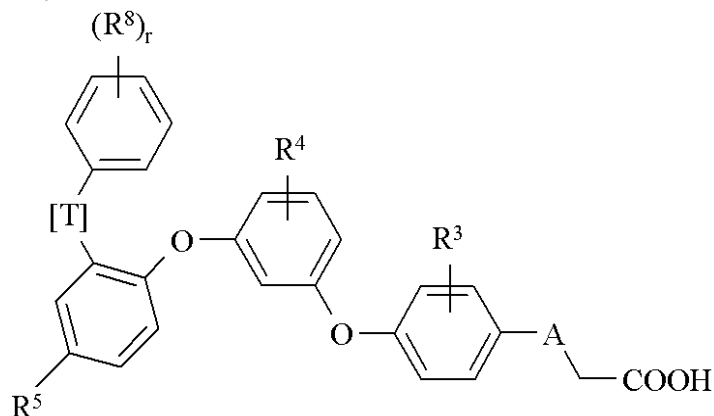
50

請求項 2 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 4】

前記化合物は、構造式 I V を有し、

【化 6】



10

I V

A は、C H₂、O、S であり、

[T] は、結合、O、C (O) または C₁ ~ C₃ アルキルであり、

R³ および R⁴ はそれぞれ各独立しており、

水素、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、

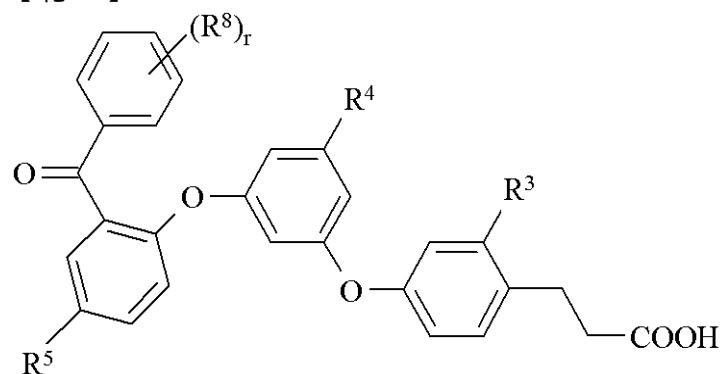
R⁵ および R⁸ はそれぞれ独立しており、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、

r は 1 または 2 である、請求項 3 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 5】

前記化合物は、構造式 V を有し、

【化 7】



30

V

R³ および R⁴ はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、B r、C l または F であり、

R⁵ および R⁸ はそれぞれ独立しており、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、B r、C l、F または C F₃ であり、

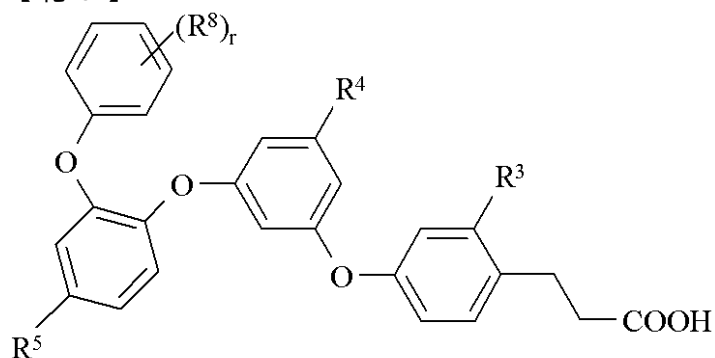
r は 1 または 2 である、請求項 4 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 6】

前記化合物は、構造式 V I を有し、

40

【化 8】



10

V I

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F であり、

R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F または CF_3 であり、

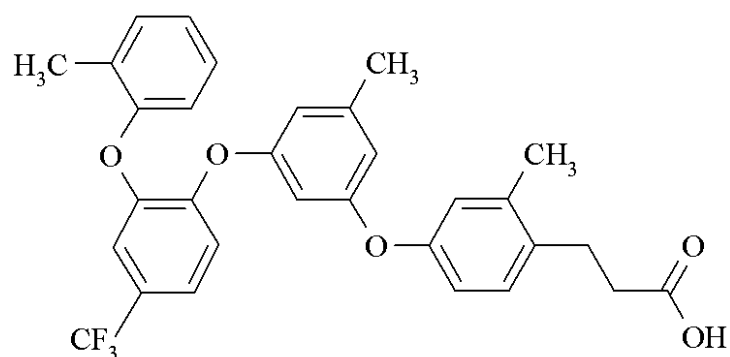
r は 1 または 2 である、請求項 4 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物またはその立体異性体。

【請求項 7】

前記化合物は、構造式 V I I を有する、

20

【化 9】



30

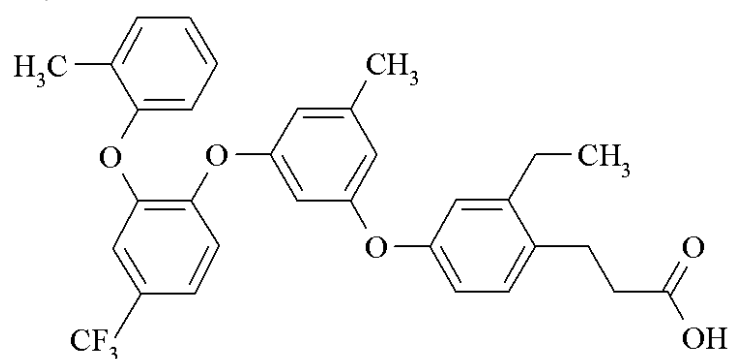
V I I

請求項 6 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物。

【請求項 8】

前記化合物は、構造式 V I I I を有し、

【化 10】



40

V I I I

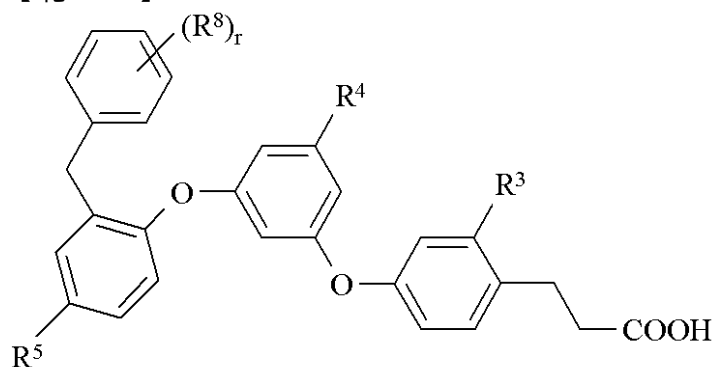
請求項 6 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物。

【請求項 9】

前記化合物は、構造式 I X を有し、

50

【化 1 1】



10

I X

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F であり、

R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F または CF_3 であり、

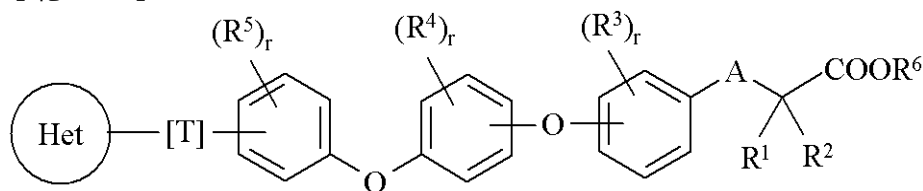
r は 1 または 2 である、請求項 4 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 1 0】

前記化合物は、構造式 X を有し、

20

【化 1 2】



X

【化 1 3】



30

は、5 員または 6 員ヘテロアリ-ルまたはヘテロシクリルであり、該ヘテロアリ-ルおよび該ヘテロシクリルは、 R^8 から独立して選択された 1 つ以上の置換基と必要に応じて置換される、請求項 2 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 1 1】

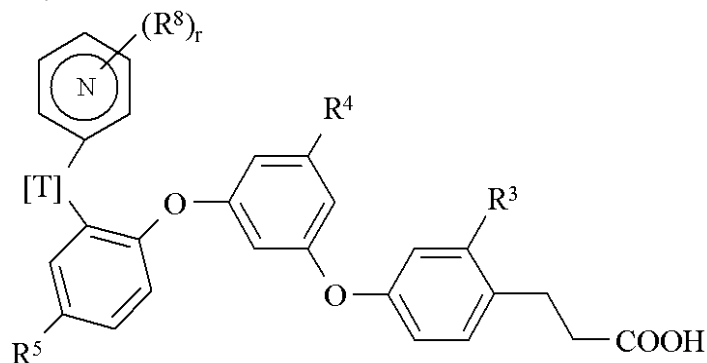
前記ヘテロアリ-ルは、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジルまたはピリミジニルである、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物は、構造式 X I を有し、

40

【化 1 4】



10

X I

[T] は、結合、O、C (O) または C₁ ~ C₃ アルキルであり、
R³ および R⁴ はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F
であり、

R⁵ および R⁸ はそれぞれ独立しており、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、Br、Cl、F
または CF₃ であり、

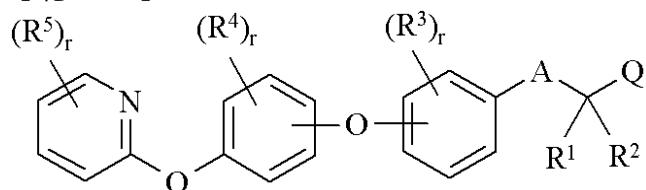
r は 1 または 2 である、請求項 10 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩
、溶媒和物、水和物または立体異性体。

20

【請求項 1 3】

前記化合物は、式 X I I を有し、

【化 1 5】



X I I

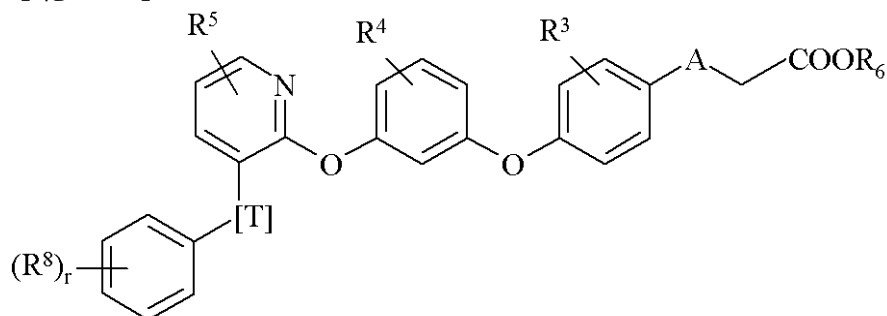
30

請求項 1 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または
立体異性体。

【請求項 1 4】

前記化合物は、式 X I I I を有し、

【化 1 6】



40

X I I I

A は、CH₂、O、S であり、

[T] は、結合、O、C (O) または C₁ ~ C₃ アルキルであり、

R³ および R⁴ はそれぞれ独立しており、

水素、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、

R⁵ および R⁸ はそれぞれ独立しており、

50

水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、

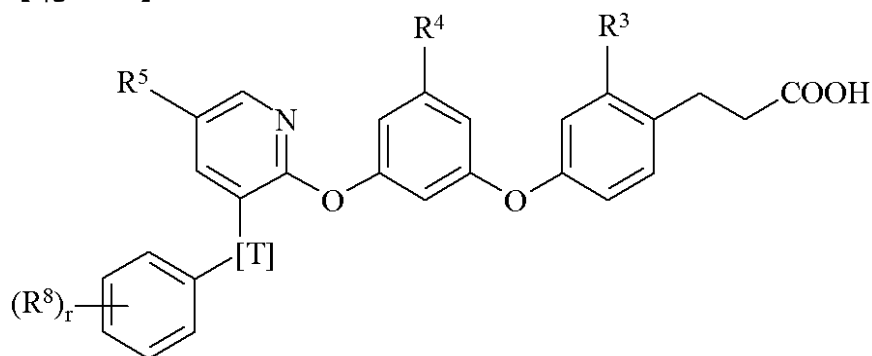
R^6 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

r は 1 または 2 である、請求項 13 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 15】

前記化合物は、式 X I V を有し、

【化 17】



10

X I V

[T] は、結合、O または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

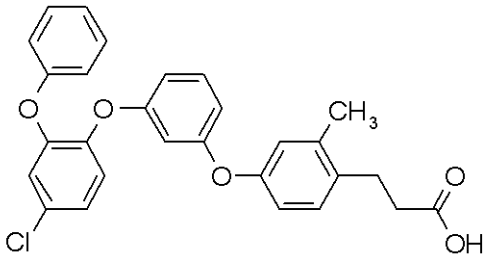
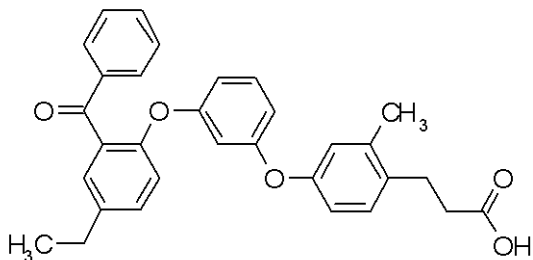
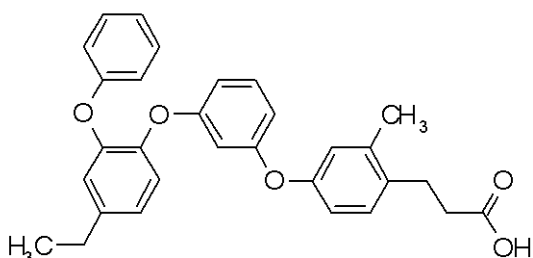
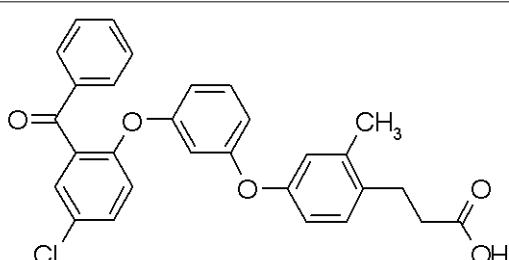
R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F であり、 20

R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F または CF_3 であり、

r は 1 または 2 である、請求項 14 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体。

【請求項 16】

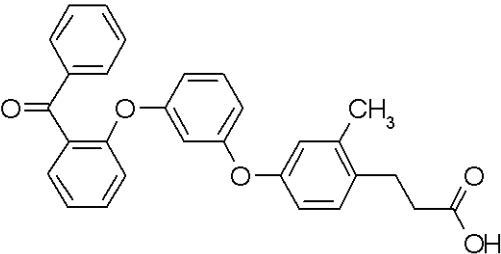
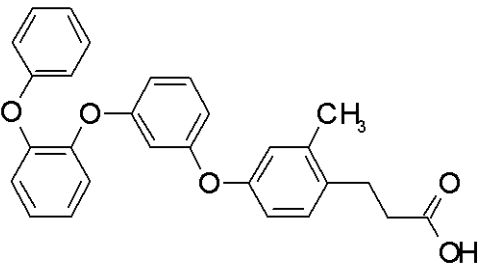
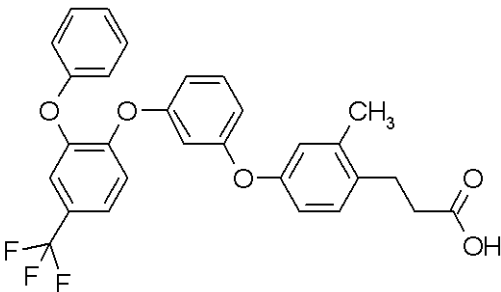
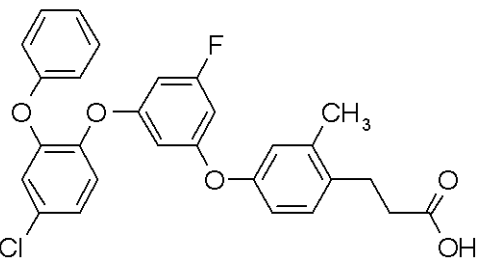
以下の化合物からなる群から選択される化合物。

No.	構造	名称
1		3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸
2		3-{4-[3-(2-ベンゾイル-4-エチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸
3		3-{4-[3-(4-エチル-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸
4		3-{4-[3-(2-ベンゾイル-4-クロロ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

10

20

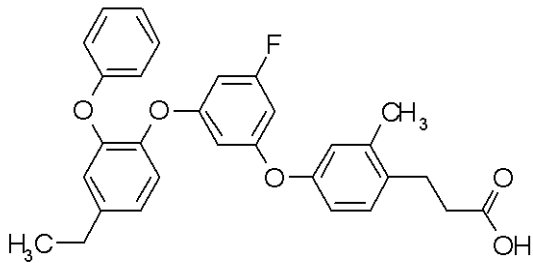
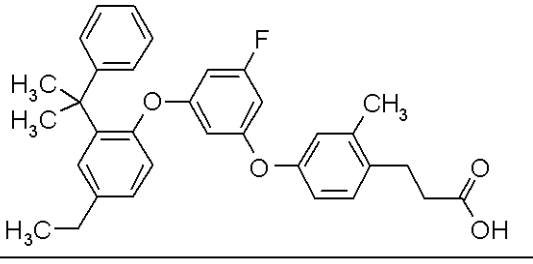
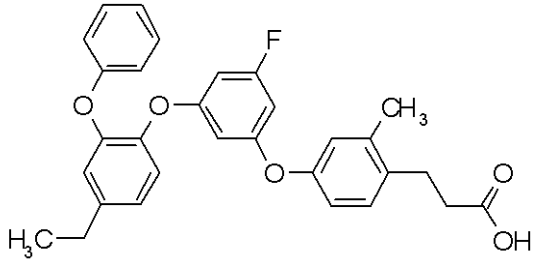
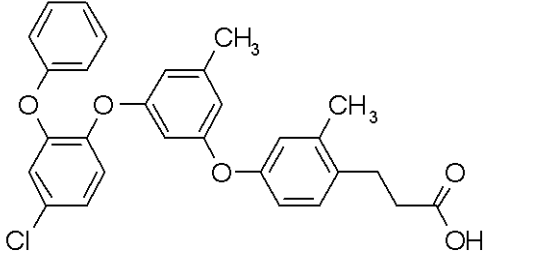
30

5		3- {4- [3- (2-ベンゾ イル-フェノキシ) -フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸
6		3- {2-メチル-4- [3- (2-フェノキシ-フェノ キシ) -フェノキシ] -フェ ニル} -プロピオン酸
7		3- {2-メチル-4- [3- (2-フェノキシ-4-トリ フルオロメチル-フェノキ シ) -フェノキシ] -フェニ ル} -プロピオン酸
8		3- {4- [3- (4-クロロ -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-フルオロ-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸

10

20

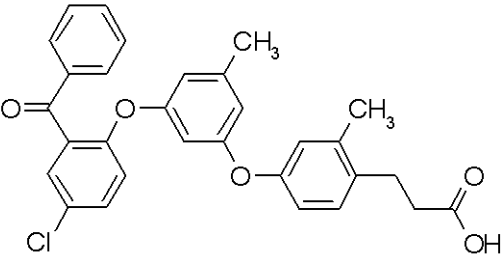
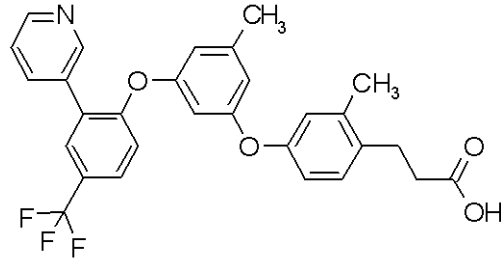
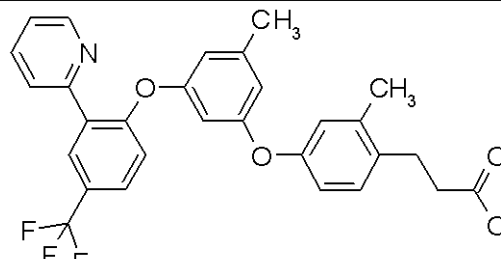
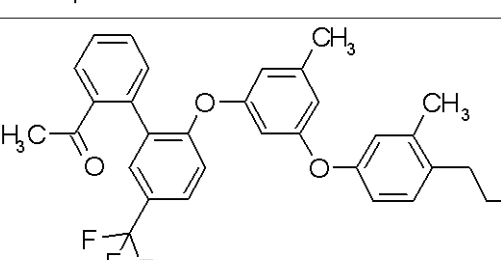
30

9		3- {4- [3- (4-エチル -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-フルオロ-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸
10		3- (4- {3- [4-エチル -2- (1-メチル-1-フェ ニル-エチル) -フェノキシ] -5-フルオロ-フェノキ シ} -2-メチル-フェニ ル) -プロピオン酸
11		3- {4- [3- (4-エチル -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-フルオロ-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸
12		3- {4- [3- (4-クロロ -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-メチル-フェノキ シ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸

10

20

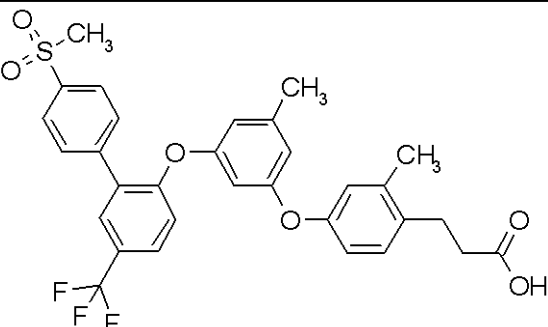
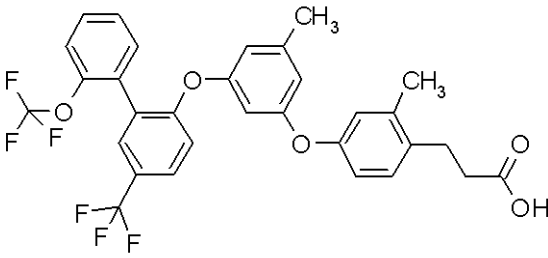
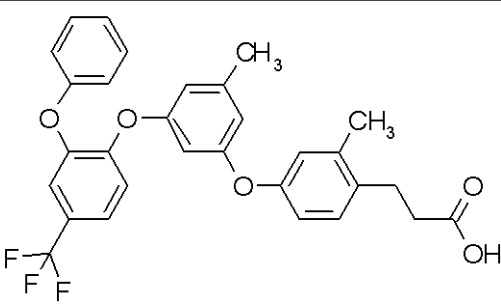
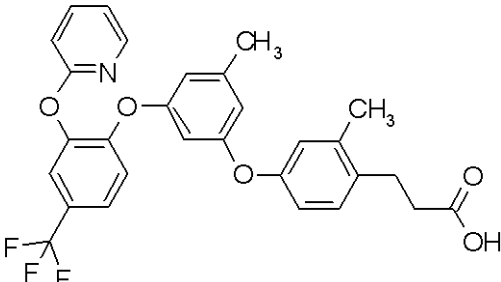
30

1 3		3- {4- [3- (2-ベンゾ イル-4-クロロ-フェノキ シ) -5-メチル-フェノキ シ] -2-メチル-フェニル } -プロピオン酸
1 4		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2-ピリジン- 3-イル-4-トリフルオロ メチル-フェノキシ) -フェ ノキシ] -フェニル} -プロ ピオン酸
1 5		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2-ピリジン- 2-イル-4-トリフルオロ メチル-フェノキシ) -フェ ノキシ] -フェニル} -プロ ピオン酸
1 6		3- {4- [3- (2'-アセ チル5-トリフルオロメチ ル-ビフェニル2-イルオ キシ) -5-メチル-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸

10

20

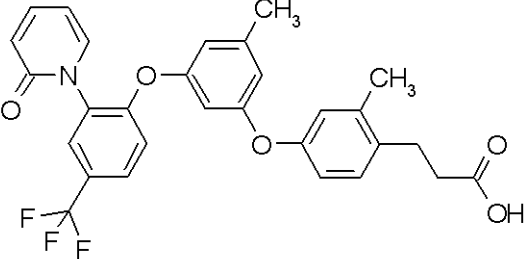
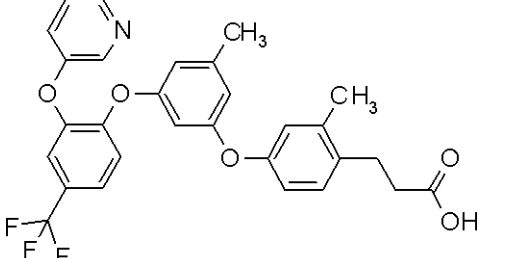
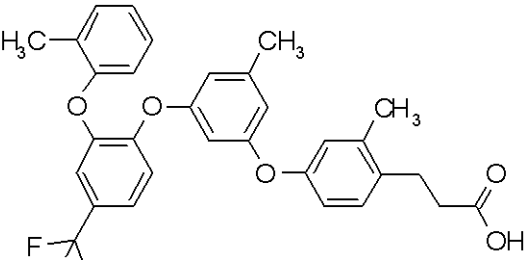
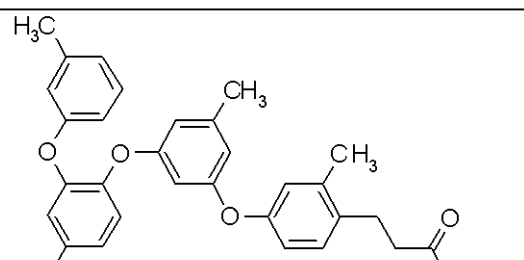
30

17		3- {4- [3- (4'-メタ ンスルホニル5-トリフル オロメチル-ビフェニル2 -イルオキシ) -5-メチル- フェノキシ] -2-メチル- フェニル} -プロピオン酸
18		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2'-トリフ ルオロメトキシ-5-トリ フルオロメチル-ビフェニ ル2-イルオキシ) -フェノ キシ] -フェニル} -プロピ オン酸
19		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2-フェノキ シ-4-トリフルオロメチ ル-フェノキシ) -フェノキ シ] -フェニル} -プロピオ ン酸
20		3- (2-メチル-4- {3- メチル-5- [2- (ピリジ ン-2-イルオキシ) -4-ト リフルオロメチル-フェノ キシ] -フェノキシ} -フェ ニル) -プロピオン酸

10

20

30

2 1		3-(2-メチル-4-{3-メチル-5-[2-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェノキシ}-フェニル)-プロピオン酸
2 2		3-(2-メチル-4-{3-メチル-5-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェノキシ}-フェニル)-プロピオン酸
2 3		3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-o-トリルオキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸
2 4		3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-m-トリルオキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

10

20

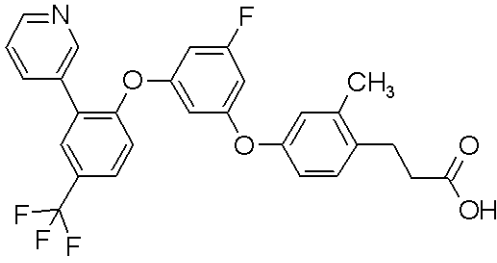
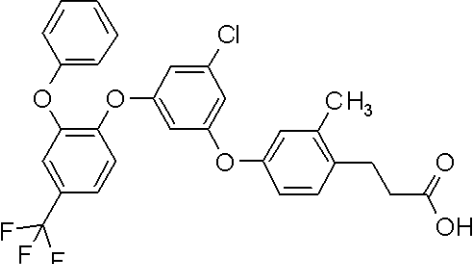
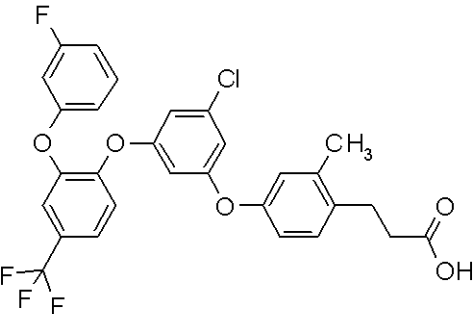
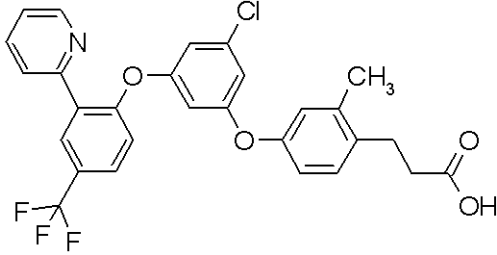
30

25		3- {2-メチル-4- [3-メチル-5- (2-p-トリロキシ4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -フェノキシ] -フェニル} -プロピオン酸
26		3- (4- {3- [2- (3、5-ジフルオロフェノキシ) -4-トリフルオロメチル-フェノキシ] -5-メチル-フェノキシ} -2-メチル-フェニル) -プロピオン酸
27		3- {4- [3-フルオロ-5- (2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸
28		3- {4- [3-フルオロ-5- (2-ピリジン-2-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸

10

20

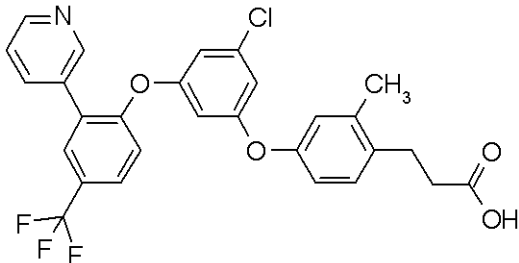
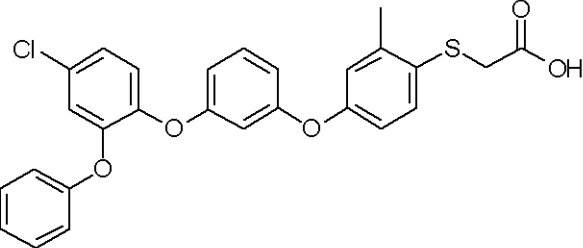
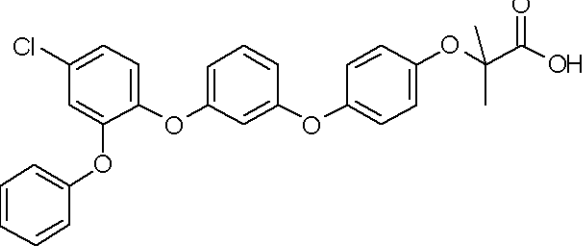
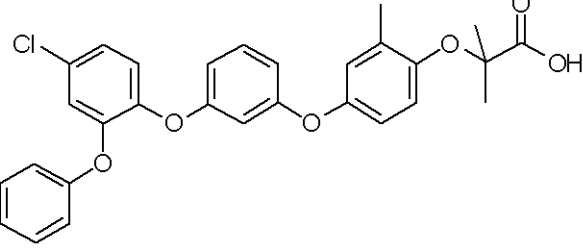
30

29		3- { 4- [3-フルオロ-5- - (2-ピリジン-3-イル- 4-トリフルオロメチル- フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル } - プロピオン酸
30		3- { 4- [3-クロロ-5- - (2-フェノキシ-4-トリ フルオロメチル-フェノキ シ) -フェノキシ] -2-メ チル-フェニル } -プロピ オン酸
31		3- (4- { 3-クロロ-5- [2- (3-フルオロ-フェ ノキシ) -4-トリフルオ ロメチル-フェノキシ] - フェノキシ } -2-メチル- フェニル) -プロピオン酸
32		3- { 4- [3-クロロ-5- - (2-ピリジン-2-イル- 4-トリフルオロメチル- フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル } - プロピオン酸

10

20

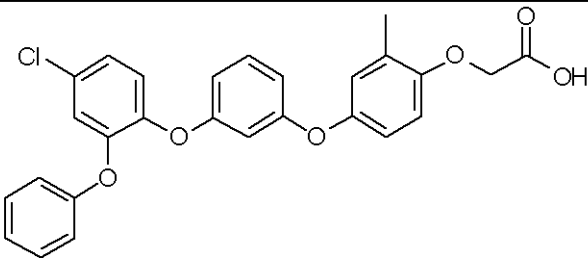
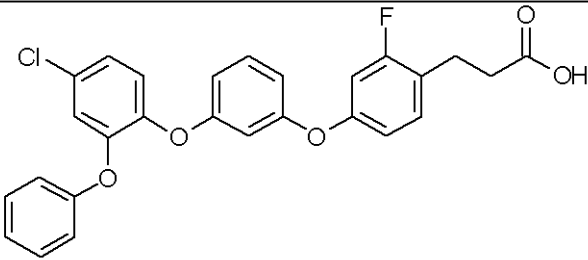
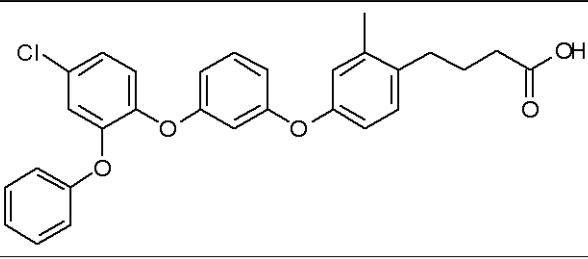
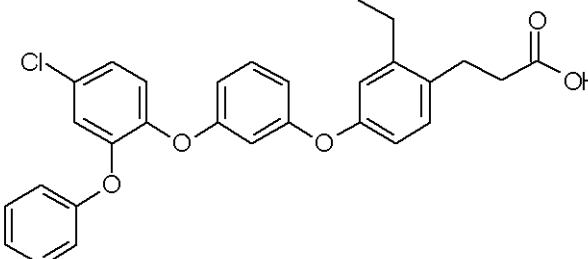
30

3 3		3- {4- [3-クロロ-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェニル}-プロピオン酸
3 4		{4- [3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェニルスルファニル}-酢酸
3 5		2- {4- [3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
3 6		2- {4- [3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェノキシ}-2-メチルプロピオン酸

10

20

30

37		{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェノキシ}-酢酸
38		3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-フルオロ-フェニル}-プロピオン酸
39		4-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-酪酸
40		3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-エチル-フェニル}-プロピオン酸

10

20

30

4 1		3- {4- [3- (2-ベンジル4-クロロフェノキシ) -フェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 2		3- {4- [3- (2-ベンジル4-クロロフェノキシ) -5-メチルフェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 3		3- {4- [3- (4-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ) -5-メチルフェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 4		3- {4- [3- (2-ベンジル4-クロロフェノキシ) -5-フルオロフェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 5		3- {2-メチル-4- [3-メチル-5- (3-フェノキシ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ) -フェノキシ] -フェニル} -プロピオン酸

10

20

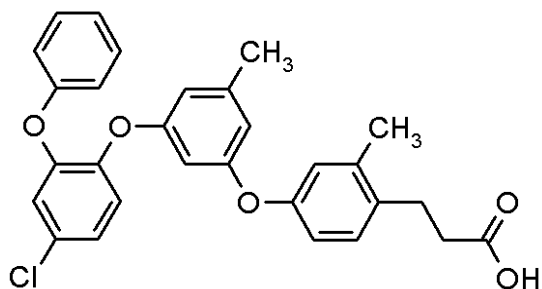
30

【請求項 17】

前記化合物は、3- {4- [3- (4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ) -5-メチル-フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸である、

40

【化 18】



請求項 16 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物

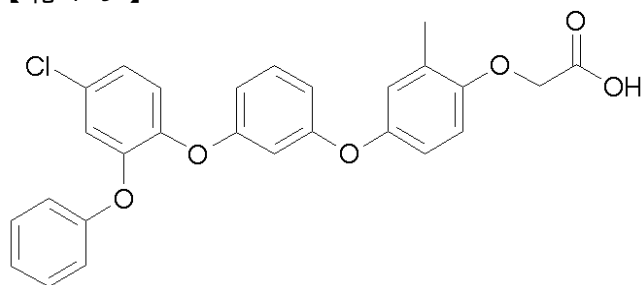
50

。

【請求項 18】

前記化合物は、{ 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェノキシ } - 酢酸である、

【化 19】



10

請求項 16 に記載の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物

。

【請求項 19】

薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項 1 ~ 18 の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物を含む薬物組成。

【請求項 20】

(1) 請求項 1 ~ 18 の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体と、

20

(2) インスリン抵抗性改善薬、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン、抗高脂血症薬、血漿 HDL を増加させる薬物、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、スタチン、アクリル CoA、コレステロール (cholesterol) アシル基転移酵素阻害剤、抗肥満化合物、高コレステロール症用薬、フィブラート、ビタミンおよびアスピリンからなる群から選択される第 2 の処理薬と、

(3) 必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアと、を含む、薬物組成。

【請求項 21】

30

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) を調節する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物と、前記レセプタとを接触させるステップを含む、方法。

【請求項 22】

前記 PPAR はアルファ () レセプタである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 PPAR はガンマ () レセプタである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 PPAR はデルタ () レセプタである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

40

前記 PPAR はガンマ / デルタ (/) レセプタである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 PPAR はアルファ / ガンマ / デルタ (/ /) レセプタである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 27】

PPAR によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法。

【請求項 28】

PPAR によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法。

50

【請求項 29】

P P A R / によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法。

【請求項 30】

P P A R / / によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法。

【請求項 31】

哺乳類の血糖を低下させる方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法。

【請求項 32】

高血糖症、異常脂質血症、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、高トリグリセリド血症、シンドロ-ム X、インスリン抵抗、心不全、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、肥満、アノレキシア・プリミア、拒食症、循環器疾患およびインスリン抵抗が要因となる他の疾患からなる群から選択される、哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法。

10

【請求項 33】

哺乳類の真性糖尿病を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を治療上効果的な量だけ前記哺乳類に投与するステップを含む、方法。

【請求項 34】

哺乳類の循環器疾患を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を治療上効果的な量だけ前記哺乳類に投与するステップを含む、方法。

20

【請求項 35】

哺乳類のシンドロ-ム X を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を治療上効果的な量だけ前記哺乳類に投与するステップを含む、方法。

【請求項 36】

高血糖症、異常脂質血症、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、高トリグリセリド血症、シンドロ-ム X、インスリン抵抗、心不全、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、肥満、アノレキシア・プリミア、拒食症、循環器疾患およびインスリン抵抗が要素となる他の疾患からなる群から選択される、哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 18 の化合物および有効量の第 2 の処理薬を投与するステップを含み、前記第 2 の処理薬は、インスリン抵抗性改善薬、スルホニル尿素、ビッグアニド、メグリチナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン、抗高脂血症薬、血漿 HDL を増加させる薬物、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、スタチン、アクリル CoA、コレストロ-ル (cholesterol) アシル基転移酵素阻害剤、抗肥満化合物、高コレステロール症用薬、フィブラート、ビタミンおよびアスピリンからなる群から選択される、方法。

30

【請求項 37】

P P A R によって調節される状態の治療のための薬物の製造のための、請求項 1 ~ 18 の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペルオキシソ-ム増殖因子活性化受容体 (P P A R) アゴニストの化合物に関する。より詳細には、本発明は、P P A R モジュレータとしてのフェノキシエーテル誘導体に関する。この P P A R モジュレータとしてのフェノキシエーテル誘導体は、P P A R アゴニストによって調節される疾患の治療および / または予防に有用である。

50

【背景技術】

【0002】

ペルオキシソ-ム増殖因子活性化受容体 (P P A R) は、脂肪酸および脂肪酸代謝物によって活性化される核内受容体遺伝子族の員である。 P P A R は、核内受容体のサブセットに属する。このサブセットは、9シスレチノイン酸受容体 (R X R) を有するヘテロ二量体として機能する。 P P A R 、 P P A R および P P A R として指定された3つの亜型が、ゼノバスからヒトにわたる種において発見されている。

【0003】

P P A R は、肝臓中の主要亜型であり、ペルオキシソ-ム増殖剤がその多面的効果を及ぼすメカニズムの分析を容易化してきた。 P P A R は、多数の中鎖脂肪酸および長鎖脂肪酸によって活性化され、脂肪酸の酸化の刺激付与に関連する。 P P A R はまた、ネズミおよびヒト中のフィブラートおよび脂肪酸の活性とも関連する。フィブリン酸誘導体 (例えば、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、ベクロフィブラートおよびエトフィブラート) ならびにゲムフィプロジルは、血漿トリグリセリドの実質的低減と共に低比重リポタンパク質 (L D L) コレステロールの緩やかな低減を生成し、特に高トリグリセリド血症の治療に用いられる。

P P A R は、脂肪組織中の主要亜型であり、脂肪細胞分化プログラムの活性化に関連する。 P P A R は、肝臓中のペルオキシソ-ム増殖への刺激付与には関連しない。 P P A R には2種類の異性体 (すなわち、 P P A R 1 および P P A R 2) がある。 P P A R 1 および P P A R 2 の唯一の相違点は、 P P A R 2 は、アミノ末端において存在するさらに28アミノ酸を含む点である。 P P A R レセプタのDNA配列について、 E l b r e c h t らによる B B R C 2 2 4 ; 4 3 1 - 4 3 7 (1 9 9 6) に記載がある。ペルオキシソ-ム増殖剤 (フィブラートおよび脂肪酸を含む) は、 P P A R の転写活性を活性化させるが、プロスタグランジン₂誘導体のみが、 P P A R の天然リガンドとして識別され、これは、抗糖尿病薬チアゾリジンジオンを高いアフィニティで結合する。脂質および糖質の代謝における P P A R および P P A R の生理学的機能は、それぞれフィブラート薬およびグリタゾン薬のレセプタであったことが一旦認識された後、明らかになっていない。

【0004】

P P A R レセプタおよび P P A R レセプタは、真性糖尿病、循環器疾患、肥満、および消化器疾患 (例えば、炎症性大腸炎) ならびに他の炎症関連疾患に関連してきた。このような炎症関連疾患には、アルツハイマー病、クローン病、関節リウマチ、乾癬、および虚血再かん流 (r e p r o f u s i o n) 傷害が挙げられる (ただし、これらに限定されない)。

【0005】

それとは対照的に、 P P A R (P P A R および N U C 1 と呼ばれる) は、任意の公知のクラスの薬分子に対するレセプタとして報告されておらず、哺乳類生理におけるその役割は未定義のままである。ヒト核内受容体遺伝子 P P A R (h P P A R) は、ヒト骨肉腫細胞 c D N A ライブラリからクローニングされており、 A . S c h m i d t らによる M o l c u l a r E n d o c r i n o l o g y (6 : 1 6 3 4 - 1 6 4 1 (1 9 9 2)) に詳細が記載されている。

【0006】

ブドウ糖をグリコ-ゲンに変換して筋肉細胞および肝臓細胞中に保存する哺乳類の能力が低下して発症する糖尿病は、血中のブドウ糖レベルを調節する哺乳類の能力が損なわれる疾患である。糖尿病が発生する原因は、I型糖尿病の場合、このブドウ糖保存能力の低減は、インスリン生成の低減に起因する。「II型糖尿病」または「非インスリン依存型真性糖尿病」 (N I D D M) がこの形態の糖尿病であり、これは、主要インスリン感受性組織、筋肉、肝臓および脂肪組織中のブドウ糖および脂質代謝のインスリン刺激効果または調節効果に対する顕著な抵抗に起因する。このようなインスリン反応性に対する抵抗があると、筋肉のブドウ糖の取り込み、酸化および保存におけるインスリンの不十分な活性

10

20

30

40

50

化、、ならびに脂肪組織中の脂肪分解および肝臓中のブドウ糖生成および分泌によって不適切なインスリン抑制が発生する。これらの細胞のインスリン感度が低下すると、身体は、異常に高いレベルのインスリンを生成することで補おうとし、その結果高インスリン血 (hyperinsulemia) が発生する。高インスリン血 (hyperinsulemia) は、高血圧および体重増加を引き起こす。インスリンは、インスリン感受性細胞による血中からのブドウ糖、アミノ酸およびトリグリセリドの細胞中への取り込みの促進に関連するため、インスリン不感性は、トリグリセリドおよびLDL (「悪玉」コレステロールとして知られる) のレベル上昇を引き起こしす可能性があり、循環器疾患の危険因子となる。高インスリン血 (hyperinsulemia) を含む様々な症状が高血圧、体重増加、トリグリセリド上昇およびLDL上昇と組み合わせると、シンドロームXとして公知の症状となる。

10

【0007】

高脂血症は、血清脂質 (例えば、コレステロール、トリグリセリドおよびリン脂質) の異常増加を特徴とする状態である。これらの脂質は、血漿中の溶液中を自由に循環するのではなく、タンパク質と結合し、リポタンパク質と呼ばれる高分子複合体として運搬される。高脂血症の一形態として高コレステロール血症があるが、これは、高いLDLコレステロールレベルを特徴とする。高コレステロール血症の初期治療では、低脂肪および低コレステロールによる食餌療法と運動の組み合わせが行われることが多い。薬物による診療行為が開始されるのは、食餌療法および運動だけではLDL低下の目的が果たせない場合である。LDLコレステロールのレベル上昇を低下させ、HDLコレステロールレベルを上昇させることが望ましい。一般的には、HDLのレベル上昇が冠状動脈性心臓病 (CHD) のリスクを低下させることが分かっている (GordonらによるAm. J. Med., 62, 707~714 (1977); StampferらによるN. England J. Med., 325, 373~381 (1991); およびKannelらによるAnn. Internal Med., 90, 85~91 (1979) を参照)。HDLを増加させる薬物の一例としてニコチン酸があるが、HDL上昇を達成するのに必要な量は、望ましくない作用 (例えば、顔面紅潮) を引き起こす。

20

【0008】

真性糖尿病の治療のために現在利用可能治療法は数種有るが、これらの治療は未だ十分でなく、また制限される。運動およびカロリー-摂取低減は糖尿病状態を改善させるものの、座ることの多いライフスタイルおよび過剰な食料摂取 (特に、高脂肪食の摂取) のため、このようなアプローチを順守するのは難しいことが多い。そのため、病状が進行すると、低血糖性治療 (例えば、スルホニル尿素 (例えば、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミドおよびアセトヘキサミド) およびビグアニド (例えば、フェンホルミンおよびメトホルミン)) が必要になることが多い。スルホニル尿素は、膵臓の細胞を刺激して、インスリン分泌量を増やすようにするものである。しかし、細胞の反応は最終的には衰え、インスリン注射による治療が必要となる。さらに、スルホニル尿素治療およびインスリン注射の場合、低血糖性昏睡といった生死にかかわる副作用があり、これらの治療を用いる患者は、用量管理に気を付ける必要がある。

30

【0009】

微小血管 (microvascular) 障害 (DCC T および UKPDS) が低減すると、糖尿病 (I型およびII型) の患者の血糖コントロールを改善することが十分に立証されている。II型糖尿病患者の適切な血糖コントロールを長期的に保持するのは困難であるため、II型糖尿病治療において、インスリン抵抗性改善薬の使用が増えている。また、PPAR アゴニストであるインスリン抵抗性改善薬を用いると、その血糖コントロール作用を改善して、II型糖尿病治療に有用である証拠も増えている。

40

【0010】

ここ10年間に、チアゾリジンジオン (TZD) として公知のクラスの化合物 (例えば、米国特許No. 5, 089, 514; 4, 米国特許No. 342, 771; 米国特許No. 4, 367, 234; 米国特許No. 4, 340, 605; および米国特許N

50

o. 5, 306, 726) が、インスリン感受性組織（例えば、骨格筋肉、肝臓および脂肪）のインスリン感受性を増加させることが分かっており、効果的な抗糖尿病薬として出現している。血中インスリン量ではなくインスリン感受性を増加させると、低血糖性昏睡の可能性が低減する。チアゾリジンジオンの場合、PPAR レセプタと結合することによってインスリン感受性は増加することが分かっているものの、この治療は、望ましくない副作用（例えば、体重増加、トログリタゾンの場合は肝臓毒性）も引き起こす。

【0011】

最近、TZDではない化合物も報告されている。

【0012】

Adamsら(WO97/28115、WO97/28135および米国特許No. 5, 895, 051)は、抗肥満化合物および抗糖尿病化合物として有用なアセチルフェノールを開示している。

【0013】

Leibowitzら(WO97/28149)は、循環器疾患および関連状態の治療に有用な化合物としてPPAR アゴニストを開示している。

【0014】

Brooksら(WO02/100813)は、II型糖尿病および他のPPARによって仲介される疾患および状態の治療に有用なPPARモジュレータの化合物を開示している。

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

上記を鑑みて、本発明の目的は、PPARレセプタを調節して、これらの疾患または状態の回避、治療および/または軽減を行いつつ、現行治療と関連する望ましくない副作用のうち1つ以上の低減および/または除去を行う新規な薬剤を提供することである。

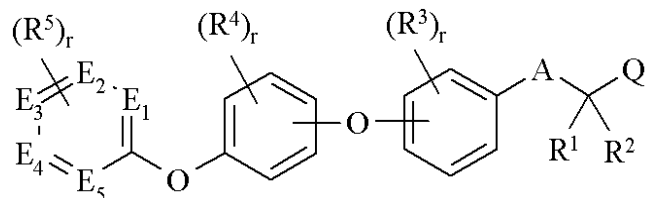
【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、構造式Iを有する新規なペルオキシソ-ム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニストの化合物に関する。

化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、式Iを有し、

【化1】



I

E₁、E₂、E₃、E₄ および E₅ はそれぞれ、CH または R⁵ を有する置換炭素、あるいは、E₁、E₂、E₃、E₄ および E₅ のうち少なくとも1つは窒素であり、他はそれぞれ、CH または R⁵ を有する置換炭素であり、

A は、結合、CH₂、(CH₂)₂、O、S であり、あるいは、該 A および R¹ または該 A および R² は、A が炭素である場合、共に3員または6員カルボシクリルであり、

Q は、-C(O)OR⁶ または R⁶ であり、

n は、1、2、3、4、5 または 6 であり

p は、1 または 2 であり、

r は、1、2、3 または 4 であり、

R¹ および R² はそれぞれ、独立しており、

水素、C₁ ~ C₆ アルキル、または R¹ および R² は共に、3員または8員炭素環であ

50

り、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

であり、

R^5 は、

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

アリ-ルオキシ、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

[T]-アリ-ル、

[T]-ヘテロアリ-ル、

[T]-ヘテロシクリル、

[T]-(CH_2)_n $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

$C(O)_p R^7$ 、

$O(CH_2)_n R^7$ 、

SR^7 、

$S(O)_p R^7$ または

$OS(O)_p R^7$

であり、

ここで、前記アリ-ル、前記アリ-ルオキシ、前記アルキル、前記ヘテロアリ-ル、前記ヘテロシクリルおよび前記シクロアルキルは、 R^8 から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

前記[T]は、結合、O、 $C(O)$ 、S、 NR^7 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアミノアルキルであり、

R^{6A} は、カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、テトラゾ-ル、

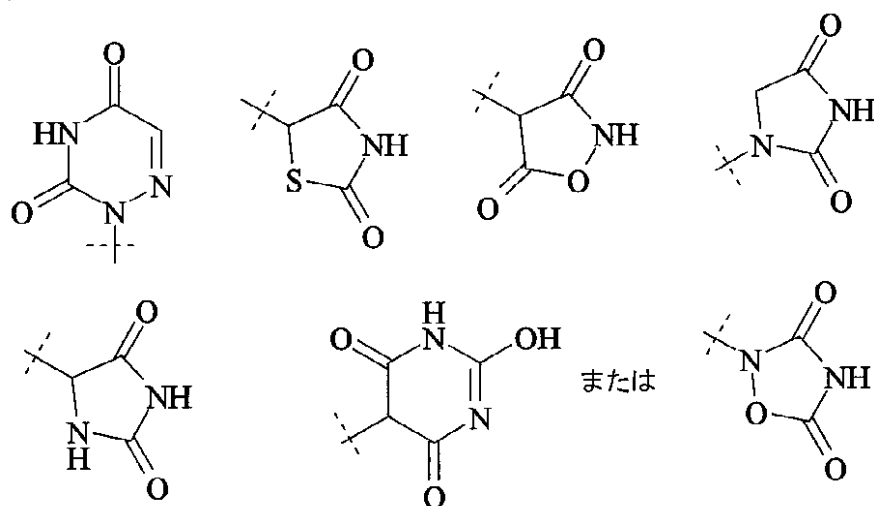
10

20

30

40

【化 2】



10

であり、

R^7 は、

水素、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

アリ-ル、

ヘテロアリ-ルまたは

ヘテロシクリル

であり、

ここで、前記アルキル、前記シクロアルキル、前記アリ-ル、前記ヘテロアリ-ルまたは前記ヘテロシクリルは、 R^8 から独立して選択された 1 つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

前記 R^8 は、水素、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリ-ルオキシ、オキソ、

アシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

20

30

【0017】

本発明の化合物は、(高血糖症、異常脂質血症、II型糖尿病、I型糖尿病、高トリグリセリド血症、シンドロ-ムX、インスリン抵抗、心不全、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、肥満、アノレキシア・プリミア、拒食症、循環器疾患およびインスリン抵抗を構成要素とする他の疾患)に関連する疾患または状態の治療および/または回避において有用である。

【0018】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはその水和物ならびに薬学的に受容可能なキャリアを含む薬物組成にも関する。本発明の範囲には、さらなる治療薬ならびに本発明の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはその水和物ならびに薬学的に受容可能なキャリアを含む薬物組成も含まれる。

40

【0019】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物、および薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはその水和物とレセプタを接触させることによってPPARを調節する方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

50

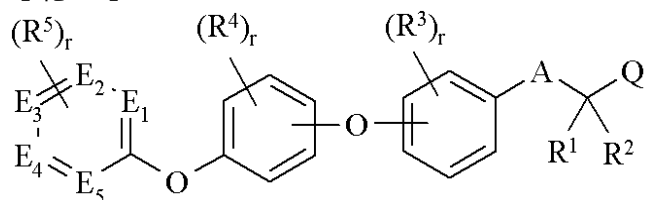
本発明の化合物は、ペルオキシソ-ム増殖因子活性化受容体 (P P A R) アゴニストに向けられる。より詳細には、本発明の化合物は、 P P A R モジューラータとしてのフェノキシエーテル誘導体に向けられる。本発明の化合物は、 P P A R - / デュアルアゴニストに向けられる。本発明の化合物は、 P P A R によって調節される疾患の治療および/または回避において有用である。このような疾患としては、 I I 型糖尿病、高血糖症、異常脂質血症、 I 型糖尿病、高トリグリセリド血症、シンドロ-ム X、インスリン抵抗、心不全、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、肥満、アノレキシア・プリミア、拒食症、循環器疾患および他の関連疾患がある。

【 0 0 2 1 】

本発明の一実施形態において、化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、式 I I を有し、

10

【 化 3 】



I I

20

E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 および E_5 はそれぞれ、C H または R^5 を有する置換炭素、あるいは、 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 および E_5 のうち少なくとも 1 つは窒素であり、他はそれぞれ、C H または R^5 を有する置換炭素であり、

A は、結合、 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 、O、S であり、あるいは、A および R^1 または A および R^2 は、A が炭素である場合、共に 3 員または 6 員カルボシクリルであり、

Q は、 $-C(O)OR^6$ または R^6A であり、

n は、1、2、3、4、5 または 6 であり

p は、1 または 2 であり、

r は、1、2、3 または 4 であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、独立しており、

30

水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または R^1 および R^2 は共に、3 員または 8 員炭素環であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

40

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

であり、

R^5 は、

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

50

ハロアルキル、
 ハロアルキルオキシ、
 アリ-ルオキシ、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
 [T] -アリ-ル、
 [T] -ヘテロアリ-ル、
 [T] -ヘテロシクリル、
 $[T]-(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
 $C(O)_p R^7$ 、
 $O(CH_2)_n R^7$ 、
 SR^7 、
 $S(O)_p R^7$ または
 $OS(O)_p R^7$

10

であり、

ここで、前記アリ-ル、前記アリ-ルオキシ、前記アルキル、前記ヘテロアリ-ル、前記ヘテロシクリルおよび前記シクロアルキルは、 R^8 から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

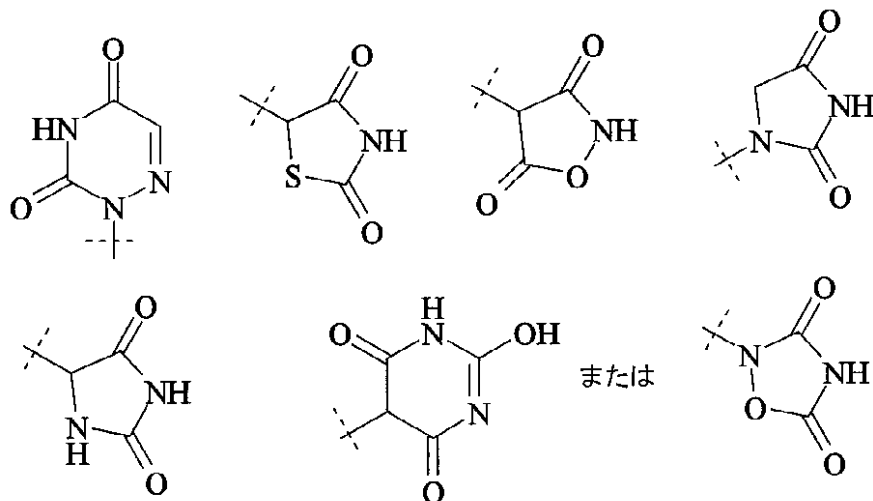
前記 [T] は、結合、O、 $C(O)$ 、S、 NR^7 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり

20

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアミノアルキルであり、

R^{6A} は、カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、テトラゾ-ル、

【化4】



30

であり、

R^7 は、

40

水素、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

アリ-ル、

ヘテロアリ-ルまたは

ヘテロシクリル

であり、

ここで、前記アルキル、前記シクロアルキル、前記アリ-ル、前記ヘテロアリ-ルまたは前記ヘテロシクリルは、 R^8 から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

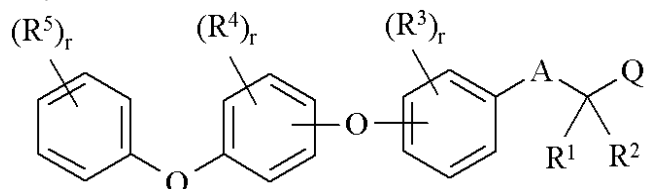
50

R^8 は、水素、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリ-ルオキシ、オキシ、アシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【 0 0 2 2 】

本発明の好適な実施形態は、前記式 I を有する化合物 I、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、

【 化 5 】



10

I I

A は、結合、 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 、O、S であり、あるいは、A および R^1 または A および R^2 は、A が炭素である場合、共に 3 員または 6 員カルボシクリルであり、

Q は、 $-C(O)OR^6$ または R^6A であり、

n は、1、2、3、4、5 または 6 であり、

20

p は、1 または 2 であり、

r は、1、2、3 または 4 であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、独立しており、

水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または R^1 および R^2 は共に 3 員または 8 員炭素環であり

、
 R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、

水素、

ニトロ、

シアノ、

ヒドロキシル、

30

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

であり、

R^5 は、

水素、

ニトロ、

40

シアノ、

ヒドロキシル、

ハロ、

ハロアルキル、

ハロアルキルオキシ、

アリ-ルオキシ、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

[T] -アリ-ル、

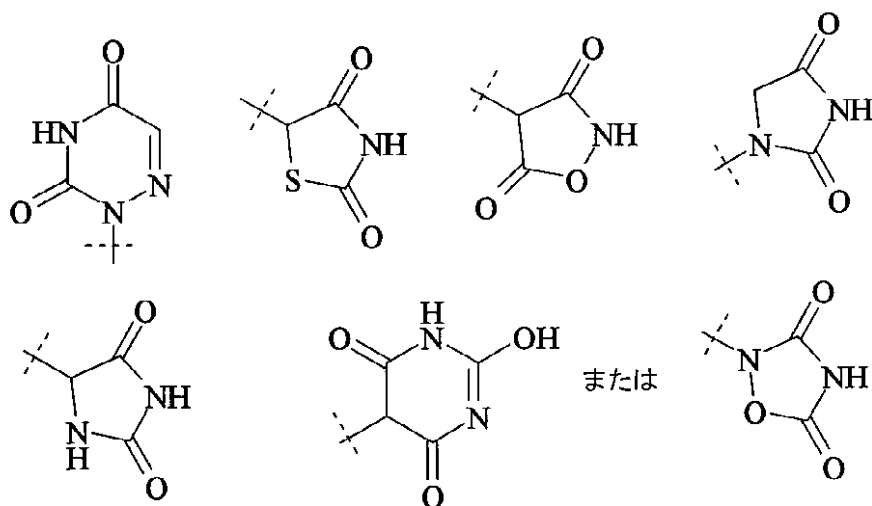
[T] -ヘテロアリ-ル、

50

[T] -ヘテロシクリル、
 [T] - (C H ₂)_n C₃ - C₈ シクロアルキル、
 C (O)_p R⁷、
 O (C H ₂)_n R⁷、
 S R⁷、
 S (O)_p R⁷ または
 O S (O)_p R⁷
 であり、

ここで、前記アリ-ル、前記アリ-ルオキシ、前記アルキル、前記ヘテロアリ-ル、前記ヘテロシクリルおよび前記シクロアルキルは、R⁸ から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

前記[T] は、結合、O、C (O)、S、N R⁷ またはC₁ ~ C₆ アルキルであり、
 R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルまたはアミノアルキルであり、
 R^{6A} は、カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、テトラゾ-ル、
 【化6】



であり、
 R⁷ は、

水素、
 C₁ ~ C₆ アルキル、
 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、
 アリ-ル、
 ヘテロアリ-ルまたは
 ヘテロシクリル
 であり、

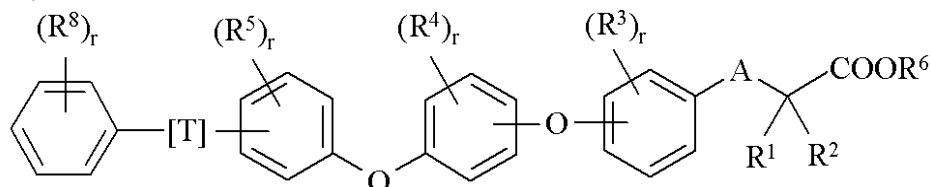
ここで、前記アルキル、前記シクロアルキル、前記アリ-ル、前記ヘテロアリ-ルまたは前記ヘテロシクリルは、R⁸ から独立して選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換され、

R⁸ は、水素、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリ-ルオキシ、オキソ、
 アシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシまたはC₃ - C₈ シクロアルキルである。

【0023】

本発明の別の好適な実施形態において、化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、構造式 I I I を有する。

【化 7】

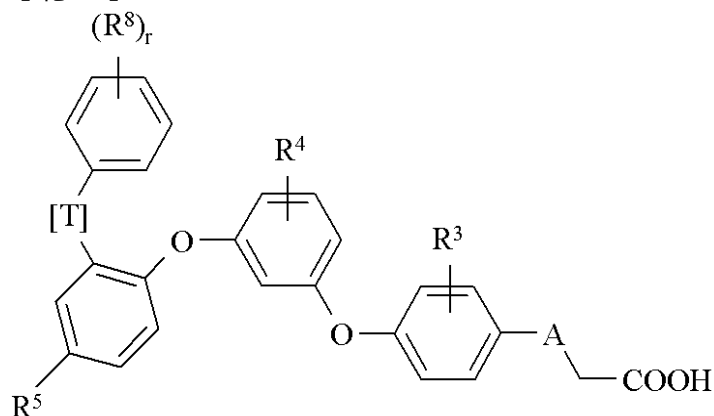


I I I

【 0 0 2 4 】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、構造式 I V を有し、

【化 8】



20

I V

A は、 CH_2 、 O 、 S であり、

$[T]$ は、結合、 O 、 $C(O)$ または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^3 および R^4 はそれぞれ各独立しており、

水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、

30

R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、

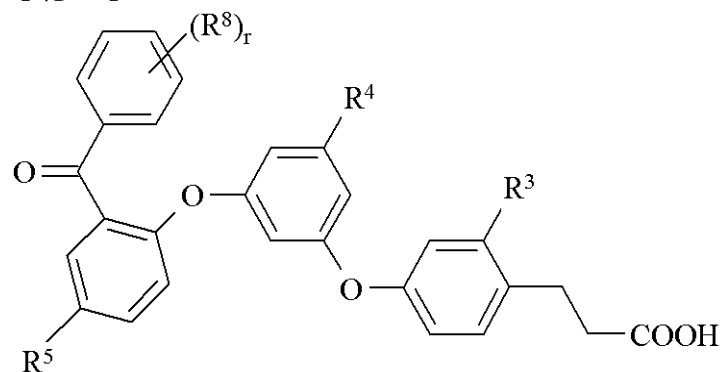
水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、

r は 1 または 2 である。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、構造式 V を有し、

【化 9】



40

V

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、 Br 、 Cl または F であり、

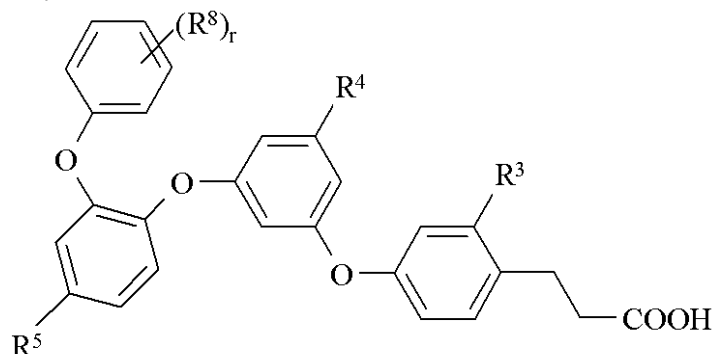
50

R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F
または CF_3 であり、
 r は 1 または 2 である。

【0026】

本発明のさらに別の実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、
溶媒和物、水和物または立体異性体は、構造式 VI を有し、

【化10】



10

VI

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F
であり、

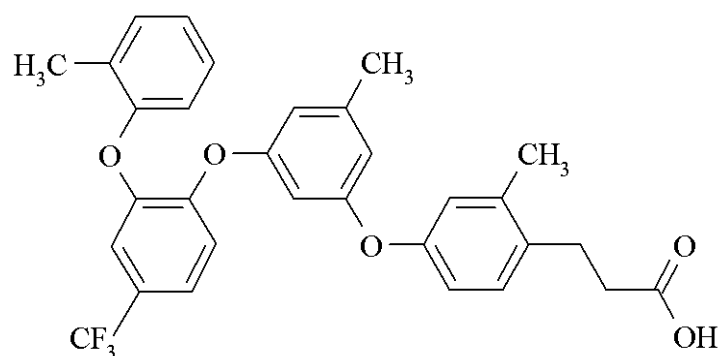
20

R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F
または CF_3 であり、
 r は 1 または 2 である。

【0027】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、前記化合物、該化合物の薬学的に受容可
能な塩、溶媒和物または水和物は、構造式 VII を有する。

【化11】



30

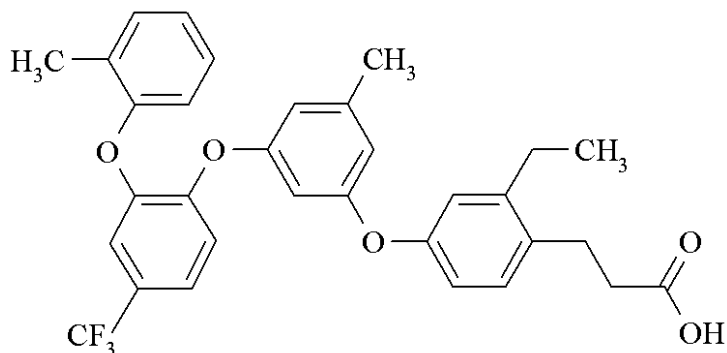
VII

【0028】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、前記化合物は、該化合物の薬学的に受容
可能な塩、溶媒和物または水和物を有する。

40

【化 1 2】



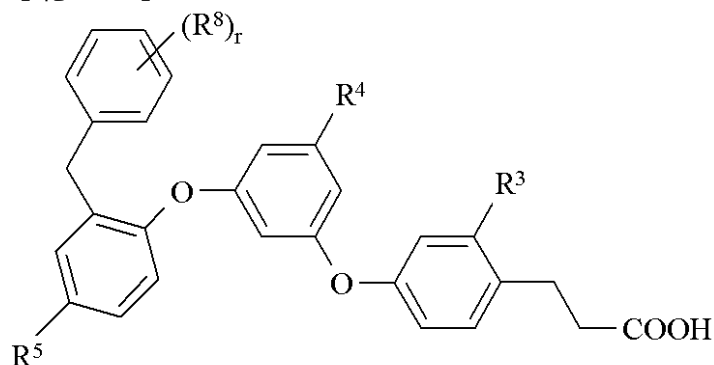
10

V I I I

【 0 0 2 9】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物またはその立体異性体は、構造式 I X を有し、

【化 1 3】



20

I X

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F であり、

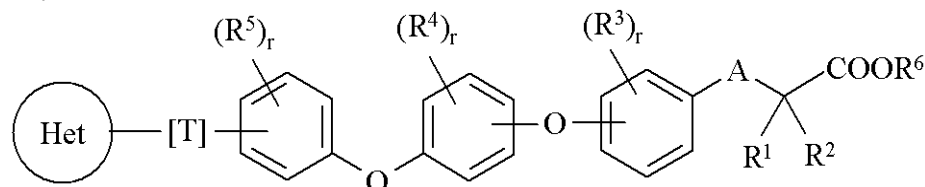
R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F または CF_3 であり、

r は 1 または 2 である。

【 0 0 3 0】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、構造式 X を有し、

【化 1 4】



40

X

【化 1 5】



は、5 員または 6 員ヘテロアリ-ルまたはヘテロシクリルであり、該ヘテロアリ-ルおよび該ヘテロシクリルは、 R^8 から独立して選択された 1 つ以上の置換基と必要に応じて置換される。

50

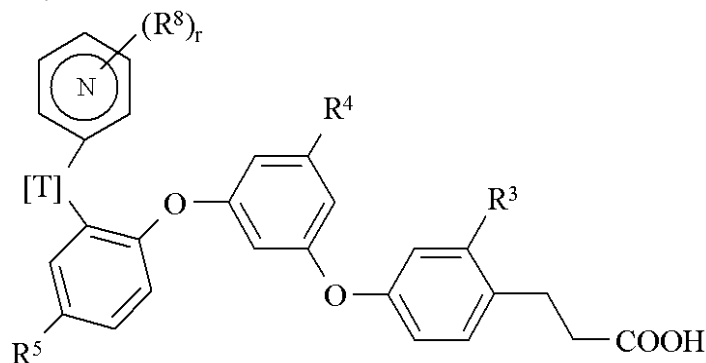
【 0 0 3 1 】

式 X を有する化合物において、前記ヘテロアリ-ルは、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジルまたはピリミジニルである。

【 0 0 3 2 】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、構造式 X I 有し、

【 化 1 6 】



10

X I

[T] は、結合、O、C (O) または C₁ ~ C₃ アルキルであり、

R³ および R⁴ はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、B r、C l または F であり、

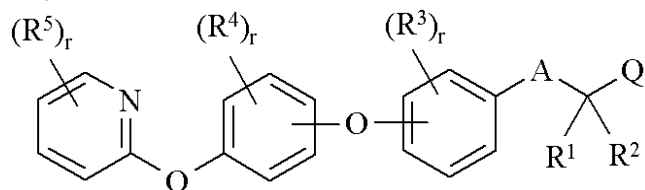
R⁵ および R⁸ はそれぞれ独立しており、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、B r、C l、F または C F₃ であり、

r は 1 または 2 である。

【 0 0 3 3 】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は、式 X I I を有する。

【 化 1 7 】

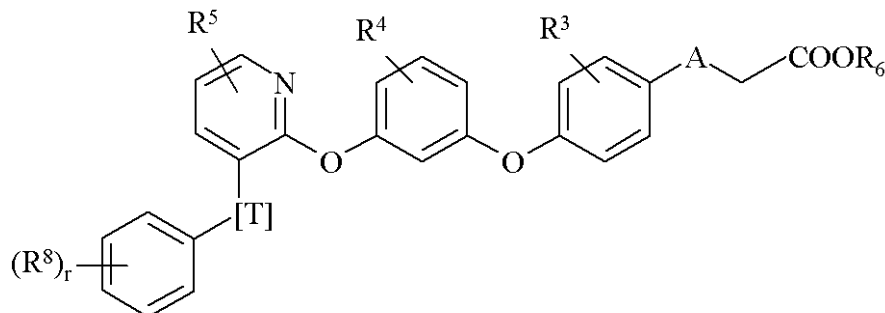


30

X I I

本発明のさらに別の好適な実施形態において、化合物は、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体は式 X I I I を有する。

【 化 1 8 】



40

X I I I

A は、C H₂、O、S であり、

[T] は、結合、O、C (O) または C₁ ~ C₃ アルキルであり、

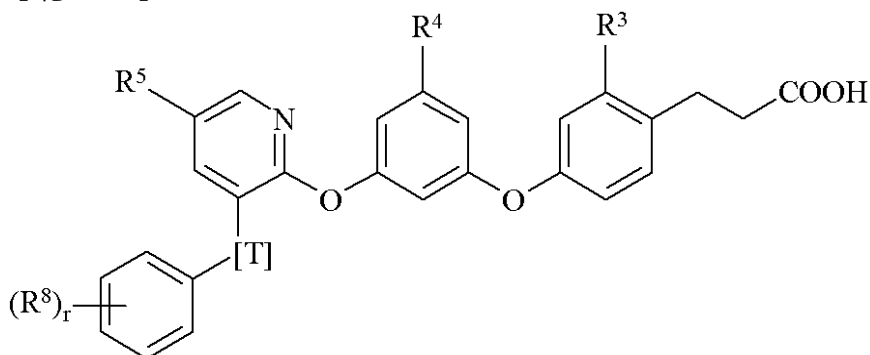
50

R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、
 水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、
 R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、
 水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、
 R^6 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 r は 1 または 2 である。

【0034】

本発明のさらに別の好適な実施形態において、前記化合物は、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物またはその立体異性体は、式 X I V を有する。

【化19】



10

20

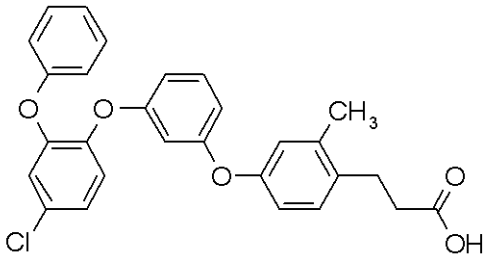
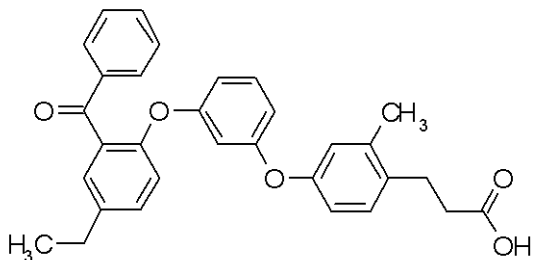
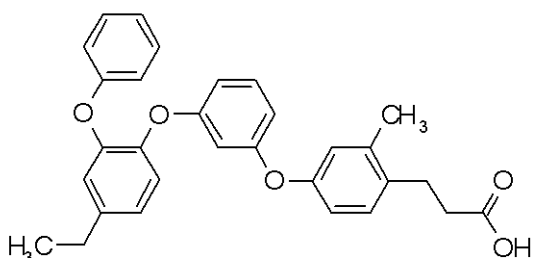
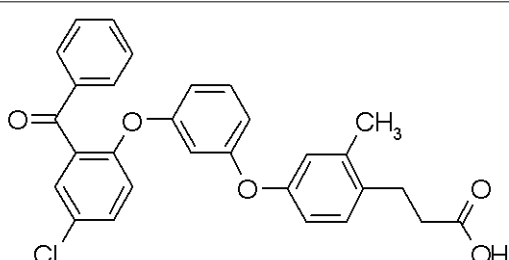
X I V

[T] は、結合、O または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 R^3 および R^4 はそれぞれ独立しており、水素、メチル、エチル、Br、Cl または F
 であり、
 R^5 および R^8 はそれぞれ独立しており、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、F
 または CF_3 であり、
 r は 1 または 2 である。

【0035】

本発明のさらにより好適な実施形態は、以下に列記する化合物である。

30

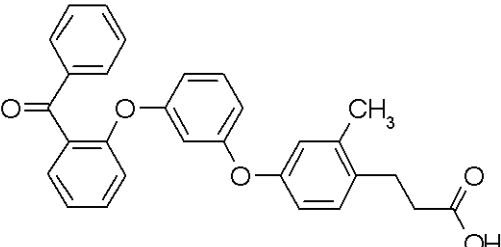
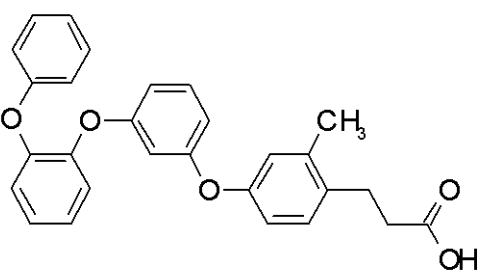
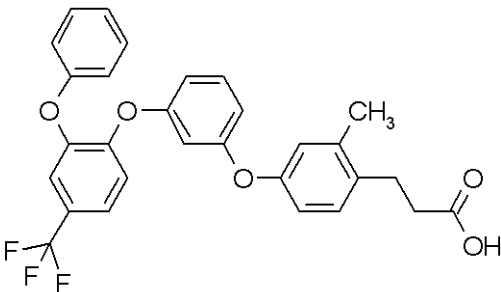
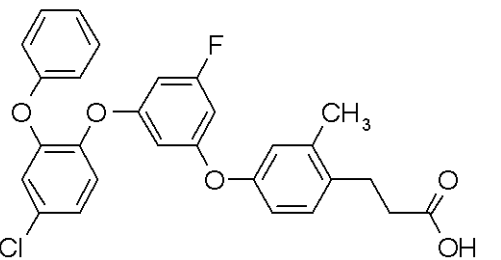
No.	構造	名称
1		3- {4- [3- (4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸
2		3- {4- [3- (2-ベンゾイル-4-エチル-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸
3		3- {4- [3- (4-エチル-2-フェノキシ-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸
4		3- {4- [3- (2-ベンゾイル-4-クロロ-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸

10

20

30

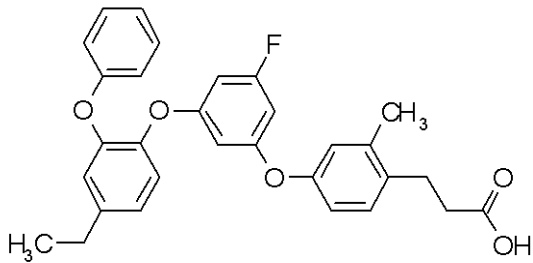
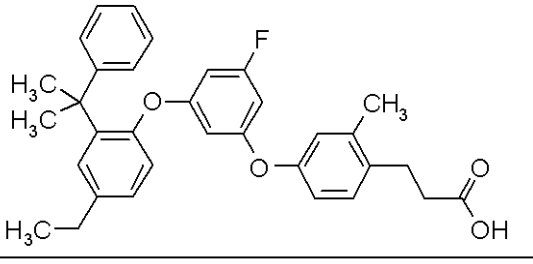
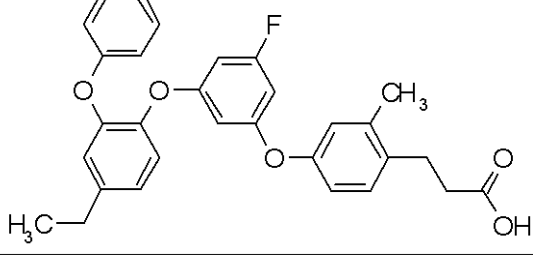
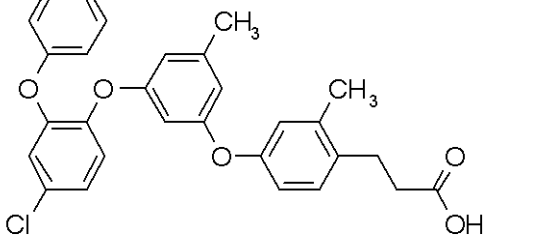
【 0 0 3 6 】

5		3- {4- [3- (2-ベンゾ イル-フェノキシ) -フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸
6		3- {2-メチル-4- [3- (2-フェノキシ-フェノ キシ) -フェノキシ] -フェ ニル} -プロピオン酸
7		3- {2-メチル-4- [3- (2-フェノキシ-4-トリ フルオロメチル-フェノキ シ) -フェノキシ] -フェニ ル} -プロピオン酸
8		3- {4- [3- (4-クロロ -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-フルオロ-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸

10

20

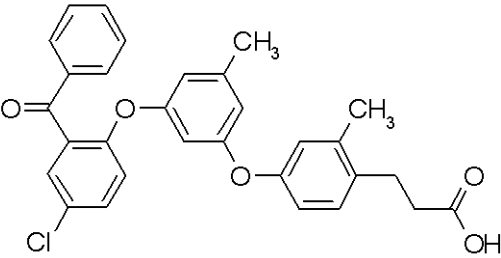
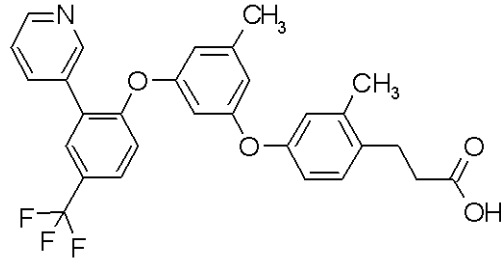
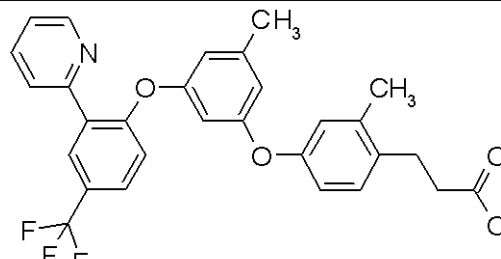
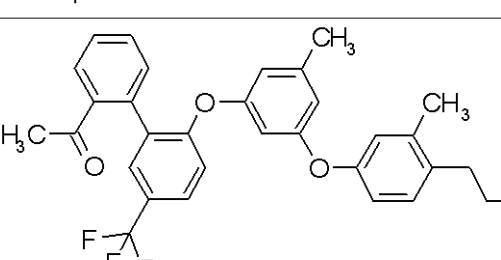
30

9		3- {4- [3- (4-エチル -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-フルオロ-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸
10		3- (4- {3- [4-エチル -2- (1-メチル-1-フェ ニル-エチル) -フェノキシ] -5-フルオロ-フェノキ シ} -2-メチル-フェニ ル) -プロピオン酸
11		3- {4- [3- (4-エチル -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-フルオロ-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸
12		3- {4- [3- (4-クロロ -2-フェノキシ-フェノキ シ) -5-メチル-フェノキ シ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸

10

20

30

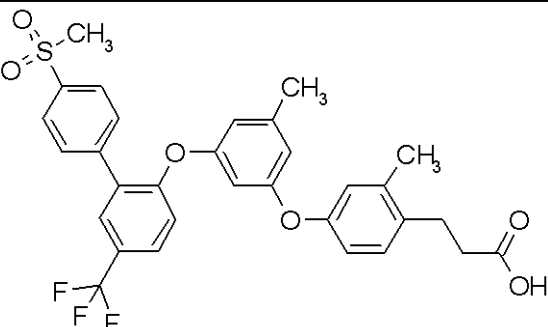
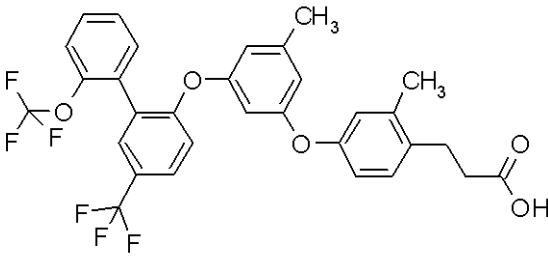
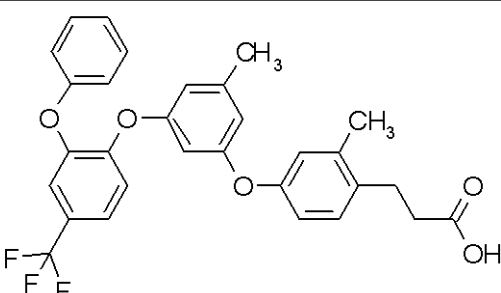
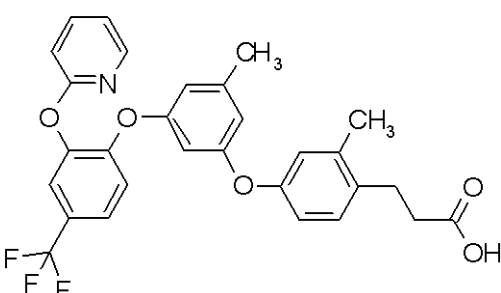
1 3		3- {4- [3- (2-ベンゾ イル-4-クロロ-フェノキ シ) -5-メチル-フェノキ シ] -2-メチル-フェニル } -プロピオン酸
1 4		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2-ピリジン- 3-イル-4-トリフルオロ メチル-フェノキシ) -フェ ノキシ] -フェニル} -プロ ピオン酸
1 5		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2-ピリジン- 2-イル-4-トリフルオロ メチル-フェノキシ) -フェ ノキシ] -フェニル} -プロ ピオン酸
1 6		3- {4- [3- (2'-アセ チル5-トリフルオロメチ ル-ビフェニル2-イルオ キシ) -5-メチル-フェノ キシ] -2-メチル-フェニ ル} -プロピオン酸

10

20

30

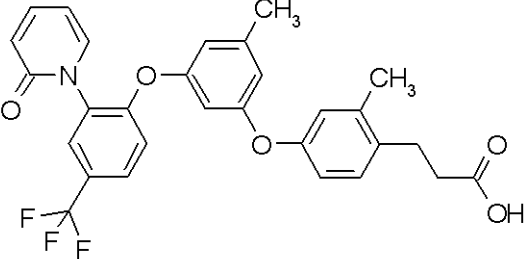
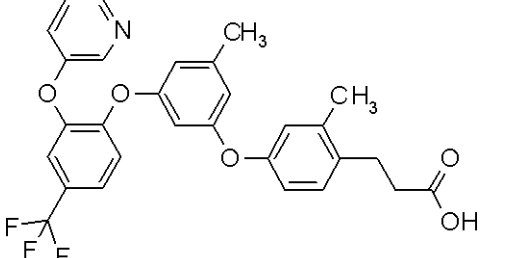
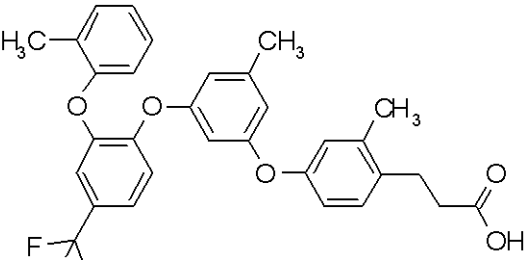
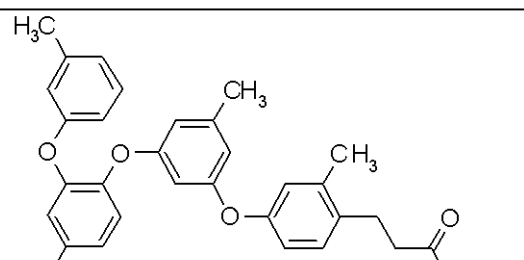
【 0 0 3 9 】

17		3- {4- [3- (4'-メタ ンスルホニル5-トリフル オロメチル-ビフェニル2 -イルオキシ) -5-メチル- フェノキシ] -2-メチル- フェニル} -プロピオン酸
18		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2'-トリフ ルオロメトキシ-5-トリ フルオロメチル-ビフェニ ル2-イルオキシ) -フェノ キシ] -フェニル} -プロピ オン酸
19		3- {2-メチル-4- [3- メチル-5- (2-フェノキ シ-4-トリフルオロメチ ル-フェノキシ) -フェノキ シ] -フェニル} -プロピオ ン酸
20		3- (2-メチル-4- {3- メチル-5- [2- (ピリジ ン-2-イルオキシ) -4-ト リフルオロメチル-フェノ キシ] -フェノキシ} -フェ ニル) -プロピオン酸

10

20

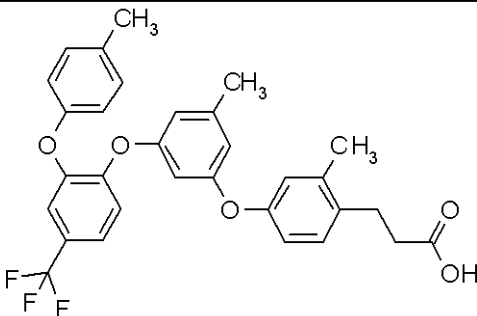
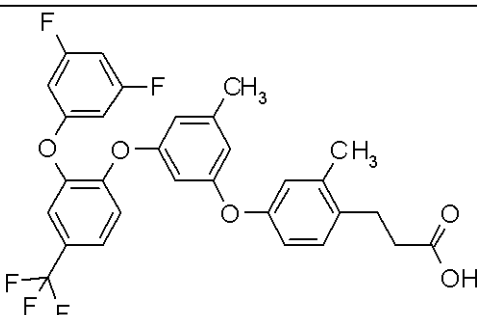
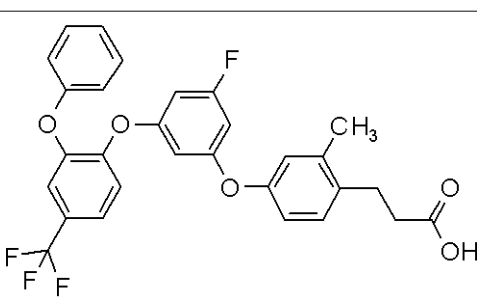
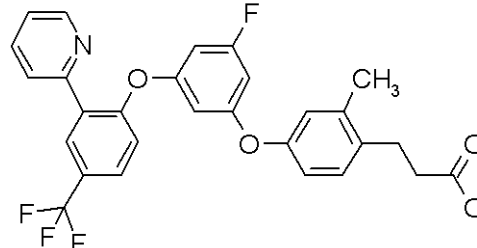
30

2 1		3-(2-メチル-4-{3-メチル-5-[2-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェノキシ}-フェニル)-プロピオン酸
2 2		3-(2-メチル-4-{3-メチル-5-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェノキシ}-フェニル)-プロピオン酸
2 3		3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-o-トリルオキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸
2 4		3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-m-トリルオキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

10

20

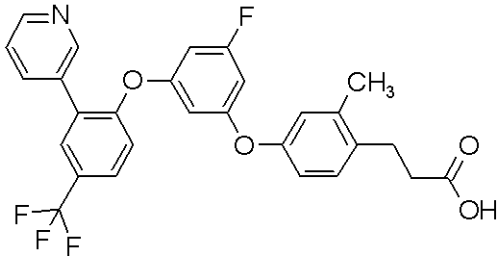
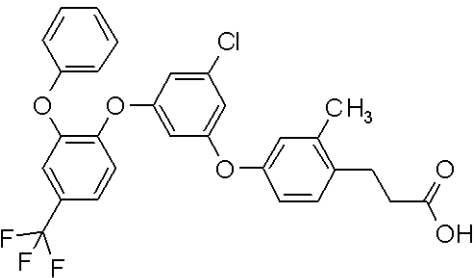
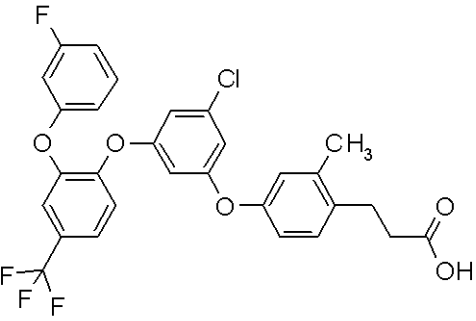
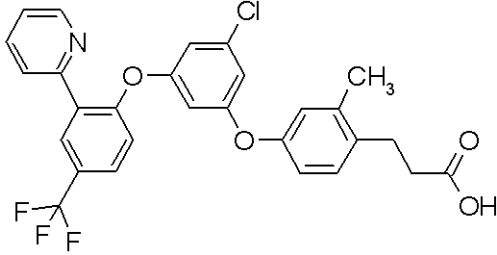
30

25		3- {2-メチル-4- [3-メチル-5- (2-p-トリロキシ4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -フェノキシ] -フェニル} -プロピオン酸
26		3- (4- {3- [2- (3、5-ジフルオロフェノキシ) -4-トリフルオロメチル-フェノキシ] -5-メチル-フェノキシ} -2-メチル-フェニル) -プロピオン酸
27		3- {4- [3-フルオロ-5- (2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸
28		3- {4- [3-フルオロ-5- (2-ピリジン-2-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} -プロピオン酸

10

20

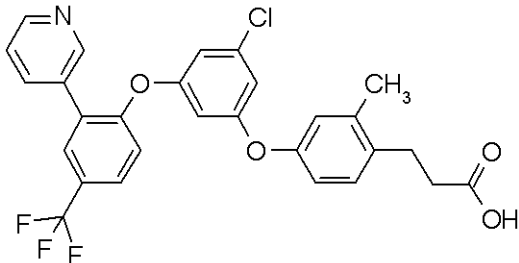
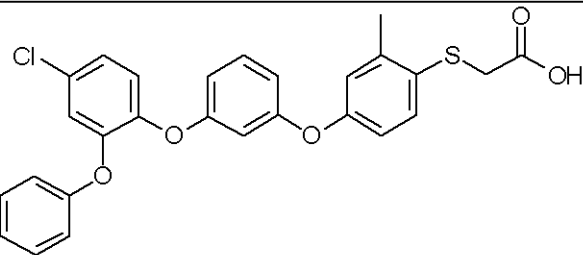
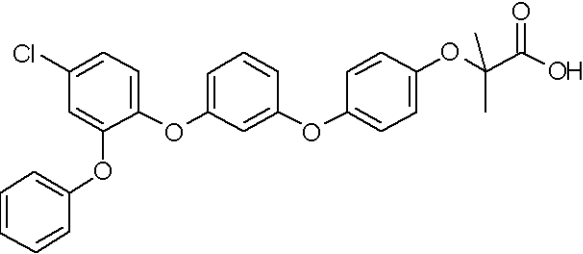
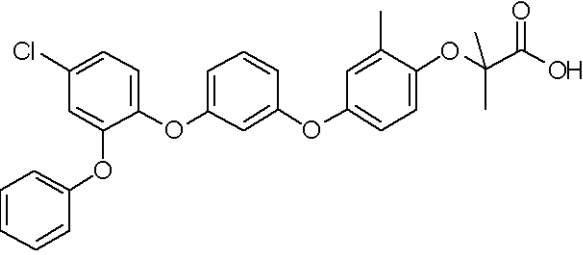
30

29		3- {4- [3-フルオロ-5- - (2-ピリジン-3-イル- 4-トリフルオロメチル- フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} - プロピオン酸
30		3- {4- [3-クロロ-5- - (2-フェノキシ-4-トリ フルオロメチル-フェノキ シ) -フェノキシ] -2-メ チル-フェニル} -プロピ オン酸
31		3- (4- {3-クロロ-5- [2- (3-フルオロ-フェ ノキシ) -4-トリフルオ ロメチル-フェノキシ] - フェノキシ} -2-メチル- フェニル) -プロピオン酸
32		3- {4- [3-クロロ-5- - (2-ピリジン-2-イル- 4-トリフルオロメチル- フェノキシ) -フェノキシ] -2-メチル-フェニル} - プロピオン酸

10

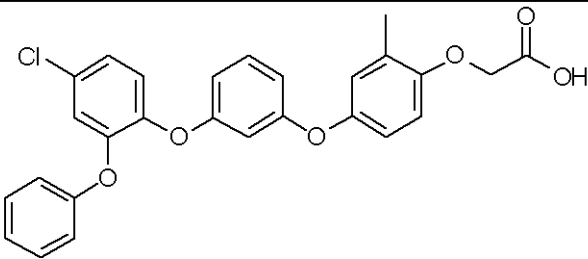
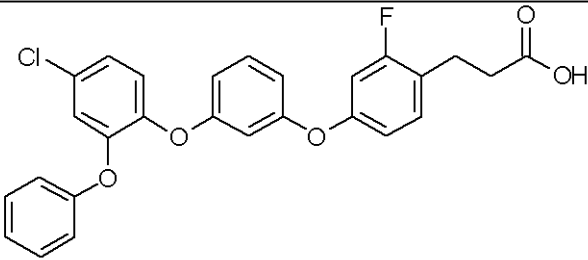
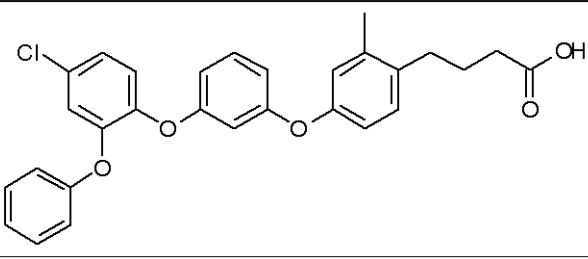
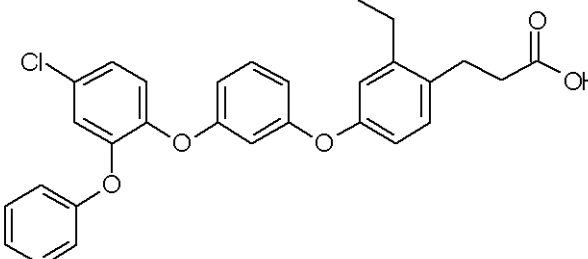
20

30

3 3		3- {4- [3-クロロ-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェニル}-プロピオン酸
3 4		{4- [3- (4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェニルスルファニル}-酢酸
3 5		2- {4- [3- (4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
3 6		2- {4- [3- (4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェノキシ}-2-メチルプロピオン酸

10

20

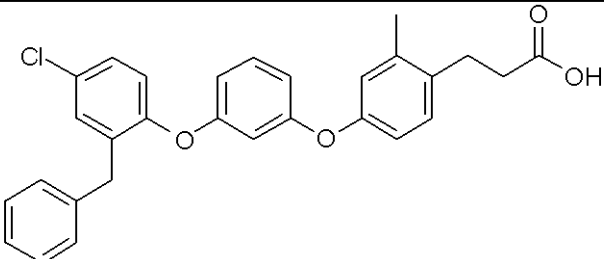
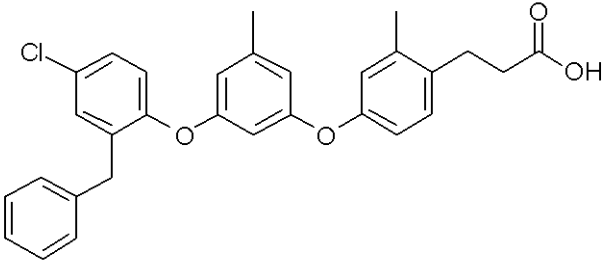
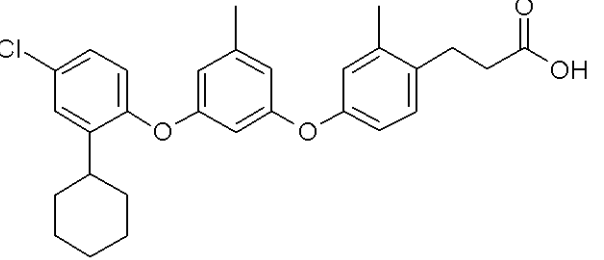
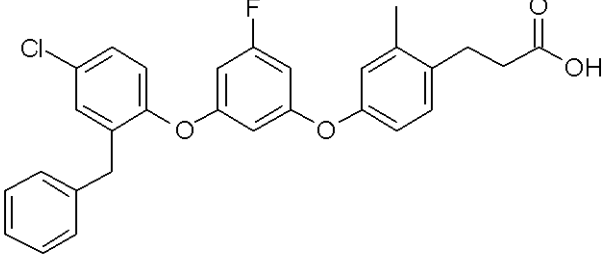
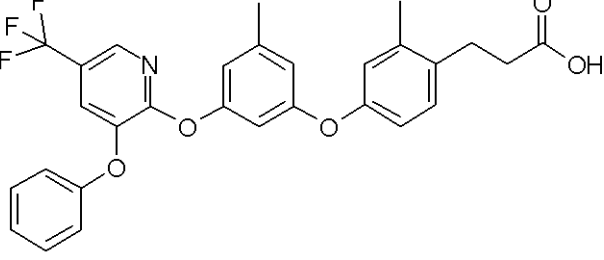
37		{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェノキシ}-酢酸
38		3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸
39		4-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチルフェニル}-酪酸
40		3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-エチルフェニル}-プロピオン酸

10

20

30

【 0 0 4 5 】

4 1		3- {4- [3- (2-ベンジル4-クロロフェノキシ) -フェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 2		3- {4- [3- (2-ベンジル4-クロロフェノキシ) -5-メチルフェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 3		3- {4- [3- (4-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ) -5-メチルフェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 4		3- {4- [3- (2-ベンジル4-クロロフェノキシ) -5-フルオロフェノキシ] -2-メチルフェニル} -プロピオン酸
4 5		3- {2-メチル-4- [3-メチル-5- (3-フェノキシ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ) -フェノキシ] -フェニル} -プロピオン酸

10

20

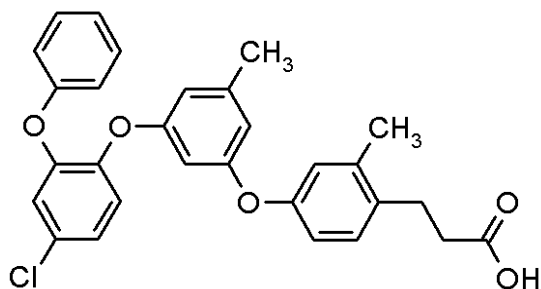
30

【 0 0 4 6 】

本発明のさらにより好適な実施形態において、化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物は、以下の構造を有する3- { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸である。

40

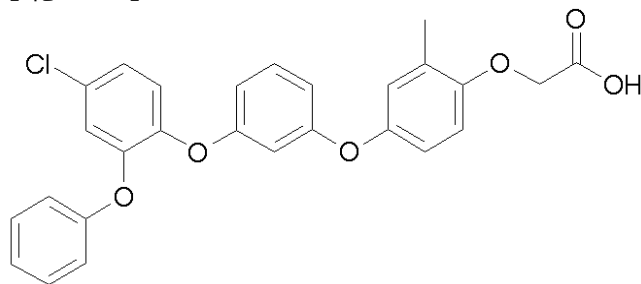
【化 2 0】



【0 0 4 7】

本発明のさらにより好適な実施形態において、化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはその水和物は、以下の構造を有する { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェノキシ } - 酢酸である。

【化 2 1】



【0 0 4 8】

本発明によってさらに包含されるのは、薬学的に受容可能なキャリアおよび本発明の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはその水和物を含む薬物組成である。

本発明によってさらに包含されるのは、(1) 本発明の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物またはその立体異性体と、(2) インスリン抵抗性改善薬、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン、抗高脂血症薬、血漿HDLを増加させる薬物、HMG-CoA還元酵素阻害剤、スタチン、アクリルCoA:コレステロール(cholestrol)アシル基転移酵素阻害剤、抗肥満化合物、高コレステロール症用薬、フィブラート、ビタミンおよびアスピリンからなる群から選択される第2の処理薬と、(3) 必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアと、を含む、薬物組成である。

【0 0 4 9】

本発明によってさらに包含されるのは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)を調節する方法であって、本発明の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物と、前記レセプタとを接触させるステップを含む、方法である。

【0 0 5 0】

上述の方法において、前記PPARはアルファ()レセプタである。

【0 0 5 1】

上述の方法において、前記PPARはガンマ()レセプタである。

【0 0 5 2】

上述の方法において、前記PPARはデルタ()レセプタである。

【0 0 5 3】

上述の方法において、前記PPARはガンマ/デルタ(/)レセプタである。

【0 0 5 4】

上述の方法において、前記PPARはアルファ/ガンマ/デルタ(/ /)レセプタである。

【0 0 5 5】

10

20

30

40

50

本発明によってさらに包含されるのは、P P A R によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、本発明の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法である。

【0056】

本発明によってさらに包含されるのは、P P A R によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、本発明の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法である。

【0057】

本発明によってさらに包含されるのは、P P A R によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、本発明の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法である。 10

【0058】

本発明によってさらに包含されるのは、P P A R / / によって仲介される哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、本発明の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法である。

【0059】

本発明によってさらに包含されるのは、哺乳類の血糖を低下させる方法であって、本発明の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法である。

【0060】

本発明によってさらに包含されるのは、高血糖症、異常脂質血症、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、高トリグリセリド血症、シンドロ-ム X、インスリン抵抗、心不全、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、肥満、アノレキシア・ブリア、拒食症、循環器疾患およびインスリン抵抗が構成要素となる他の疾患からなる群から選択される、哺乳類の疾患または状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 18 の化合物を有効量だけ投与するステップを含む、方法である。 20

【0061】

本発明によってさらに包含されるのは、哺乳類の真性糖尿病を治療および / または回避する方法であって、本発明の化合物を治療上効果的な量だけ該哺乳類に投与するステップを含む、方法である。

【0062】

本発明によってさらに包含されるのは、哺乳類の循環器疾患を治療および / または回避する方法であって、本発明の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を治療上効果的な量だけ該哺乳類に投与するステップを含む、方法である。 30

【0063】

本発明によってさらに包含されるのは、哺乳類のシンドロ-ム X を治療および / または回避する方法であって、本発明の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を治療上効果的な量だけ該哺乳類に投与するステップを含む、方法である。

【0064】

本発明によってさらに包含されるのは、高血糖症、異常脂質血症、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、高トリグリセリド血症、シンドロ-ム X、インスリン抵抗、心不全、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、肥満、アノレキシア・ブリア、拒食症、循環器疾患およびインスリン抵抗が要因となる他の疾患からなる群から選択される、哺乳類の疾患または状態を治療および / または予防する方法であって、有効量の本発明の化合物および有効量の第 2 の処理薬を投与するステップを含み、前記第 2 の処理薬は、インスリン抵抗性改善薬、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン、抗高脂血症薬、血漿 HDL を増加させる薬物、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、スタチン、アクリル CoA : コレストロール (cholesterol) アシル基転移酵素阻害剤、抗肥満化合 40 50

物、高コレステロール症用薬、フィブラート、ビタミンおよびアスピリンからなる群から選択される、方法である。

【0065】

本発明によってさらに包含されるのは、PPARによって調節される状態の治療のための薬物の製造のための、請求項1～18の化合物、該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物または立体異性体の使用である。

【0066】

本発明を説明する際に用いられる用語は、他に明記無き限り、以下の意味を有する。

【0067】

「アルキル」という用語は、他に明記無き限り、直線形あるいは分岐または飽和構成の指定数の炭素原子のアルキル基を指す。「アルキル」の実施例を挙げると、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチルなどがある（ただし、これらに限定されない）。上記のように定義されたアルキルは、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

10

【0068】

「アルコキシ」という用語は、酸素橋を通じて付加された指示された数の炭素原子のアルキル基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ）を示す。上記にて定義されたようなアルコキシは、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

20

【0069】

「シクロアルキル」という用語は、3～12の炭素原子の1つ以上の環を含む飽和または部分飽和炭素環（より典型的には3～8の炭素原子）を指す。シクロアルキルの実施例を挙げると、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、など（ただし、これらに限定されない）。上記にて定義したようなシクロアルキルはまた、トライサイクル（例えば、アダマンチル）も含み得る。上記にて定義したようなシクロアルキルは、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

【0070】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨドを示す。

30

【0071】

「ハロアルキル」という用語は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、これは、F、Br、ClおよびIから選択された1つ以上のハロ原子と置換される。ハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル、 CH_2CF_3 などがある。

【0072】

「ハロアルキルオキシ」という用語は、酸素橋（例えば OCF_3 ）を通じて付加された $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基を表す。上記にて定義したような「ハロアルキルオキシ」は、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

【0073】

「アリ-ル」という用語は、炭素環芳香環系（例えば、フェニル）、溶融多環芳香環系（例えば、ナフチルおよびアントラセニル）および炭素環非芳香環系に溶融した芳香環系（例えば、1、2、3、4-テトラヒドロナフチル）を含む。上記にて定義したような「アリ-ル」は、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

40

【0074】

「アリ-ルオキシ」という用語は、酸素橋を通じて付加されたアリ-ル基（例えば、フェノキシ（-O-フェニル））を含む。上記にて定義したような「アリ-ルオキシ」は、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

【0075】

「アシル」という用語は、「アルキルC(=O)-」基を含む。好適なアシル基として

50

は、アルキル基が低アルキル基（例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるものがある。

【0076】

本明細書中において用いられるような「ヘテロアリ-ル」基という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、窒素、硫黄または酸素）を有する芳香環系であり、5～14の炭素原子の単環式、二環式または三環式芳香環を含む。このような芳香環は、O、NまたはSから選択された1つ以上のヘテロ原子を含む。上記にて定義したようなヘテロアリ-ルはまた、本明細書中定義したような別のヘテロアリ-ルと溶融したヘテロアリ-ル、ヘテロアリ-ルと溶融したアリ-ル、ヘテロシクリルと溶融したまたはアリ-ルを含む。「ヘテロアリ-ル」は、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。ヘテロアリ-ルの例を挙げると、フラニル、チエニル（「チオフェニル」とも呼ばれる）、チアゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソオキサゾリル（*isooxazolyl*）、オキサゾイル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、ピリミジニルおよびプリニル、シンノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル（またはベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリン、イソオキサゾリル、イソキノリン1、4ベンゾジオキサン、または2、3-ジヒドロベンゾフラニルなどがある（ただし、これらに限定されない）。

10

【0077】

「ヘテロシクリル」という用語は、O、NまたはSから選択された1つ以上のヘテロ原子を含む非芳香環を指し、O、NまたはSから選択された1つ以上のヘテロ原子を含む5～14の炭素原子の単環式、二環式または三環式環を含む。上記にて定義したような「ヘテロシクリル」は、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。ヘテロシクリルの例を挙げると、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、およびチオモルホリンがある（ただし、これらに限定されない）。

20

【0078】

「カルボシクリル」（または炭素環）という用語は、飽和または部分飽和炭素環を指す。カルボシクリルの例を挙げると、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどがある（ただし、これらに限定されない）。

【0079】

本明細書中で用いられるような「アリ-ルアルキル」は、1～6の炭素原子を有するアルキル基によって化合物に結合されたアリ-ル置換基である。上記にて定義したような「アリ-ルアルキル」は、上記の実施形態において説明したような指定数の置換基と必要に応じて置換してもよい。

30

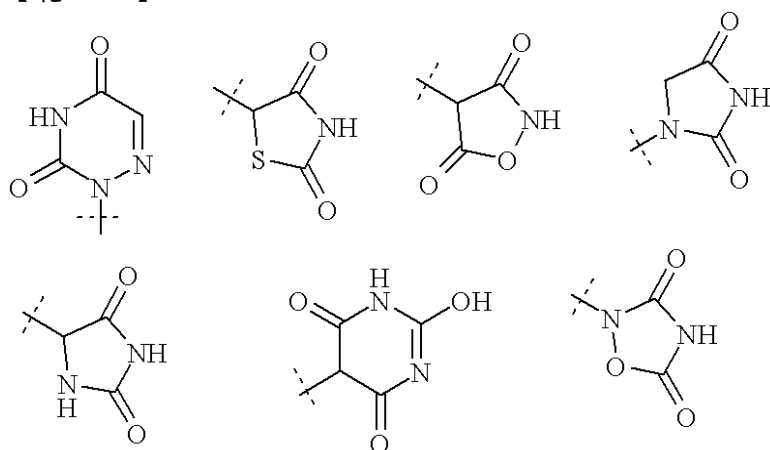
【0080】

本明細書中で用いられるような「アミノアルキル」は、上記にて定義したような塩基性アミノ基（ NH_2 ）およびアルキル基の両方を含む。

【0081】

本明細書中で用いられるような R^{6A} （または酸バイオイソステレス（*acid bioisosteres*））を挙げると、カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、テトラゾ-ルまたは以下の部分がある（ただし、これらに限定されない）。

【化 2 2】



10

カルボキサミド、スルホンアミド、アシルスルホンアミドおよびテトラゾ-ルは、ハロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択された1つ以上の適切な置換基と必要に応じて置換してもよい。ヘテロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ルおよびアルキルを、 R^8 について提供されたリストから選択された1つ以上の置換基と必要に応じて置換してもよい。 R^{6A} (または酸バイオイソステレス (acid bioisosteres)) の例を挙げると、ヒドロキサム酸、アシルシアナミド、テトラゾ-ル、スルフィニラゾ-ル (sulfinylazole)、スルホニラゾ-ル (sulfonylazole)、3-ヒドロキシイソキサゾ-ル、ヒドロキシチアジアゾ-ル、スルホン酸およびアシルスルホンアミドがある (ただし、これらに限定されない)。

20

【0082】

「活性成分」という用語は、総称的に式 I によって既述された化合物ならびにこのような化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグを意味する。

【0083】

「薬学的に受容可能な」という用語は、キャリア、希釈剤、賦形剤および塩が当該組成のその他の成分と適合しなければならず、かつ、その受容者にとって有害ではなければならないことを意味する。本発明の薬物組成は、周知かつ容易に入手可能な成分を用いた当該業界において公知の手順によって作製される。

30

【0084】

「回避」とは、本明細書中に記載の疾患状態のうちのいずれかを受容者が被るかまたは発展させる可能性を低減させることを指す。

【0085】

「治療」とは、疾患または状態を仲介し、そのさらなる進行を回避または軽減するか、または、当該疾患または状態に関連する症状を改善することを指す。

【0086】

「薬学的に効果的な量」とは、本発明の化合物またはその塩、溶媒和物、水和物またはそのプロドラッグの量であって、組織、系または哺乳類の生物的または医学的反応を引き出す量を意味する。このような量は、疾患または状態の発展が予想される患者に対して予防的に投与することができる。このような量を患者に対して予防的に投与すると、仲介された状態の深刻度を回避または軽減するのに効果的である。このような量は、PPAR レセプタ (例えば、PPAR、PPAR、PPAR または PPAR / レセプタ) を調節して、疾患または状態を仲介するのに十分な量を含むことを意図する。PPAR レセプタによって仲介される状態を挙げると、例えば、真性糖尿病、循環器疾患、シンドロム X、肥満および消化器疾患がある。PPAR レセプタの調節と関連するさらなる状態を挙げると、炎症関連状態 (例えば、IBD (炎症性大腸炎)、関節リウマチ、乾癬、アルツハイマー病、Crohn 病および虚血再かん流傷害 (ischemia reperfusion injury) (脳卒中および心筋梗塞 (myocardial infarction))) がある。

40

50

【0087】

「哺乳類」とは、分類学的クラスの哺乳類の一員である個々の動物である。このクラスの哺乳類を挙げると、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウス、ネズミなどがある。

【0088】

ヒトへの投与が最も好適である。本発明の化合物および組成が投与されるヒトとは、医学的診療行為が無いと血中ブドウ糖レベルの管理が適切に行えず、かつ、ヒトの血中に内因性インスリンが存在している疾患または状態を持つヒトである。非インスリン依存真性糖尿病（NIDDM）とは、通常よりも高いレベルにおいても血中のインスリンの存在が見られ、組織においてインスリン作用に対する抵抗が有るかまたは感受性に欠ける慢性疾患または状態である。

10

【0089】

当業者であれば、本発明の化合物中に立体中心が存在することを認識する。そのため、本発明は、本発明によって請求される化合物（ラセミ化合物および光学活性異性体を含む）の全ての有り得る立体異性体および幾何異性体を含む。

【0090】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を含み、異なる光学活性形態において存在する。本発明の化合物が1つのキラル中心を含む場合、当該化合物は2つの鏡像異性形態中に存在し、本発明は、光学異性体sおよび光学異性体の混合物（例えば、ラセミ混合物）の両方を含む。最終生成物、中間体または出発物質の分解能は、当業界で公知の任意の適切な方法（例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオ異性体塩の形成による方法；結晶化によって分離され得るジアステレオ異性体誘導体または錯体の形成、およびガス液体または液体クロマトグラフィ-；1つの光学異性体と、光学異性体特異試薬（例えば、酵素的エステル化）との選択反応；およびキラルな環境（例えば、キラル支持上の（例えば結合不斉リガンドとのまたはキラル溶媒の存在下のシリカ）におけるガス液体または液体クロマトグラフィ-）によって影響を受け得る。Stereochemistry of Carbon Compounds（E.L. Eliel（Mcgraw Hill、1962）およびTables of Resolving Agents（S.H. Wilen）も参照されたい。上述した分離手順のうち1つを用いて所望の光学異性体を別の化学物質に変換する際、所望の鏡像異性形態を遊離させるためのさらなるステップが必要となることが理解される。あるいは、光学活性試薬、基板、触媒または溶媒を用いた不斉合成によって、あるいは、不斉転換によって1つの光学異性体を他のものに転換することによって、特定の光学異性体を合成してもよい。

20

30

【0091】

本発明の化合物が1つより多くの不斉置換基を有する場合、本発明の化合物は、ジアステレオ異性体形態中に存在し得る。ジアステレオ異性体対は、当業者にとって公知の方法（例えばクロマトグラフィ-または結晶化）によって分離させられ得、各対内の個々の光学異性体は、上述したように分離され得る。本発明は、式Iの化合物の各ジアステレオ異性体およびその混合物を含む。

【0092】

特定の本発明の化合物は、分離され得る異なる安定した立体配座形態中に存在し得る。非対称単結合周囲の回転の制限に起因するねじり歪（例えば、立体障害または環ひずみに起因するもの）は、異なる配座異性体の分離を許容し得る。本発明は、式Iの化合物の各立体配座異性体およびその混合物を含む。

40

【0093】

特定の本発明の化合物は両性イオン形態中に存在し得、本発明は、式Iの化合物の各両性イオン形態およびその混合物を含む。

【0094】

特定の本発明の化合物およびその塩は、1つより多い結晶形態中に存在し得る。式Iの化合物の多形体は、本発明の一部を形成し、異なる状態（例えば、再結晶化のための異な

50

る溶媒または異なる溶媒混合物の使用；異なる温度での結晶化；および結晶化時の超急速冷却から超緩徐冷却にわたる冷却の様々なモード）下で、式Ⅰの化合物の結晶化によって作製され得る。多形体はまた、式Ⅰの化合物の加熱または溶融を行った後、漸進冷却または急速冷却を行うことにより、得られ得る。多形体の存在は、固体プロ-ブNMR分光法、IR分光法、示差走査熱量測定、粉末X線回折、または他の利用可能な技術によって判定され得る。

【0095】

特定の本発明の化合物およびその塩は、1つより多い結晶形態（これは、各結晶形態およびその混合物を含む）中に存在し得る。

【0096】

10

特定の本発明の化合物およびその塩は、溶媒和物の形態（例えば、水和物）中にも存在し得、よって、本発明は、各溶媒和物およびその混合物を含む。

【0097】

「薬学的に受容可能な塩」とは、哺乳類に対して実質的に非毒性式Ⅰの化合物の塩を指す。典型的な薬学的に受容可能な塩を挙げると、本発明の化合物と、無機物、有機酸（有機塩基または無機塩基）との反応によって作製された塩がある。このような塩は、塩基付加塩としてそれぞれ公知である。当該塩全体が薬学的に受容可能であり、かつ、当該対イオンが当該塩全体に対して望ましくない品質を貢献しなければ、本発明の任意の塩の一部を形成する特定の対イオンは重要な本質ではないことが認識されるべきである。

【0098】

20

その酸性部分により、本発明の化合物は、薬学的に受容可能な塩基を有する塩を形成する。塩基付加塩の数例を挙げると、金属塩（例えば、アルミニウム）、アルカリ金属塩（例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウム）、およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、または置換アンモニウム塩）がある。置換アンモニウム塩の例を挙げると、例えば、低アルキル基アミン（例えば、トリメチルアミンおよびトリエチルアミン）、ヒドロキシルアルキルアミン（例えば、2-ヒドロキシルエチルアミン、ビス-（2-ヒドロキシルエチル）-アミンまたはトリ-（2-ヒドロキシルエチル）-アミン）、シクロアルキルアミン（例えば、ピシクロヘキシルアミンまたはジベンジルピペリジン、N-ベンジルペータ-フェネチルアミン、デヒドロアピエチルアミン、N、N'-ビスデヒドロアピエチルアミン、グルカミン、N-ピペラジンメチルグルカミン）、ピリジン型の塩基（例えば、ピリジン、コリジン、キニ-ネまたはキノリン）、および塩基性アミノ酸の塩（例えば、リジンおよびアルギニン）がある。

30

【0099】

無機塩基の例を挙げると、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウムなどがある（ただし、これらに限定されない）。

【0100】

本発明の化合物は、塩基性基と置換され、薬学的に受容可能な酸を有する塩として存在し得る。本発明は、このような塩を含む。このような塩の例を挙げると、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、アセテ-ト、クエン酸塩、フマル酸、酒石酸塩〔例えば、（+）-酒石酸塩、（-）酒石酸塩またはラセミ混合物を含むその混合物〕、コハク酸塩、安息香酸塩およびアミノ酸（例えば、グルタミン酸）を有する塩がある。これらの塩は、当業者にとって公知の方法によって作製され得る。

40

【0101】

特定の本発明の化合物およびその塩はまた、溶媒和物（例えば、水和物）の形態中に存在し得るため、本発明は、各溶媒和物およびその混合物を含む。

【0102】

本発明の化合物は、PPARとの結合および活性化を行い、ブドウ糖、インスリン、トリグリセリド、脂肪酸および/またはコレステロールのうち1つ以上を低下させるため、高血糖症、異常脂質血症および詳細にはII型糖尿病ならびに他の疾患（例えば、シンド

50

ロ-ムX、I型糖尿病、高トリグリセリド血症、インスリン抵抗、糖尿病異常脂質血症、高脂血症、高コレステロール血症、心不全、凝結異常、高血圧、および循環器疾患（特に動脈硬化）の治療および/または回避に有用である。さらに、これらの化合物は、疾患（例えば、肥満、アノレキシア・プリミアおよび拒食症）に罹患している対象者の食欲および食物摂取の規制に有用であると示される。

【0103】

また、本発明の化合物および組成は、インスリン感受性における治療急性疾患または一過性疾患（これは、手術、外傷、心筋梗塞など後に発生することがある）においても有用である。本発明の化合物および組成は、中性脂肪レベルの低下にも有用である。トリグリセリドレベルが上昇すると、当該上昇が遺伝子的素因または高脂肪食事に起因するものであ

10

【0104】

本発明は、ヒトまたはヒト以外の哺乳類における高血糖症の治療および/または予防の方法をさらに提供する。この方法は、式Iの化合物の効果的な非毒性量またはその互変異性型および/またはその薬学的に受容可能な塩および/またはその薬学的に受容可能な溶媒和物を、それを必要とする高血糖のヒトまたはヒト以外の哺乳類に投与するステップを含む。

【0105】

20

本発明の化合物は、シンドロ-ムX、真性糖尿病および関連する内分泌腺疾患および心臓血管疾患およびヒトまたはヒト以外の動物の疾患の回避または治療の治療剤として有用である。

【0106】

本発明はまた、PPAR またはPPAR によって個別にまたは組み合わせで仲介される状態を治療するための薬物の製造のための上述したような式Iの化合物の使用に関する。

【0107】

治療上効果的な量の本発明の化合物は、シンドロ-ムX、糖尿病の治療、肥満治療、トリグリセリド（triglyceride）レベルの低下、高密度リポタンパク質の血漿レベル上昇、動脈硬化進行リスクの治療、回避または低減、および哺乳類（特にヒト）中の初回または後続アテロ-ム性疾患事例のリスクの回避または低減に有用な薬物の作製に使用可能である。一般的に、治療上効果的な量の式Iの本発明の化合物は典型的には、血中グルコ-スレベル（より詳細には患者のHbA1c）をおよそ0.7%を低減させ、より典型的には、患者の中性脂肪レベルをおよそ20%以上を低減させ、患者中の血清HDLレベルを増加させる。好適には、HDLレベルをおよそ30%以上増加させることができる。

30

【0108】

さらに、効果的な量の本発明の化合物と、抗高脂血症薬、血漿HDLを増加させる薬物、高コレステロール症用薬、フィブラート、ビタミン、アスピリン、インスリン分泌促進物質、インスリンなどから選択された治療上効果的な量の1つ以上の活性物質とを共に用いて、上記治療に有用な薬物を作製することができる。

40

【0109】

有利なことに、本発明の化合物またはその塩を含む組成は、用量単位形で提供され得、好適には約1～約500mgを含む各用量単位で提供され得る。ことが理解される。投与されるべき化合物または本発明の化合物の量は、医師によって関連状況全てを鑑みて決定される。

【0110】

シンドロ-ムXは、糖尿病前インスリン抵抗シンドロ-ムおよびその結果発生する合併症、インスリン抵抗、非インスリン依存糖尿病、異常脂質血症、高血糖症肥満、凝固障害、

50

高血圧および糖尿病と関連する他の合併症を含む。本明細書中に記載の方法および治療は、上記を含み、以下のうち任意の1つまたは任意の組み合わせの治療および/または予防を包含する：糖尿病前インスリン抵抗シンドローム、その結果発生する合併症、インスリン抵抗、II型または非インスリン依存糖尿病、異常脂質血症、高血糖症、肥満および糖尿病（循環器疾患（特に動脈硬化）を含む）と関連付けられた合併症。

【0111】

上記組成は、本明細書中で詳述した一般的様態と同一の様態で調法および投与される。本発明の化合物は、所望の目標とする療法に応じて、単独または1つ以上のさらなる活性物質と組み合わせて効果的に使用され得る。併用療法は、本発明の化合物および1つ以上のさらなる活性物質を含む単一薬物用量組成の投与と、本発明の化合物および各活性物質のその独自の別個の薬物用量の投与とを含む。例えば、本発明の化合物またはその塩（*or thereof*）およびインスリン分泌促進物質（例えば、ビッグアニド、メグリチナイド、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、インスリンまたは α -グルコシド-ス阻害剤）は、単一経口用量組成（例えば、錠剤またはカプセル、または別個の経口用量で投与される各薬剤）と共に患者に投与することができる。別個の用量が用いられると、本発明の化合物および1つ以上のさらなる活性物質は、実質的に同時に（すなわち一斉に）または別個に時差をつけて（すなわち順次に）投与可能であり、併用療法は、これらの投薬計画全てを含むものとして理解される。

10

【0112】

動脈硬化の治療または回避の組み合わせの一例は、本発明の化合物またはその塩と、第2の活性治療薬（例えば、抗高脂血症薬、血漿HDLを増加させる薬物、高コレステロール症用薬、フィブラート、ビタミン、アスピリン）のうち1つ以上との組み合わせ投与を含み得る。上記したように、本発明の化合物は、1つより多いさらなる活性物質と組み合わせて投与可能である。

20

【0113】

併用療法の別の例は、糖尿病および関連疾患の治療において見られ得、本発明の化合物またはその塩は、第2の活性治療剤（例えば、スルホニル尿素、ビッグアニド、メグリチナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、他のインスリン分泌促進物質、インスリンならびに動脈硬化治療のための上記の活性物質）と組み合わせて効果的に使用可能である。

30

【0114】

第2の治療薬の例を挙げると、インスリン抵抗性改善薬、PPAR α アゴニスト、グリタゾン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、BRL49653、ビッグアニド、メトホルミン、フェンホルミン、インスリン、インスリンミネテックス、スルホニル尿素（*sulfonylurea*）、トルブタミド、グリピジド、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、アカルボース、コレステロール降下薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、他のスタチン、セクвестラート（*sequestrate*）、コレスチラミン、コレスチポール、架橋デキストラン、ニコチルアルコール、ニコチン酸のジアルキルアミノアルキル誘導体：ニコチン酸塩、PPAR α アゴニスト、フェノ

40

【0115】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な塩、溶媒和物およびその水和物は、貴重な薬理特性を有し、治療上効果的な量の本発明の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な

50

塩、そのエステルまたはそのプロドラッグを含む薬物組成と、1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤との組み合わせとにおいて使用可能である。賦形剤は、不活性物質（例えば、キャリア、希釈剤、溶加剤、着色料、甘味料、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、湿潤剤、結合剤、崩壊剤、封入材料および他の従来のアジュバント（ただし、これらに限定されない））である。適切な賦形剤は、選択された投与経路に依存する。薬物組成は典型的には、約1～約99重量パーセントの本発明の化合物である活性成分を含む。

【0116】

好適には、薬物調法は、単位用量形態に基づく。「単位用量形態」とは、ヒト対象者または他の哺乳類への投与に適した単位用量を含む物理的に別個の単位である。例えば、単位用量形態は、単一カプセルまたは単一錠剤、あるいは多数のカプセルまたは多数の錠剤であり得る。「単位用量」は、所定の数量の本発明の活性化合物であり、1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤と共に所望の治療効果が得られるように計算される。単位用量中の活性成分の数量は、特定の関連治療に従って、約0.1～約1000ミリグラム以上の範囲内で変更または調節され得る。

10

【0117】

本発明の化合物を用いた用量投薬計画は、医学または獣医の当業者によって、様々な要素（例えば、種、年齢、体重、性別、受容者の医学的状态、治療対象者の状態の深刻度、投与経路、受容者の代謝および排出機能レベル、用いられる投薬形態、用いられる特定の化合物およびその塩（ただし、これらに限定されない））を考慮して選択される。

【0118】

好適には、本発明の化合物は、毎回の1日量によって投与されてもよいし、あるいは、1日当たりの投与量を2、3以上に分割してもよい。送達が経皮的に行われる場合、投与は連続的に行われる。

20

【0119】

本発明の薬物組成の適切な投与経路を挙げると、例えば、経口、点眼、直腸、経粘膜または腸内投与；非経口送達（ボ-ラスまたは注入）（例えば、筋肉内、皮下、髄内注射、ならびに鞘内、直接心室内、静脈内、腹腔内、経鼻、または眼内注射）がある。本発明の化合物はまた、目標薬送達系（例えば、内皮細胞特異抗体でコ-トされたりボソ-ム）中で投与してもよい。

【0120】

経口投与の場合、本発明の化合物は、活性化合物と、当業界において周知の薬学的に受容可能なキャリアとを組み合わせることにより、容易に調法可能である。このようなキャリアにより、本発明の化合物を、治療対象患者による経口摂取用に、錠剤、丸薬、粉末、小袋、顆粒、糖衣錠、カプセル、液体、エリキシル剤、チンキ剤、ゲル、乳剤、シロップ、スラリー、懸濁液などを調法することができる。経口用の薬物作製は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を必要に応じて粉末状にし、所望であれば適切な助剤を付加した後この顆粒混合物を処理して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、得ることができる。

30

【0121】

錠剤またはカプセルの形態で経口投与を行う場合、活性成分を以下の成分と組み合わせてもよい：経口、非毒性、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、乳糖、でんぷん、蔗糖、ブドウ糖、メチルセルロ-ス、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニト-ル、ソルビト-ルなど（ただし、これらに限定されない））と、必要に応じて崩壊剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、トウモロコシ、でんぷん、メチルセルロ-ス、寒天、ベントナイト、キサントガム、アルギン酸（ただし、これらに限定されない））またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）と、必要に応じて結合剤（例えば、ゼラチン、アカシア、天然糖、ベ-タ乳糖、コ-ンシロップ、天然ゴムおよび合成ゴム、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロ-ス、ポリエチレングリコ-ル、ワックスなど（ただし、これらに限定されない））と、必要に応じて潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステ

40

50

アリン酸：オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、タルク、など（ただし、これらに限定されない）。用量単位形がカプセルである場合、当該用量単位形は、上記種類の材料に加えて、液体キャリア（例えば、脂肪油）を含んでもよい。

【0122】

固体形態を挙げると、粉末、錠剤およびカプセルがある。固体キャリアは、1つ以上の物質であり得、着香料、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤および封入材料としても機能し得る。

【0123】

粉末の場合、当該キャリアは、細粒固体であり、細粒活性成分を持つ混和材である。錠剤の場合、活性成分は、必要な結合特性を適切な比率で有するキャリアと混合させ、所望の形状およびサイズに小型化される。

【0124】

他にも様々な材料が用量単位の物理的形態のコ-ティングまたは改変物として存在し得る。例えば、錠剤をセラック、糖またはその両方でコ-ティングしてもよい。シロップまたはエリキシル剤は、当該活性成分に加えて、甘味剤としての蔗糖、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料および香料（例えば、サクラノ味またはオレンジ味）を含んでもよい。

【0125】

無菌液体を挙げると、懸濁液、乳剤、シロップおよびエリキシル剤がある。活性成分は、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、無菌水、無菌有機溶媒、または無菌水および無菌有機溶媒双方の混合物）中に溶解、または懸濁させることができる。

【0126】

また、活性成分は、適切な有機溶媒（例えば、水溶性プロピレングリコ-ル）中に溶解させることもできる。細粒活性成分を水溶性でんぷんまたはナトリウムカルボキシメチルセルロ-ス溶液あるいは適切な油中に分散させることにより、他の組成も作製可能である。

【0127】

糖衣錠コアには、適切なコ-ティングを設ける。この目的のため、高濃度糖溶液が用いられ得、そのような溶液は、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポ-ルゲル、ポリエチレングリコ-ル、および/または二酸化チタン、ラッカ-溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を必要に応じて含んでもよい。活性化化合物投与量の異なる組み合わせの識別または特徴付けのため、錠剤または糖衣錠コ-ティングに染料または顔料を付加してもよい。

【0128】

経口的に利用可能な薬物調製を挙げると、ゼラチン製の押し込み式カプセルおよびゼラチン製の可撓性密封カプセルならびに可塑剤（例えば、グリセロ-ルまたはソルビト-ル）がある。押し込み式カプセルは、混和材中の活性成分と共に以下を含んでもよい：溶加剤（例えば、乳糖）、結合剤（例えば、でんぷん）および/または潤滑剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）、必要に応じて安定剤。可撓性のカプセル中において、活性化化合物を適切な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコ-ル）中に溶解または懸濁させてもよい。

【0129】

経口投与用の調法は全て、このような投与に適した用量であるべきである。経口投与用に特に適切な組成としては、単位用量形態（例えば、錠剤およびカプセル）がある。

【0130】

非経口（parental）投与の場合、本発明の化合物またはその塩は、無菌水溶性または有機媒体と組み合わせて、注射用溶液または懸濁液と組み合わせることができる。注射用の調法は、単位用量形態（例えば、アンボラ-または多回投与容器）に防腐剤を付加した状態で存在し得る。組成は、油性ビヒクルまたは水溶性ビヒクル中の懸濁液、溶液

10

20

30

40

50

または乳剤のような形態をとり得、調法剤（例えば、懸濁剤、安定剤および／または分散剤）を含み得る。注射用用途に適した薬物形態を挙げると、無菌注射用溶液または分散物の即時調製のための無菌水溶性溶液または分散粉末および無菌粉末がある。全ての場合において、その形態は、無菌でありかつ各注射可能性が得られる範囲内の流体でなければならない。その形態は、製造および保存下において安定し、かつ、いかなる汚損に対しても保存されなければならない。キャリアは、以下のようなものを含む溶媒または分散媒であればよい：例えば水（好適には、生理学的に適合する緩衝液（例えば、ハンクス溶液、リンガ-溶液、または生理食塩水緩衝液）、エタノール、ポリオ-ル（例えば、グリセロ-ル、プロピレングリコ-ルおよび液体ポリエチレングリコ-ル）、プロピレングリコ-ルおよび液体ポリエチレングリコ-ル）、適切なその混合物、および植物性油脂がある。通常の保存および利用状態下において、これらの調製物は、微生物成長を回避するための防腐剤を含む。

10

【0131】

次に、このようにして作製された注射用溶液の投与を、静脈内、腹腔内、皮下的または筋肉内で行うが、ヒトの場合筋肉内投与が好適である。

【0132】

経粘膜的投与の場合、浸透対象障壁に適した浸透剤を調法時に用いる。このような浸透剤は、当業界において一般的に公知である。活性化合物の投与は、経鼻（例えば、液滴または噴霧）によって行うことも可能である。

【0133】

20

口腔投与の場合、組成物は、従来の方法で調法された錠剤またはトロ-チ剤の形態をとってもよい。

【0134】

吸入投与の場合、本発明による利用のための化合物をの送達を簡便に加圧パックまたはネブライザ-からの乾燥粉末吸入器またはエアゾ-ルスプレ-の形態で行われる。その場合、適切なスプレ-用高圧ガス（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、炭酸ガスまたは他の適切なガス）が用いられる。加圧エアロゾルの場合、定量送達のためのバルブを設けることにより、用量単位が決定され得る。吸入器またはインサフレ-タ（*insufflator*）用のゼラチン製カプセルおよびゼラチン製カ-トリッジは、当該化合物の粉末混合物および適切な粉末ベ-ス（例えば、乳糖またはでんぷん）を含んで調法され得る。

30

【0135】

本発明の薬物組成は、公知の方法（例えば、従来混合、溶解、粒状化、糖衣錠作製、微粒子状化、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥プロセス）によって製造可能である。

【0136】

本発明の組成を作製する際、その活性成分は通常、キャリアと混合されるか、キャリアで希釈されるか、または、キャリア（これは、カプセル、小袋、紙または他の容器の形態であり得る）中に封入される。キャリアが希釈剤として機能する場合、当該キャリアは、固体、凍結乾燥固体またはベ-スト、半固体、またはビヒクルとして機能する液体材料、あるいは、錠剤、丸薬、粉末、トロ-チ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体中としてのもの）の形態、あるいは、例えば10重量パーセントまでの活性化合物を含む軟膏であり得る。本発明の化合物は好適には、投与前に調法される。

40

【0137】

結合および共トランスフェクションについての調査

【0138】

PPAR レセプタ、PPAR レセプタおよびPPAR レセプタの調節における化合物のインビトロ効力を、以下に詳述する手順によって決定する。DNA依存結合（ABC結合）を、PPARレセプタによるシンチレ-ション近接アッセイ（SPA）技術を

50

用いて実施する。トリチウムでラベル付けされた P P A R アゴニストおよび P P A R アゴニストを、本発明の化合物の変位曲線および IC_{50} 値を生成するための放射性リガンドとして用いる。共トランスフェクションアッセイは、C V - 1 細胞中で実施する。レポ-タプラスミドは、アシル C o A オキシダ-ゼ (A O X) P P R E およびルシフェラ-ゼ レポ-タ c D N A 上流の T K プロモ-タを含む。適切な P P A R および R X R が、C M V プロモ-タを含むプラスミドを用いて構成的に発現される。P P A R および P P A R の場合、C V - 1 細胞中の内因性 P P A R による干渉が問題となっている。よって、このような干渉を除去するため、G A L 4 キメラ系を用いる。この G A L 4 キメラ系中では、トランスフェクト P P A R の D N A 結合ドメインが G A L 4 のそれと置換され、G A L 4 応答エレメントを A O X P P R E の代わりに用いる。本発明の化合物のレセプタ活性化を P P A R アゴニスト基準分子および P P A R アゴニスト基準分子と相対して決定して、有効性 (パ-セント) を得る。濃度応答曲線に適合したコンピュータにより、E C 5 0 値を決定する。典型的な濃度決定範囲は、1 n M ~ 1 0 μ M である。P P A R 以外のレセプタについての結合または共トランスフェクションの調査については、その特定のレセプタについて、適切なリガンド、レセプタ、レポ-タ構成物などを用いて類似のアッセイを実施する。いくつかの場合において、単一の高濃度アゴニスト (1 0 μ M) を用いた。

【 0 1 3 9 】

これらの調査を行って、様々な核転写ファクタ- (特に h u P P A R (「 h u 」 は 「 ヒト 」 を示す) 、 h u P P A R および h u P P A R) に対する本発明の化合物の結合および / または活性化能力を評価する。これらの調査により、本発明の化合物の有効性および選択性に関するインビトロデ-タが得られる。さらに、本発明の化合物についての結合デ-タおよび共トランスフェクションデ-タを、h u P P A R または h u P P A R のいずれかの上で機能する基準化合物に関する対応デ-タと比較する。

【 0 1 4 0 】

結合における濃度の典型的な範囲は、1 n M ~ 1 0 μ M である。P P A R (IC_{50}) および P P A R (IC_{50}) の 5 0 % の最大活性化を有効にするために必要な試験化合物の濃度を決定する。一般的に、本発明の化合物は、P P A R アルファ、ガンマまたはデルタについて、約 1 n M ~ 約 1 0 0 0 n M の IC_{50} または E C 5 0 を有する。

【 0 1 4 1 】

H u a p o A I トランスジェニックマウス中のトリグリセリドおよびコレステロ-ルレベルの評価

【 0 1 4 2 】

年齢が 5 周 ~ 6 週のヒト a p o A I に対してトランスジェニックのマウス [C 5 7 B 1 / 6 - t g n (a p o a 1) 1 r u b 、 J a c k s o n L a b o r a t o r y 、 B a r H a r b o r 、 M E] を、ケ-ジ (1 0 " x 2 0 " x 8 " 、アスペンチップを埋設) 1 つに 5 匹ずつ収容する。ケ-ジには、食物 (P u r i n a 5 0 0 1) および水を備え、常時摂取可能とする。2 週間の順応期間の後、個々の動物を耳切りによって認識し、重み付けされ、体重別にグル-ブ分けされる。翌朝から、毎日、2 0 ゲ-ジで 1 . 5 " 曲線状使い捨て給餌針を用いた強制経口投与を 7 日間マウスに行う。治療は、試験化合物 (3 0 m g / k g) 、実薬対照薬 (フェノフィブラート、1 0 0 m g / k g) またはビヒクル [1 % カルボキシメチルセルロ-ス (w / v) / 0 . 2 5 % T w e e n 8 0 (w / v) ; 0 . 2 m l / マウス] である。7 日目に終了する前に、マウスの体重測定および投与を行う。投与の 3 時間後、イソフルレン (2 ~ 4 %) の吸入によって動物を麻酔し、心臓穿刺 (0 . 7 - 1 . 0 m l) を通じて血液を入手する。全ての血液を血清分離器チューブ (バキュティナ - S S T) に移動させ、氷冷し、血塊させる。4 での遠心分離の後に血清を得て、冷凍し、その後、インライン検出システムに連結された高速タンパク質液体クロマトグラフィ- (F P L C) を用いて、トリグリセリド、総コレステロ-ル、化合物レベルおよび血清リポタンパク質プロファイルの分析を行う。頸椎脱臼によって死亡させた後、肝臓脂肪体、心臓脂肪体および精巣上体脂肪体を切除および重量測定する。

【 0 1 4 3 】

ビヒクルが投与された動物の平均トリグリセリド値は約 60 ~ 80 mg / dl であり、これは、実薬対照フェノフィブラート（平均低減 37 % の 33 ~ 58 mg / dl）によって低減している。ビヒクルが投与された動物の平均総血清コレステロール値は約 140 ~ 180 mg / dl であり、これは、フェノフィブラート（平均上昇 41 % の約 190 ~ 280 mg / dl）によって増加している。FPLC 分析を行うと、ビヒクル治療された huapoA I トランスジェニックマウスからブ-ルされた血清は、47 v - s e c ~ 62 v - s e c の範囲の高密度リポタンパク質コレステロール (HDLc) ピーク面積を有する。フェノフィブラートは、HDLc 量を増加させる（平均パーセント増加 48 % の 68 ~ 96 v - s e c）。パーセントで評価した試験化合物は、曲線下の面積を増加させる。上記方法または実質的に同様の方法を用いて、代表的な本発明の化合物を試験する。

10

【0144】

db / db マウス中のブドウ糖レベルの評価

【0145】

年齢が 5 週のオスの糖尿病の (db / db) マウス [C57BLKs / j - m + / + L e p r (db)、Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME] または リン (lean) 同腹子 (db +) を各ケ-ジ (10" x 20" x 8"、アスペンチップ埋設) に 6 匹ずつ収容する。ケ-ジには、食物 (Purina 5015) および水を備え、常時摂取可能とする。2 週間の順応期間の後、個々の動物を耳切りによって認識し、重み付けされ、尾静脈を介して出血させ、初期ブドウ糖レベルを決定する。各マウスをタオルに包み、外科用メスで尾先端を切断し、当該尾から血液を搾取して、ベンチ端部上でバランスをとったヘパリン化キャピラリチューブチューブ中に導入することにより、解放された動物から血液を収拾する (100 μ l)。サンプルをゲル分離器 (VWR) を有するヘパリン化マイクロティナ-中に注入し、氷上で保持する。4 での遠心分離後血漿を入手し、その後すぐにブドウ糖を測定する。実験終了まで残留血漿を凍結し、全サンプル中でブドウ糖およびトリグリセリドをアッセイする。初期ブドウ糖レベルおよび体重別に動物をグループ分けする。翌朝から、毎日、20 ゲ-ジで 1.5" 曲線状使い捨て給餌針を用いた強制経口投与を 7 日間マウスに行う。治療は、試験化合物 (30 mg / kg)、実薬対照薬 (30 mg / kg) または ビヒクル [1% カルボキシメチルセルロース (w / v) / 0.25% Tween 80 (w / v); 0.3 ml / マウス] である。7 日目に、マウスを体重測定し、投与後約 3 時間出血させる (尾静脈)。第 7 回の投与量 (すなわち、8 日目) 後 24 時間経過後、動物を再度出血させる (尾静脈)。0 日目、7 日目および 8 日目において意識の有る動物から得たサンプルをブドウ糖についてアッセイする。24 時間出血させた後、動物を体重測定し、最終投与する。8 日目の投与から 3 時間後、イソフルレン吸入によって動物を麻酔し、心臓穿刺を介して血液を得る (0.5 ~ 0.7 ml)。全ての血液を血清分離器チューブに移動させ、氷冷し、血塊させる。4 での遠心分離の後に血清を得て、冷凍し、その後、化合物レベルについて分析を行う。頸椎脱臼によって死亡させた後、肝臓脂肪体、心臓脂肪体および精巣上体脂肪体を切除および重量測定する。

20

30

【0146】

ビヒクルが投与された動物の平均トリグリセリド値は約 170 ~ 230 mg / dl であり、これは、実薬対照 PPAR (平均低減 50 % の約 70 ~ 120 mg / dl) によって低減している。オスの db / db マウスは、高血糖性 (7 日目の治療における平均ブドウ糖は約 680 ~ 730 mg / dl) であり、一方、リン (lean) 動物の平均ブドウ糖レベルは約 190 ~ 230 mg / dl である。実薬対照薬による治療により、ブドウ糖が顕著に低下する (56 % の正規化への平均低減による約 350 ~ 550 mg / dl)。

40

【0147】

市販試薬 (Sigma # 315-500) を用いた比色分析により、ブドウ糖を測定する。製造業者によれば、以下の公開物から手順を変更する (McGowan ら、Clin Chem、20: 470 ~ 5 (1974) および Keston, A、Specific

50

colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose、Abstract of papers 129th Meeting ACS、31C(1956))。また、この手順変更は、最初にTrinderによって既述された呈色反応Trinder(Trinder、P. Ann Clin Biochem、6:24(1969))と連結された検体の各モルについての過酸化水素のモルの解放に応じて行われる。生成された染料の吸収度は、サンプル中の検体と線形的に関連する。96ウェルフォ-マット用にアッセイをさらに変更する。標準(ブドウ糖、トリグリセリドおよび総コレステロ-ルそれぞれについてSigma#339-11、Sigma#16-11およびSigma#CC0534)、品質管理血漿(Sigma#A2034)、およびサンプル(2または5 μ l/ウェル)を、試薬200 μ lを用いて2回測定する。サンプルのさらなるアリコ-トを第3のウェルでピペット採取し、200 μ lの水中で希釈し、各標本にblankを設ける。プレート培養をプレートシェ-カ-上で室温(ブドウ糖、トリグリセリドおよび総コレステロ-ルそれぞれについて18分間、15分間、および10分間)行い、吸収度読み取りをプレート読取器上で500nm(ブドウ糖および総コレステロ-ル)または540nm(トリグリセリド)で行う。サンプル吸収度を標準曲線と比較する(ブドウ糖、トリグリセリドおよび総コレステロ-ルそれぞれについて100~800mg/dl、10~500mg/dlおよび100-400mg/dl)。品質管理サンプルの値は、予測された範囲内に一貫して存在し、サンプル変動係数は10%未満である。実験からの全サンプルを同時にアッセイして、アッセイ内変動を最小化する。

10

20

【0148】

血清リポタンパク質を分離し、コレステロ-ルをインライン検出システムで定量化する。サンプルをSuperose(登録商標)6HR(10/30サイズ排除カラム(Amersham Pharmacia Biotech))に付加し、リン酸塩緩衝生理食塩水EDTAで0.5ml/分で溶出させる。コレステロ-ル試薬(Roche Diagnostics Chol/HP704036)をカラム流出物と0.16ml/分でT接続を通じて混合する。この混合物を、37 $^{\circ}$ C水槽中に浸漬された15m \times 0.5mmのID織込(id knitted)チュー-ピング反応装置中を通す。コレステロ-ルの存在下で生成された着色物のモニタリングを505nmでの流れストリ-ムにおいて行い、モニタからのアナログ電圧をデジタル信号に変換し、収集および分析する。コレステロ-ル濃度変化に対応する電圧変化を経時的にプロットし、VLDL、LDLおよびHDLの溶出に対応する曲線下の面積を計算する(Perkin Elmer Turbochromeソフトウェア)。

30

【0149】

本発明の化合物は、以下のスキ-ムおよび実施例の手順に従って作製可能である。これらのスキ-ムおよび実施例は、本発明の化合物の作製をさらに詳細に説明し得る。しかし、これらのスキ-ムおよび実施例に示す化合物は、本発明として考えられる唯一の概念を形成するものとして解釈されるべきではない。

【0150】

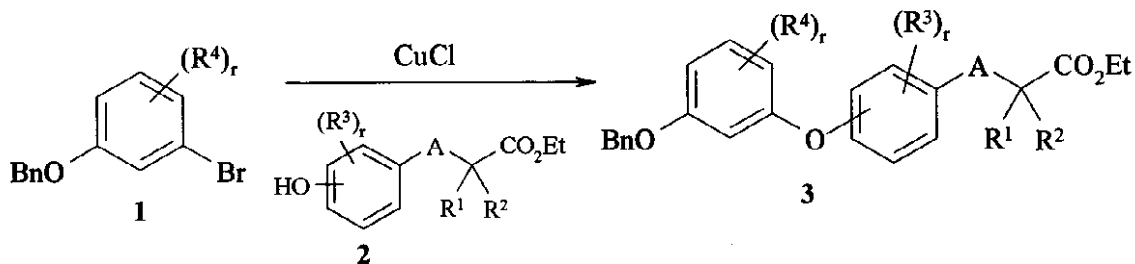
本発明の化合物は一般的には、以下に記載する反応スキ-ム1~5に従って作製され得る。反応は、様々な適切な結合状態(例えば、ウルマン結合条件、スズキ結合条件およびスチレ結合条件)下で実施可能であることが理解される。

40

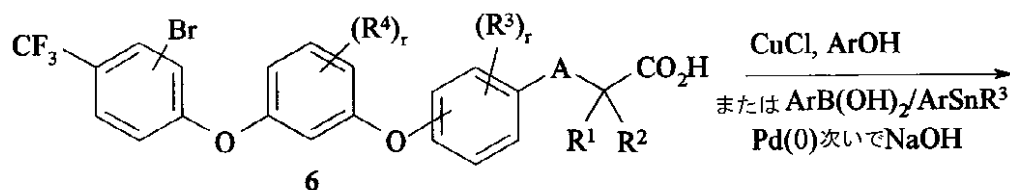
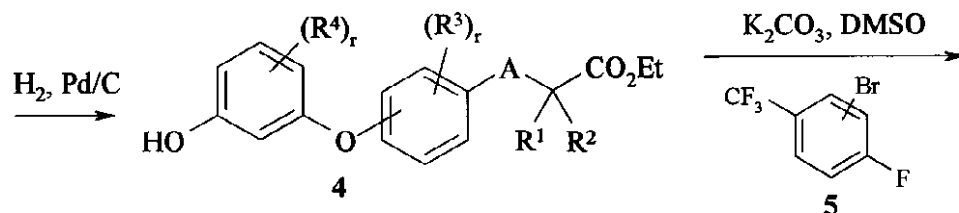
【0151】

反応スキ-ム1

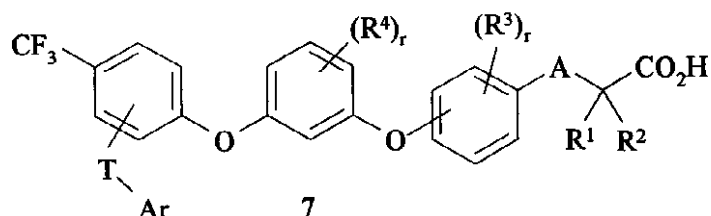
【化 2 3】



10



20



30

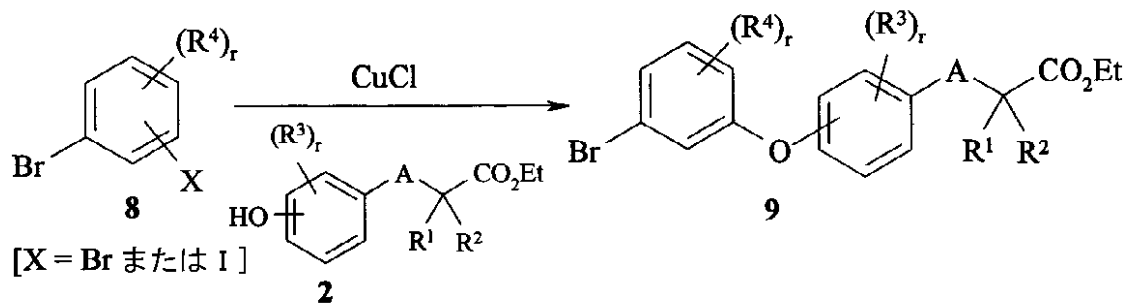
【0152】

反応スキ-ム 1 に示すように、臭化アリ-ル 1 の処理を様々なフェノ-ル 2 でウルマン結合状態下で行って、結合中間体化合物 3 を得る。接触水素化状態でベンジル基を 3 から除去して、フェノ-ル 4 を得る。化合物 4 のフッ化アリ-ル 5 での処理塩基性条件下で行うことにより、第 2 のフェノキシエーテル部分を導入する。後部 (tail) フェノキシ環 (T-Ar) 上の最終置換基がウルマンまたはスズキ結合状態下で取り付けられ、最終酸化合物 7 を鹸化を介して得る。

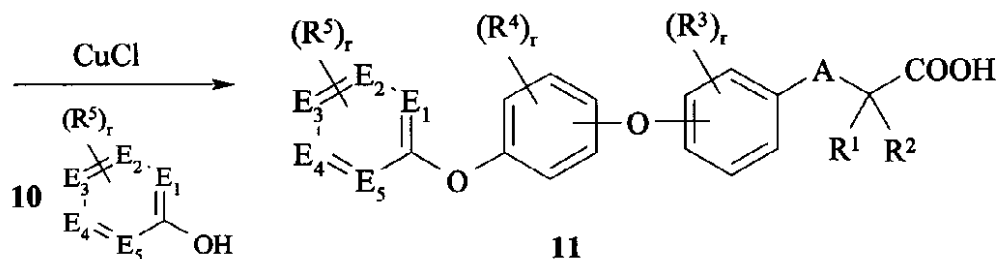
【0153】

反応スキ-ム 2

【化 2 4】



10



次いで、加水分解

20

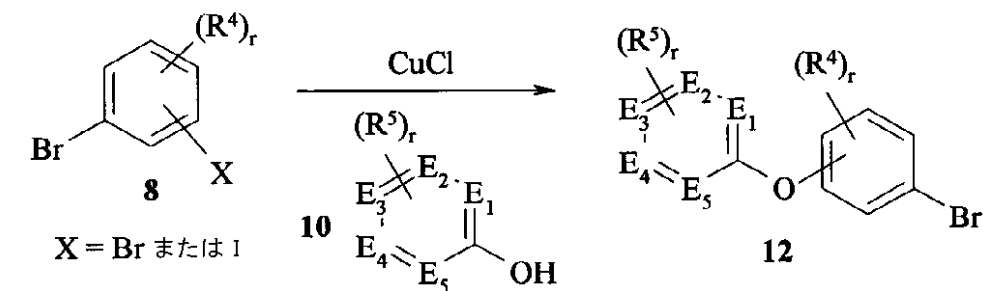
【 0 1 5 4】

反応スキ-ム 2 に示すように、ハロゲン化アリ-ル 8 の様々なフェノ-ル 2 での処理をウルマン結合状態下で行って、結合中間体化合物 9 を得る。9 のフェノ-ル 10 での処理をウルマン状態下で行うことにより第 2 のフェノキシエーテル部分を導入し、その後、後続酸化により酸化合物 11 を得る。

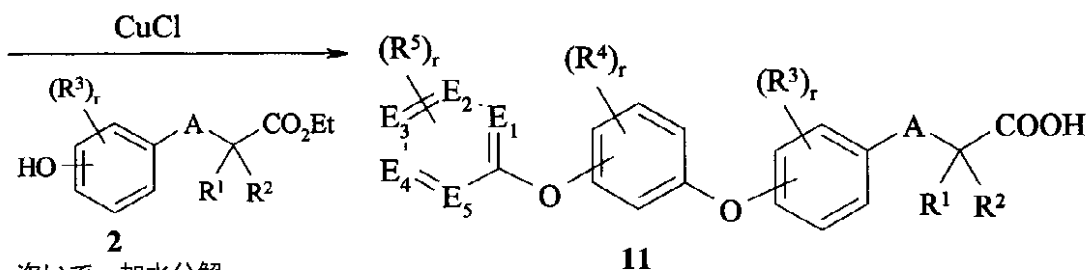
【 0 1 5 5】

反応スキ-ム 3

【化 2 5】



30



40

次いで、加水分解

【 0 1 5 6】

あるいは、酸化合物 11 は、反応スキ-ム 3 に示すル-トを介して作製することもできる。ハロゲン化アリ-ル 8 の様々なフェノ-ル 10 での処理をウルマン結合状態下で行って、結合中間体化合物 12 を得る。ウルマン状態下でのフェノ-ル 2 での処理により、第 2 の

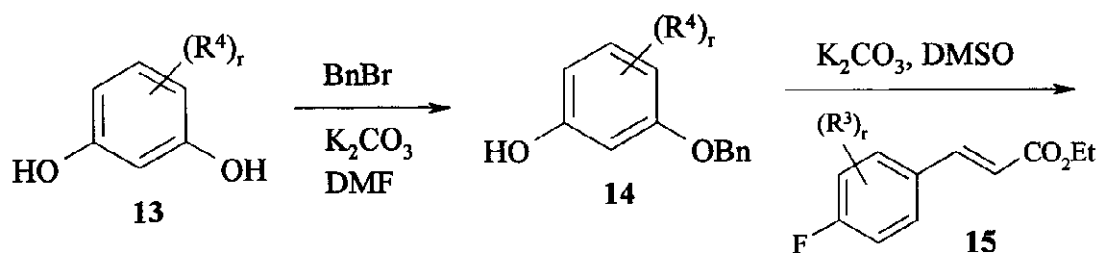
50

フェノキシエーテル部分を導入する。後続酸化により、酸化合物 11 を得る。

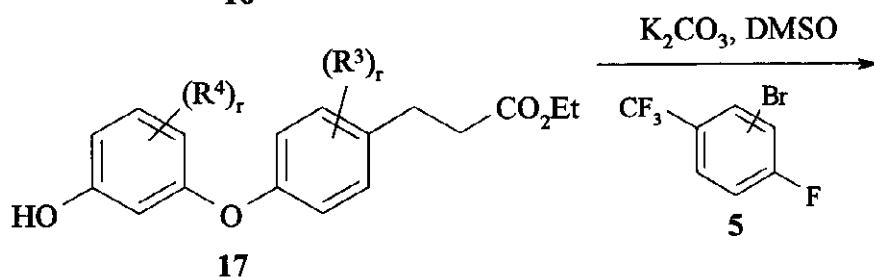
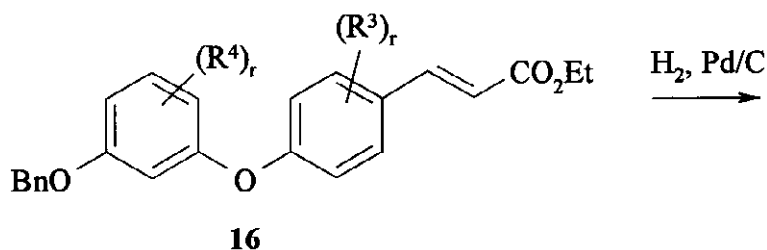
【 0 1 5 7 】

反応スキ-ム 4

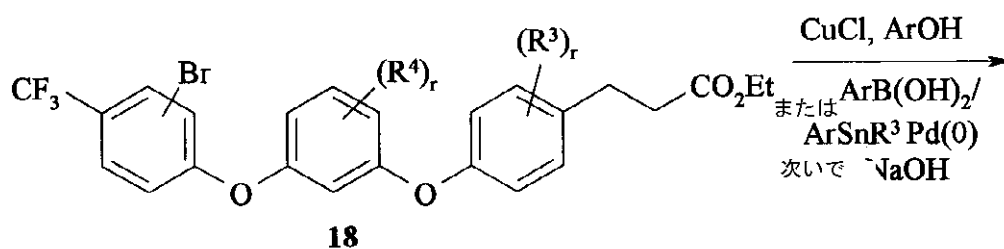
【 化 2 6 】



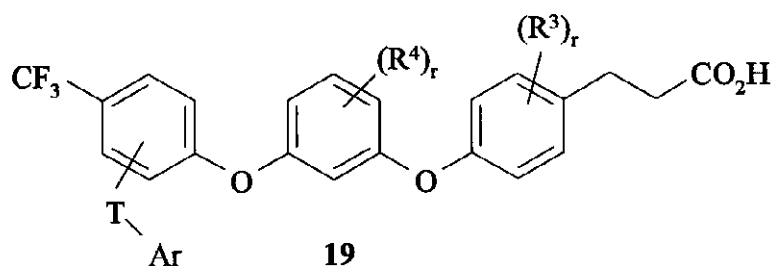
10



20



30



【 0 1 5 8 】

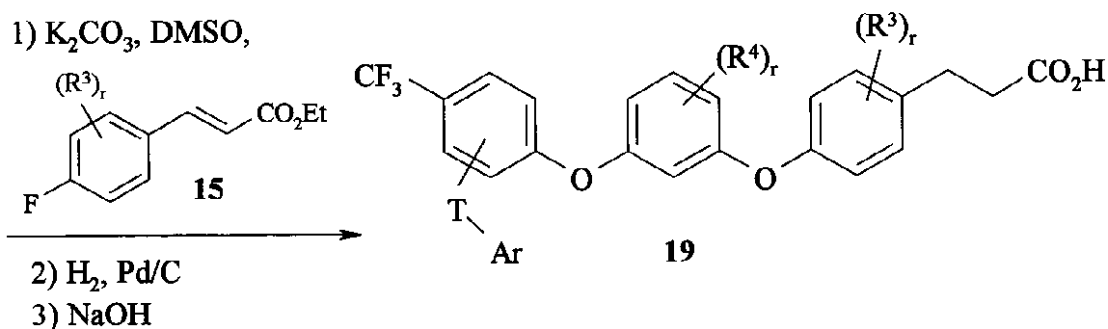
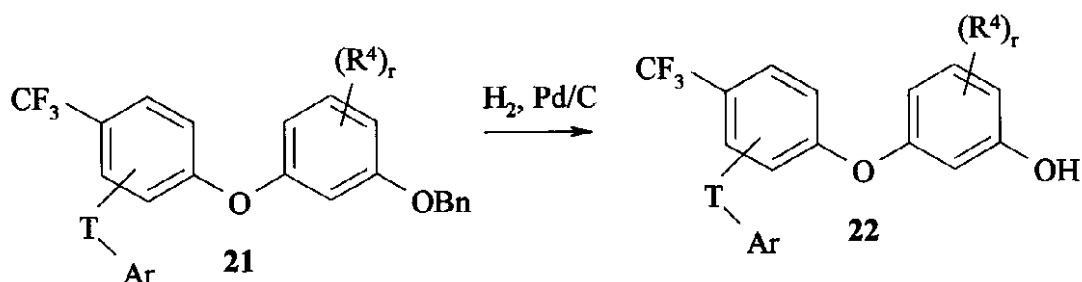
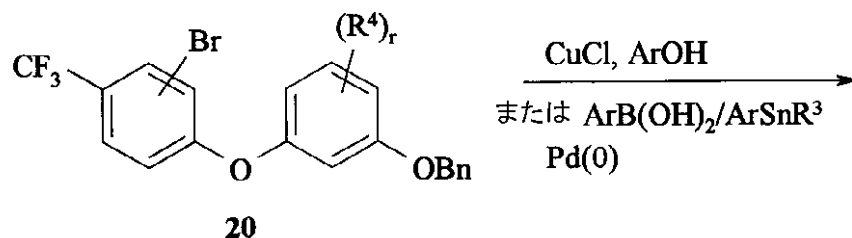
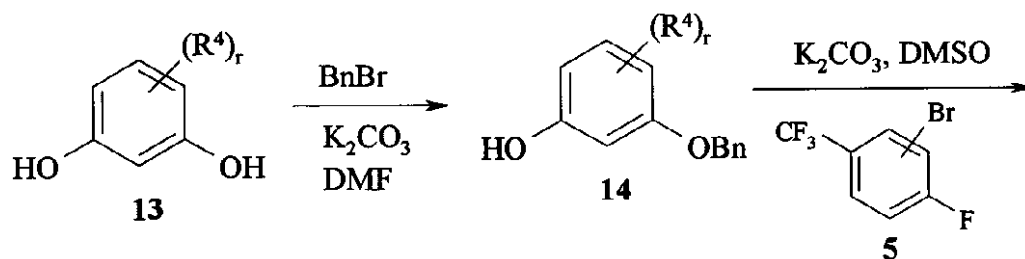
反応スキ-ム 4 に示すように、フェノ-ル 13 をモノベンジル化して、化合物 14 を得る。塩基性条件下でのフッ化アリ-ル 15 での処理により、フェノキシエーテル部分を導入する。接触水素化状態下でのベンジル基の除去およびケイ皮酸エステル二重結合の低減により、中間体 17 を得る。その後、中間体 17 をフッ化アリ-ル 5 で処理して、化合物 18 を得る。ウルマンまたはスズキ結合状態下で、後部 (t a i l) フェノキシ環 (T - A r) 上の最終置換基取り付け、後続酸化によって酸化合物 19 を得る。

【 0 1 5 9 】

反応スキ-ム 5

40

【化 2 7】



【0160】

あるいは、反応スキ-ム 5 に示すル-トを介して化合物 19 を作製することもできる。フェノ-ル 13 のモノベンジル化を行って化合物 14 を得る。その後、化合物 14 をフッ化アリ-ル 5 で処理して、化合物 20 を得る。ウルマンまたはスズキ状態下で、後部 (tail) フェニル環 (T-Ar) 上の置換基を取り付けて、化合物 21 を得る。その後、ベンジル基を接触水素化状態で除去して、化合物 22 を得る。塩基性条件下での化合物 22 のフッ化アリ-ル 15 による処理第 2 のフェノキシ部分を導入する。ケイ皮酸エステル 15 中の二重結合を接触水素化を介して低減させ、後続鹼化により最終酸化合物 19 を得る。

【0161】

これらのスキ-ムにおいて、以下の手順および実施例、様々な試薬記号および略語は以下の意味を有する。

CAN : アセトニトリル

BINAP : 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ピナフチル

DCM : ジクロロメタン

DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD : アゾジカルボン酸ジイソプロピル

10

20

30

40

50

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M A P : 4 -ジメチルアミノピリジン

D M F : N、N -ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

e q (e q u i v) : 等価物 (単数または複数)

E S I - M S : 電子スプレ-イオン質量分法

E t : エチル

E t O A c : エチルアセテ-ト

h : 時間

H O A c : 酢酸

H P L C : 高性能液体クロマトグラフィ-

H R M S : 高分解能質量

L R M S : 低分解能質量

M e : メチル

M s : メタンスルホニル

N B S : N -ブロモスクシニミド

P h : フェニル

P r : プロピル

r t (r . t .) : 室温

T B A I : テトラブチルアンモニウムヨウ化物

T B S : t e r t ブチルジメチルシリル

T F A : トリフルオロ酢酸

T E A : トリエチルアミン

T H F : テトラヒドロフラン

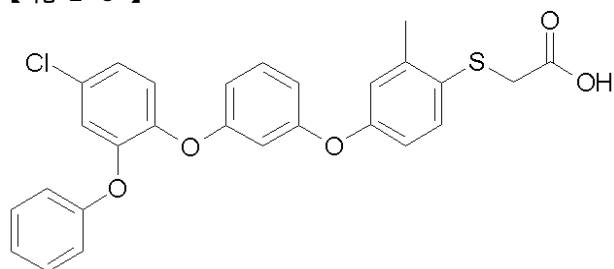
T L C : 薄膜クロマトグラフィ-

【 0 1 6 2 】

実施例 1

{ 4 - [3 - (4 -クロロ - 2 -フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル
スルファニル } - 酢酸

【 化 2 8 】

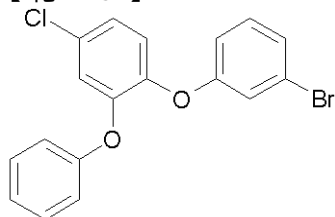


【 0 1 6 3 】

ステップ A

1 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 4 - クロロ - 2 - フェノキシ - ベンゼン

【 化 2 9 】



4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノ-ル (1 . 6 5 g 、 7 . 5 m m o l) 、 1 - ブロモ - 3 -
ヨ-ドベンゼン (6 . 3 5 g 、 2 2 . 4 m m o l) 、 塩化銅 (I) (0 . 3 7 g 、 3 . 7

10

20

30

40

50

4 mmol)、2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン(0.345 g、1.87 mmol)、および炭酸セシウム(2.93 g、9 mmol)のNMP(20 mL)中の溶液を120°Cまで加熱する。反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。1 N水溶性HClで反応物を急冷し、エチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングし、溶媒を除去する。原料精製を5/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって行って、純粋生成物を溶出する。溶媒を除去して、1.13 g(40%)の所望の生成物を得る。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量をC₁₈H₁₂BrClO₂ 374について計算して、375および377(M+1およびM+3、100%)を発見した。

10

【0164】

ステップB

{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニルスルファニル}-酢酸

1-(3-ブromo-フェノキシ)-4-クロロ-2-フェノキシ-ベンゼン(0.15 g、0.4 mmol)、(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニルスルファニル)-酢酸エチルエステル(99 mg、0.44 mmol)、塩化銅(I)(20 mg、0.2 mmol)、2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン(0.02 mL、0.1 mmol)および炭酸セシウム(156 mg、0.48 mmol)のNMP(3 mL)中の溶液を120°Cまで加熱する。反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。1 N水溶性HClで反応物を急冷し、エチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料エステル中間体を得る。中間体処理をMeOH(5 mL)中の5 N NaOH(0.4 mL、2.2 mmol)で行い、還流まで加熱する。反応物の還流での攪拌を2時間行い、その後反応物を冷却する。1 N水溶性HClで反応物を急冷し、pH = 4を得る。水溶性層をエチルエーテルで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料生成物を得る。原料精製をprep HPLCによって行って、78 mg(40%)の所望の生成物を得る。C₂₇H₂₁ClO₅ 492について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、493および495(M+1およびM+3、100%)を発見した。

20

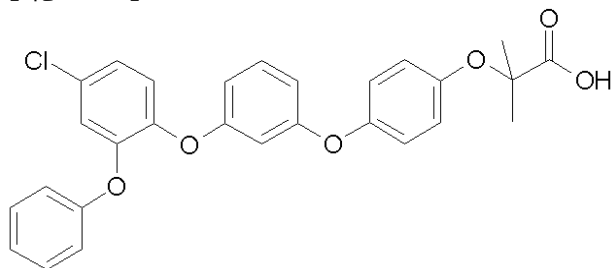
30

【0165】

実施例2

2-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸

【化30】



40

【0166】

標記化合物を実施例1に従って作製し、2-(4-ヒドロキシル-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを用いることによりステップBを行って、63 mg(32%)を得る。C₂₈H₂₃ClO₆ 490について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、491および493(M+1およびM+3、100%)を発見した。

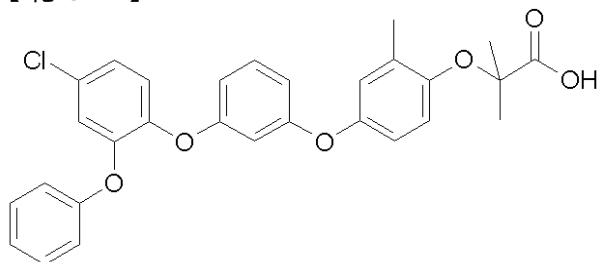
【0167】

50

実施例 3

2 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 3 1】



10

【0168】

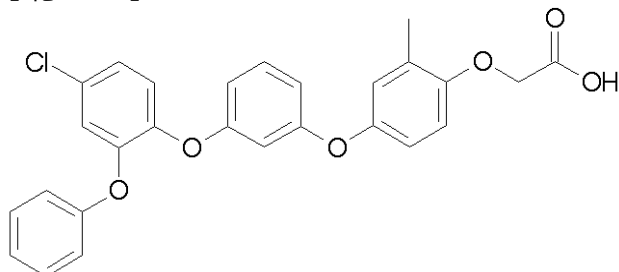
標記化合物を実施例 1 に従って作製し、2 - (4 - ヒドロキシル - 2 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを用いることによりステップ B を行って、33 mg (16 %) を得る。 $C_{29}H_{25}ClO_6$ 504 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、505 および 507 ($M+1$ および $M+3$ 、100 %) を発見した。

【0169】

実施例 4

{ 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェノキシ } - 酢酸

【化 3 2】



30

【0170】

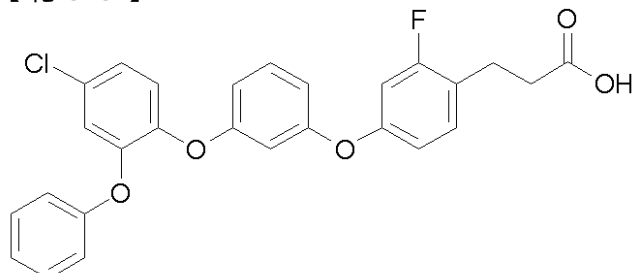
標記化合物を実施例 1 に従って作製し、(4 - ヒドロキシル - 2 - メチル - フェノキシ) - 酢酸エチルエステルを用いることによりステップ B を行って、30 mg (16 %) を得る。 $C_{27}H_{21}ClO_6$ 476 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、475 および 477 ($M-1$ および $M+1$ 、100 %) を発見した。

【0171】

実施例 5

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - フルオロ - フェニル } - プロピオン酸

【化 3 3】



50

【 0 1 7 2 】

標記化合物を実施例 1 に従って作製し、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステルを用いることによりステップ B を行って、94 mg (49%) を得る。 $C_{27}H_{20}ClFO_5$ 478 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、479 および 481 ($M+1$ および $M+3$ 、100%) を発見した。

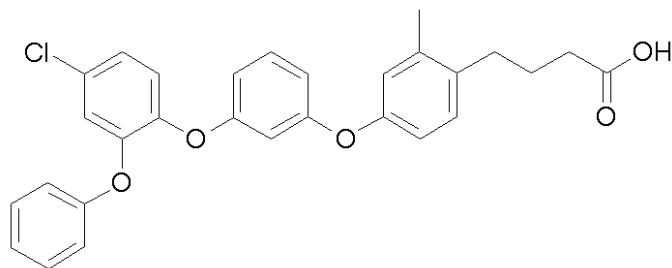
【 0 1 7 3 】

実施例 6

4-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-酪酸

10

【化 3 4】



【 0 1 7 4 】

20

標記化合物を実施例 1 に従って作製し、4-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-酪酸エチルエステルを用いることによりステップ B を行って、35 mg (18%) を得る。 $C_{29}H_{25}ClO_5$ 488 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、487 および 489 ($M-1$ および $M+1$ 、100%) を発見した。

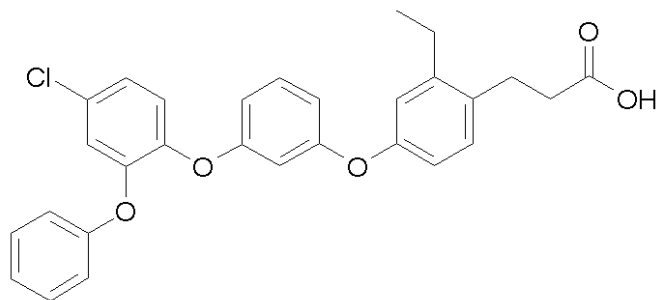
【 0 1 7 5 】

実施例 7

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-エチル-フェニル}-プロピオン酸

30

【化 3 5】



【 0 1 7 6 】

40

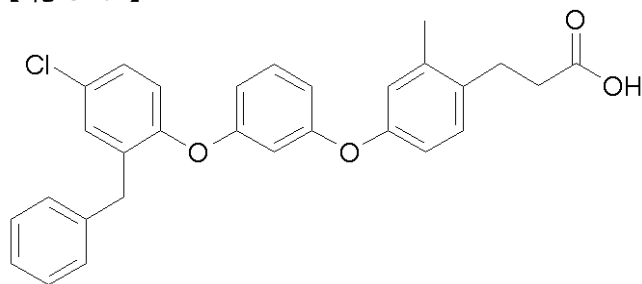
標記化合物を実施例 1 に従って作製し、3-(2-エチル-4-ヒドロキシル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステルを用いることによりステップ B を行って、28 mg (16%) を得る。 $C_{29}H_{25}ClO_5$ 488 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、489 および 491 ($M+1$ および $M+3$ 、100%) を発見した。

【 0 1 7 7 】

実施例 8

3-{4-[3-(2-ベンジル 4-クロロ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 3 6】



【0 1 7 8】

3-[4-(3-ブロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(0.1g、0.3mmol)、2-ベンジル4-クロロ-フェノール(69mg、0.32mmol)、塩化銅(I)(14mg、0.14mmol)、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.01mL、0.07mmol)、および炭酸セシウム(113mg、0.35mmol)のNMP(3mL)中の溶液を120°Cまで加熱する。反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。その後、反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。その後、反応物を1N水溶性HClで急冷し、エチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料エステル中間体を得る。中間体処理をMeOH(5mL)中の5N NaOH(0.4mL、2.2mmol)で行って、還流まで加熱する。反応物の還流での攪拌を2時間行い、その後反応物を冷却する。1N水溶性HClで反応物を急冷して、pH=4を得る。水溶性層抽出をエチルエーテルで行う。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料生成物を得る。原料精製をprep HPLCによって行って、63mg(47%)の所望の生成物を得る。 $C_{29}H_{25}ClO_4$ 472について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算して、473および475(M+1およびM+3、100%)を発見する。

10

20

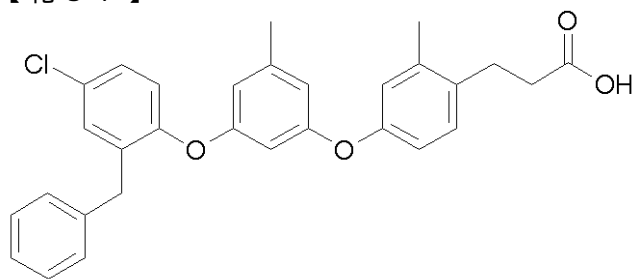
【0 1 7 9】

実施例 9

3-{4-[3-(2-ベンジル4-クロロ-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

30

【化 3 7】



【0 1 8 0】

標記化合物の作製を実施例 8 に従って 3-[4-(3-ブロモ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることによって行って、63mg(48%)を得る。 $C_{30}H_{27}ClO_4$ 486について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、487および489(M+1およびM+3、100%)を発見する。

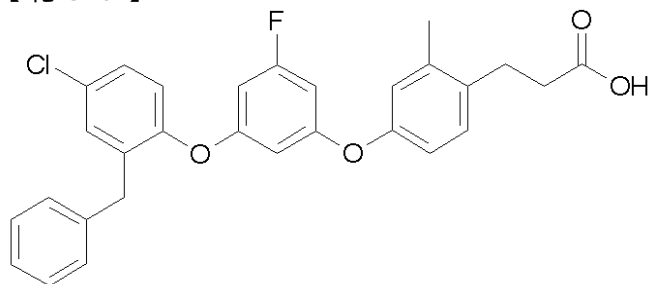
40

【0 1 8 1】

実施例 10

3-{4-[3-(2-ベンジル4-クロロ-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 3 8】



【0 1 8 2】

10

実施例 8 に従って 3-[4-(3-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、54 mg (41%) を得る。 $C_{29}H_{24}ClFO_4$ 490 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、491 および 493 ($M+1$ および $M+3$ 、100%) を発見する。

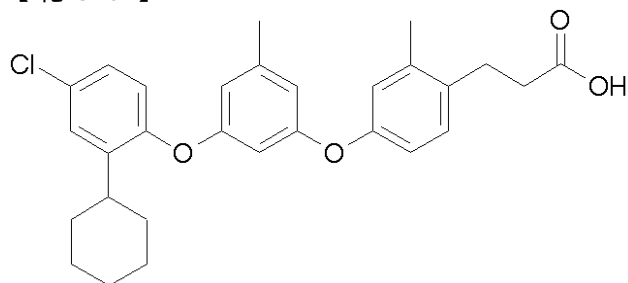
【0 1 8 3】

実施例 1 1

3-{4-[3-(4-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 3 9】

20



3-[4-(3-ブromo-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル (0.1 g、0.27 mmol)、4-クロロ-2-シクロヘキシルフェノール (63 mg、0.3 mmol)、塩化銅 (I) (13 mg、0.13 mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (0.01 mL、0.07 mmol)、および炭酸セシウム (105 mg、0.32 mmol) の NMP (3 mL) 中の溶液を $120^\circ C$ まで加熱する。反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。1 N 水溶性 HCl で反応物を急冷し、エチルエーテルで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料エステル中間体を得る。この中間体の処理を MeOH (5 mL) 中の 5 N NaOH (0.4 mL、2.2 mmol) で行って、還流まで加熱する。反応物を還流において 2 時間攪拌し、その後冷却する。1 N 水溶性 HCl で反応物を急冷して、 $pH = 4$ を得る。水溶性層抽出をエチルエーテルで行う。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料生成物を得る。この原料の精製を HPLC によって行って、49 mg (38%) の所望の生成物を得る。 $C_{29}H_{31}ClO_4$ 478 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、479 および 481 ($M+1$ および $M+3$ 、100%) を計算する。

30

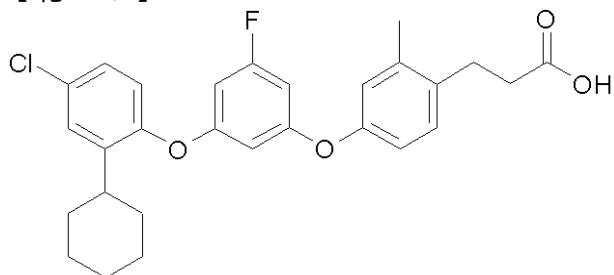
40

【0 1 8 4】

実施例 1 2

3-{4-[3-(4-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 4 0】



【0 1 8 5】

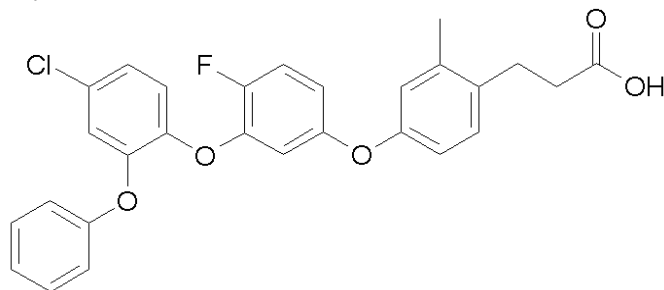
実施例 8 に従って 3-[4-(3-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、25 mg (19%) を得る。 $C_{28}H_{28}ClFO_4$ 482 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$); MS (ES^+) m/z 質量を計算し、483 および 485 ($M+1$ および $M+3$, 100%) を発見する。

【0 1 8 6】

実施例 13

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-4-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 4 1】



【0 1 8 7】

ステップ A

3-[4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルおよび

3-[4-(5-ブromo-2-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化 4 2】



3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル (10 g、52 mmol)、2、4-ジブromofluorobenzene (19.6 g、77.2 mmol)、塩化銅 (I) (2.54 g、25.7 mmol)、2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン (2.65 mL、12.9 mmol)、および炭酸セシウム (20 g、61.8 mmol) の NMP (150 mL) 中の溶液を $120^\circ C$ まで加熱する。反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。その後、反応を水溶性 HCl で急冷し、1 N エチルエーテルで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングし、溶媒を除去する。原料精製を 9/1 ヘキサン/アセトンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィ-を行って、純粋生成物を溶出する。溶媒を除去して、4.36 g (23%) の 2 つの所望の生成物を得る。 $C_{17}H_{16}BrFO_3$ 366 について $^1H NMR$

10

20

30

40

50

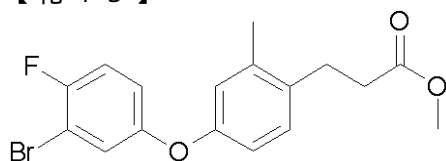
(400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、367 (M + 1、100%) を発見した。

【0188】

ステップ B

3-[4-(3-ブロモ-4-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化43】



10

【0189】

ステップ A からの混合物 (1.0 g) を prep HPLC によって分離して、0.29 g (29%) の所望の生成物を得る。C₁₇H₁₆BrFO₃ 366 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、367 (M + 1、100%) を発見する。

【0190】

ステップ C

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-4-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸 20

3-[4-(3-ブロモ-4-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル (0.1 g、0.27 mmol)、4-クロロ-2-フェノキシ-フェノール (60 mg、0.27 mmol)、塩化銅 (I) (13 mg、0.13 mmol)、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン (0.01 mL、0.07 mmol)、および炭酸セシウム (105 mg、0.32 mmol) の NMP (3 mL) 中の溶液を 120 °C まで加熱する。反応物を一晩攪拌し、室温まで冷却する。その後、反応を水溶性 HCl で急冷し、1 N エチルエーテルで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料エステル中間体を得る。中間体処理を MeOH (5 mL) 中の 5 N NaOH (0.4 mL、2.2 mmol) で行い、還流まで加熱する。反応物の還流での攪拌を 2 時間行い、その後反応物を冷却する。1 N 水溶性 HCl で反応物を急冷して、pH = 4 を得る。エチルエーテルで水溶性層を抽出する。有機層を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、原料生成物を得る。原料精製を prep HPLC によって行って、15 mg (11%) の所望の生成物を得る。C₂₈H₂₂ClFO₅ 492 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、493 および 495 (M + 1 および M + 3、100%) を発見する。

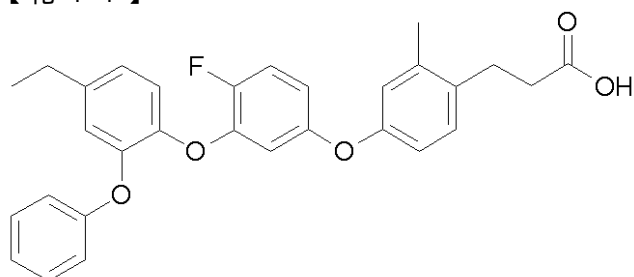
30

【0191】

実施例 14

3-{4-[3-(4-エチル-2-フェノキシ-フェノキシ)-4-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸 40

【化44】



50

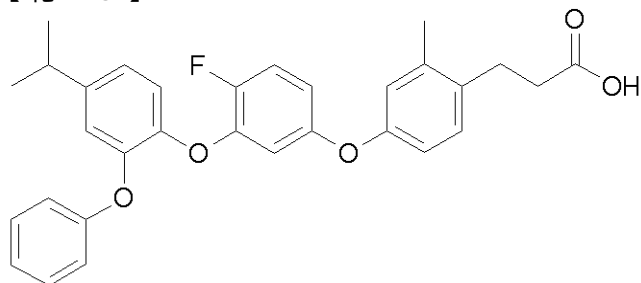
標記化合物を実施例 13 に従って作製し、4-エチル-2-フェノキシ-フェノールを用いることによってステップ C を行って、20 mg (15%) を得る。 $C_{30}H_{27}FO_5$ 486 について 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、487 (M+1、100%) を発見する。

【0192】

実施例 15

3-{4-[3-(4-イソプロピル 2-フェノキシ-フェノキシ)-4-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 45】



10

標記化合物を実施例 13 に従って作製し、4-イソプロピル 2-フェノキシ-フェノールを用いることによってステップ C を行って、9 mg (7%) を得る。 $C_{31}H_{29}FO_5$ 500 について 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、501 (M+1、100%) を得る。

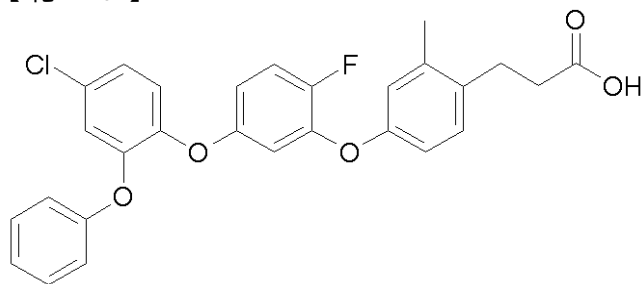
20

【0193】

実施例 16

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-4-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 46】

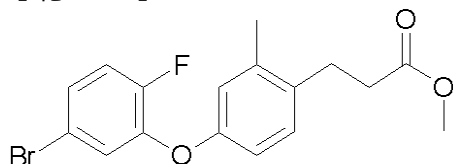


30

ステップ A

3-[4-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化 47】



40

【0194】

実施例 13 のステップ A (1.0 g) からの混合物を prep HPLC によって分離して、0.195 g (20%) の所望の生成物を得る。 $C_{17}H_{16}BrFO_3$ 366 について 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、367 (M+1、100%) を発見した。

【0195】

ステップ B

50

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 4 - フルオロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 0 1 9 6 】

標記化合物を実施例 1 3 に従って作製し、3 - [4 - (5 - プロモ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルを用いることによりステップ C を行って、2.9 mg (2 %) を得る。 $C_{28}H_{22}ClFO_5$ 492 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、493 および 495 ($M + 1$ および $M + 3$ 、100 %) を発見した。

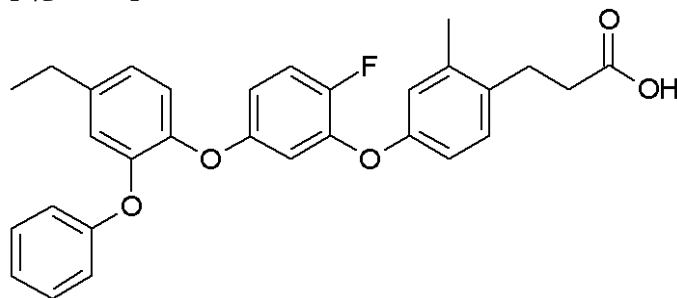
【 0 1 9 7 】

実施例 1 7

10

3 - { 4 - [5 - (4 - エチル - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 2 - フルオロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 化 4 8 】



20

【 0 1 9 8 】

標記化合物を実施例 1 3 に従って作製し、3 - [4 - (5 - プロモ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルおよび 4 - エチル - 2 - フェノキシ - フェノールを用いることによりステップ C を行って、15 mg (11 %) を得る。 $C_{30}H_{27}FO_5$ 486 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、487 ($M + 1$ 、100 %) を発見した。

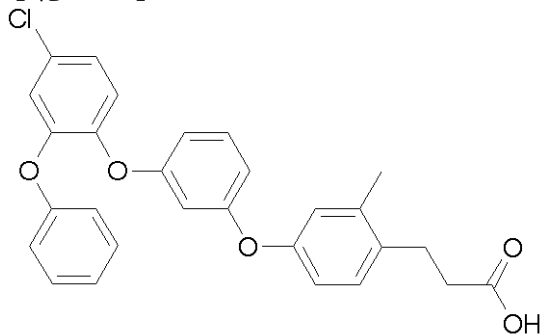
【 0 1 9 9 】

実施例 1 8

30

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 化 4 9 】



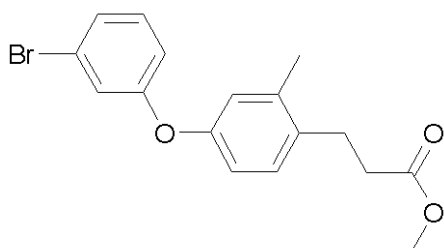
40

【 0 2 0 0 】

ステップ A

3 - [4 - (3 - プロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステル

【化 5 0】



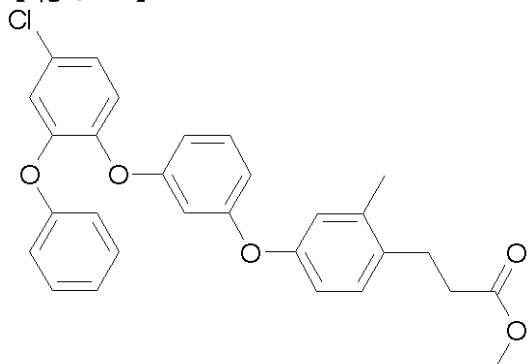
1-メチル-2-ピロリジノン(40 mL)中の3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(4.0 g、20.6 mmol)、1-ブromo-3-ヨドベンゼン(17.49 g、61.8 mmol)、炭酸セシウム(8.05 g、24.7 mmol)、塩化銅(I)(1.02 g、10.3 mmol)および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.95 g、5.15 mmol)の混合物をN₂下で17時間120°Cまで加熱する。反応物を1 N HCl(50 mL)で冷却および急冷する。その後、混合物をEt₂Oで希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物は、シリカゲル上で吸収され、9/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、4.30 g(60%)の標記化合物を得る。R_f = 0.33(4/1ヘキサン/EtOAc)。C₁₇H₁₇O₃Br 348について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、349および351(M+1およびM+3、100%)を発見した。

【0201】

ステップ B

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル

【化 5 1】



1-メチル-2-ピロリジノン(5 mL)中で3-[4-(3-ブromo-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(0.474 g、1.36 mmol)、4-クロロ-2-フェノキシ-フェノ-ル(0.30 g、1.36 mmol)、炭酸セシウム(0.531 g、1.63 mmol)、塩化銅(I)(0.067 g、0.677 mmol)および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.063 g、0.342 mmol)の混合物をN₂下で20時間120°Cまで加熱する。反応物を1 N HCl(20 mL)で冷却および急冷する。その後、混合物をEt₂Oで希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物は、シリカゲル上で吸収され、9/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製されて、0.221 g(33%)の標記化合物を得る。R_f = 0.29(4/1ヘキサン/EtOAc)。C₂₉H₂₅O₅Cl 488について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、489および351(M+1およびM+3、100%)を発見した。

【0202】

ステップ C

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル (0 . 2 2 1、0 . 4 5 2 mmol) のメタノール (7 mL) 中の溶液を 5 N NaOH (2 mL) で処理し、鹸化が終了するまで還流まで加熱する。混合物を冷却し、溶媒を真空で除去して、残留物を得て、この残留物を 1 N HCl で酸性化する。混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で溶媒を除去して、0 . 2 3 0 g (1 0 0 %) の標記化合物を得る。C₂₈H₂₃O₅Cl₄74 について ¹H NMR (4 0 0 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、4 7 5 および 4 7 7 (M + 1 および M + 3、1 0 0 %) を発見した。

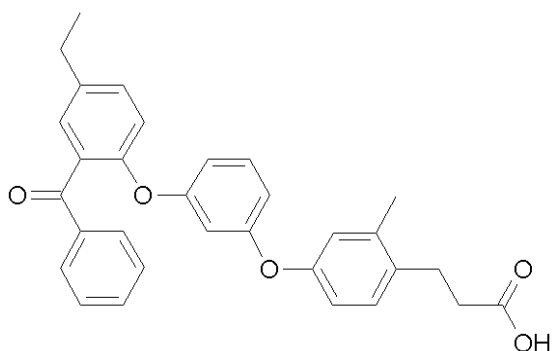
10

【 0 2 0 3 】

実施例 1 9

3 - { 4 - [3 - (2 - ベンゾイル - 4 - エチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 化 5 2 】



20

3 - [4 - (3 - プロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 1 8 のような (5 - エチル - 2 - ヒドロキシル - フェニル) - フェニル - メタノンと反応させることによって標記化合物を作製して、0 . 2 2 0 g (5 0 %) を得る。C₃₁H₂₈O₅481。2 0 1 5 について ¹H NMR (4 0 0 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 精密質量を計算して、4 8 1 . 2 0 3 2 (M + 1) を発見した。

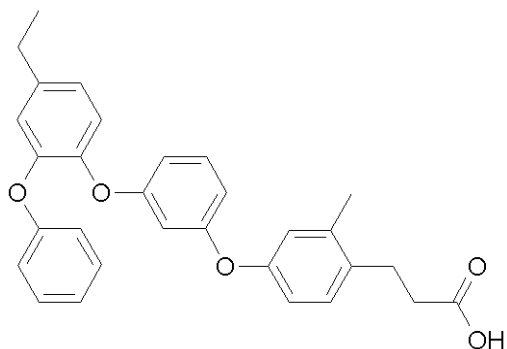
30

【 0 2 0 4 】

実施例 2 0

3 - { 4 - [3 - (4 - エチル - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 化 5 3 】



40

3 - [4 - (3 - プロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 1 8 のような 4 - エチル - 2 - フェノキシ - フェノールと反応させること

50

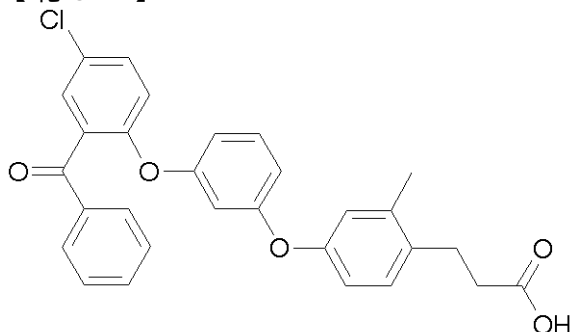
により標記化合物を作製して、0.200 g (35%)を得る。 $C_{30}H_{28}O_5$ 468 について¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、469 (M+1, 100%)を発見した。

【0205】

実施例 2 1

3-{4-[3-(2-ベンゾイル-4-クロロ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 5 4】



10

3-[4-(3-プロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 1 8 におけるような(5-クロロ-2-ヒドロキシル-フェニル)-フェニル-メタノンと反応させることによって標記化合物を作製して、0.080 gを得る。 $C_{29}H_{23}O_5Cl$ 486 について¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算して、487 および 489 (M+1 および M+3, 100%)を発見した。

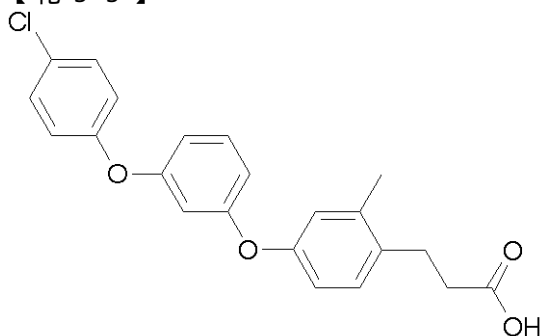
20

【0206】

実施例 2 2

3-{4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 5 5】



30

3-[4-(3-プロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 1 8 のような4-クロロフェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.019 g (9%)を得る。 $C_{22}H_{19}O_4Cl$ 383.1050 について¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; HRMS (ES^+) m/z 精密質量を計算し、383.1033 (M+1)を発見した。

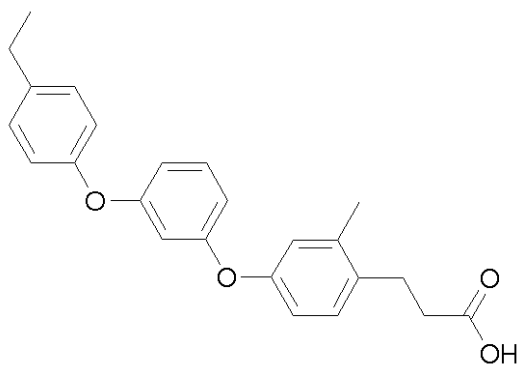
40

【0207】

実施例 2 3

3-{4-[3-(4-エチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 5 6】



10

3-[4-(3-ブロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 4-エチルフェノールと反応させることにより標記化合物を作製して、0.020 g (14%) を作製する。 $C_{24}H_{24}O_4$ 377.1753 について 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ; HRMS (ES^+) m/z 精密質量を計算し、377.1747 を発見した。

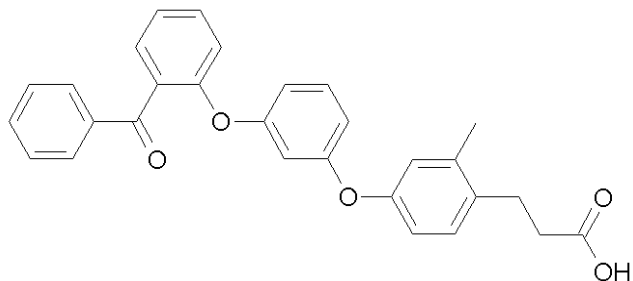
【0208】

実施例 24

3-{4-[3-(2-ベンゾイル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

20

【化 5 7】



3-[4-(3-ブロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような (2-ヒドロキシル-フェニル)-フェニル-メタノンと反応させることによって標記化合物を作製して、0.020 g (14%) を得る。 $C_{29}H_{24}O_5$ 453.1702 について 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ; HRMS (ES^+) m/z 質量を計算し、453.1699 を発見した。

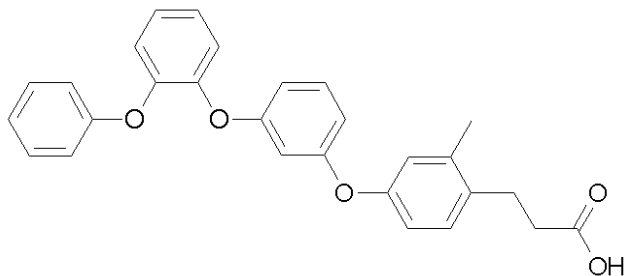
30

【0209】

実施例 25

3-{2-メチル-4-[3-(2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 5 8】



40

3-[4-(3-ブロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 2-フェノキシ-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.106 g (42%) を得る。 $C_{28}H_{24}O_5$ 440 について

50

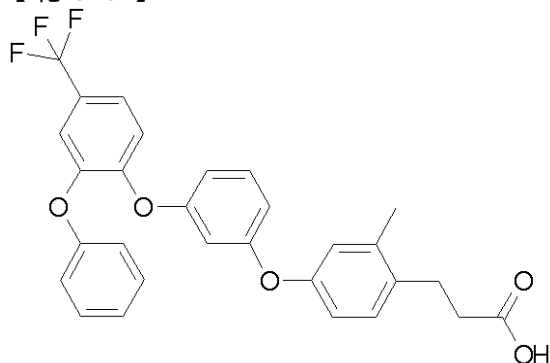
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、441 ($M+1$) を発見した。

【0210】

実施例 26

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - (2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

【化 59】



10

3 - [4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノールと反応させることによって標記化合物を得て、0.084 g (15%) を得る。
 $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{F}_3$ 508 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、507 ($M-1$) を発見した。

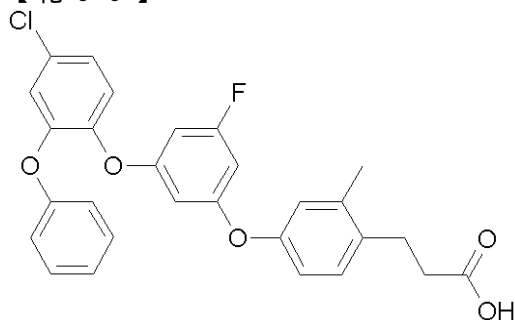
20

【0211】

実施例 27

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - フルオロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化 60】



30

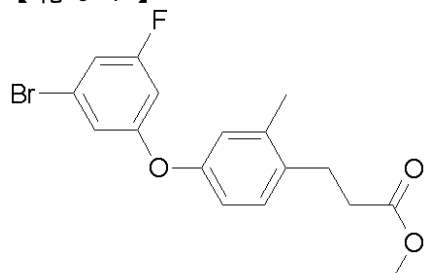
【0212】

ステップ A

3 - [4 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステル

40

【化 61】



1 - メチル - 2 - ピロリジノン (40 mL) 中で、3 - (4 - ヒドロキシル - 2 - メチル - フェ

50

ニル)-プロピオン酸メチルエステル(4.0g、20.6mmol)、1,3-ジブロモ-5-フルオロベンゼン(15.71g、61.9mmol)、炭酸セシウム(8.05g、24.7mmol)、塩化銅(I)(1.02g、10.3mmol)および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.95g、5.15mmol)の混合物を N_2 下で7時間120°Cまで加熱する。反応物を1NHCl(40mL)で冷却および急冷する。その後、混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収し、9/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3.43g(45%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.38$ (4/1ヘキサン/ $EtOAc$)。C₁₇H₁₆O₃BrF₃66について¹H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、384および386(M+N H₄、100%)を発見した。

10

【0213】

ステップB

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

3-[4-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例18のような4-クロロ-2-フェノキシ-フェノ-ルと反応させることによって標記化合物を作製して、0.118g(22%)を得る。C₂₈H₂₂O₅ClF₄92について¹H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、493および495(M+1およびM+3)を発見した。

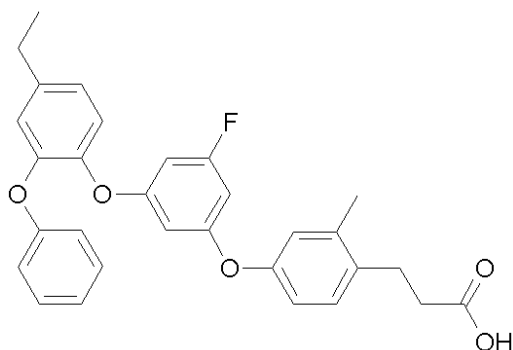
20

【0214】

実施例28

3-{4-[3-(4-エチル-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化62】



30

3-[4-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物と実施例18のような4-エチル-2-フェノキシ-フェノ-ルと反応させることによって標記化合物を作製して、0.139g(52%)を得る。C₃₀H₂₇O₅F₄86について¹H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、485(M-1)を発見した。

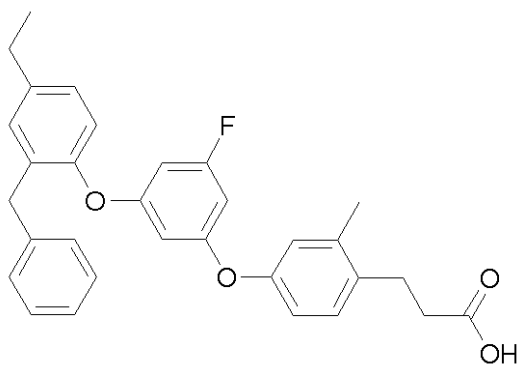
40

【0215】

実施例29

3-{4-[3-(2-ベンジル4-エチル-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 6 3】



10

3-[4-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 2-ベンジル 4-エチル-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.040 g (13%) を得る。 $C_{31}H_{29}O_4F$ 484 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、485 ($M+1$, 100%) を発見した。

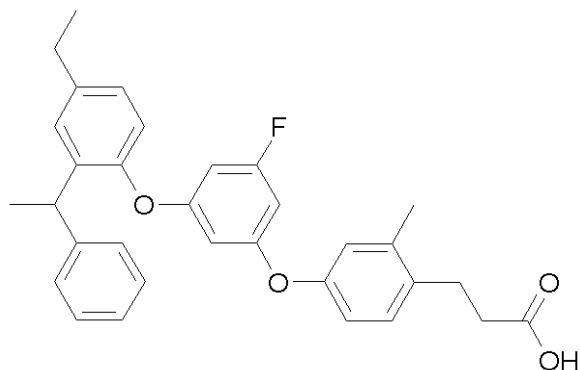
【0216】

実施例 30

3-(4-{3-[4-エチル-2-(1-フェニル-エチル)-フェノキシ]-5-フルオロ-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

20

【化 6 4】



30

3-[4-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 4-エチル-2-(1-フェニル-エチル)-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.078 g (29%) を得る。 $C_{32}H_{31}O_4F$ 498 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、499 ($M+1$, 100%) を発見した。

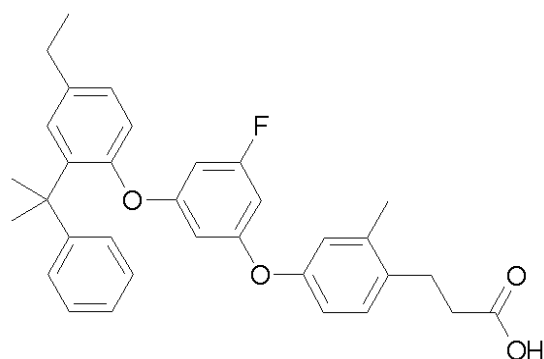
【0217】

実施例 31

3-(4-{3-[4-エチル-2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-フェノキシ]-5-フルオロ-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

40

【化 6 5】



10

3-[4-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 4-エチル-2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-フェノールを反応させることによって標記化合物を作製して、0.027 g (10%) を得る。 $C_{23}H_{23}O_4FBr$ について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、529 ($M+1$ 、100%) を発見した。

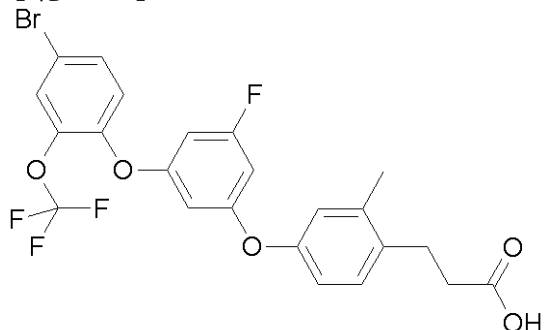
【0218】

実施例 32

3-{4-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

20

【化 6 6】



30

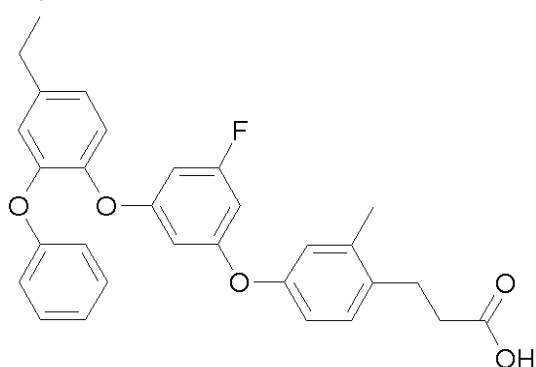
3-[4-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.013 g (5%) を得る。 $C_{23}H_{17}O_5F_4Br$ について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS (ES^+)$ m/z 質量を計算し、529 ($M+1$ 、100%) を発見した。

【0219】

実施例 33

3-{4-[3-(4-エチル-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 6 7】



40

50

3-[4-(3-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例18のような4-エチル-2-フェノキシ-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、 $C_{30}H_{27}O_5F_4Br$ 、1921について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)；MS(ES^+) m/z 質量を計算し、 $C_{30}H_{27}O_5F_4Br$ 、1921について487.1906を発見した。

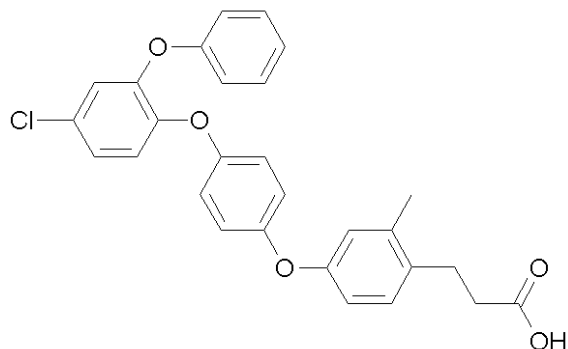
【0220】

実施例34

3-{4-[4-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

10

【化68】



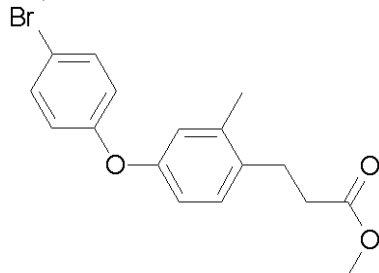
20

【0221】

ステップA

3-[4-(4-ブromo-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化69】



30

【0222】

1-メチル-2-ピロリジノン(20mL)中で、3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(2.0g、10.3mmol)、1-ブromo-4-ヨドベンゼン(8.74g、30.9mmol)、炭酸セシウム(4.03g、12.4mmol)、塩化銅(I)(0.51g、5.15mmol)および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.47g、2.55mmol)の混合物を N_2 下で1時間120°Cまで加熱する。反応物を1NHClで冷却および急冷する。その後、混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物は、シリカゲル上で吸収され、9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製され、1.51g(42%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.35$ (4/1ヘキサン/ $EtOAc$)。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)。

40

【0223】

ステップB

3-{4-[4-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

50

3-[4-(4-プロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例18のような4-クロロ-2-フェノキシ-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.133g(19%)を得る。 $C_{28}H_{23}O_5Cl$ 474について $^1H NMR$ (400MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+) m/z$ 質量を計算し、473および475(M-1、およびM+1、100%)を発見した。

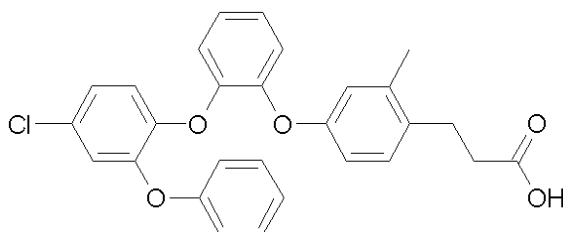
【0224】

実施例35

3-{4-[2-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化70】

10



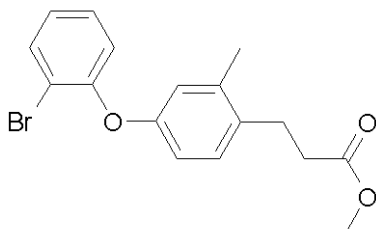
【0225】

ステップA

3-[4-(2-プロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

20

【化71】



1-メチル-2-ピロリジノン(20mL)中で、3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(2.0g、10.3mmol)、1-プロモ-2-ヨドベンゼン(8.74g、30.9mmol)、炭酸セシウム(4.03g、12.4mmol)、塩化銅(I)(0.51g、5.15mmol)および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.47g、2.55mmol)の混合物を N_2 下で10時間120°Cまで加熱する。反応物を1NHClで冷却および急冷する。その後、混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物は、シリカゲル上で吸収され、9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製されて、1.09g(30%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.34$ (4/1ヘキサン/ $EtOAc$)。 $^1H NMR$ (400MHz、 $CDCl_3$)。

30

40

【0226】

ステップB

3-{4-[2-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

3-[4-(2-プロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例18のような4-クロロ-2-フェノキシ-フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.039g(8%)を得る。 $C_{28}H_{23}O_5Cl$ 474について $^1H NMR$ (400MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+) m/z$ 質量を計算し、473および475(M-1、およびM+1)を発見した。

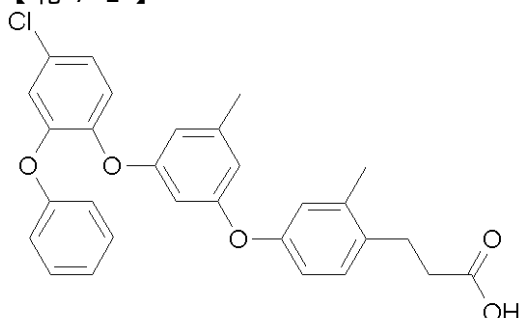
【0227】

50

実施例 36

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化 7 2】



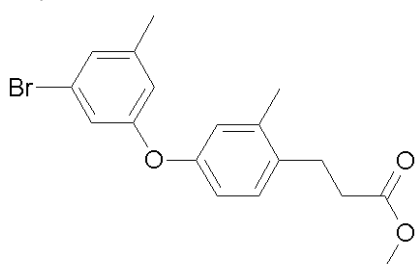
10

【 0 2 2 8 】

ステップ A

3 - [4 - (3 - ブロモ - 5 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステル

【化 7 3】



20

【 0 2 2 9 】

40 mL の乾燥 NMP 中で、1、3 - ジブロモ - 5 - メチル - ベンゼン (15 g、0.06 mol)、3 - (4 - ヒドロキシル - 2 - メチル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (3.9 g、0.02 mol)、CuCl (1 g、0.01 mol)、2、2、6、6 - テトラメチル - ヘプタン - 3、5 - ジオン (0.92 g、0.005 mol) および Cs₂CO₃ (7.8 g、0.024 mol) の混合物を一晩 120 ° C まで加熱する。この混合物を室温まで冷却し、Et₂O で希釈し、セリットパッドを通じてフィルタリングする。有機層を 1 N HCl、H₂O および塩水で洗浄し、その後、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタリングおよび濃縮する。原料材料の精製をクロマトグラフィ - (ヘキサン / アセトン = 20 : 1) によって行って、標記化合物 (59 %) を黄色油として得る。R_f = 0.29 (20 / 1 ヘキサン / アセトン)。¹HNMR (400 MHz、CDCl₃)。

30

【 0 2 3 0 】

ステップ B

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

40

3 - [4 - (3 - ブロモ - 5 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例 18 のような 4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノールと反応させることによって標記化合物を作製して、0.118 g (22 %) を得る。C₂₉H₂₅O₅Cl₄89.1469 について ¹HNMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 精密質量を計算し、489.1457 を発見した。

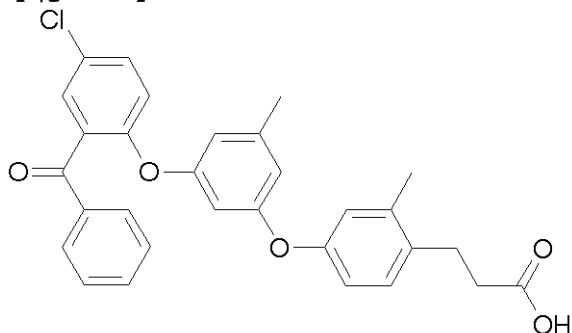
【 0 2 3 1 】

実施例 37

3 - { 4 - [3 - (2 - ベンゾイル - 4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

50

【化 7 4】



10

3-[4-(3-ブロモ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを実施例 18 のような(5-クロロ-2-ヒドロキシル-フェニル)-フェニル-メタノンと反応させることによって標記化合物を作製して、0.244 g (38%)を得る。 $C_{30}H_{25}O_5Cl$ 501.1469 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $HRMS$ (ES^+) m/z 精密質量を計算し、501.1474 を発見した。

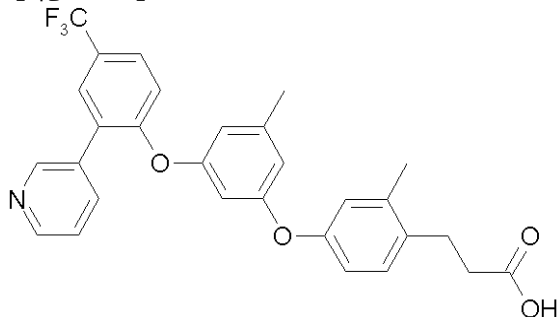
【0 2 3 2】

実施例 38

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

20

【化 7 5】

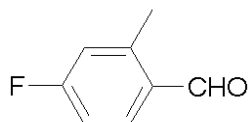


30

【0 2 3 3】

ステップ A

4-フルオロ-2-メチル-ベンズアルデヒド



【0 2 3 4】

乾燥 THF (60 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロトルエン (12.0 g、63.5 mmol) の -78℃ 溶液を 1.6 M のヘキサン溶液の n -ブチルリチウム (59.5 mL、95.3 mmol) で処理し、その後、-78℃ で N_2 下で 15 分間攪拌する。その後、混合物を DMF (27.8 g、0.381 mol) で処理し、室温まで加熱する。反応物の酸性化を 1 N HCl で行い、反応物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で溶媒を除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、勾配が 5/1 ~ 3/1 のヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、6.24 g (71%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.49$ (2/1 ヘキサン/ $EtOAc$)。 $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$)。

40

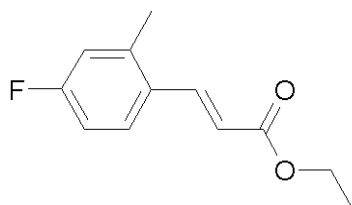
【0 2 3 5】

ステップ B

50

3-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル

【化76】



4-フルオロ-2-メチル-ベンズアルデヒド(1.16 g、8.40 mmol)、トリエチルホスホノアセテート(2.26 g、10.1 mmol)、および325メッシュ炭酸カリウム(3.48 g、25.2 mmol)の混合物をエタノール(15 mL)中で N_2 下で5時間還流まで加熱する。反応物を冷却し、フィルタリングし、濾過液を1 N HClで酸性化させる。その後、混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4 、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、6/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製させ、1.21 g(69%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.58$ (2/1ヘキサン/ $EtOAc$)。 $C_{12}H_{13}O_2F$ 208について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+)$ m/z 質量を計算し、209($M+1$ 、100%)を発見した。

10

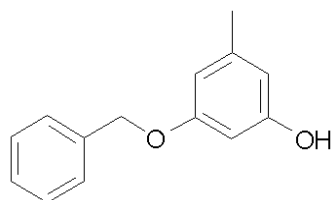
【0236】

20

ステップC

3-ベンジルオキシ-5-メチル-フェノール

【化77】



オルシノール(10.0 g、80.6 mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(12.25 g、88.6 mmol)の0 混合物をDMF(100 mL)中で臭化ベンジル(6.91 g、40.4 mmol)で滴下方向に処理する。その後、混合物を室温まで加熱し、 N_2 下で20時間撹拌する。反応物をフィルタリングし、濾過液の酸性化を1 N HClで行う。その後この混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、5/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、4.88 g(57%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.40$ (2/1ヘキサン/ $EtOAc$)。 $C_{14}H_{14}O_2$ 214について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+)$ m/z 質量を計算し、215($M+1$ 、100%)を発見した。

30

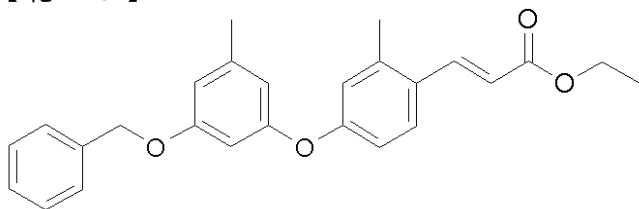
40

【0237】

ステップD

3-[4-(3-ベンジルオキシ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-アクリル酸エチルエステル

【化 7 8】



3-ベンジルオキシ-5-メチル-フェノ-ル (3.24 g、15.1 mmol)、3-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル (3.15 g、15.1 mmol) および 325 メッシュ炭酸カリウム (2.51 g、18.2 mmol) の混合物を乾燥 DMSO (40 mL) 中で 130 °C まで加熱し、N₂ 下で 20 時間撹拌する。反応物を冷却し、1 N HCl (30 mL) で酸性化させる。その後混合物を Et₂O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1 ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、3.56 g (58%) の標記化合物を得る。R_f = 0.39 (4/1 ヘキサン/EtOAc)。C₂₆H₂₆O₄ 402 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、403 (M + 1、100%) を発見した。

10

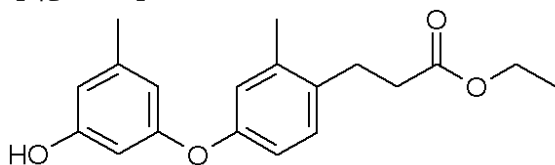
【0238】

ステップ E

20

3-[4-(3-ヒドロキシル-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

【化 7 9】



3-[4-(3-ベンジルオキシ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-アクリル酸エチルエステル (3.56 g、88.5 mmol) および 10% Pd/C (1.75 g) in エチルアセテ-ト (90 mL) の混合物を N₂ でパ-ジした後、H₂ でパ-ジし、水素バル-ン下で撹拌する。終了時、混合物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を真空で除去して、2.83 g (100%) の標記化合物を得る。R_f = 0.35 (2/1 ヘキサン/EtOAc)。C₁₉H₂₂O₄ 314 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、315 (M + 1、100%) を発見した。

30

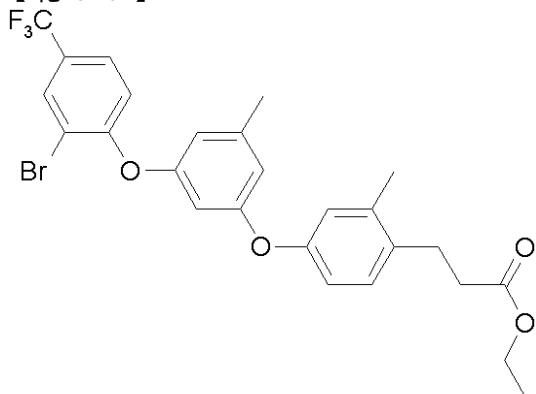
【0239】

ステップ F

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

40

【化 8 0】



10

3-[4-(3-ヒドロキシル-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル(2.83 g、9.01 mmol)、3-ブromo-4-フルオロベンゾトリフルオリド(2.19 g、9.01 mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(1.49 g、10.8 mmol)の混合物を乾燥DMSO(36 mL)中で100℃まで加熱し、N₂下で5時間攪拌する。この反応物を冷却し、1NHClで酸性化させる。その後この混合物をEt₂Oで希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空で溶媒を除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製し、3.45 g(71%)の標記化合物を得る。R_f = 0.54(2/1ヘキサン/EtOAc)。C₂₆H₂₄O₄F₃Br536について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、554および556(M + NH₄、100%)を発見した。

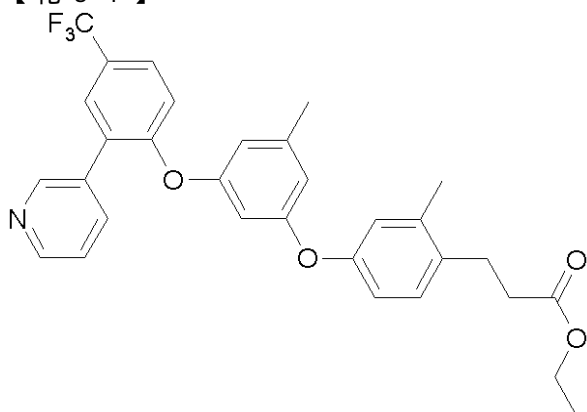
20

【0240】

ステップ G

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

【化 8 1】



30

40

3-{4-[3-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル(0.112 g、0.209 mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(0.077 g、0.626 mmol)、およびフッ化セシウム(0.111 g、0.731 mmol)の混合物を乾燥ACN(7 mL)中でN₂でバジした後、1、1'-ビス(ジフェニルホヒノ(diphenylphosphino))-塩化フェロセンパラジウム(II)錯体でDCM(0.031 g、0.042 mmol)で処理する。混合物を100℃まで加熱し、N₂下で5時間攪拌する。反応物を冷却し、原料混合物をシリカゲル上で吸収させ、2/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、0.089 g(79%)の標記化合物を得る。R_f = 0.33(1/1ヘキサン/EtOAc)。C₃₁H₂₈O₄NF₃

50

535について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、536 (M+1, 100%)を発見した。

【0241】

ステップH

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

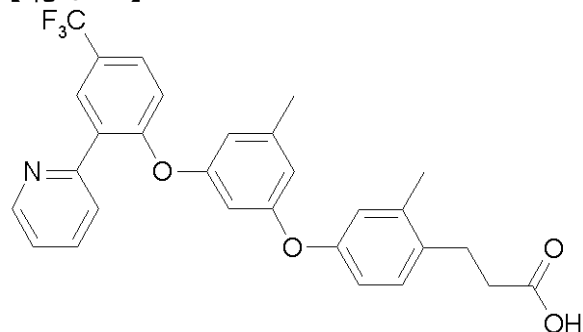
3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル(0.089、0.166 mmol)のエタノール(7 mL)中の溶液を5 N NaOH(2 mL)で処理し、
 10 鹼化が終了するまで加熱する。混合物を冷却し、溶媒を真空で除去して、残留物を得る。この残留物を1 N HClで中和する。混合物を水で希釈し、エチルアセテ-トで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、0.093 g(100%)の標記化合物を得る。C₂₉H₂₄O₄F₃N₅08.1736について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 精密質量を計算し、508.1724を発見した。

【0242】

実施例39

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-2-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化82】



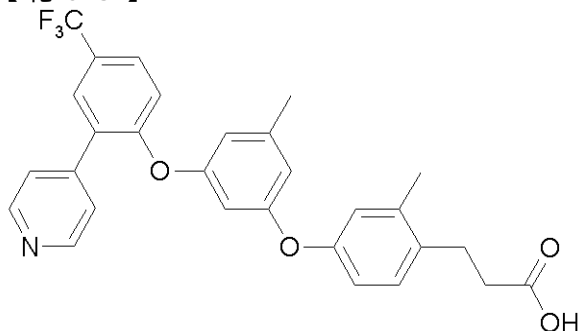
3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル(0.155 g、0.289 mmol)および2-トリブチルスタンニルピリジン(0.210 g、0.571 mmol)の混合物を乾燥トルエン(8 mL)中でN₂でパ-ジした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン(phospine))パリウム(0)(0.033 g、0.029 mmol)を付加する。反応物を100 まで加熱し、N₂下で20時間攪拌する。反応物を冷却し、溶媒を真空で除去して、原料3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-2-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルを得る。このエステルをエタノール(8 mL)中で溶解させ、5 N NaOH(2 mL)で処理し、
 30 鹼化が終了するまで還流まで加熱する。混合物を冷却し、溶媒を真空で除去して、残留物を得て、この残留物を1 N HClで酸性化する。混合物を水で希
 40 釈し、エチルアセテ-トで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物を分取HPLCによって精製して、0.056 g(38%)の標記化合物を得る。C₂₉H₂₄NO₄F₃507について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、508 (M+1, 100%)を発見した。

【0243】

実施例40

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-ピリジン-4-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 8 3】



10

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 38 のような 4 - ピリジル硼酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0.011 g (9%) を得る。C₂₉H₂₄NO₄F₃ 507 について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、508 (M + 1, 100%) を発見した。

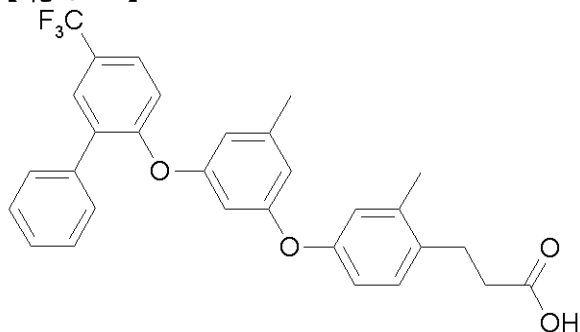
【0244】

実施例 4 1

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (5 - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

20

【化 8 4】



3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 38 のようなフェニル硼酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0.024 g (21%) を得る。C₃₀H₂₆O₄F₃ 507.1783 について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 精密質量を計算し、507.1797 を発見した。

30

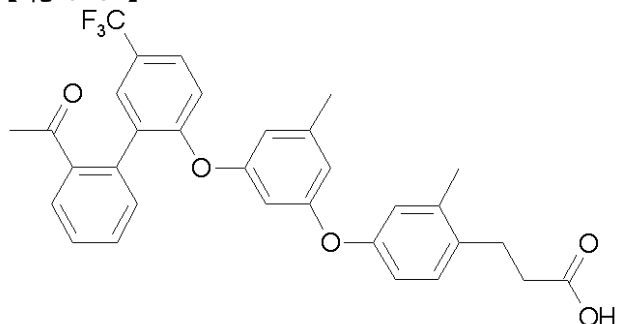
【0245】

実施例 4 2

3 - { 4 - [3 - (2' - アセチル 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

40

【化 8 5】



3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ } 50

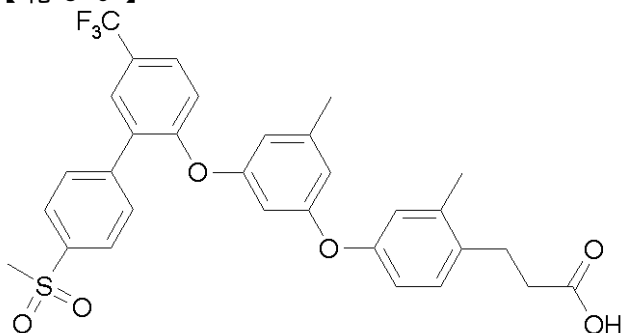
シ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例38のような2-アセチルフェニルボロン酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0.032g(28%)を得る。 $C_{32}H_{28}O_5F_3$ 549.1888について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)；HRMS(ES^+) m/z 精密質量を計算し、549.1870を発見した。

【0246】

実施例43

3-{4-[3-(4'-メタンスルホニル5-トリフルオロメチル-ビフェニル2-イルオキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化86】



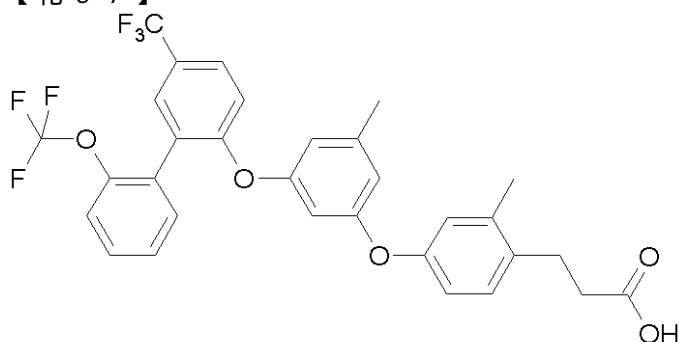
3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例38のような4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0.062g(48%)を得る。 $C_{31}H_{27}O_6SF_3$ 584について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)；MS(ES^+) m/z 質量を計算し、585($M+1$ 、100%)を発見した。

【0247】

実施例44

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2'-トリフルオロメトキシ-5-トリフルオロメチル-ビフェニル2-イルオキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化87】



3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例38のような2-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0.058g(39%)を得る。 $C_{31}H_{25}O_5F_6$ 591.1606について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)；HRMS(ES^+) m/z 精密質量を計算し、591.1619を発見した。

【0248】

実施例45

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

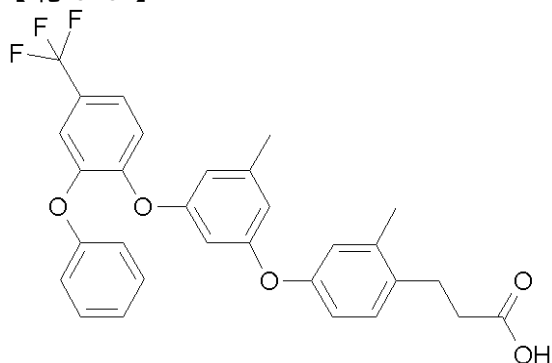
10

20

30

40

【化 8 8】



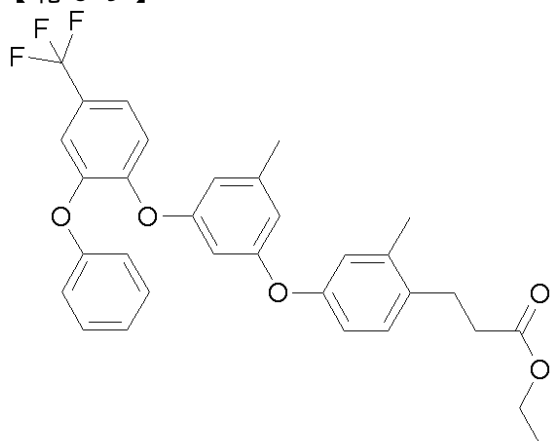
10

【0 2 4 9】

ステップ A

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル

【化 8 9】



20

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル (0 . 3 0 9 g 、 0 . 5 7 6 m m o l) 、 フェノール (0 . 1 6 3 g 、 1 . 7 3 m m o l) 、 炭酸セシウム (0 . 5 6 g 、 1 . 7 2 m m o l) 、 塩化銅 (I) (0 . 0 2 9 g 、 0 . 2 9 3 m m o l) および 2 、 2 、 6 、 6 - テトラメチル - 3 、 5 - ヘプタンジオン (0 . 0 2 7 g 、 0 . 1 4 7 m m o l) の混合物を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 0 m L) 中で N_2 下で 2 0 時間 1 2 0 °C まで加熱する。う。反応物を 1 N H C l (2 0 m L) で冷却および急冷する。その後混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させて、9 / 1 ヘキサン / エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、0 . 1 7 3 g (4 3 %) の標記化合物を得る。 $C_{32}H_{29}O_3F_3$ について $R_f = 0 . 5 5$ (4 / 1 ヘキサン / $EtOAc$) 。 $^1H NMR$ (4 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、5 5 1 ($M + 1$ 、 1 0 0 %) を発見した。

30

40

【0 2 5 0】

ステップ B

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

【0 2 5 1】

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル (0 . 1 3 7 、 0 . 2 4 9 m m o l) のエタノール (8 m L) 中の溶液を 5 N N a O H (2 m L) で処理し、還流まで鹸化が終了するまで加熱する。混合物を冷却し、溶媒を真空で除去し、残留物を得て

50

、この残留物を 1 N H C l で酸性化する。混合物を水で希釈し、エチルアセテ-トで抽出する。有機層を乾燥させ (N a₂ S O₄)、溶媒を真空で除去して、0.143 g (100%) の標記化合物を得る。C₃₀ H₂₅ O₅ F₃ 523.1732 について ¹ H N M R (400 M H z、C D C l₃) ; H R M S (E S⁺) m / z 精密質量を計算し、523.1721 を発見した。

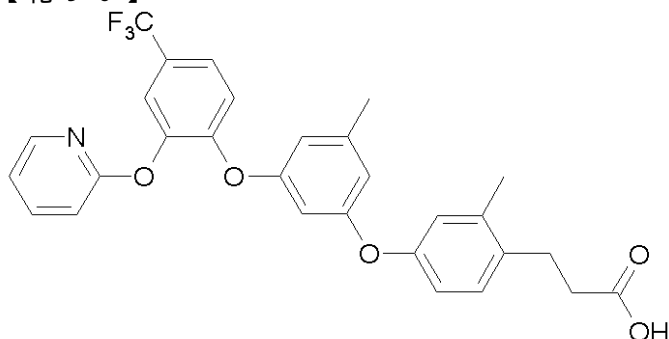
【 0 2 5 2 】

実施例 4 6

3 - (2 -メチル - 4 - { 3 -メチル - 5 - [2 - (ピリジン - 2 -イルオキシ) - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ] - フェノキシ } - フェニル) - プロピオン酸

【 化 9 0 】

10



3 - { 4 - [3 - (2 -プロモ - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 -メチル - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例 4 5 のような 2 -ヒドロキシルピリジンと反応させることにより標記化合物を作製して、0.015 g (10%) を得る。C₂₉ H₂₄ N O₅ F₃ 523 について ¹ H N M R (400 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、524 (M + 1、100%) を発見した。

20

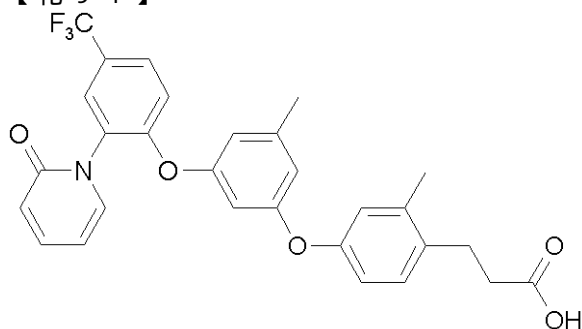
【 0 2 5 3 】

実施例 4 7

3 - (2 -メチル - 4 - { 3 -メチル - 5 - [2 - (2 -オキソ - 2 H -ピリジン - 1 -イル) - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ] - フェノキシ } - フェニル) - プロピオン酸

【 化 9 1 】

30



3 - { 4 - [3 - (2 -プロモ - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 -メチル - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例 4 5 のような 2 -ヒドロキシルピリジンと反応させることにより標記化合物を作製して、0.010 g (8%) を得る。C₂₉ H₂₄ N O₅ F₃ 523 について ¹ H N M R (400 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、524 (M + 1、100%) を発見した。

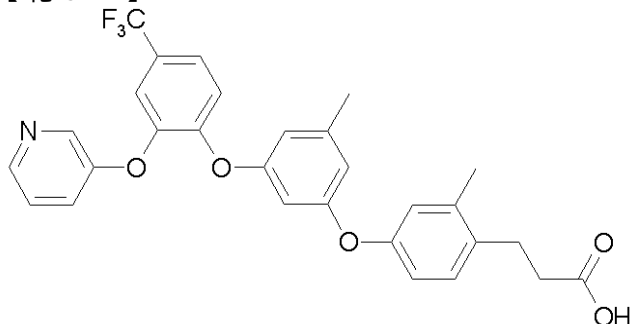
40

【 0 2 5 4 】

実施例 4 8

3 - (2 -メチル - 4 - { 3 -メチル - 5 - [2 - (ピリジン - 3 -イルオキシ) - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ] - フェノキシ } - フェニル) - プロピオン酸

【化 9 2】



10

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 4 5 のような 3 - ヒドロキシルピリジンと反応させることにより標記化合物を作製して、0.044 g (31%)を得る。 $C_{29}H_{24}NO_5F_3$ 524.1685 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $HRMS$ (ES^+) m/z 精密質量を計算し、524.1680を発見した。

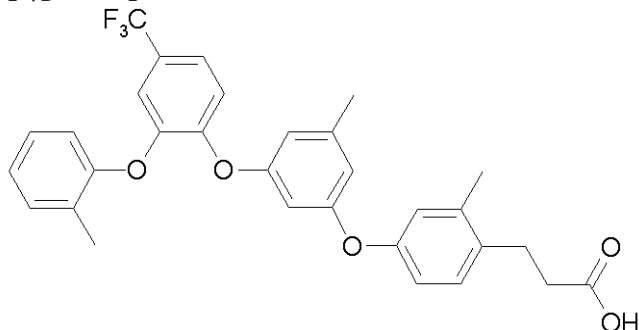
【0255】

実施例 4 9

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

20

【化 9 3】



30

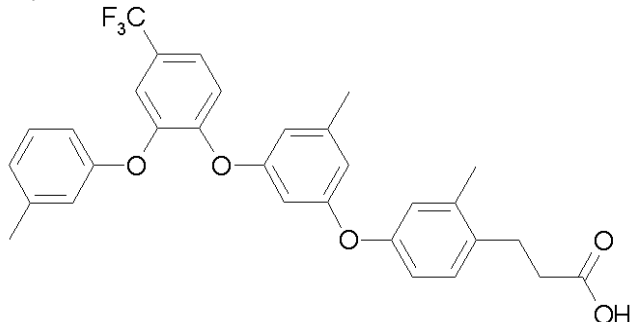
3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 4 5 のような o - クレゾールと反応させることにより標記化合物を作製して、0.038 g (25%)を得る。 $C_{31}H_{27}O_5F_3$ 537.1888 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $HRMS$ (ES^+) m/z 精密質量を計算し、537.1893を発見した。

【0256】

実施例 5 0

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - m - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

【化 9 4】



40

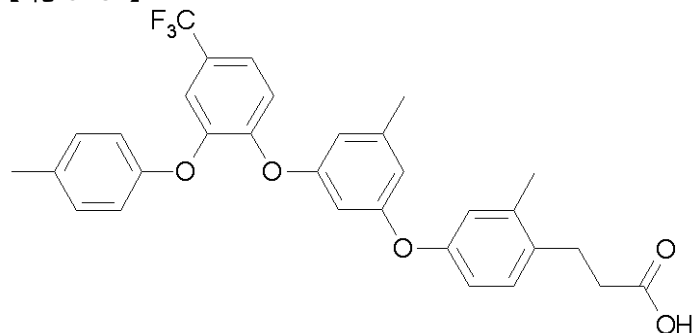
3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ

50

【 0 2 5 7 】

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - p - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

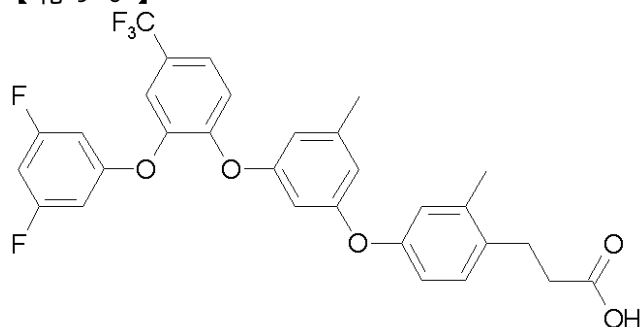
【化 9 5】



【 0 2 5 8 】

3-(4-{3-[2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-5-メチル-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

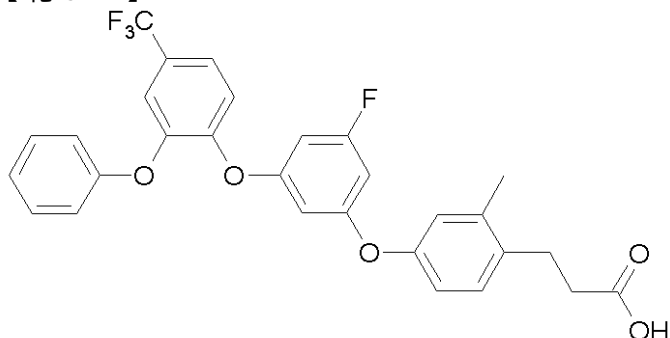
【化 9 6】



【 0 2 5 9 】

3 - { 4 - [3 -フルオロ - 5 - (2 -フェノキシ - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化 9 7】



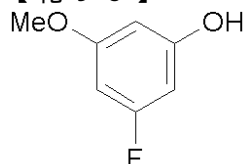
10

【 0 2 6 0 】

ステップ A

3-フルオロ-5-メトキシ-フェノール

【化 9 8】



乾燥 CH_2Cl_2 (50 mL) 中の -78 溶液 of 1-フルオロ-3, 5-ジメトキシベンゼン (4.98 g, 31.9 mmol) を三臭化ホウ素 (128 mL, 128 mmol) の 1 M CH_2Cl_2 溶液と処理し、混合物を 0 まで加熱し、 N_2 下で攪拌する。終了時、混合物を氷水中に入れ、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、5/1 ~ 1/1 の勾配のヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2.40 g (53%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.49$ (1/1 ヘキサン/ EtOAc)。 $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{F}$ 142 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)。 $\text{MS} (\text{ES}^-)$ m/z 質量を計算し、141 ($M-1$, 100%) を発見した。

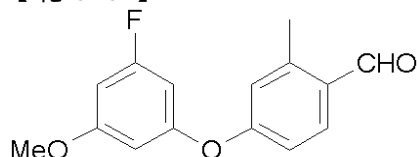
20

【 0 2 6 1 】

ステップ B

4-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェノキシ)-2-メチル-ベンズアルデヒド

【化 9 9】



3-フルオロ-5-メトキシ-フェノール (2.40 g, 16.9 mmol) の乾燥 DMF (20 mL) 中の 0 溶液を 60% 懸濁液の NaH (0.74 g, 18.5 mmol) で処理した後、 N_2 下で 15 分間攪拌する。4-フルオロ-2-メチル-ベンズアルデヒド (2.33 g, 16.9 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液を滴下方向に付加し、混合物を 60 まで 4 時間加熱する。混合物を冷却し、1 N HCl で酸性化させる。その後、混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、6/1 ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1.40 g (32%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.41$ (2/1 ヘキサン/ EtOAc)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F}$ 260 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; $\text{MS} (\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、261 ($M+1$, 100%) を発見した。

40

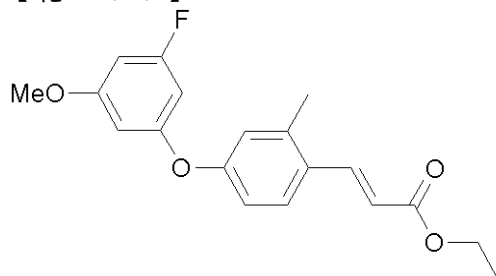
【 0 2 6 2 】

50

ステップ C

3-[4-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-アクリル酸エチルエステル

【化100】



10

4-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェノキシ)-2-メチル-ベンズアルデヒド(1.40 g、5.38 mmol)、トリエチルホスホノアセテート(1.45 g、6.47 mmol)、および325メッシュ炭酸カリウム(2.23 g、16.1 mmol)の混合物をエタノール(20 mL)中で還流まで N_2 下で5時間加熱する。反応物を冷却し、フィルタリングし、濾過液を1 N HClで酸性化する。混合物をEtOAcで希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、0.98 g(55%)の標記化合物を得る。 $C_{19}H_{19}O_4F$ 330について $R_f = 0.41$ (2/1ヘキサン/EtOAc)。 1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、331($M+1$ 、100%)を発見した。

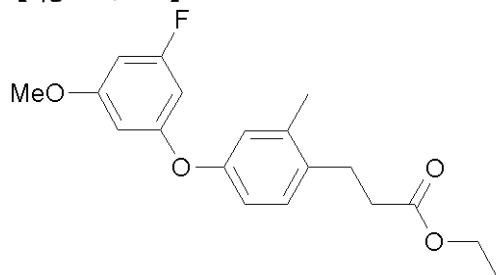
20

【0263】

ステップ D

3-[4-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

【化101】



30

3-[4-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-アクリル酸エチルエステル(0.98 g、2.96 mmol)および10% Pd/C(0.50 g)の混合物をエチルアセテート(50 mL)中で N_2 でパージした後、 H_2 でパージする。混合物を水素バルーン下で3時間攪拌する。反応物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を真空で除去して、0.715 g(73%)の標記化合物を得る。 $C_{19}H_{21}O_4F$ 332について $R_f = 0.53$ (2/1ヘキサン/EtOAc)。 1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、333($M+1$ 、100%)を発見した。

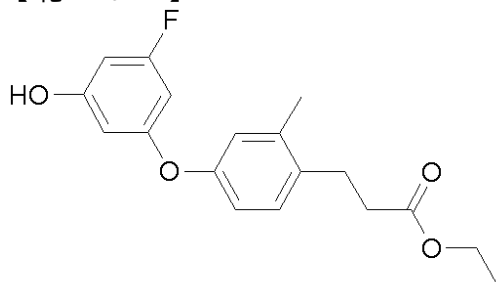
40

【0264】

ステップ E

3-[4-(3-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

【化 1 0 2】



3-[4-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル(0.715 g、2.15 mmol)の-78 溶液を乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中で 1 M CH_2Cl_2 溶液の三臭化ホウ素(6.5 mL、6.5 mmol)で処理する。この混合物を 0 まで加熱し、 N_2 下で 1 時間攪拌する。終了時、混合物を氷水中に注入し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空中で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、ヘキサン/エチルアセテ-トに対する勾配が 5/1 ~ 1/1 のフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、0.558 g (81%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.36$ (2/1 ヘキサン/ EtOAc)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}_3$ 18 について $\text{MS}(\text{ES}^-)$ m/z 質量を計算し、317 (M-1、100%) を発見した。

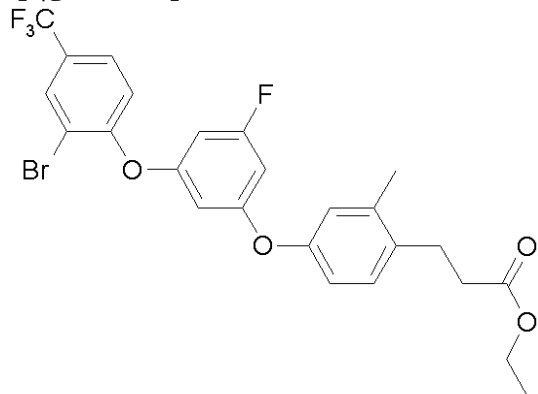
20

【0 2 6 5】

ステップ F

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

【化 1 0 3】



30

3-[4-(3-フルオロ-5-ヒドロキシル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル(0.557 g、1.75 mmol)、3-ブロモ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(0.425 g、1.75 mmol)および 325 メッシュ炭酸カリウム(0.29 g、2.10 mmol)の混合物を乾燥 DMSO (10 mL) 中で 100 まで加熱し、 N_2 下で 2.5 時間攪拌する。反応物を冷却し、1 N HCl で酸性化させる。その後、混合物を Et_2O で希釈し、水で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空中で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、5/1 ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、0.735 g (78%) の標記化合物を得る。 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{F}_4\text{Br}$ 540 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; $\text{MS}(\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、558 および 560 (M + NH_4 、100%) を発見した。

40

【0 2 6 6】

ステップ G

3-{4-[3-フルオロ-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フ

50

エノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例45のようなフェノールと反応させることにより標記化合物を作製して、0.080g(28%)を作製する。 $C_{29}H_{22}O_5F_4$ 526について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、527(M+1、100%)を発見した。

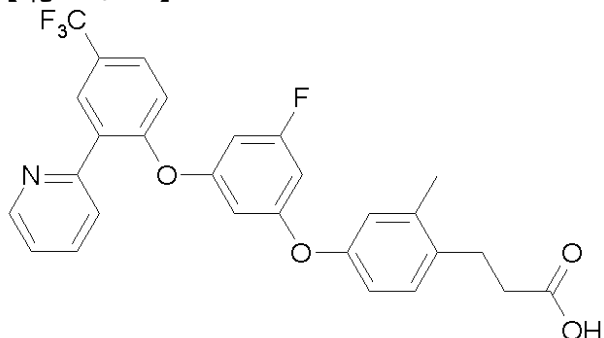
【0267】

実施例54

3-{4-[3-フルオロ-5-(2-ピリジン-2-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

10

【化104】



20

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例39のような2-トリブチルスタンニルピリジンと反応させることにより標記化合物を作製して、0.085g(36%)を得る。 $C_{28}H_{21}NO_4F_4$ 512.1485について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; HRMS(ES^+) m/z 精密質量を計算し、512.1487を発見した。

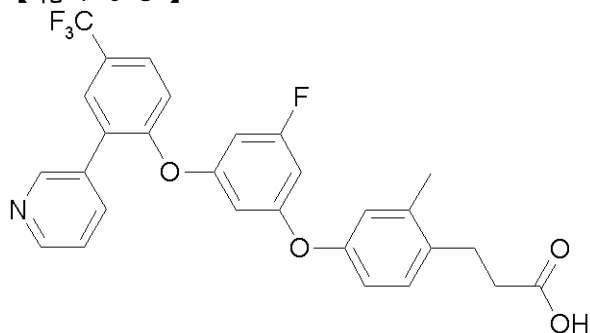
【0268】

実施例55

3-{4-[3-フルオロ-5-(2-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

30

【化105】



40

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例38のようなピリジン-3-ボロン酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0.115g(66%)を得る。 $C_{28}H_{21}NO_4F_4$ 511について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、512(M+1、100%)を発見した。

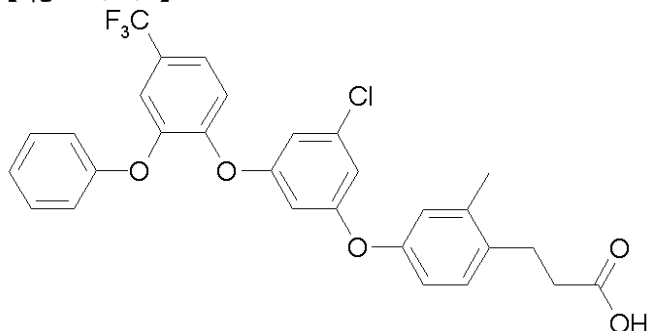
【0269】

実施例56

3-{4-[3-クロロ-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

50

【化 1 0 6】



10

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - クロロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 5 6 に記載したように作製する。その後、この化合物を実施例 4 5 のようなフェノールと反応させて、0.033 g (1 1 %) の標記化合物を得る。 $C_{29}H_{22}O_5F_3Cl$ について 1H NMR (4 0 0 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、560 および 562 ($M + NH_4$ 、100%) を発見した。

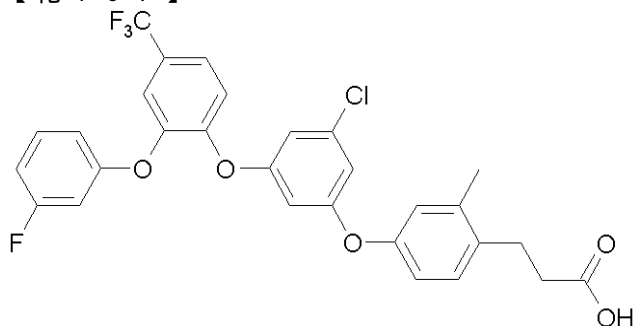
【 0 2 7 0】

実施例 5 7

3 - (4 - { 3 - クロロ - 5 - [2 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - フェニル) - プロピオン酸

20

【化 1 0 7】



30

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - クロロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 4 5 のような 3 - フルオロフェノールと反応させることにより標記化合物を作製して、0.025 g (2 3 %) を得る。 $C_{29}H_{21}O_5F_4Cl$ について 1H NMR (4 0 0 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、578 および 580 ($M + NH_4$ 、100%) を発見した。

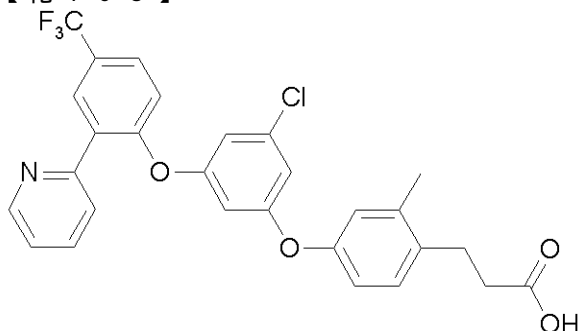
【 0 2 7 1】

実施例 5 8

3 - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

40

【化 1 0 8】



50

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - クロロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例 39 のような 2 - トリブチルスタンニルピリジンと反応させることにより標記化合物を作製して、0 . 055 g (32 %) を得る。C₂₈ H₂₁ NO₄ F₃ Cl₅ 28 . 1190 について¹ H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m / z 精密質量を計算し、528 . 1194 を発見した。

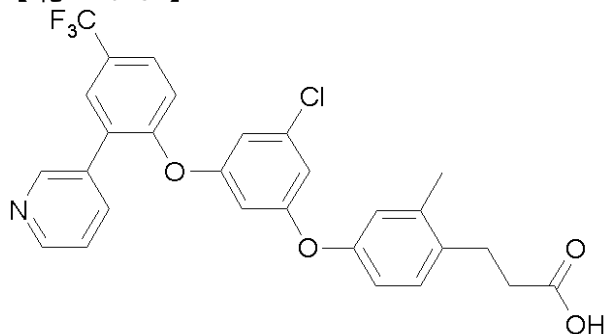
【 0 2 7 2 】

実施例 59

3 - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (2 - ピリジン - 3 - イル - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

10

【 化 1 0 9 】



20

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - クロロ - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例 38 のようなピリジン - 3 - ボロン酸と反応させることにより標記化合物を作製して、0 . 067 g (63 %) を得る。C₂₈ H₂₁ NO₄ F₃ Cl₅ 28 . 1190 について¹ H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m / z 精密質量を計算し、528 . 1186 を発見した。

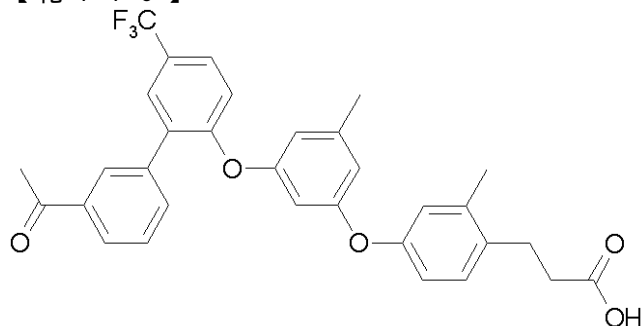
【 0 2 7 3 】

実施例 60

3 - { 4 - [3 - (3' - アセチル 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

30

【 化 1 1 0 】



40

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例 38 のような 3 - アセチルフェニルボロン酸と反応させることにより 0 . 186 g (72 %) の標記化合物を得る。C₃₂ H₂₈ O₅ F₃ 549 . 1888 について¹ H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m / z 精密質量を計算し、549 . 1880 を発見した。

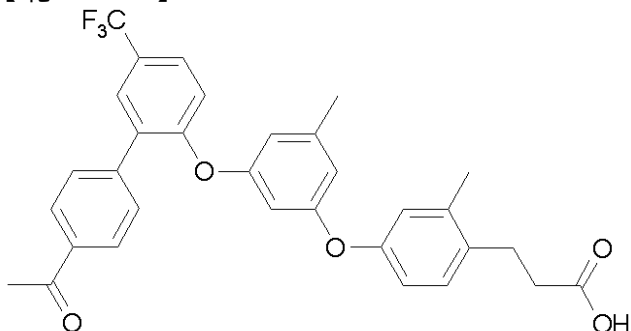
【 0 2 7 4 】

実施例 61

3 - { 4 - [3 - (4' - アセチル 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

50

【化 1 1 1】



10

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 3 8 のような 4 - アセチルフェニルボロン酸と反応させることにより、0 . 0 5 6 g (2 6 %) の標記化合物を得る。C₃₂H₂₈O₅F₃ 549 . 1888 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 精密質量を計算し、549 . 1888 を発見した。

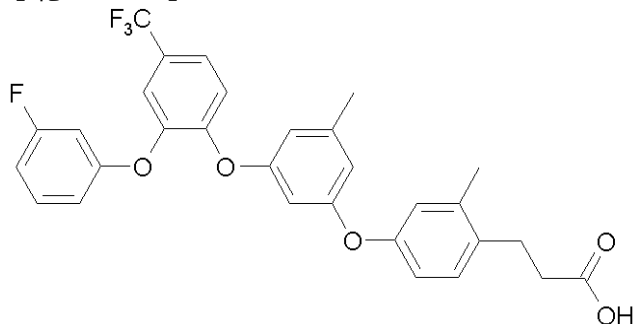
【 0 2 7 5 】

実施例 6 2

3 3 - (4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ] - 5 - メチル - フェノキシ } - 2 - メチル - フェニル) - プロピオン酸

20

【化 1 1 2】



30

3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸エチルエステルを実施例 4 5 のような 3 - フルオロフェノールと反応させることにより、0 . 1 0 6 g (4 0 %) の標記化合物を得る。C₃₀H₂₅O₅F₄ 541 . 1638 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 質量を計算し、541 . 1625 を発見した。

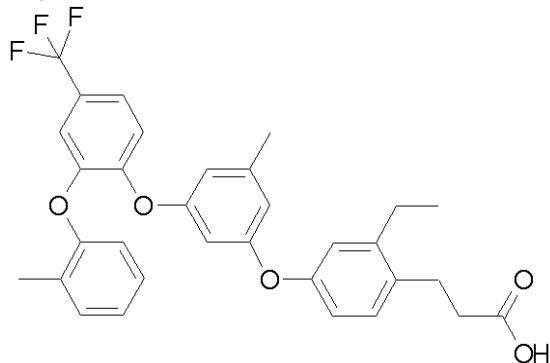
【 0 2 7 6 】

実施例 6 3

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

40

【化 1 1 3】

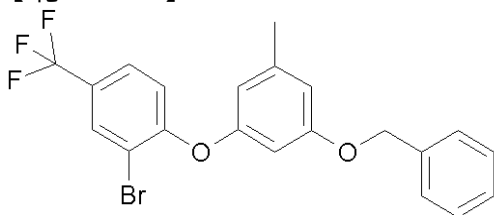


50

【 0 2 7 7 】

ステップ A

【 化 1 1 4 】



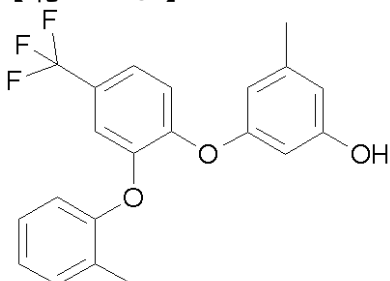
3 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - フェノ - ル (8 . 5 0 g 、 3 9 . 7 m m o l) 、 3 - ブロ
モ - 4 - フルオロベンゾトリフルオリド (9 . 6 4 g 、 3 9 . 7 m m o l) および 3 2 5 メ
ッシュ炭酸カリウム (6 . 5 8 g 、 4 7 . 6 m m o l) の混合物を乾燥 D M S O (1 0 0
m L) 中で 1 0 0 まで加熱し、N₂ 下で 8 時間攪拌する。この反応物を冷却し、1 N H
C l で酸性化させる。その後、混合物を水で希釈し、E t₂ O で抽出する。有機層を乾燥
させ (N a₂ S O₄) 、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリ
カゲル上で吸収させ、9 / 1 ヘキサン / エチルアセテ - トを用いたフラッシュクロマト
グラフィ - によって精製して、1 4 . 1 4 g (8 1 %) の生成物を得る。R_f = 0 . 5 2
(4 / 1 ヘキサン / E t O A c) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l₃) 。

【 0 2 7 8 】

ステップ B

3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノ - ル

【 化 1 1 5 】



ステップ A (2 3 . 2 6 g 、 5 3 . 2 m m o l) 、 o - クレゾ - ル (1 7 . 2 6 g 、 0 .
1 5 9 m o l) 、炭酸セシウム (5 1 . 9 9 g 、 0 . 1 5 9 m o l) 、および 2 、 2 、 6
、 6 - テトラメチル - 3 、 5 - ヘプタンジオン (2 . 4 5 g 、 1 3 . 3 m m o l) の化合物
を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (2 3 0 m L) 中で N₂ でパ - ジし、その後、塩化銅 (I)
(2 . 6 3 g 、 2 6 . 6 m m o l) を付加する。反応混合物 N₂ 下で 1 2 0 まで 1 8 時
間加熱する。混合物を水で希釈し、E t₂ O で抽出する。有機層を乾燥させ (N a₂ S O₄) 、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリ
カゲル上で吸収させ、2 5 / 1 ヘキサン / エチルアセテ - トを用いたフラッシュクロマトグラフィ - によっ
て精製して、2 3 . 6 9 g (9 6 %) の生成物の混合物として得る。これらの生成物はそ
のまま運搬された。

【 0 2 7 9 】

上記にて得られた 2 3 . 6 9 g の混合物および 1 0 % P d / C (6 . 0 g) をエチルア
セテ - ト (2 0 0 m L) 中で N₂ でパ - ジし、その後 H₂ でパ - ジし、混合物を H₂ バル - ン
下で室温で攪拌する。反応終了時、混合物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を
真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物を 9 6 / 4 C H C l₃ / メチル t -
ブチルエーテルを用いたフラッシュクロマトグラフィ - によって精製して、6 . 7 4 g (3 5 %) の標記化合物を得る。R_f = 0 . 5 0 (9 / 1 C H C l₃ / メチル t - ブチルエ
ーテル) 。 C₂₁ H₁₇ F₃ O₃ 3 7 4 について¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l₃)
 ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、3 7 5 (M + 1 、 1 0 0 %) を発見した。

【 0 2 8 0 】

10

20

30

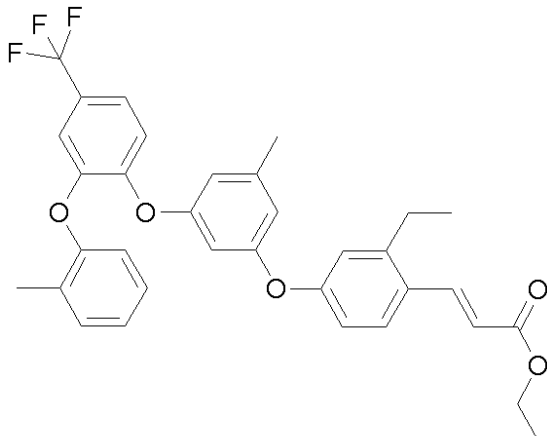
40

50

ステップ C

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - アクリル酸エチルエステル

【化 1 1 6】



10

3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノール (3 . 2 0 g 、 8 . 5 4 m m o l) 、 3 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリル酸エチルエステル (1 . 9 0 g 、 8 . 5 4 m m o l) および 3 2 5 メッシュ炭酸カリウム (1 . 4 2 g 、 1 0 . 3 m m o l) 、 および $MgSO_4$ (1 . 0 3 g 、 8 . 5 4 m m o l) を乾燥 DMSO (3 5 m L) 中で 1 3 0 °C まで加熱し、 N_2 下で 1 7 時間攪拌する。反応物を冷却し、1 N HCl で酸性化させる。その後、混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、1 6 / 1 ヘキサン / エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、1 . 8 3 g (3 7 %) の標記化合物を得る。 $R_f = 0 . 3 7$ (4 / 1 ヘキサン / $EtOAc$) 。 $C_{34}H_{31}F_3O_5$ 5 7 6 について $^1H NMR$ (4 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、5 7 7 ($M + 1$ 、 1 0 0 %) を発見した。

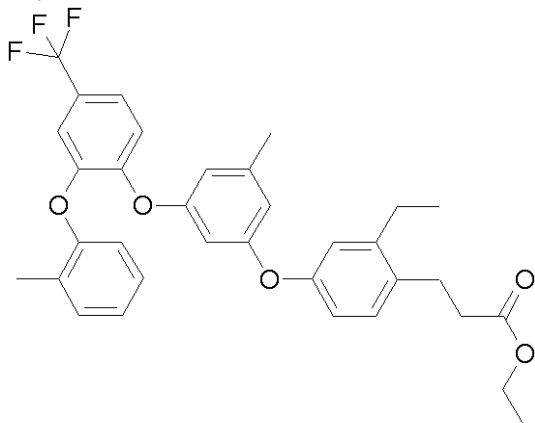
20

【 0 2 8 1 】

ステップ D

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル

【化 1 1 7】



40

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - アクリル酸エチルエステル (1 . 8 3 g 、 3 . 1 7 m m o l) および 1 0 % Pd / C (1 . 8 0 g) の混合物をエチルアセテート (1 0 0 m L) 中で N_2 でパージした後、 H_2 でパージし、その後、 H_2 バルーン下で室温で 5 時間攪拌する。混合物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を真空で除去して、1 . 7

50

7 g (97%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.22$ (9/1ヘキサン/EtOAc)。 $C_{34}H_{33}F_3O_5$ 578 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、579 ($M+1$, 100%) を発見した。

【0282】

ステップ E

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - o - トリルオキシ 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル (1.77、3.06 mmol) のエタノール (15 mL) 中の溶液を 5 N NaOH (3 mL) で処理し、還流まで酸化が終了するまで加熱する。混合物を冷却し、溶媒を真空で除去して、残留物を得て、この残留物を 1 N HCl で酸性化する。混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、1.57 g (93%) の標記化合物を得る。 $C_{32}H_{30}O_5$ 551.2045 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $HRMS$ (ES^+) m/z 精密質量を計算し、551.2051 を発見した。

10

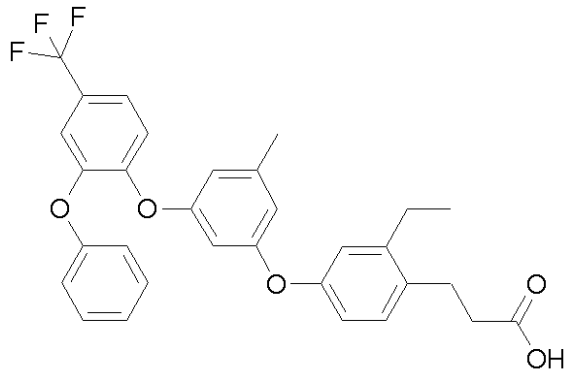
【0283】

実施例 64

3 - { 2 - エチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

20

【化118】



30

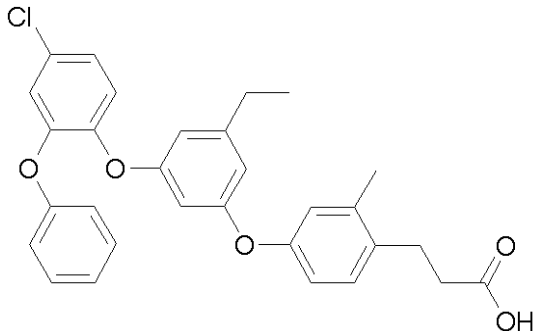
実施例 63 の手順および中間体を用いることにより標記化合物を作製する。 $C_{31}H_{28}O_5F_3$ 537.1888 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $HRMS$ (ES^+) m/z 精密質量を計算し、537.1877 を発見した。

【0284】

実施例 65

3 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - エチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化119】



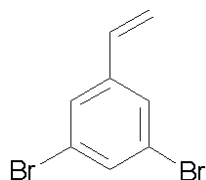
40

【0285】

ステップ A

50

1、3-ジブロモ-5-ビニルベンゼン



メチルトリフェニル臭化ホスホニウム (20.30 g、56.8 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 中の溶液を N_2 下で 0℃ まで冷却した後、固体カリウム *tert*-ブトキシド (6.38 g、56.8 mmol) で少量ずつ処理する。その結果得られた黄色スラリーを室温まで加熱し、30 俯瞰攪拌する。混合物を -78℃ まで冷却し、3、5-ジブロモベンズアルデヒド (10.0 g、37.9 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液を滴下方向に付加する。反応物を室温まで加熱し、1 時間攪拌する。混合物を 1 N HCl (56 mL) を含む氷水中に注入した後、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、10 / 1 ヘキサン / エチルアセテートを用いてフラッシュクロマトグラフィによって精製して、4.56 g (46%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.64$ (4 / 1 ヘキサン / $EtOAc$)。 $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$)。 10

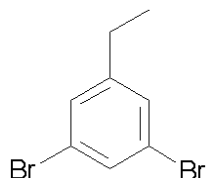
【0286】

ステップ B

20

1、3-ジブロモ-5-エチル-ベンゼン

【化120】



1、3-ジブロモ-5-ビニルベンゼン (4.55 g、17.4 mmol) および 20% $Pd(OH)_2 / C$ (2.0 g) の混合物を THF (60 mL) 中で N_2 でパージし、その後 H_2 でパージし、混合物を H_2 パル-ン下で室温で 5 時間攪拌する。混合物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、15 / 1 ヘキサン / エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、3.38 g (74%) の標記化合物を得る。 $R_f = 0.63$ (9 / 1 ヘキサン / $EtOAc$)。 $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$)。 30

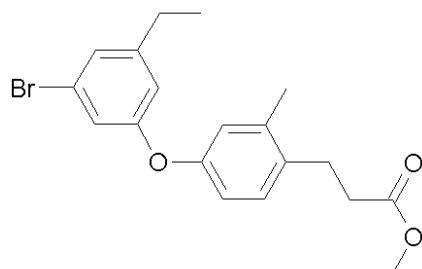
【0287】

ステップ C

3-[4-(3-ブロモ-5-エチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化121】

40



1、3-ジブロモ-5-エチル-ベンゼンの化合物を実施例 18 のような 3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルと反応させて、0.898 g (50

56%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.32$ (4/1ヘキサン/EtOAc)。 $C_{19}H_{21}O_3Br$ 376について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、377および379($M+1$ および $M+3$ 、100%)を発見した。

【0288】

ステップD

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-エチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

3-[4-(3-ブromo-5-エチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例18のような4-クロロ-2-フェノキシ-フェノールと反応させて、鹸化後に0.237g(36%)の標記化合物を得る。 $C_{30}H_{28}O_5Cl$ 503.1625について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; HRMS(ES^+) m/z 精密質量を計算し、503.1625を発見した。

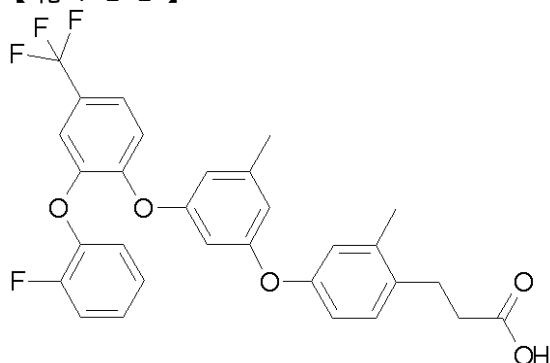
10

【0289】

実施例66

3-(4-{3-[2-(2-フルオロ-フェノキシ)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-5-メチル-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

【化122】



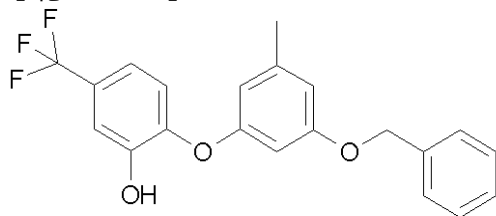
20

【0290】

ステップA

2-(3-ベンジルオキシ-5-メチル-フェノキシ)-5-トリフルオロメチル-フェノール

【化123】



実施例63の溶液、ステップA中間体(5.89g、13.5mmol)を乾燥THF(60mL)中で-78℃まで冷却し、*n*-ブチルリチウムの1.6M溶液でヘキサン(11.8mL、18.9mmol)中で処理し、 N_2 下で-78℃で5分間攪拌する。トリメチルホウ酸(1.96g、18.9mmol)を滴下方向に付加し、混合物を0℃まで加熱し、20分間攪拌する。混合物を滴下方向に H_2O_2 (3.05g、26.9mmol)の30%水溶性溶液で処理し、0℃で15分間攪拌し、室温まで加熱し、1時間攪拌する。反応物を1N HClで酸性化させ、エチルアセテートで希釈後、水で抽出し、水溶性 Na_2SO_3 で飽和させる。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、8/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、3.68g(73%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.49$ (2/1ヘキサン/EtOAc)。 $C_{21}H_{16}O_3F_3$ 373.1052について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; H

30

40

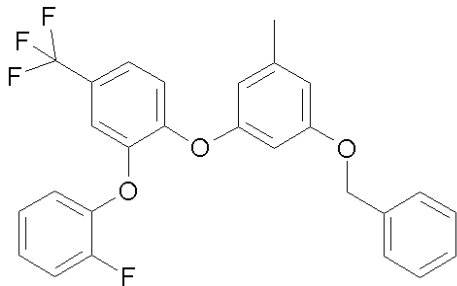
50

RMS (ES⁻) m/z 質量を計算し、373・1039を発見した。

【0291】

ステップB

【化124】



10

2-(3-ベンジルオキシ-5-メチル-フェノキシ)-5-トリフルオロメチル-フェノール (0.42 g、1.12 mmol)、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン (0.39 g、2.22 mmol)、炭酸セシウム (0.439 g、1.35 mmol)、および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン (0.052 g、0.282 mmol) および塩化銅(I) (0.056 g、0.566 mmol) の混合物をトルエン (8 mL) 中でN₂ 下で還流まで18時間加熱する。この反応物を冷却し、混合物を1 N HClで酸性化させる。混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、15/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、0.094 g (18%) の標記化合物を得る。C₂₇H₂₀O₃F₄ 468 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、469 (M+1、100%) を発見した。

20

【0292】

ステップC

3-(4-{3-[2-(2-フルオロ-フェノキシ)-4-トリフルオロメチル-フェノキシ]-5-メチル-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

ステップBにおいて得られた化合物を実施例63のような3-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル (実施例22) と反応させ、0.070 g (19%) の標記化合物を得る。C₃₀H₂₄O₅F₅ 40について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、541 (M+1、100%) を発見した。

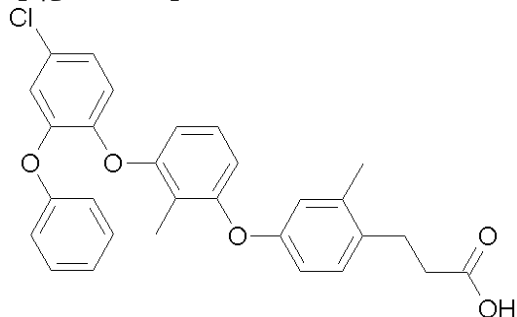
30

【0293】

実施例67

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化125】



40

【0294】

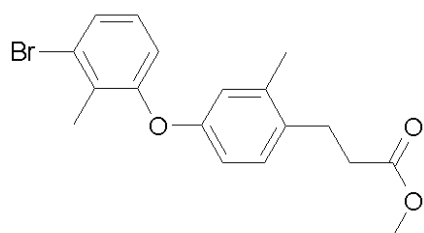
ステップA

3-[4-(3-ブロモ-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メ

50

チルエステル

【化 1 2 6】



3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(2.0 g、10.3 mmol)、2,6-ジブromotoluen(7.72 g、30.9 mmol)、炭酸セシウム(4.03 g、12.4 mmol)、および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.47 g、2.55 mmol)の混合物を1-メチル-2-ピロリジノン(20 mL)中で N_2 でパージした後、塩化銅(I)(0.51 g、5.15 mmol)を付加する。反応物を N_2 下で120℃まで17時間加熱し、その後1 N HCl(50 mL)冷却および急冷する。混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、2.92 g(78%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.35$ (4/1ヘキサン/ $EtOAc$)。 $C_{18}H_{19}O_3Br$ 362について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+)$ m/z 質量を計算し、363および365($M+1$ および $M+3$ 、100%)を発見した。

【0295】

ステップ B

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

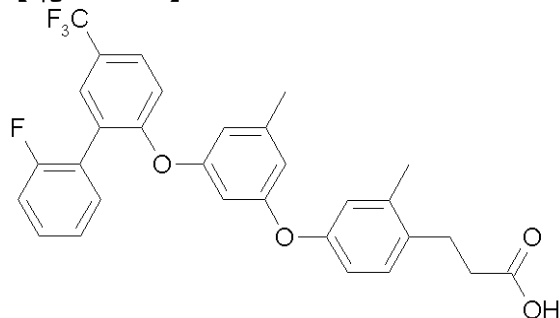
3-[4-(3-ブromo-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを実施例18のような4-クロロ-2-フェノキシ-フェノールを反応させて、0.031 g(9%)の標記化合物を得る。 $C_{29}H_{25}O_5Cl$ 488について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+)$ m/z 質量を計算し、489および491($M+1$ および $M+3$ 、100%)を発見した。

【0296】

実施例 6 8

3-{4-[3-(2'-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ビフェニル2-イルオキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 1 2 7】



3-{4-[3-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルを実施例38のような2-フルオロベンゼンボロン酸と反応させることにより表記(tile)化合物を作製して、0.216 g(88%)を得る。 $C_{30}H_{25}O_4F_4$ 525.1689について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; $HRMS(E S^+)$ m/z 精密質量を計算し、525.1689

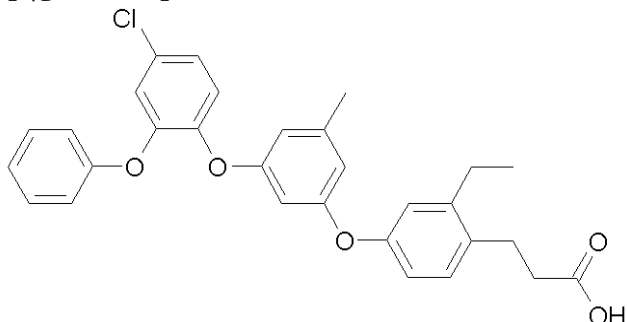
1675を発見した。

【0297】

実施例69

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-エチル-フェニル}-プロピオン酸

【化128】

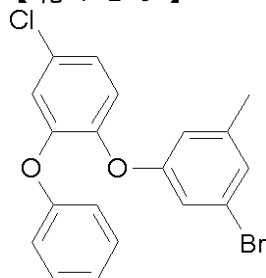


10

【0298】

ステップA

【化129】



20

4-クロロ-2-フェノキシ-フェノール(6.46g、29.3mmol)、3、5-ジブ
ロモトルエン(21.95g、87.8mmol)、炭酸セシウム(11.45g、35
.1mmol)、および2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン(1.3
5g、7.33mmol)の混合物を1-メチル-2-ピロリジノン(65mL)中でN₂
でバ-ジし、塩化銅(I)(1.45g、14.6mmol)を付加する。反応物をN₂
下で20時間120℃まで加熱する。反応物を1NHCl(20mL)で冷却および急冷
する。その後、混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂S
O₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸
収させ、100%ヘキサンを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、7
.84g(69%)の標記化合物を得る。R_f = 0.49(9/1ヘキサン/エチルアセ
テ-ト)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃)。 30

【0299】

ステップB

3-{4-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-2-エ
チル-フェニル}-プロピオン酸 40

【0300】

ステップAにおいて得られた化合物(0.30g、0.770mmol)、3-(2-エ
チル-4-ヒドロキシル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(0.170g、0.7
7mmol)、炭酸セシウム(0.301g、0.924mmol)、塩化銅(I)(0
.038g、0.384mmol)および2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタ
ンジオン(0.035g、0.190mmol)の混合物を1-メチル-2-ピロリジノン
(6mL)中でN₂下で17時間120℃まで加熱する。この反応物を水溶性5N NaO
H(3mL)で処理し、その後、室温まで冷却し、鹸化が終了するまで攪拌する。反応物
を水溶性1NHClで酸性化させ、その結果得られた混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽 50

出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物を分取 HPLC によって精製して、 0.014 g (4%) の標記化合物を得る。 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{Cl}$ について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 CDCl_3) ; $\text{MS} (\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、 503 、および 505 ($M+1$ および $M+3$ 、 100%) を発見した。

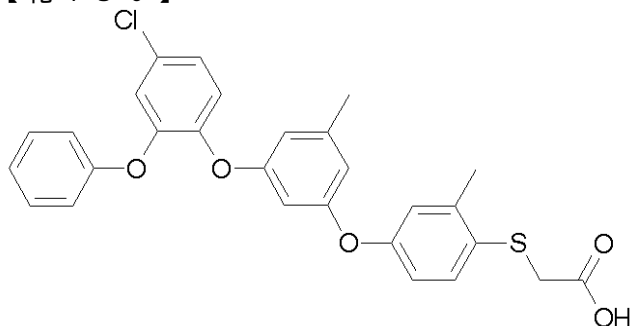
【0301】

実施例 70

{ 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニルスルファニル } - 酢酸

【化 130】

10



実施例 69 のステップ A の化合物を (4 - ヒドロキシル - 2 - メチル - フェニルスルファニル) - 酢酸エチルエステルと反応させることにより標記化合物を作製して、 0.037 g (11%) を得る。 $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{SCl}$ について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 CDCl_3) ; $\text{MS} (\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、 507 および 509 ($M+1$ および $M+3$ 、 100%) を発見した。

20

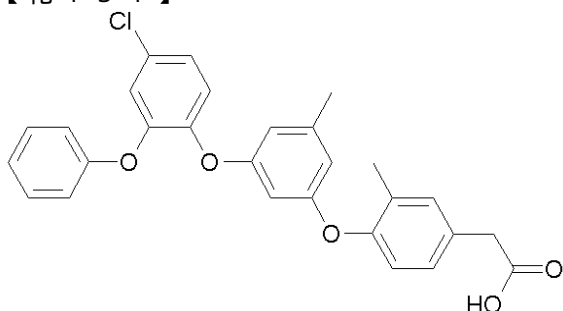
【0302】

実施例 71

{ 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - 3 - メチル - フェニル } - 酢酸

【化 131】

30



実施例 69 のステップ A の化合物を (4 - ヒドロキシル - 3 - メチル - フェニル) - 酢酸メチルエステルと反応させることにより標記化合物を作製して、 0.019 g (6%) を得る。 $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Cl}$ について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 CDCl_3) ; $\text{MS} (\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、 475 および 477 ($M+1$ および $M+3$ 、 100%) を発見した。

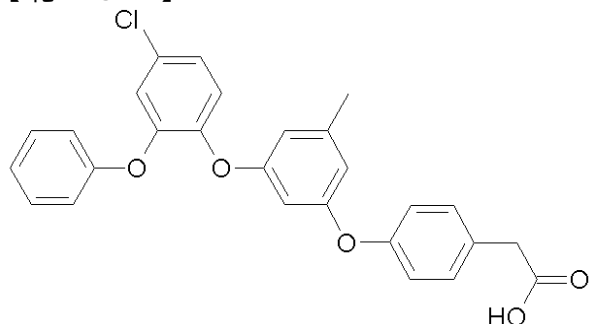
40

【0303】

実施例 72

{ 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - フェノキシ] - フェニル } - 酢酸

【化 1 3 2】



10

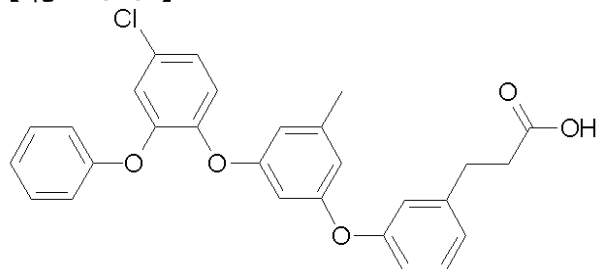
実施例 69 のステップ A の化合物を (4-ヒドロキシル-フェニル)-酢酸メチルエステルと反応させることにより標記化合物を作製して、0.034 g (10%) を得る。C₂₇H₂₁O₅Cl₄60 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、461 および 463 (M + 1 および M + 3、100%) を発見する。

【0304】

実施例 73

3-{3-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 1 3 3】



20

実施例 69 のステップ A の化合物を 3-(3-ヒドロキシル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルと反応させることにより標記化合物を作製して、0.011 g (4%) を得る。C₂₈H₂₃O₅Cl₄74 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、475 および 475 (M + 1 および M + 3、100%) を発見した。

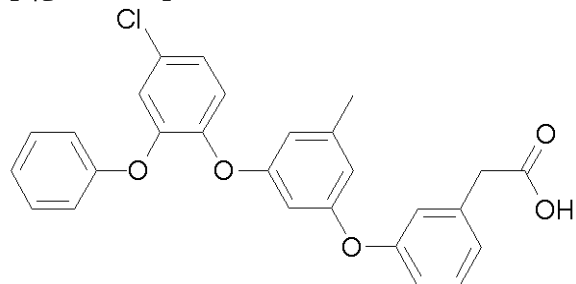
30

【0305】

実施例 74

{3-[3-(4-クロロ-2-フェノキシ-フェノキシ)-5-メチル-フェノキシ]-フェニル}-酢酸

【化 1 3 4】



40

実施例 69 のステップ A の化合物を (3-ヒドロキシル-フェニル)-酢酸メチルエステルと反応させることにより標記化合物を作製して、0.070 g (21%) を得る。C₂₇H₂₁O₅Cl₄60 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、461 および 463 (M + 1 および M + 3、100%) を発見

50

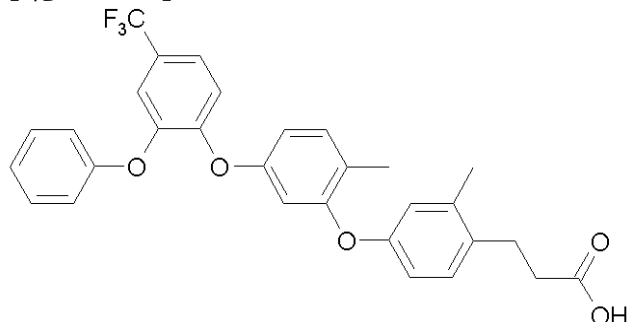
した。

【0306】

実施例75

3- { 2-メチル-4-[2-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル }-プロピオン酸

【化135】



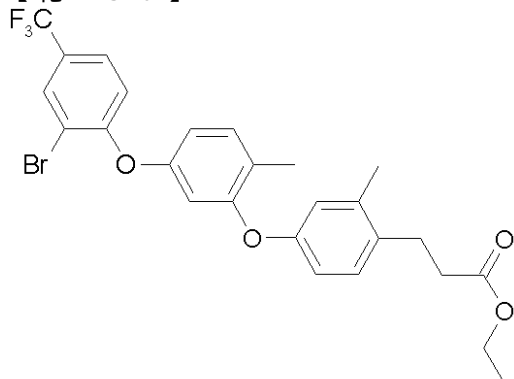
10

【0307】

ステップA

3- { 4-[5-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-2-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル }-プロピオン酸エチルエステル

【化136】



20

30

3-[4-(5-ヒドロキシル-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル(実施例84、ステップD)(0.46g、1.46mmol)、3-ブromo-4-フルオロベンゾトリフルオリド(0.35g、1.45mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(0.21g、1.52mmol)の混合物を乾燥DMSO(10mL)中で100℃まで加熱し、N₂下で6時間攪拌する。反応物を冷却し、1NHClで酸性化する。混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、0.633g(81%)の標記化合物を得る。C₂₆H₂₄O₄F₃Br₅36についてR_f=0.38(4/1ヘキサン/EtOAc)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、554および556(M+NH₄⁺、100%)を発見した。

40

【0308】

ステップB

3- { 2-メチル-4-[2-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル }-プロピオン酸

3- { 4-[5-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-2-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル }-プロピオン酸エチルエステルを実施例45のようなフェノ-ルと反応させて、0.168g(33%)の標記化合物を得る。C₃₀H₂₆O₅F₃5

50

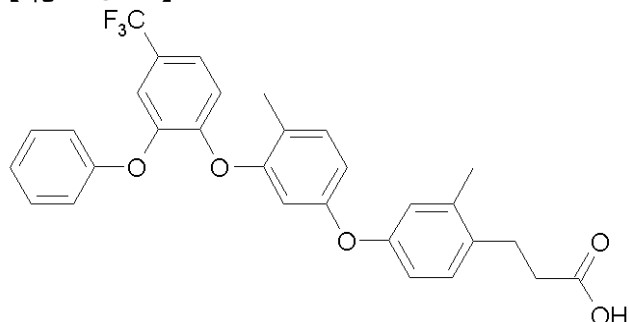
23.1732について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; HRMS (ES⁺) m/z 精密質量を計算し、523.1736を発見した。

【0309】

実施例76

3-{2-メチル-4-[4-メチル-3-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェニル]-プロピオン酸

【化137】



10

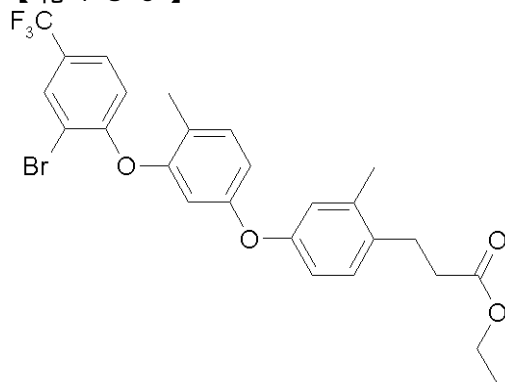
【0310】

ステップA

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-4-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

20

【化138】



30

3-[4-(3-ヒドロキシル-4-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル(実施例82、ステップJ)(1.05g、3.34mmol)、3-ブロモ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(0.81g、3.34mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(0.55g、3.97mmol)の混合物を乾燥DMSO(15mL)中で100℃まで加熱し、N₂下で6時間攪拌する。反応物を冷却し、1NHClで酸性化する。混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、1.57g(88%)の標記化合物を得る。C₂₆H₂₄O₄F₃Br 536についてR_f = 0.38(4/1ヘキサン/EtOAc)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、554および556(M+N H₄、100%)を発見した。

40

【0311】

ステップB

3-{2-メチル-4-[4-メチル-3-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェニル]-プロピオン酸

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-4-メチル-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルの化合物を実施例45のような

50

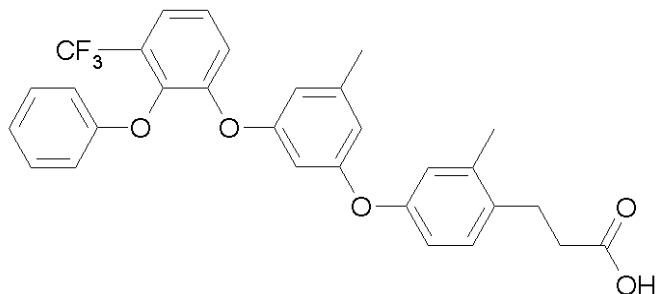
フェノールと反応させて、0.256 g (5.7%) の標記化合物を得る。 $C_{30}H_{26}O_5F_3$ 523.1732 について $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ; $HRMS$ (ES^+) m/z 精密質量を計算し、523.1749 を発見した。

【0312】

実施例 77

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化139】



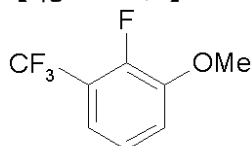
10

【0313】

ステップ A

2-フルオロ-3-メトキシベンゾトリフルオリド

【化140】



20

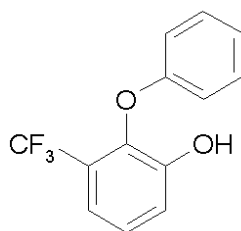
2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-フェノール (4.87 g, 27.04 mmol) およびヨドメタン (4.60 g, 32.4 mmol) の混合物をアセトン (50 mL) 中で 0℃ まで冷却した後、325 メッシュ炭酸カリウム (4.48 g, 32.4 mmol) を付加する。反応物を室温まで加熱し、 N_2 下で 17 時間攪拌する。反応物をフィルタリングして固体を除去し、濾過液を 1 N HCl で酸性化する。混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、4.76 g (91%) の 2-フルオロ-3-メトキシベンゾトリフルオリドを得る。この 2-フルオロ-3-メトキシベンゾトリフルオリドを精製無しに用いる。 $R_f = 0.35$ (4/1 ヘキサン/ $EtOAc$)。 $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$)。 30

【0314】

ステップ B

2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノール

【化141】



40

2-フルオロ-3-メトキシベンゾトリフルオリド (4.76 g, 24.5 mmol)、フェノール (2.30 g, 24.4 mmol) および 325 メッシュ炭酸カリウム (4.07 g, 29.4 mmol) の混合物を乾燥 DMSO (50 mL) 中で 130℃ まで加熱し、 N_2 下で 17 時間攪拌する。反応物をフィルタリングして固体を除去し、濾過液を 1 N HCl で酸性化させる。その後、混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を 50

乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、12/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、3.47 g (53%) の2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-アニソ-ル ($R_f = 0.30$ (4/1ヘキサン/エトAc))を得る。これを出発2-フルオロ-1-メトキシ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンで汚染する。

【0315】

原料2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-アニソ-ル (3.47 g、12.9 mmol) の78 溶液を CH_2Cl_2 (35 mL) 中で BBr_3 (12.99 g、51.8 mmol) で処理し、混合物を0 まで加熱し、 N_2 下で1.5時間攪拌する。反応物を氷水中に注入した後、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料材料を得る。この原料材料をシリカゲル上で吸収させ、96/4クロロホルム/メチルtert-ブチルエーテルでカラム注入しして、1.51 g (24%) の2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノ-ルを得る。 $R_f = 0.34$ (96/4クロロホルム/メチルtert-ブチルエーテル)。 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{F}_3$ 254 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、253 ($M+1$ 、100%) を発見した。

10

【0316】

ステップC

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

20

【0317】

2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノ-ルを実施例18のような3-[4-(3-プロモ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルと反応させて、0.125 g (17%) の標記化合物を得る。 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{F}_3$ 522 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、523 ($M+1$ 、100%) を発見した。

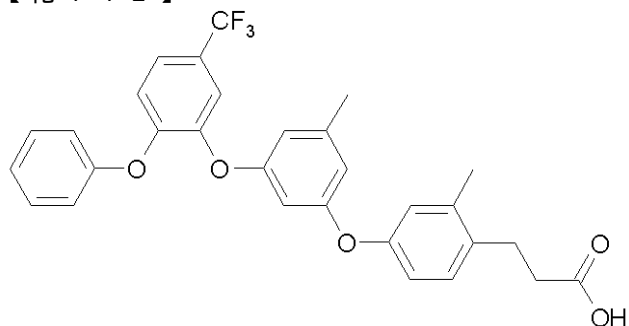
【0318】

実施例78

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

30

【化142】



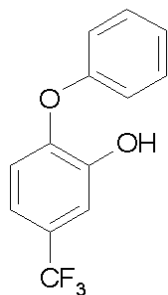
40

【0319】

ステップA

2-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-フェノ-ル

【化 1 4 3】



4-フルオロ-3-メトキシベンゾトリフルオリド (5.26 g、28.9 mmol)、フェノール (2.71 g、28.8 mmol) および 325 メッシュ炭酸カリウム (4.79 g、34.7 mmol) の混合物を乾燥 DMSO (50 mL) 中で 130 °C まで加熱し、N₂ 下で 17 時間攪拌する。反応物をフィルタリングし、濾過液を 1 N HCl で酸性化させる。混合物を水で希釈し、Et₂O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、15 / 1 ヘキサン / エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、3.79 g (49%) の標記化合物 (R_f = 0.47 (4 / 1 ヘキサン / EtOAc)) を得る。これを、出発 4-フルオロ-3-メトキシベンゾトリフルオリドで汚染する。

【 0 3 2 0 】

原料 2-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-アニソ-ル (3.79 g、14.1 mmol) の-78 溶液を CH_2Cl_2 (38 mL) 中で BBr_3 (14.04 g、56.1 mmol) で処理し、0 まで加熱する。混合物を N_2 下で 1.5 時間攪拌し、氷水中に注入し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料材料を得る。この原料材料をシリカゲル上で吸収させ、6/1 ヘキサン/エチルアセテ-トでカラム注入して、1.29 g (18%) の標記化合物を得る。 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{F}_3$ 254 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; MS (ES^-) m/z 質量を計算し、253 ($M+1$ 、100%) を発見した。

【 0 3 2 1 】

ステップ B

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (2 - フェノキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

【 0 3 2 2 】

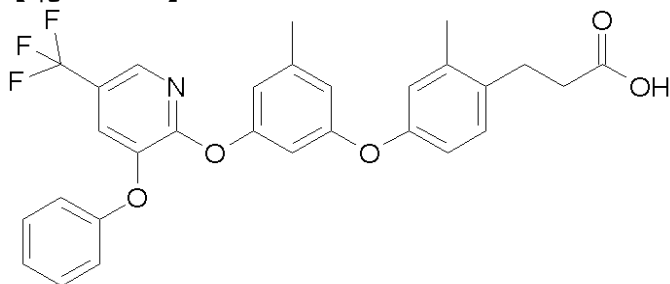
2-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-フェノールの化合物を実施例18のような3-[4-(3-ブロモ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルと反応させて、0.262g(34%)の標記化合物を得る。 $C_{30}H_{25}O_5F_3$ 522について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)；MS(ES $^+$)m/z質量を計算し、523(M+1、100%)を発見した。

【 0 3 2 3 】

实施例 79

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - メチル - 5 - (3 - フェノキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

【化 1 4 4】



【0 3 2 4】

10

標記化合物の作製を実施例 8 に従って 3-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-オールおよび 3-[4-(3-ブromo-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより行って、32mg(6%)を得る。 $C_{29}H_{24}O_5NF_3$ 523 について $^1H NMR$ (400MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+)$ m/z 質量を計算し、524 ($M+1$ 、100%)を発見した。

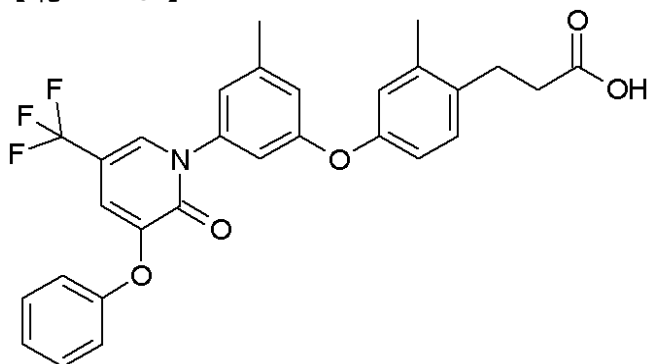
【0 3 2 5】

実施例 8 0

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-オキソ-3-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 1 4 5】

20



30

【0 3 2 6】

実施例 8 に従って 3-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-オールおよび 3-[4-(3-ブromo-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、37mg(7%)を得る。 $C_{29}H_{24}O_5NF_3$ 523 について $^1H NMR$ (400MHz、 $CDCl_3$) ; $MS(E S^+)$ m/z 質量を計算し、524 ($M+1$ 、100%)を発見した。

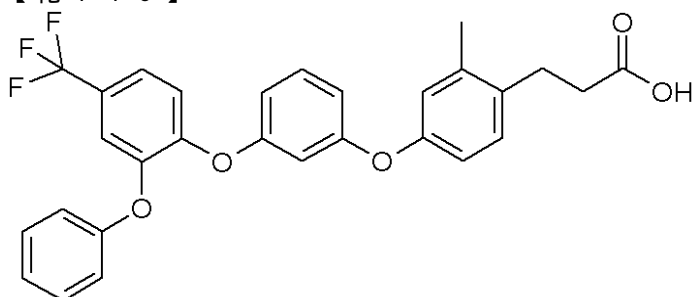
【0 3 2 7】

実施例 8 1

3-{2-メチル-4-[3-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

40

【化 1 4 6】



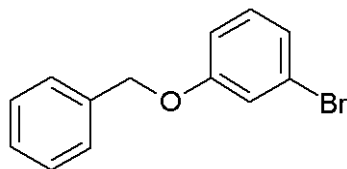
【0 3 2 8】

50

ステップ A

3-ベンジルオキシ-1-ブロモベンゼン

【化 1 4 7】



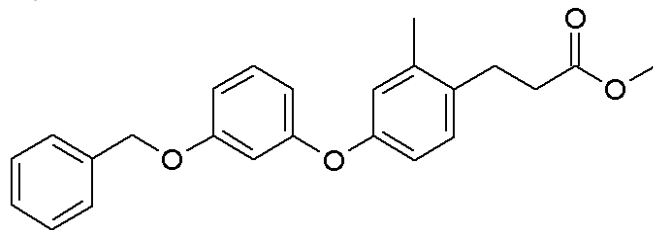
3-ブロモフェノール (10.0 g、57.8 mmol) および 325 メッシュ炭酸カリウム (8.79 g、63.6 mmol) の混合物を DMF (100 mL) 中で臭化ベンジル (9.89 g、57.8 mmol) で滴下方向に処理した後、 N_2 下で 20 時間攪拌する。反応物をフィルタリングし、濾過液を 1 N HCl で酸性化する。その後、混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、10 / 1 ヘキサン / エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、14.55 g (96%) の表記化合物を得る。 $R_f = 0.86$ (4 / 1 ヘキサン / $EtOAc$)。 $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$)。 10

【0 3 2 9】

ステップ B

3-[4-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチル 20
エステル

【化 1 4 8】

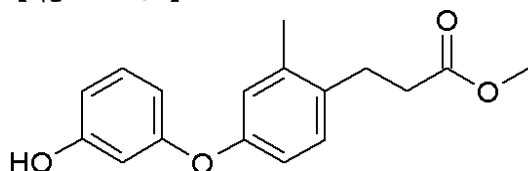


3-ベンジルオキシ-1-ブロモベンゼン (14.53 g、55.2 mmol)、3-(4-30
-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル (10.72 g、55.2 mmol)、炭酸セシウム (21.59 g、66.3 mmol)、および 2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン (2.54 g、13.8 mmol) の混合物を 1-メチル-2-ピロリジノン (100 mL) 中で N_2 でパージした後、塩化銅 (I) (2.73 g、27.6 mmol) を付加する。反応混合物を N_2 下で 120 °C まで 18 時間加熱する。その後、混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、勾配が 19 / 1 ~ 9 / 1 のヘキサン / エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、10.54 g (51%) の表記化合物を得る。 $R_f = 0.53$ (100% ヘキサン)。 $C_{24}H_{24}O_4$ 376 について $^1H NMR$ (400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS (ES^+) m/z 質量を計算し、377 ($M+1$ 、100%) を発見した。 40

【0 3 3 0】

ステップ C 3-[4-(3-ヒドロキシル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化 1 4 9】



3-[4-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(10.54 g、28.0 mmol)および10% Pd/C(5 g) in エチルアセテ-ト(150 mL)の混合物をN₂でパ-ジ後、H₂でパ-ジする。混合物を水素バル-ン下で攪拌する。終了時、混合物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を真空で除去して、8.18 g(100%)の標記化合物を得る。R_f = 0.59(4/1ヘキサン/EtOAc)。C₁₇H₁₈O₄ 286について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、287(M+1、100%)を発見した。

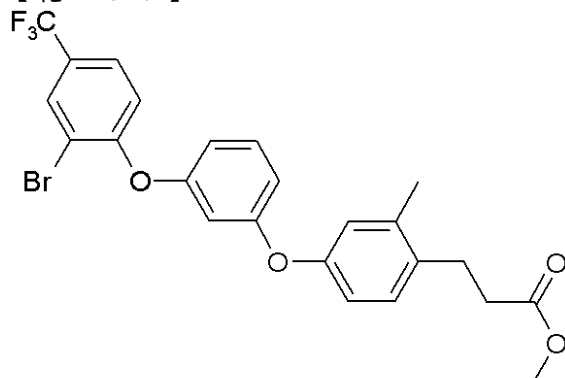
10

【0331】

ステップD

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル

【化 1 5 0】



20

3-[4-(3-ヒドロキシル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(8.18 g、28.6 mmol)、3-ブロモ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(6.80 g、28.0 mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(4.64 g、33.68 mmol)の混合物を乾燥DMSO(80 mL)中で100℃まで加熱し、N₂下で6時間攪拌する。反応物を冷却し、1 N HClで酸性化する。混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、15/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-により精製して、11.74 g(81%)の標記化合物を得る。R_f = 0.76(9/1ヘキサン/EtOAc)。C₂₄H₂₀O₄F₃Br 509について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、526および528(M+NH₄、100%)を発見した。

30

40

【0332】

ステップE

3-{2-メチル-4-[3-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルの化合物を実施例45のようなo-クレゾ-ルと反応させることにより標記化合物を作製して、0.229 g(21%)を得る。C₃₀H₂₅O₅F₃ 522について¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、523(M+1、100%)を発見した。

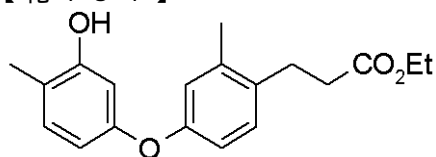
50

【 0 3 3 3 】

実施例 8 2

3 - [4 - (3 - ヒドロキシル - 4 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸エチルエステル

【 化 1 5 1 】

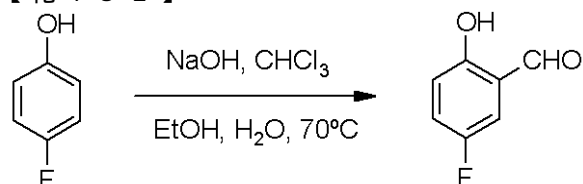


10

【 0 3 3 4 】

ステップ A

【 化 1 5 2 】



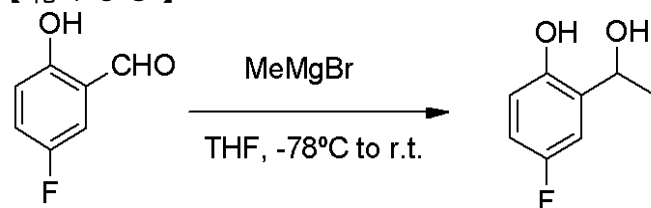
NaOH (7 8 g 、 1 9 5 0 m m o l) の H₂O (4 0 0 m L) 中の溶液を、H₂O (2 0 0 m L) および EtOH (1 5 0 m L) の混合物中の 4 - フルオロフェノール (5 0 g 、 4 4 6 . 4 3 m m o l) の溶液に付加する。この混合物を 7 0 °C まで加熱した後、CHCl₃ (1 1 0 m L) を滴下方向に付加し (付加ファネル、約 2 h) 、混合物をこの温度で一晩 (およそ 1 6 h) 攪拌する。室温になるまで放置し、HCl (3 M) で酸性化する。反応物を塩水および CH₂Cl₂ に分配し、有機層を乾燥させ、フィルタリングおよび濃縮する。原料残留物に対して SiO₂ (3 % EtOAc / ヘキサン) 上でのフラッシュクロマトグラフを行い、1 3 . 6 の標記化合物 (2 2 % 、白色固体) を得る。

20

【 0 3 3 5 】

ステップ B

【 化 1 5 3 】



30

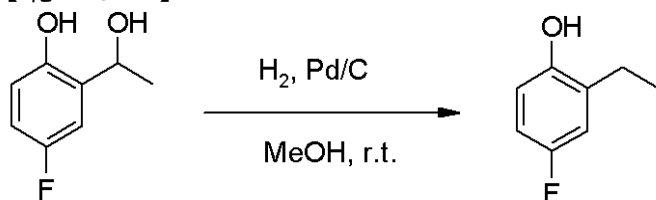
THF (3 0 m L) 中の MeMgBr (1 0 m L 、 Et₂O 中の 3 M 溶液) を - 7 8 °C に冷却されたアルデヒド溶液 (2 g 、 1 4 . 2 8 5 m m o l) に付加する。混合物を室温になるまで放置し、3 0 分間攪拌し、塩水中に注入する。これを希釈 HCl で酸性化させ、EtOAc で抽出する。有機層を乾燥させ、フィルタリングし、濃縮して、原料残留物を得る。この原料残留物を SiO₂ (1 0 - 1 5 % EtOAc / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフによって精製して、2 . 1 g の付加生成物 (9 4 % 、無色油) を得る。

40

【 0 3 3 6 】

ステップ C

【化 1 5 4】



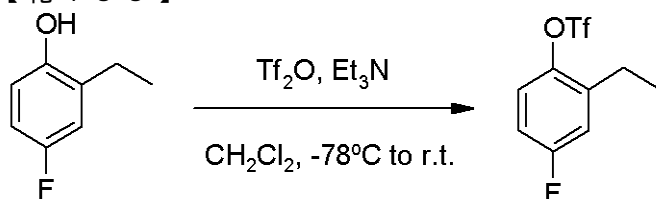
Pd/C (1.2 g、活性炭上の 10% Pd 、1.128 mmol) およびヒドロキシ
 ルフェノール (11.6 g、74.35 mmol) の混合物を $MeOH$ (100 mL) 中
 で H_2 雰囲気 (バルーン) 下で 7 時間攪拌する。混合物をセリット ($EtOAc$ 洗浄) を
 通じてフィルタリングし、ロータリ-エバポレーター中で溶媒を除去する。原料残留物に対し
 て SiO_2 (10-15% $EtOAc$ / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフを行っ
 て、10.25 g の 2-エチル-4-フルオロフェノール (99%、無色油) を得る。

10

【0 3 3 7】

ステップ D

【化 1 5 5】



20

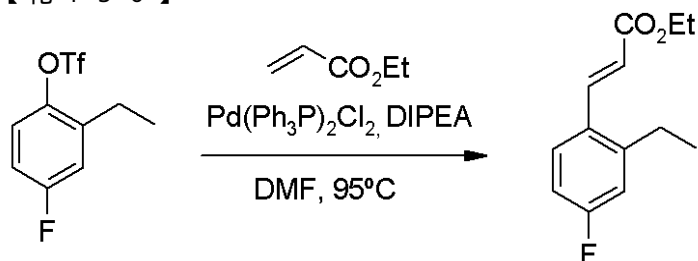
トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (13.4 mL、79.65 mmol) を、 CH_2Cl_2 (100 mL) 中のエチルフルオロフェノール (10.2 g、72.85 mmol) および Et_3N (20 mL、143.38 mmol) の $-78^\circ C$ 冷却溶液に付加する。
 混合物を室温まで放置し、塩水中に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を HCl (3%) および塩水で洗浄し、乾燥、フィルタリングおよび濃縮して、原料残留物を得る。
 この原料残留物を SiO_2 (3% $EtOAc$ / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフにかけて、13.9 g の所望のトリフレート (70%、無色油) を得る。

30

【0 3 3 8】

ステップ E

【化 1 5 6】



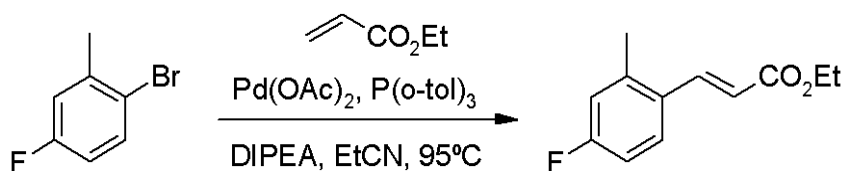
40

アクリル酸エチル (25 mL、277.6 mmol)、 $DIPEA$ (25 mL、143.52 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2 g、2.85 mmol) およびエチルフルオロトリフレート (10 g、36.764 mmol) の混合物を DMF (60 mL) 中で $95^\circ C$ まで加熱し、この温度で 70 時間攪拌する。この混合物を室温まで放置し、セリットを介してフィルタリングし ($EtOAc$ 洗浄)、 $EtOAc$ および塩水に分配する。
 有機層を HCl (3%) で洗浄し、乾燥し、フィルタリングし、濃縮して、原料残留物を得る。この原料残留物を SiO_2 (1% $EtOAc$ / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフにかけて、4.6 g の標記化合物を得て、3.5 g の未反応出発トリフレート (56%、無色油) を得る。

50

【0 3 3 9】

ステップ F
【化 1 5 7】

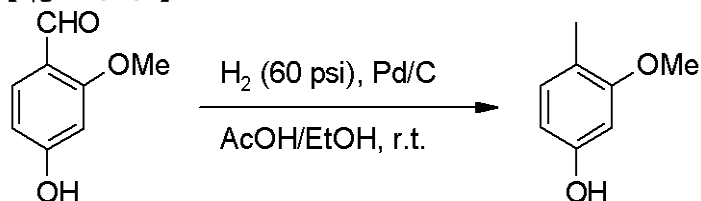


4-ブromo-3-メチルフルオロベンゼン (8 g、42.32 mmol)、アクリル酸エチル (12 mL、133.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (960 mg、4.276 mmol)、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (2.56 g、8.41 mmol) および DIPEA (12 mL、68.89 mmol) の混合物を EtCN (100 mL) 中で 95°C まで加熱し、この温度で 7 時間攪拌する。反応物を室温まで放置し、セリットを介してフィルタリングし、EtOAc および HCl (3%) に分配する。有機層を乾燥させ、フィルタリングし、濃縮して、原料残留物を得る。この原料残留物を SiO_2 (2% EtOAc / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフにかけて、8.1 g の Heck 生成物 (92%、無色油) を得る。

10

【0340】

ステップ G
【化 1 5 8】



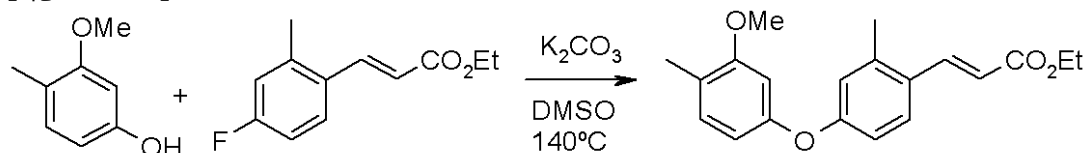
20

EtOH (75 mL) 中の Pd/C (活性化 C、0.94 mmol 上の 1 g、10% Pd) およびアルデヒド (3.9 g、25.658 mmol) の混合物と、氷 AcOH (15 mL) とを室温で H_2 雰囲気 (60 psi) で一晩 (およそ 14 h) 攪拌する。混合物をセリットを通じてフィルタリングし、ロータリ-エバポレータ中で溶媒を除去する。原料残留物を SiO_2 (15% EtOAc / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフィによって精製して、3.14 g の 4-メチル-3-メトキシフェノール (89%、無色油) を得る。

30

【0341】

ステップ H
【化 1 5 9】



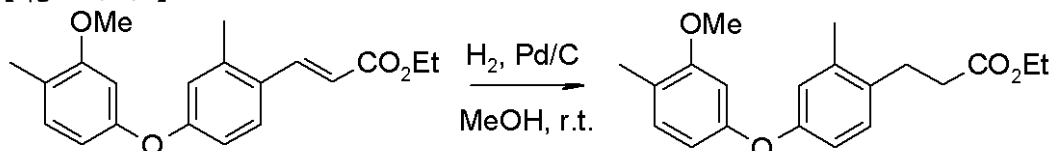
40

K_2CO_3 (3 g、21.7 mmol) をフェノール (2.0 g、14.5 mmol) 溶液および DMSO (40 mL) 中のフッ化物 (3.6 g、17.3 mmol) に付加する。混合物を 140°C まで加熱し、この温度で一晩 (およそ 16 h) 攪拌する。混合物を室温で放置し、EtOAc および HCl (3%) に分配する。有機層を乾燥させ、フィルタリングし、濃縮して、原料残留物を得る。この原料残留物を SiO_2 (2-3% EtOAc / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフにかけ、2.42 g の結合生成物 (51%、無色油) を得る。

【0342】

ステップ I

【化 1 6 0】



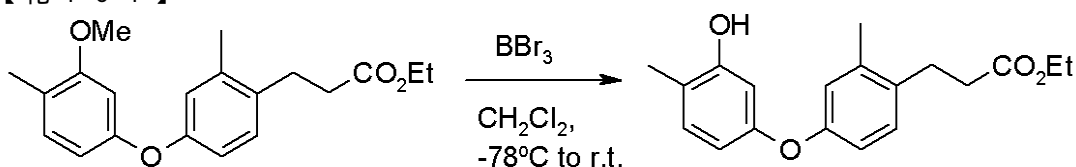
Pd / C (活性化 C 、 0 . 4 7 m m o l 上の 5 0 0 m g 、 1 0 % P d) および不飽和エステル (2 . 3 g 、 7 . 0 5 5 m m o l) および M e O H (3 5 m L) の混合物を室温で H_2 雰囲気 (バル-ン) 下で 1 時間攪拌する。反応をセリットを通じてフィルタリングし、溶媒をロ-タリ-エバポレ-タ中で除去する。原料残留物を SiO_2 (4 % E t O A c / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフにかけて、2 . 1 g の飽和エステル (9 1 % 、無色油) を得る。

10

【 0 3 4 3】

ステップ J

【化 1 6 1】



BBr_3 (8 m L 、 CH_2Cl_2 中の 1 M 溶液) を CH_2Cl_2 (3 0 m L) 中のメトキシフェノ-ルエーテル (2 . 0 g 、 6 . 1 m m o l) の - 7 8 °C 冷却溶液に付加し、混合物を室温で放置する。1 5 分間後、これを塩水中に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を $NaHCO_3$ (s a t) および H_2O で洗浄した後、乾燥、フィルタリングおよび濃縮する。その結果得られた原料残留物を SiO_2 (5 - 7 % E t O A c / ヘキサン) 上のフラッシュクロマトグラフにかけて、1 . 1 5 g の標記化合物 (6 0 % 、白色固体) を得る。

20

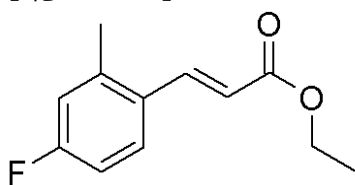
【 0 3 4 4】

実施例 8 3

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - アクリル酸エチルエステル

30

【化 1 6 2】



1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - ベンゼン (5 . 0 0 g 、 2 6 . 4 5 m m o l) 、パラジウムアセテ-ト (0 . 5 9 g 、 2 . 6 4 m m o l) 、 t r i - o - トリルホスフィン (1 . 6 1 g 、 5 . 2 9 m m o l) 、 D I P E A (1 3 . 8 m L 、 7 9 . 3 5 m m o l) およびアクリル酸エチル (3 . 3 4 m L 、 1 0 5 . 8 0 m m o l) の混合物をプロピオニトリル (1 0 6 m L) 中で窒素下で 9 0 °C で一晩攪拌する。混合物をセリットを通じてフィルタリングし (i s e d o f f) 、エチルアセテ-トで洗浄する。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン : エチルアセテ-ト 1 0 : 1 で溶出することによってフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、標記化合物 (5 . 5 0 g 、 9 9 %) を得る。R f = 0 . 4 9 (ヘキサン : エチルアセテ-ト 5 : 1) 。 1H N M R (3 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) : 1 . 3 3 (t 、 3 H 、 $J = 7 . 3 H z$) 、 2 . 4 1 (s 、 3 H) 、 4 . 2 6 (q 、 2 H 、 $J = 7 . 3 H z$) 、 6 . 2 8 (d 、 1 H 、 $J = 1 6 . 0 H z$) 、 6 . 8 8 - 6 . 9 1 (m 、 2 H) 、 7 . 4 8 - 7 . 5 3 (m 、 1 H) 、 7 . 8 8 (d 、 1 H 、 $J = 1 5 . 8 H z$) 。

40

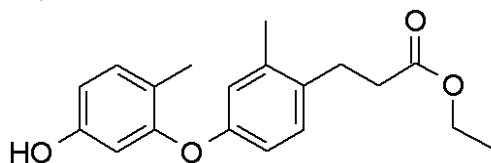
50

【 0 3 4 5 】

実施例 8 4

3 - [4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸エチルエステル

【 化 1 6 3 】



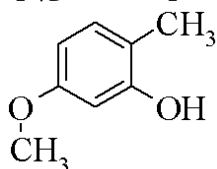
10

【 0 3 4 6 】

ステップ A

5 - メトキシ - 2 - メチル - フェノール

【 化 1 6 4 】



炭素 (1 0 %) (3 . 5 0 g 、 3 . 2 8 m m o l) 下の 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (5 . 0 0 g 、 3 2 . 8 6 m m o l) およびパラジウムのエタノール (3 2 m L) および酢酸 (3 m L) 中の溶液を 6 0 p s i の水素下で攪拌する。一晩攪拌後、混合物をセリットを通じてフィルタリングし、メタノールで洗浄する。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン : エチルアセテ - ト 2 : 1 で溶出することによるフラッシュクロマトグラフィ - によって精製して、標記化合物 (3 . 9 6 g 、 8 7 %) を得る。R f = 0 . 5 8 (ヘキサン : エチルアセテ - ト 2 : 1) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 2 . 1 8 (s 、 3 H) 、 3 . 7 5 (s 、 3 H) 、 6 . 4 2 (m 、 2 H) 、 7 . 0 0 (d 、 1 H 、 J = 8 . 9 H z) 。

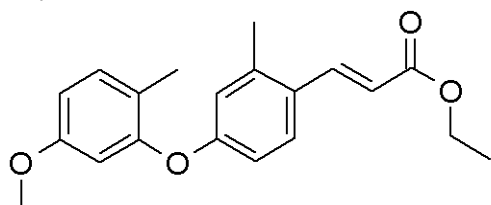
20

【 0 3 4 7 】

ステップ B

3 - [4 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - アクリル酸エチルエステル

【 化 1 6 5 】



30

5 - メトキシ - 2 - メチル - フェノール (1 . 4 6 g 、 9 . 6 0 m m o l) 、 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - アクリル酸エチルエステル (1 . 0 0 g 、 4 . 8 0 m m o l) 、 炭酸カリウム (1 . 3 3 g 、 9 . 6 0 m m o l) の化合物をジメチルスルホキシド (1 2 m L) 中で窒素下で溶解させ、混合物を 1 4 0 で一晩攪拌する。H C l 1 0 % を付加し、混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機層を水で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、フィルタリングする。その後、溶媒を真空で蒸発させる。ヘキサン : エチルアセテ - ト 1 0 : 1 による溶出によるフラッシュクロマトグラフィ - によって精製して、標記化合物 (0 . 7 4 g 、 4 7 %) を得る。R f = 0 . 4 4 (ヘキサン : エチルアセテ - ト 5 : 1) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 1 . 3 4 (t 、 3 H 、 J = 7 . 3 H z) 、 2 . 1 3 (s 、 3 H) 、 2 . 4 0 (s 、 3 H) 、 3 . 7 4 (s 、 3 H) 、 4 . 2 6 (q 、 2 H 、 J = 7 . 1 H z) 、 6 . 2 8 (d 、 1 H 、 J = 1 5 . 9 H z) 、 6 . 5 3 (d

40

50

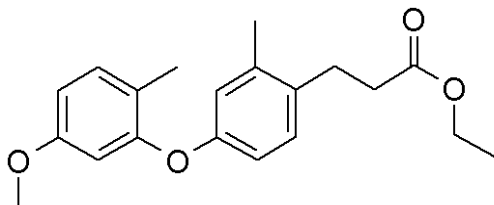
、 1H 、 $J = 2.4\text{Hz}$ ）、 $6.66-6.73\text{ (m, } 3\text{H)}$ 、 $7.15\text{ (d, } 1\text{H, } J = 8.3\text{Hz)}$ 、 $7.51\text{ (d, } 1\text{H, } J = 8.3\text{Hz)}$ 、 $7.93\text{ (d, } 1\text{H, } J = 16.0\text{Hz)}$ 。

【0348】

ステップC

3-[4-(5-メトキシ-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

【化166】



10

3-[4-(5-メトキシ-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-アクリル酸エチルエステル (1.18 g 、 3.63 mmol) および炭素下のパラジウム (10%) (0.39 g 、 0.36 mmol) のエタノール (20 mL) および酢酸 (2 mL) 中の溶液を 1 atm の水素下で攪拌する。一晚攪拌後、混合物をセリットを通じてフィルタリングし、メタノールで洗浄する。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン：エチルアセテート $5:1$ による溶出によるフラッシュクロマトグラフィによって精製して、標記化合物 (1.02 g 、 85%) を得る。 $R_f = 0.42$ (ヘキサン：エチルアセテート $5:1$)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz 、 CDCl_3) : $1.26\text{ (t, } 3\text{H, } J = 6.9\text{Hz)}$ 、 $2.16\text{ (s, } 3\text{H)}$ 、 $2.28\text{ (s, } 3\text{H)}$ 、 $2.56\text{ (t, } 2\text{H, } J = 7.3\text{Hz)}$ 、 $2.90\text{ (t, } 2\text{H, } J = 7.3\text{Hz)}$ 、 $3.72\text{ (s, } 3\text{H)}$ 、 $4.17\text{ (q, } 2\text{H, } J = 6.9\text{Hz)}$ 、 $6.45\text{ (d, } 1\text{H, } J = 2.4\text{Hz)}$ 、 $6.62\text{ (dd, } 1\text{H, } J = 2.8, 8.5\text{Hz)}$ 、 $6.67\text{ (dd, } 1\text{H, } J = 2.4, 8.1\text{Hz)}$ 、 $6.74\text{ (d, } 1\text{H, } J = 2.4\text{Hz)}$ 、 $7.06\text{ (d, } 1\text{H, } J = 8.1\text{Hz)}$ 、 $7.13\text{ (d, } 1\text{H, } J = 8.1\text{Hz)}$ 。

20

【0349】

ステップD

3-[4-(5-ヒドロキシル-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

3-[4-(5-メトキシ-2-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル (1.02 g 、 3.10 mmol) の化合物を窒素下で 78°C で DCM (15 mL) 中で溶解させ、 BBr_3 (1 M 、 CH_2Cl_2) (4.64 mL 、 4.64 mmol) を付加する。混合物を同温度で 10 分間攪拌し、槽を除去する。混合物を 2 時間攪拌し、水を付加する。混合物を NaOH (10%) によって $\text{pH} = 7$ まで中和する。混合物を DCM で抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタリングし、その後溶媒を真空で蒸発させる。ヘキサン：エチルアセテート $5:1$ による溶出によるフラッシュクロマトグラフィによる精製を行って、標記化合物 (0.48 g 、 50%) を得る。 $R_f = 0.13$ (ヘキサン：エチルアセテート $5:1$)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz 、 CDCl_3) : $1.26\text{ (t, } 3\text{H, } J = 7.3\text{Hz)}$ 、 $2.16\text{ (s, } 3\text{H)}$ 、 $2.26\text{ (s, } 3\text{H)}$ 、 $2.57\text{ (t, } 2\text{H, } J = 7.3\text{Hz)}$ 、 $2.89\text{ (t, } 2\text{H, } J = 7.5\text{Hz)}$ 、 $4.15\text{ (q, } 2\text{H, } J = 7.3\text{Hz)}$ 、 $6.44\text{ (d, } 1\text{H, } J = 2.4\text{Hz)}$ 、 $6.58\text{ (dd, } 1\text{H, } J = 2.4, 8.1\text{Hz)}$ 、 $6.68\text{ (dd, } 1\text{H, } J = 2.4, 8.3\text{Hz)}$ 、 $6.75\text{ (d, } 1\text{H, } J = 2.2\text{Hz)}$ 、 $6.92\text{ (s, } 1\text{H)}$ 、 $7.04\text{ (t, } 2\text{H, } J = 8.1\text{Hz)}$ 。

30

40

【0350】

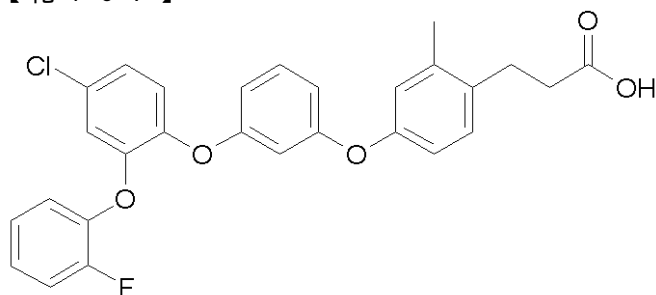
実施例 85

3-(4-{3-[4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ})

50

}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

【化167】



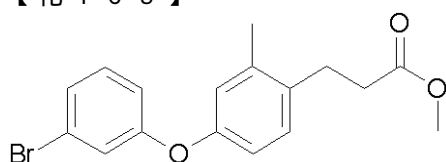
10

【0351】

ステップA

3-[4-(3-ブromo-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

【化168】



20

3-(4-ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(5.0 g、26 mmol)、1-ブromo-3-ヨドベンゼン(21.9 g、77 mmol)、塩化銅(I)(1.3 g、13 mmol)、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(1.3 mL、6.5 mmol)、および炭酸セシウム(12.7 g、39 mmol)のNMP(100 mL)中の溶液を120℃まで加熱する。反応物を一晩攪拌し、その後室温まで冷却させる。その後反応物を1 N水溶性塩酸で急冷し、エチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させ、フィルタリングし、溶媒を除去する。原料を9/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、純粋生成物を溶出する。溶媒を除去して、約7.86 g(87%)の所望の生成物を得る。 $C_{17}H_{17}BrO_3$ 348について 1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、349(M+1、100%)を発見した。

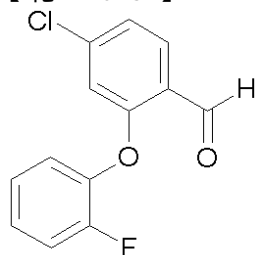
30

【0352】

ステップB

4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-ベンズアルデヒド

【化169】



40

4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド(1.0 g、6.3 mmol)および2-フルオロフェノール(0.78 g、6.9 mmol)のDMSO(10 mL)の溶液を炭酸カリウム(1.04 g、7.6 mmol)で処理する。反応物を100℃まで加熱し、一晩攪拌する。反応物を室温まで冷却し、1 N水溶性塩酸でpH=6まで急冷する。水溶液をジエチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させ、フィルタリングし、溶媒を除去する。4:1ヘキサン:アセトンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって原料を精製して、純粋生成物を溶出する。溶媒を除去して

50

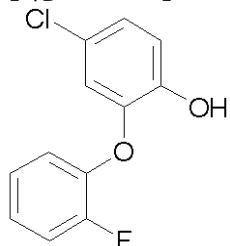
、約 0.8 g (51%) の生成物を得る。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、TLC (1:1 ヘキサン: EtOAc) R_f = 0.8。

【0353】

ステップ C

4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェノール

【化170】



10

4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-ベンズアルデヒド (0.8 g, 3.2 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中の溶液を m-CPPA (2.75 g, 16 mmol) で処理する。反応物を還流まで加熱し、約 2 時間攪拌する。反応物を室温まで冷却し、10% 水溶性 NaHSO₄ で急冷する。水溶液をジエチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させ、溶媒を除去する。原料をメタノール (20 mL) 中で希釈し、炭酸カリウム (1.32 g, 9.6 mmol) で処理する。反応物を室温で 30 分間攪拌する。反応物をフィルタリングし、溶媒を除去する。4:1 ヘキサン: アセトンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって原料を精製して、純粋生成物を溶出する。溶媒を除去して、約 0.64 g (84%) の生成物を得る。C₁₂H₈ClFO₂ 238 について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、MS (ES-) m/z 質量を計算し、237 (M-1, 100%) を発見した。

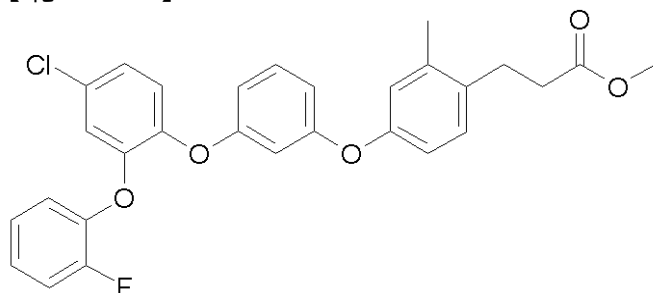
20

【0354】

ステップ D

3-(4-{3-[4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル

【化171】



30

3-[4-(3-プロモ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル (0.66 g, 2 mmol)、4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェノール (0.3 g, 1.3 mmol)、塩化銅 (I) (0.06 g, 0.6 mmol)、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタジオン (0.06 mL, 0.3 mmol)、および炭酸セシウム (0.82 g, 2.5 mmol) の NMP (10 mL) 中の溶液を 120 °C まで加熱する。反応物を一晩攪拌した後、室温まで冷却する。その後、反応物を 1 N 水溶性塩酸で急冷し、エチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させ、フィルタリングし、溶媒を除去する。9/1 ヘキサン/エチルアセトートをを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって原料を精製して、純粋生成物を溶出する。溶媒を除去して、約 0.072 g (11%) の所望の生成物を得る。C₂₉H₂₄ClFO₅ 506 について¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、524 (M+NH₄, 100%) を発見した。

40

【0355】

50

ステップ E

3-(4-{3-[4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

3-(4-{3-[4-クロロ-2-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(72 mg、0.1 mmol)の MeOH (10 mL) 中の溶液を 5 N 水溶性水酸化ナトリウム (0.3 mL) を処理する。反応物を還流まで加熱し、2 時間攪拌する。反応物を室温まで冷却し、1 N 水溶性 HCl を pH = 4 まで急冷する。水溶液をジエチルエーテルで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、ナトリウム硫酸塩で乾燥し、フィルタリングする。溶媒を除去して、約 60 mg (87%) の生成物を得る。C₂₈H₂₂ClFO₅ 506 について ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、524 (M + NH₄, 100%) を発見した。

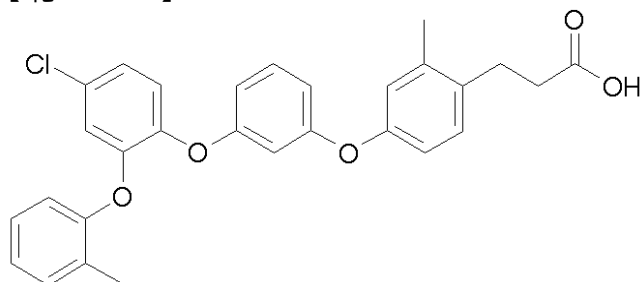
10

【0356】

実施例 86

3-(4-{3-[4-クロロ-2-(2-o-トリルオキシフェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

【化172】



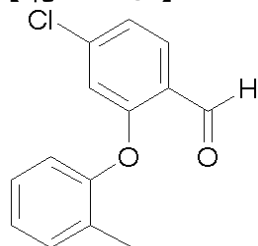
20

【0357】

ステップ A

4-クロロ-2-o-トリルオキシベンズアルデヒド

【化173】



30

実施例 85 において記載した手順の o-クレゾールを用いることによるステップ B に従って標記化合物を作製する。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、TLC (1:1 ヘキサン: EtOAc) R_f = 0.8。

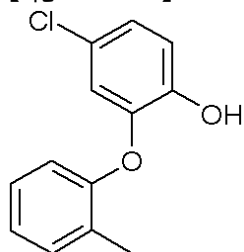
【0358】

40

ステップ B

4-クロロ-2-o-トリルオキシフェノール

【化174】



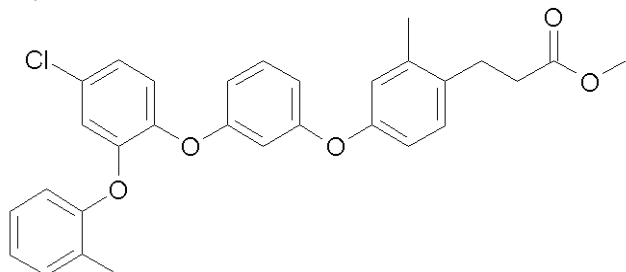
50

実施例 85 に記載の手順の 4-クロロ-2-*o*-トリルオキシベンズアルデヒドを用いることによるステップ C に従って、標記化合物を作製する。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ 234 について $\text{MS}(\text{ES}^-)$ m/z 質量を計算し、233 ($M-1$ 、100%) を発見した。

ステップ C

3-{4-[3-(4-クロロ-2-*o*-トリルオキシフェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル

【化 175】



10

実施例 85 に記載の手順の 4-クロロ-2-*o*-トリルオキシフェノ-ルを用いることによるステップ D に従って、標記化合物を作製する。 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClO}_5$ 502 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; $\text{MS}(\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、520 ($M+\text{NH}_4$ 、100%) を発見した。

20

【0359】

ステップ E

3-(4-{3-[4-クロロ-2-(2-*o*-トリルオキシフェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸

実施例 85 に記載の手順の 3-{4-[3-(4-クロロ-2-*o*-トリルオキシフェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルを用いることによるステップ E に従って、標記化合物を作製する。 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClO}_5$ 506 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; $\text{MS}(\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、524 ($M+\text{NH}_4$ 、100%) を発見した。

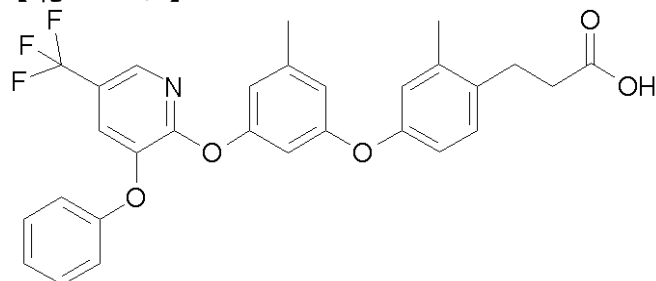
30

【0360】

実施例 87

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(3-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 176】



40

実施例 85 に従って 3-フェノキシ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-*o*1 および 3-[4-(3-プロモ-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 32 mg (6%) を得る。 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NF}_3$ 523 について $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ; $\text{MS}(\text{ES}^+)$ m/z 質量を計算し、524 ($M+1$ 、100%) を発見した。

【0361】

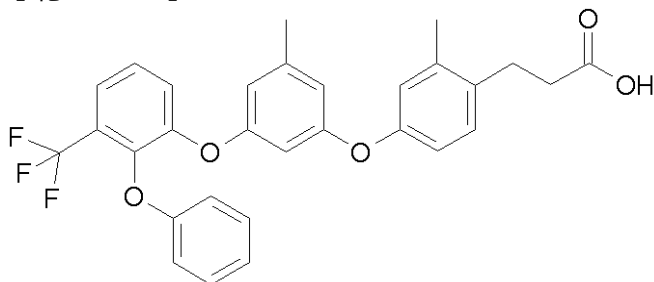
実施例 88

3-{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノ

50

キシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化177】



10

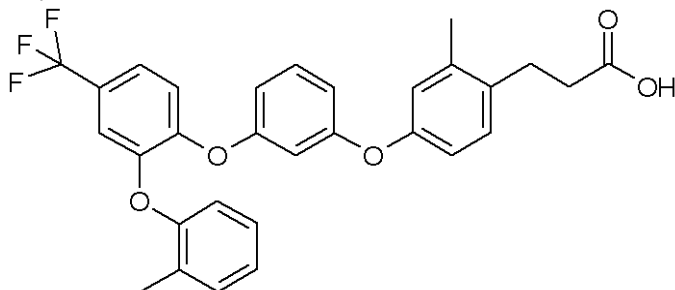
実施例85に従って2-フェノキシ-3-トリフルオロメチル-フェノールおよび3-[4-(3-ブromo-5-メチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約57mg(10%)を得る。 $C_{30}H_{25}O_5F_3$ 522について 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、523(M+1、100%)を発見した。

【0362】

実施例89

3-{2-メチル-4-[3-(2-オトリルオキシ4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化178】



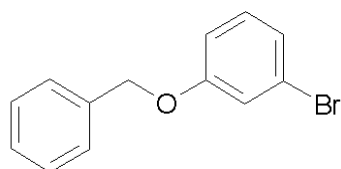
20

【0363】

ステップA

3-ベンジルオキシ-1-ブromoベンゼン

【化179】



30

3-ブromoフェノール(10.0g、57.8mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(8.79g、63.6mmol)の混合物をDMF(100mL)中で臭化ベンジル(9.89g、57.8mmol)で滴下方向に処理し、その後、 N_2 下で20時間室温で攪拌する。反応物をフィルタリングし、濾過液を1NHClで酸性化する。その後、混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、10/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、約14.55g(96%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.86$ (4/1ヘキサン/ Et_2O Ac)。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)。

40

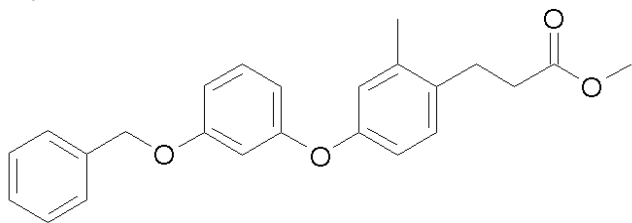
【0364】

ステップB

3-[4-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル

50

【化 1 8 0】



3-ベンジルオキシ-1-ブロモベンゼン(14.53 g、55.2 mmol)、3-(4-
 -ヒドロキシル-2-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(10.72 g、5
 5.2 mmol)炭酸セシウム(21.59 g、66.3 mmol)、および2、2、6
 、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン(2.54 g、13.8 mmol)の混合物
 を1-メチル-2-ピロリジノン(100 mL)中で N_2 でパ-ジした後、塩化銅(I)(2
 .73 g、27.6 mmol)を付加する。この反応混合物を N_2 下で120℃まで18
 時間加熱する。混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、
 溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸
 収させ、勾配が19/1 to 9/1ヘキサン/エチルアセテ-トであるフラッシュクロマ
 トグラフィ-によって精製して、約10.54 g(51%)の標記化合物を得る。 $R_f =$
 0.53(100%ヘキサン)。C₂₄H₂₄O₄ 376について¹H NMR(400 M
 Hz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、377(M+1、100%)
 を発見した。

10

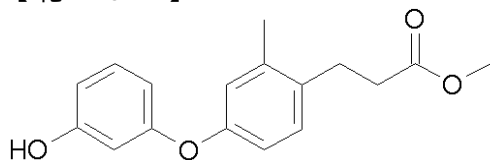
20

【0365】

ステップC

3-[4-(3-ヒドロキシル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチル
 エステル

【化 1 8 1】



30

3-[4-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチ
 ルエステル(10.54 g、28.0 mmol)および10% Pd/C(5 g)の混合物
 をエチルアセテ-ト(150 mL)中で N_2 でパ-ジした後、 H_2 でパ-ジし、その後この
 混合物を水素バル-ン下で攪拌する。反応終了時、混合物をハーフロを通じてフィルタリ
 ングし、溶媒を真空で除去して、約8.18 g(100%)の標記化合物を得る。 $R_f =$
 0.59(4/1ヘキサン/EtOAc)。C₁₇H₁₈O₄ 286について¹H NMR
 (400 MHz、CDCl₃) ; MS(ES⁺) m/z 質量を計算し、287(M+1、
 100%)を発見した。

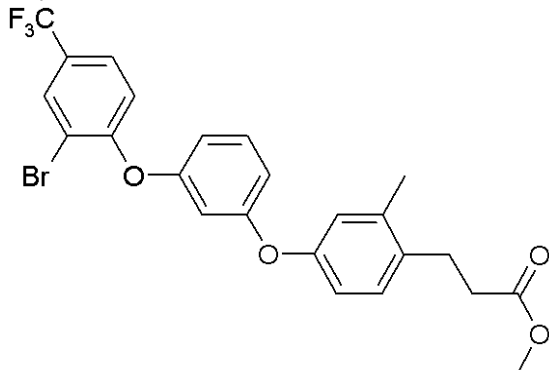
40

【0366】

ステップD

3-{4-[3-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メ
 チル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル :

【化 1 8 2】



10

3-[4-(3-ヒドロキシル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(8.18g、28.6mmol)、3-ブromo-4-フルオロベンゾトリフルオリド(6.80g、28.0mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(4.64g、33.68mmol)の混合物を乾燥DMSO(80mL)中で100℃まで加熱し、N₂下で6時間攪拌する。反応物を冷却し、1NHClで酸性化する。その後、混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、15/1ヘキサン/エチルアセテートを用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、約11.74g(81%)の標記化合物を得る。R_f = 0.76(9/1ヘキサン/EtOAc)。
C₂₄H₂₀O₄F₃Br509について¹H NMR(400MHz、CDCl₃)；MS(ES⁺)m/z質量を計算し、526および528(M+NH₄、100%)を発見した。

20

【0367】

ステップE

実施例38に従ってo-クレゾールおよび3-{4-[3-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルを用いることによって標記化合物を作製し、約229mg(21%)を得る。C₃₀H₂₅O₅F₃522について¹H NMR(400MHz、CDCl₃)；MS(ES⁺)m/z質量を計算し、523(M+1、100%)を発見した。

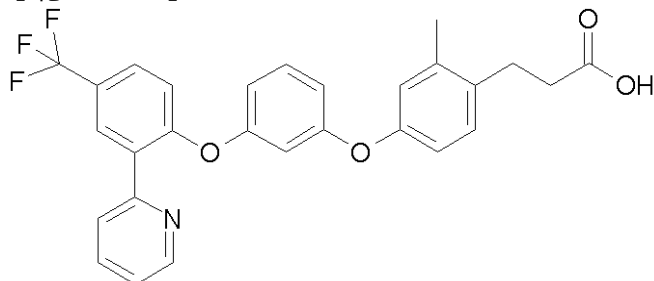
30

【0368】

実施例90

3-{2-メチル-4-[3-(2-ピリジン-2-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 1 8 3】



40

実施例89に従って2-トリブチルスタンニルピリジンおよび3-{4-[3-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルを用いることによって標記化合物の作製して、約29mg(14%)を得る。C₂₈H₂₂NO₄F₃493について¹H NMR(400MHz、CDCl₃)；MS(ES⁺)m/z質量を計算し、494(M+1、100%)を発見した。

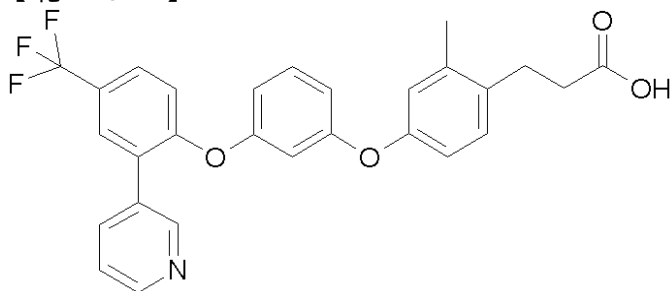
【0369】

実施例91

50

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - (2 - ピリジン - 3 - イル - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

【化 1 8 4】



10

実施例 8 9 に従って 3 - ピリジルボロン酸および 3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 2 7 7 m g (8 8 %) を得る。C₂₈H₂₂NO₄F₃ 4 9 3 について¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、4 9 4 (M + 1、1 0 0 %) を発見した。

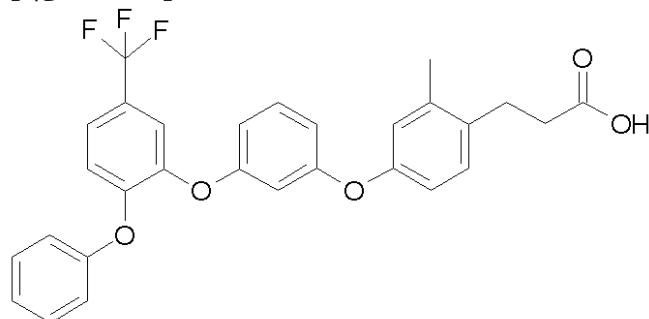
【0 3 7 0】

実施例 9 2

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - (2 - フェノキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

20

【化 1 8 5】



30

実施例 8 5 に従って 2 - フェノキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェノ - ルおよび 3 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 3 5 m g (1 1 %) を得る。C₂₉H₂₃O₅F₃ 5 0 8 について¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、5 0 9 (M + 1、1 0 0 %) を発見した。

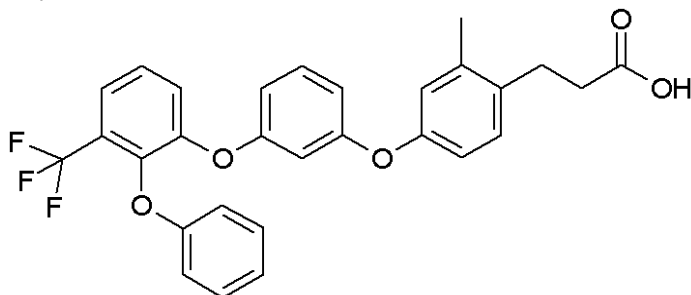
【0 3 7 1】

実施例 9 3

3 - { 2 - メチル - 4 - [3 - (2 - フェノキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸

40

【化 1 8 6】



実施例 8 5 に従って 2 - フェノキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェノ - ルおよび 3 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルを用いる

50

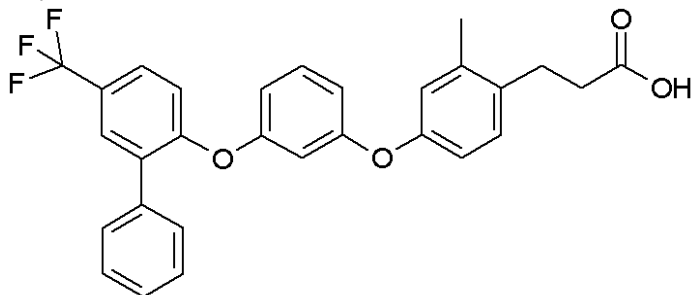
ことにより標記化合物を作製して、約 11 mg (6%) を得る。C₂₉H₂₃O₅F₃508 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、509 (M+1、100%) を発見した。

【0372】

実施例 94

3-{2-メチル-4-[3-(5-トリフルオロメチル-ビフェニル2-イルオキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化187】



10

実施例 89 に従ってフェニルボロン酸および 3-{4-[3-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 74 mg (49%) を得る。C₂₉H₂₃O₄F₃492 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、C₂₉H₂₃O₄F₃492 について 493 (M+1、100%) を発見した。

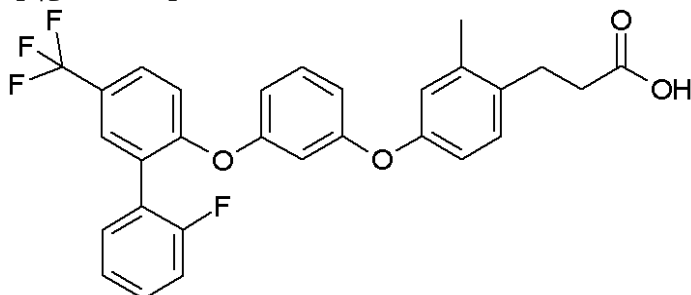
20

【0373】

実施例 95

3-{4-[3-(2'-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ビフェニル2-イルオキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化188】



30

実施例 89 に従って 2-フルオロフェニルボロン酸および 3-{4-[3-(2-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルを用いることによって標記化合物を作製して、約 132 mg (68%) を得る。C₂₉H₂₂O₄F₄510 について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、511 (M+1、100%) を発見した。

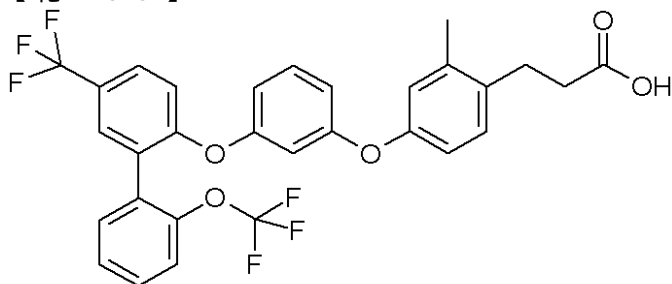
40

【0374】

実施例 96

3-{2-メチル-4-[3-(2'-トリフルオロメトキシ-5-トリフルオロメチル-ビフェニル2-イルオキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 1 8 9】



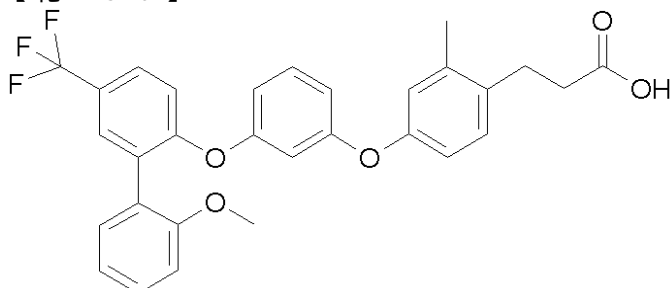
実施例 8 9 に従って 2 -トリフルオロメトキシフェニルボロン酸および 3 - { 4 - [3 - (2 -ブromo - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 9 4 m g (5 8 %) を得る。C₃₀H₂₂O₅F₆ 5 7 6 について ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、5 7 7 (M + 1、1 0 0 %) を発見した。

【 0 3 7 5】

実施例 9 7

3 - { 4 - [3 - (2 ' -メトキシ - 5 -トリフルオロメチル - ビフェニル 2 -イルオキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化 1 9 0】



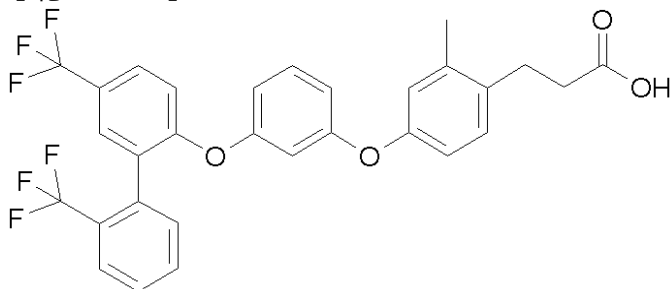
実施例 8 9 に従って 2 -メトキシフェニルボロン酸および 3 - { 4 - [3 - (2 -ブromo - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 1 0 2 m g (6 4 %) を得る。C₃₀H₂₅O₅F₃ 5 2 2 について ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、5 2 3 (M + 1、1 0 0 %) を発見した。

【 0 3 7 6】

実施例 9 8

3 - { 4 - [3 - (5、2 ' -ビス -トリフルオロメチル - ビフェニル 2 -イルオキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化 1 9 1】



実施例 8 9 に従って 2 -トリフルオロメチルフェニルボロン酸および 3 - { 4 - [3 - (2 -ブromo - 4 -トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 -メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルを用いることによって標記化合物を作製して、約 1 0 8 m g (6 8 %) を得る。C₃₀H₂₂O₄F₆ 5 6 0 について ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D C l₃) ; M S (E S⁺) m / z 質量を計算し、5 6 1 (M + 1、1 0 0 %) を発見した

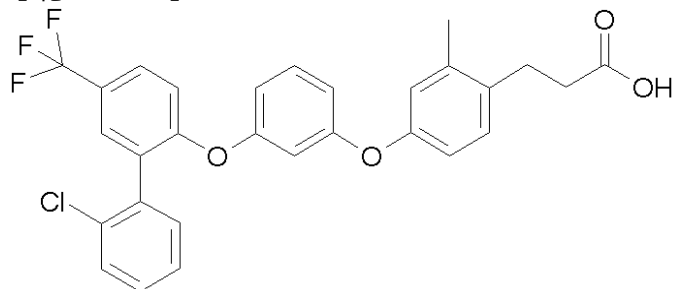
。

【 0 3 7 7 】

実施例 9 9

3 - { 4 - [3 - (2 ' - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 化 1 9 2 】



10

実施例 8 9 に従って 2 - クロロフェニルボロン酸および 3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 1 2 2 m g (6 6 %) を得る。 $C_{29}H_{22}O_4F_3Cl$ 5 2 6 について $^1H NMR$ (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) ; $MS (ES^+) m/z$ 質量を計算し、5 2 7 および 5 2 9 ($M + 1$ および $M + 3$ 、 1 0 0 %) を発見した。

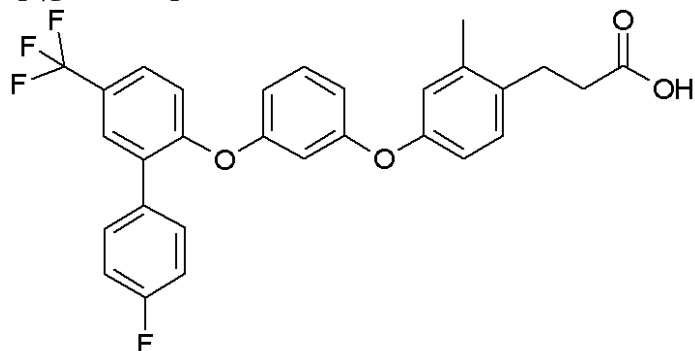
20

【 0 3 7 8 】

実施例 1 0 0

3 - { 4 - [3 - (4 ' - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【 化 1 9 3 】



30

実施例 8 9 に従って 4 - フルオロフェニルボロン酸および 3 - { 4 - [3 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 1 2 9 m g (6 0 %) を得る。 $C_{29}H_{22}O_4F_4$ 5 1 0 について $^1H NMR$ (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) ; $MS (ES^+) m/z$ 質量を計算し、5 1 1 ($M + 1$ 、 1 0 0 %) を発見した。

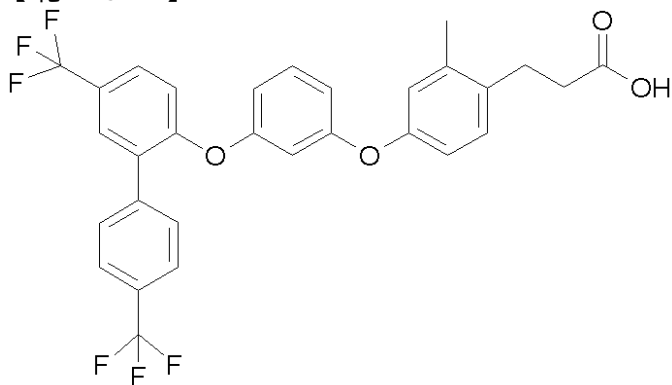
40

【 0 3 7 9 】

実施例 1 0 1

3 - { 4 - [3 - (5 , 4 ' - ビス - トリフルオロメチル - ビフェニル 2 - イルオキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - フェニル } - プロピオン酸

【化 1 9 4】



10

実施例 89 に従って 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸および 3-{4-[3-(2-
-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロ
ピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 99 mg (62
%)を得る。C₃₀H₂₂O₄F₆ 560 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、561 (M+1、100%)を発見した。

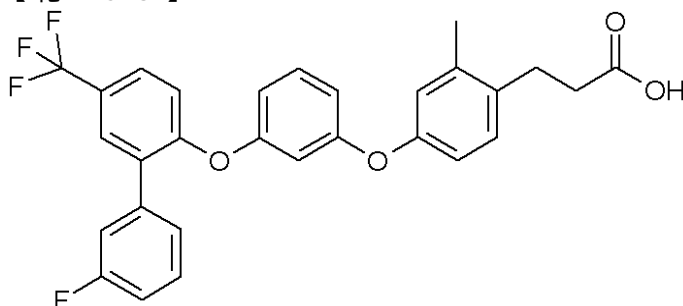
【0380】

実施例 102

3-{4-[3-(3'-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ビフェニル 2-イルオキシ)-
フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

20

【化 1 9 5】



30

実施例 89 に従って 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸および 3-{4-[3-(2-
-ブromo-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロ
ピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 115 mg (64
%)を得る。C₂₉H₂₂O₄F₄ 510 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、511 (M+1、100%)を発見した。

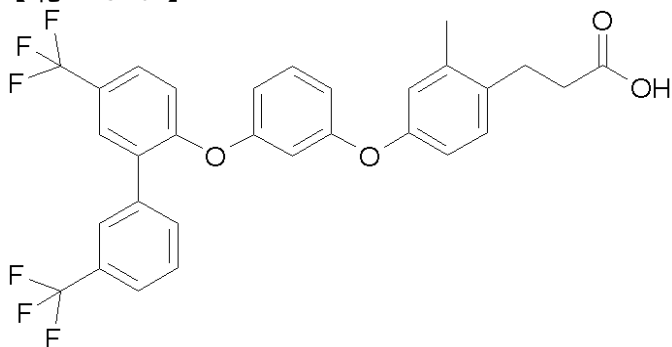
【0381】

実施例 103

3-{4-[3-(5、3'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル 2-イルオキシ)-フェ
ノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

40

【化 1 9 6】



10

実施例 89 に従って 3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸および 3-{4-[3-(2-プロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 112 mg (63%) を得る。C₃₀H₂₂O₄F₆560 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、561 (M+1、100%) を発見した。

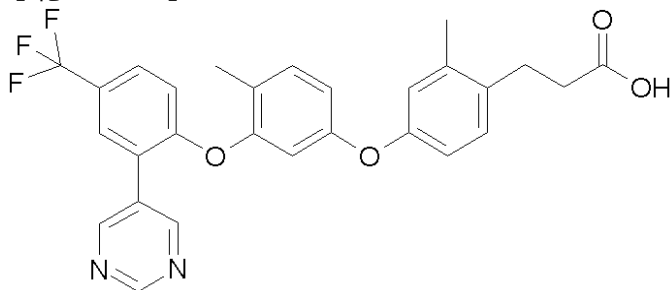
【0382】

実施例 104

3-{2-メチル-4-[4-メチル-3-(2-ピリミジン-5-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

20

【化 1 9 7】



実施例 89 に従って 5-ボロン酸および 3-{4-[3-(2-プロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-クロロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 66 mg (69%) を得る。C₂₈H₂₃O₄F₃N₂508 について ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、509 (M+1、100%) を発見した。

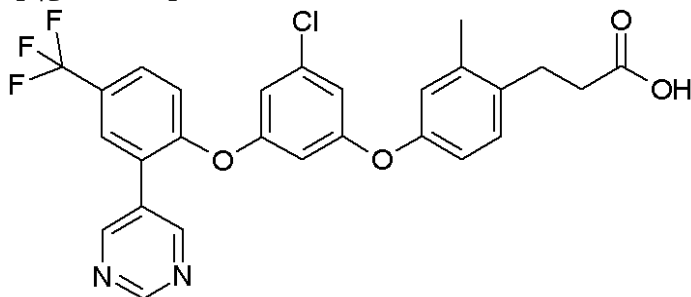
30

【0383】

実施例 105

3-{4-[3-クロロ-5-(2-ピリミジン-5-イル-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【化 1 9 8】



40

実施例 89 に従ってピリミジン-5-ボロン酸および 3-{4-[3-(2-プロモ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-クロロ-フェノキシ]-2-メチル-フェニル}-プロピオン酸エチルエステルを用いることにより標記化合物を作製して、約 31 mg (22%) を

50

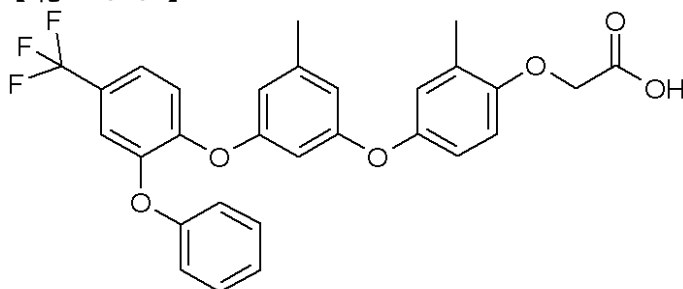
得る。C₂₇H₂₀O₄F₃N₂Cl₅28について¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ; MS (ES⁺) m/z 質量を計算し、529 (M+1、100%)を発見した。

【0384】

実施例106

{2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-酢酸

【化199】



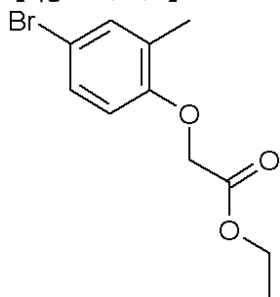
10

【0385】

ステップA

(4-ブromo-2-メチル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル

【化200】



20

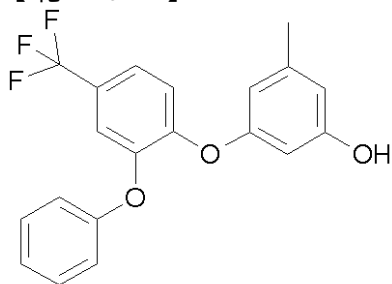
4-ブromo-2-メチルフェノール(10.0 g、53.5 mmol)および325メッシュ炭酸カリウム(11.08 g、80.2 mmol)の混合物をDMF(100 mL)中でブromoエチルアセテ-ト(10.71 g、64.1 mmol)で滴下方向に処理し、その後、N₂下で室温で20時間攪拌する。反応をフィルタリングし、濾過液を1NHClで酸性化する。その後、混合物を水で希釈し、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、5/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、約15.01 g(100%)の標記化合物を得る。R_f = 0.33(4/1ヘキサン/EtOAc)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)。 30

【0386】

ステップB

3-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノール

【化201】



40

実施例63のステップAの中間体(7.0 g、16.0 mmol)、フェノール(3. 50

0 g、32.0 mol)、炭酸セシウム(10.43 g、32.0 mol)、および2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン(0.74 g、4.01 mmol)を1-メチル-2-ピロリジノン(70 mL)中で N_2 でパ-ジし、その後、塩化銅(I)(0.79 g、7.98 mmol)を付加する。反応混合物を N_2 下で20時間120℃まで加熱する。混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、14/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いることによるフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、5.30 g(74%)生成物を得る。 $R_f = 0.48$ (4/1ヘキサン/エチルアセテ-ト)。

上記にて得られた混合物を5.30 gおよび10% Pd/C(2.50 g)をエチルアセテ-ト(150 mL)中で N_2 でパ-ジし、その後 H_2 でパ-ジし、混合物を H_2 バル-ン下で室温で撹拌する。反応終了時、混合物をハイフロを通じてフィルタリングし、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物を5/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、3.83 g(90%)の標記化合物を得る。 $R_f = 0.28$ (4/1ヘキサン/エチルアセテ-ト)。 $C_{20}H_{15}F_3O_3$ 360について 1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) ; MS(ES^+) m/z 質量を計算し、359(M-1、100%)を発見する。

【0387】

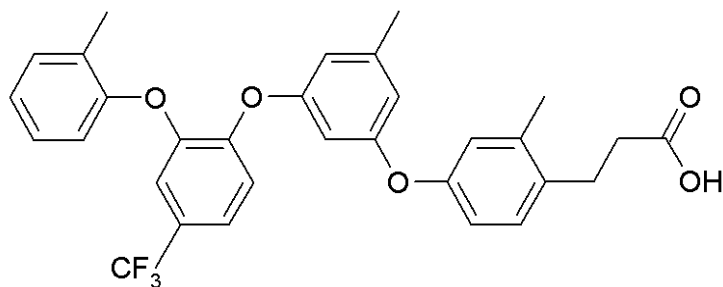
ステップC

中間体の3-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノ-ル(0.49 g、1.36 mmol)および(4-プロモ-2-メチル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル(0.37 g、1.36 mol)を炭酸セシウム(0.53 g、1.63 mol)と組み合わせ、2、2、6、6-テトラメチル-3、5-ヘプタンジオン(0.063 g、0.342 mmol)を1-メチル-2-ピロリジノン(10 mL)中で N_2 でパ-ジした後、塩化銅(I)(0.067 g、0.677 mmol)を付加する。反応混合物を N_2 下で20時間120℃まで加熱する。混合物を水で希釈し、 Et_2O で抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して、原料生成物を得る。この原料生成物をシリカゲル上で吸収させ、9/1ヘキサン/エチルアセテ-トを用いたフラッシュクロマトグラフィ-によって精製して、0.094 g(13%) {2-メチル-4-[3-メチル-5-(2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-フェノキシ}-酢酸エチルエステルを得る。これをエタノ-ルおよび5 N NaOHで鹸化して、0.072 g(81%) 1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$)を得る。 $C_{29}H_{23}O_6F_3$ 524についてMS(ES^+) m/z 質量を計算し、525(M+1、100%)を発見した。

【0388】

実施例107

【化202】



【0389】

ステップA

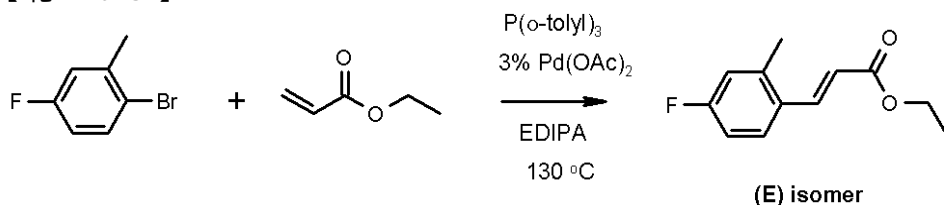
10

20

30

40

【化 2 0 3】

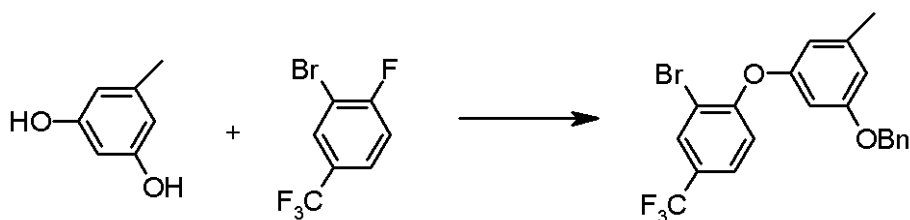


12 L フラスコに、加熱マントル、空気攪拌器、コンデンサ、付加ファネル（付加ファネル）および耐火石材バルブを用いた N_2 入口 / 出口を備えつける。このフラスコを窒素で全体をバ-ジした後、2-ブロモ-5-フルオロトルエン（500.0 g、2.65 モル）、DMF（1100 mL）、アクリル酸エチル（278.3 g、2.78 モル）、および N、N-ジイソプロピルエチルアミン（EDIPA）（359.3 g、2.78 モル）を注入して、溶液を形成する。tri-o-トリルホスフィン（48.7 g、0.16 モル）およびパラジウム（II）アセテ-ト（17.8 g、0.08 モル）を付加して、茶色がかったオレンジ色の懸濁液を形成する。懸濁液を約 115 ~ 120 °C まで加熱した後、反応物を GC によってモニタリングする。およそ 4 時間後、約 < 1 % 出発物質が残り、反応が終了したものとみなされる。反応物を室温まで冷却した後、飽和水曜 NH_4Cl 溶液（1.5 L）および EtOAc（3.0 L）を付加して、二相性溶液を形成する。この溶液を分離ファネルに移動させ、層を分割する。EtOAc（3.0 L）で水溶性層を抽出した後、組み合わせられた有機層を 10 % 水溶性 NH_4Cl 溶液（2 x 1.0 L）で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、フィルタリングする。濾過液を油状まで濃縮して、原料生成物（672 g）を得る。ク-ゲルロ-ル蒸留（bp = 110 - 120 °C @ 1.0 mmHg）による精製により、化合物 A（507.8 g、92.2 %）が透明な淡黄色油として得られた。¹H-NMR（ $CDCl_3$ 、300 MHz） 7.89（d、1H）、7.56-7.48（m、1H）、6.94-6.84（m、2H）、6.29（d、1H）、4.26（q、2H）、2.42（s、3H）、1.331（t、3H）。

【0390】

ステップ B

【化 2 0 4】



DMSO（250 mL）中のオルシノ-ル（25.54 g、0.20 mol）の溶液に対し、5 N NaOH 溶液（64 mL）を付加する。混合物を 90 °C で 15 時間攪拌した後、3-ブロモ-4-フルオロ-ベンゾトリフルオリド（25.0 g、0.10 mol）を滴下方向に 10 分間付加する。この混合物を 90 °C で 1.5 時間攪拌し、室温まで冷却し、水（300 mL）で希釈し、ヘキサン（3 x 200 mL）で抽出する。水溶性層を、等容積の 2 つの部分に分割する。1 つの部分を EtOAc（3 x 200 mL）で抽出する。組み合わせられた EtOAc 層を 5 N HCl（150 mL）および塩水（150 mL）で洗浄した後、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、15.3 g（67 %）の所望の生成物を得る。

【0391】

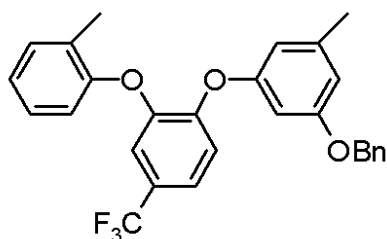
窒素バ-ジ下で、上記手順から得られた化合物、 CH_3CN （8.6 体積）、325 メッシュ K_2CO_3 （3 等量）を組み合わせ、攪拌し、その後、 CH_3CN （1.4 体積）中の臭化ベンジル（1.02 等量）を溶液にゆっくりと付加する。反応物を還流（82 °C）まで加熱し、TLC を介してトレ-スする。反応終了時、反応内容を冷却およびフィ

ルタリングする。濾過ケ-キを5体積の CH_3CN で洗浄し、濾過液を濃縮して、油を得る。

【0392】

ステップC

【化205】



10

N_2 雰囲気を持つ12 Lフラスコに対し、ステップCから得られた化合物(464 g、1.06 mol)、*o*-クレゾ-ル(229.6 g、2.12 mol)、 Cs_2CO_3 (690.7 g、2.12 mol)および3 Lエチレングリコ-ルジエチルエーテルを付加する。液面下で発泡する N_2 で混合物を室温で1時間攪拌する。 CuCl (26.24 g、0.265 mol)を付加した後、テトラメチルヘプタンジオン(THMD)(19.53 g、0.106 mol)を付加する。混合物を120 で18時間加熱する。反応進行をGCによってモニタリングする。約3.5 L MTBEを付加し、固体をフィルタリングし、1 L MTBEでリンスする。濾過液を5 L H_2O で希釈し、10分間攪拌し、有機層を分離する。水溶性層を2.5 LのMTBEで洗浄する。組み合わされた有機層を2 x 2 Lの濃縮(conc.) NH_4OH 、2 L 2.5 N NaOH 、飽和(sat.) NH_4Cl 、で洗浄した後、 Na_2SO_4 上で20分間乾燥し、フィルタリングし、55 槽で蒸発する。約517 g(104.8%原料収率)の濃茶色の油が収集される。

20

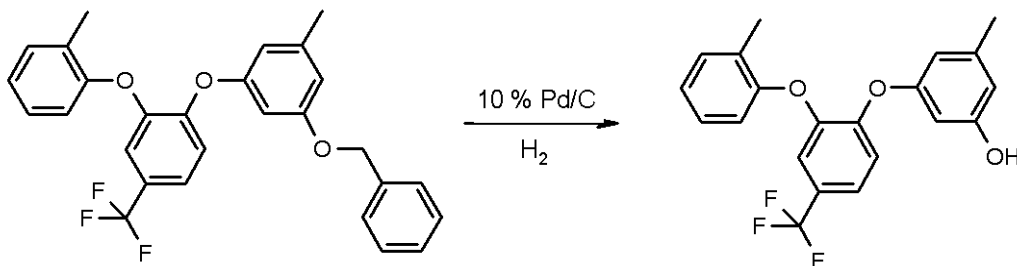
約3.5 kgのシリカをガラス漏斗上で乾燥パックした後、15% CH_2Cl_2 /ヘプタンで処理する。油を250 mL CH_2Cl_2 中で溶解させる。約1 Lのヘプタンを付加し、カラム上に積載した後、以下のようにして溶出させる：15% CH_2Cl_2 /ヘプタン、1~9個に切断し、2 L；10-123.5 L；20% CH_2Cl_2 /ヘプタンを13~15個に切断し、3.5 L。切断片4~11個を収集し、濃縮して、約447.1 gの生成物を得る。この生成物を次ステップにおいて用いる。

30

【0393】

ステップD

【化206】



40

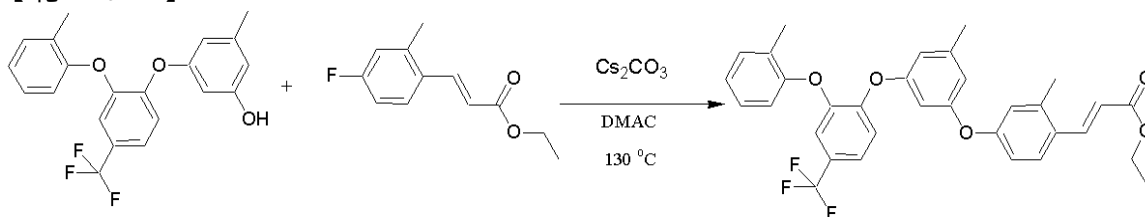
10% Pd/C(54.5 g)およびabs. EtOH(0.4 L)のスラリーをオートクレ-ブ反応装置(T86A)に注入した後、abs. EtOH(2.0 L)中のステップC(303.1 g)から得られた化合物の溶液を注入する。この溶液を H_2 (40 psi)下で2時間攪拌する。反応物をフィルタリングし、abs. EtOH(1.2 L)で洗浄する。濾過液を油状になるまで濃縮した後、ク-ゲルロ-ル蒸留によって精製する。低沸点不純物を除去して(bp = 175-180 @ 1.0 mmHg)、生成物を濃い琥珀油として得る。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) 7.38-7.00(m、6H)、6.82(d、1H)、6.38(d、2H)、6.25(m、1H)、4.63(s、1H)、2.25(s、3H)、2.13(s、3H)。

50

【0394】

ステップE (a)

【化207】

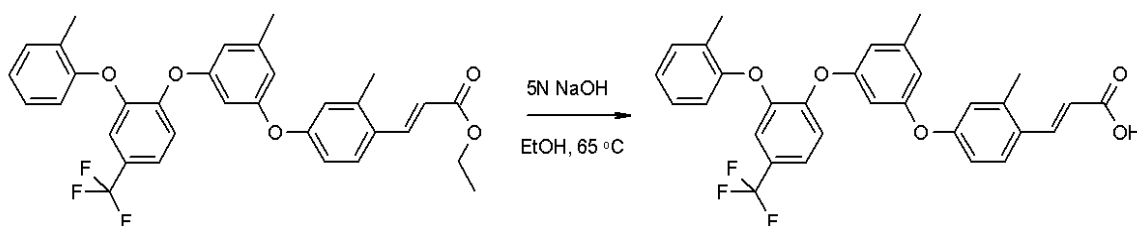


5 L フラスコに、加熱マントル、空気攪拌器、コンデンサ、付加ファネル（付加ファネル）、および耐火石材バルブを用いた N_2 入口 / 出口を備えつける。このフラスコを窒素で全体をバ-ジした後、ステップDからの化合物（206.0 g、0.550 モル）、DMAC（2.00 L）、および分子篩（82.4 g）を注入した後、 CS_2CO_3 （313.8 g）を注入する。この反応物を15分間攪拌し、ステップAから得られた化合物（137.4 g、0.660 モル）を混合物に付加する。混合物を約130 °Cまで加熱する。約48時間後、反応を終了し、混合物を室温まで冷却する。MTBE（3.0 L）を混合物に付加した後、内容物をハイフロを通じてフィルタリングする。MTBE（2 × 0.50 L）で濾過ケ-キを洗浄後、濾過液を分離ファネルに移動させた後、1 N 水溶性 HCl（2.8 L）を付加する。二相性溶液を分離し、最上MTBE層をD.I. H_2O で洗浄する。最下層1 N HCl 溶液をMTBE（2.0 L）で再度抽出し、MTBEをD.I. H_2O （1.0 L）で洗浄する。MTBE層を組み合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、フィルタリングして、乾燥剤を除去する。濾過液を濃縮して、原料エステル化合物を油（330.0 g、106.6 %）として提供する。

【0395】

ステップE (b)

【化208】



12 L 反応フラスコに、加熱マントル、空気攪拌器、コンデンサ、付加ファネル（付加ファネル）、耐火石材バルブを用いた N_2 入口 / 出口を備え付ける。このフラスコを窒素で全体をバ-ジした後、ステップE(a)から得られた化合物（330.0 g、0.617 モル）、EtOH（3.85 L）、および2.5 N NaOH（0.88 L）を注入する。混合物を約65 °Cまで約1時間加熱する。溶液をBuchiフラスコに移動させ、濃縮して、濃いスラリーを得る。D.I. H_2O （2.75 L）を付加して微細固体を形態した後、約pH = 1が得られるまで1 Nの水溶性HCl（2.93 L）を付加する。溶液をMTBE（6.0 L）で抽出し、MTBE層を水溶性飽和NaCl（1.4 L）および1 N水溶性HCl（0.37 L）で洗浄する。MTBE層を Na_2SO_4 上で乾燥した後、乾燥剤を濾過し、濾過液を濃縮して、原料酸化合物（317 g）を得る。原料酸化合物をアセトニトリル（ACN）（15 体積、4.75 L）中で65 °Cで溶解させた後、室温まで一晩ゆっくり冷却する。混合物をフィルタリングし、ACN（0.50 L）で洗浄し、最終生成物（214.2 g）がオフホワイト色固体として得られるまで乾燥させる。

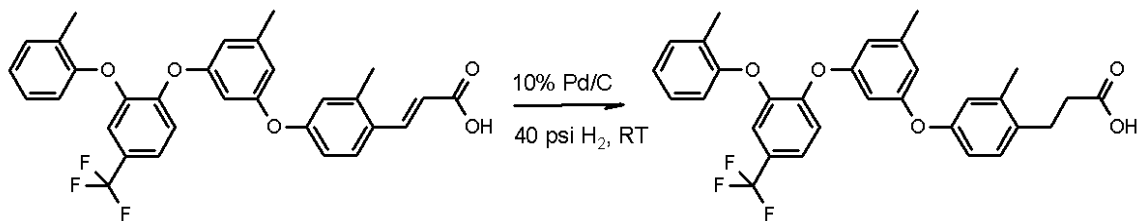
1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 12.42 (s, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.20-7.10 (m, 2H)、7.10-7.00 (m, 1H)、6.90-6.84 (m, 1H)、6.79 (d, 2H)、6.60 (d, 2H)、6.45-6.28 (m, 3H)、2.32 (s, 3H)

)、2.22 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)。

【0396】

ステップF

【化209】



10

3 ガロンオ-トクレ-ブ (T 8 5) に対し、10% Pd / C (15.2 g)、エチルアルコール (4.56 L)、およびステップ E (b) から得られた化合物 (304.3 g、0.569 モル) を 40 p s i の H_2 圧力下で注入する。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物をフィルタリングして、パラジウムを除去する。透明濾過液を濃縮して、最終酸化化合物 (296.3 g、97.0%) を濃い油として得る。 1H -NMR ($CDCl_3$ 、300 MHz) 7.36-7.00 (m、7H)、6.86-6.70 (m、3H)、6.56-6.36 (m、3H)、2.92 (t、2H)、2.62 (t、2H)、2.28 (s、3H)、2.26 (s、3H)、2.13 (s、3H)。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/030911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C53/134	C07C59/135	C07D213/69	C07D213/30	C07D213/64
	C07D239/26	A61K31/435	A61K31/19	A61K31/21	A61P3/10
	C07D213/643				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07C	C07D	A61K	A61P	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
E	WO 2004/093799 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; RYONO, DENNIS, E; HANGELAND, JON, J; FRI) 4 November 2004 (2004-11-04) abstract page 57 - page 62; examples 65-98 claims				1-37
P, X	<p>-----</p> <p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HUTTER, MICHAEL C. ET AL: "QSAR of human steroid 5.alpha.-reductase inhibitors: Where are the differences between isoenzyme type 1 and 2?" XP002318310 retrieved from STN Database accession no. 2004:665197 abstract</p> <p>-/--</p>				1,19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
° Special categories of cited documents :					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
22 February 2005			03/03/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Stix-Malaun, E		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/030911

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& QSAR & COMBINATORIAL SCIENCE, 23(6), 406-415 CODEN: QCSSAU; ISSN: 1611-020X, 2004,	
X	JP 08 059638 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD, JAPAN) 5 March 1996 (1996-03-05) abstract page 23; example 4 page 25; example 13 claims	1-37
X	EP 0 696 585 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 14 February 1996 (1996-02-14) abstract page 73; example 9 page 75; examples 31-37 page 76; examples 40-46 page 77; examples 48-50,52-55 claims	1-37
X	EP 0 597 102 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 18 May 1994 (1994-05-18) abstract page 36; example 5 page 37; example 8 page 40 - page 41; examples 20,21	1-37
X	EP 0 647 612 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 12 April 1995 (1995-04-12) page 22; example 1 page 25 - page 26; example 4 page 28; example 8 page 30; example 11 page 34 - page 35; example 17 page 36 - page 37; examples 18,19 page 38; example 22 page 39; example 24 claims	1
X	EP 0 307 103 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; ZENECA LIMITED) 15 March 1989 (1989-03-15) page 71, line 8 - line 9 page 73; figure III page 92, line 17; example 7	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/030911

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CREWS, A. D. ET AL: "Synthesis and herbicidal activity of bisaryloxybenzenes: a new structural class of protox inhibitors derived from N-phenylbenzotriazoles" ACS SYMPOSIUM SERIES, 686(SYNTHESIS AND CHEMISTRY OF AGROCHEMICALS V), 48-54 CODEN: ACSMC8; ISSN: 0097-6156, 1998, XP009044229 page 49; figure 1 Scheme I page 50 page 53; table I	1
A	EBISAWA M ET AL: "THIAZOLIDINEDIONES WITH THYROID HORMONE RECEPTOR AGONISTIC ACTIVITY" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 47, no. 9, 1999, pages 1348-1350, XP000906992 ISSN: 0009-2363 the whole document	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/030911

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 21-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/030911

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004093799 A	04-11-2004	US 2005004184 A1 WO 2004093799 A2	06-01-2005 04-11-2004
JP 8059638 A	05-03-1996	NONE	
EP 0696585 A	14-02-1996	AU 680496 B2 AU 6582394 A DE 69415314 D1 DE 69415314 T2 DK 696585 T3 EP 0696585 A1 GR 3029428 T3 RU 2135487 C1 US 5643931 A AT 174593 T CA 2160989 A1 CN 1122133 A ,C ES 2129123 T3 HU 73431 A2 WO 9425448 A1 JP 2820535 B2 TW 401418 B	31-07-1997 21-11-1994 28-01-1999 20-05-1999 23-08-1999 14-02-1996 28-05-1999 27-08-1999 01-07-1997 15-01-1999 10-11-1994 08-05-1996 01-06-1999 29-07-1996 10-11-1994 05-11-1998 11-08-2000
EP 0597102 A	18-05-1994	AU 663514 B2 DE 69228122 D1 DE 69228122 T2 DK 597102 T3 EP 0597102 A1 FI 940419 A KR 204938 B1 NO 940312 A US 5508296 A AT 175409 T AU 2346592 A CA 2114001 A1 ES 2128355 T3 HU 70421 A2 WO 9303021 A1	12-10-1995 18-02-1999 24-06-1999 09-08-1999 18-05-1994 28-01-1994 15-06-1999 17-03-1994 16-04-1996 15-01-1999 02-03-1993 18-02-1993 16-05-1999 30-10-1995 18-02-1993
EP 0647612 A	12-04-1995	US 5424280 A AU 7447094 A BR 9404010 A CA 2133690 A1 CN 1104207 A CZ 9402376 A3 EP 0647612 A1 HU 69022 A2 JP 7165659 A NO 943765 A SK 119794 A3 ZA 9407834 A	13-06-1995 27-04-1995 13-06-1995 08-04-1995 28-06-1995 14-06-1995 12-04-1995 28-08-1995 27-06-1995 10-04-1995 11-07-1995 06-02-1996
EP 0307103 A	15-03-1989	AT 111885 T AU 611934 B2 AU 2166588 A AU 2166788 A AU 632207 B2 AU 7380691 A	15-10-1994 27-06-1991 16-03-1989 09-03-1989 17-12-1992 11-07-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/030911

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0307103 A		BR 8804672 A	18-04-1989
		CA 1309401 C	27-10-1992
		CN 1032782 A ,C	10-05-1989
		DE 3851598 D1	27-10-1994
		DE 3851598 T2	24-05-1995
		DE 3887603 D1	17-03-1994
		DE 3887603 T2	26-05-1994
		DK 498388 A	10-03-1989
		DK 504088 A	10-03-1989
		EP 0307101 A2	15-03-1989
		EP 0307103 A2	15-03-1989
		ES 2061662 T3	16-12-1994
		ES 2059527 T3	16-11-1994
		GB 2210041 A ,B	01-06-1989
		GB 2241236 A ,B	28-08-1991
		GB 2241237 A ,B	28-08-1991
		GB 2241238 A ,B	28-08-1991
		HU 47527 A2	28-03-1989
		IE 61578 B1	16-11-1994
		IL 87573 A	14-01-1993
		JP 1125345 A	17-05-1989
		JP 2780786 B2	30-07-1998
		JP 1121243 A	12-05-1989
		JP 2858756 B2	17-02-1999
		KR 127749 B1	02-04-1998
		LT 1427 A ,B	25-05-1995
		LV 10078 A	10-05-1994
		LV 10242 A ,B	20-10-1994
		NZ 225945 A	28-05-1991
		NZ 235074 A	28-05-1991
		NZ 235075 A	28-05-1991
		PT 88456 A ,B	31-07-1989
		US 5468857 A	21-11-1995
		US 4937374 A	26-06-1990
		US 5334748 A	02-08-1994
		ZA 8806490 A	26-04-1989
		DD 287401 A5	28-02-1991
		HU 202820 B	29-04-1991
		LT 866 A	27-03-1995
		LT 867 A	27-03-1995
		LV 10077 A	10-05-1994
		LV 10079 A	10-05-1994
		PL 274572 A1	27-12-1989
		RU 2014320 C1	15-06-1994

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64	
A 6 1 K 31/19	(2006.01)	A 6 1 K 31/19	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 レナード・ラリー・ウィネロスキー・ジュニア
アメリカ合衆国 4 6 1 4 2 インディアナ州グリーンウッド、サラブレッド・レイン 5 8 7 番

(72) 発明者 シュ・ヤンビン
アメリカ合衆国 4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、バーネット・プレイス 1 3 8 3 2 番

(72) 発明者 ジェレミー・シューレンバーグ・ヨーク
アメリカ合衆国 4 6 0 6 0 インディアナ州ノーブルズビル、テナー・ウェイ 1 6 0 9 5 番

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA16 BB19 CA01 CA02 CA16 CB19 DA01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA151 ZA361 ZA421 ZA701 ZC331 ZC351
4C086 BC17 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA36 ZA42 ZA70 ZC33 ZC35
4C206 AA01 DA23 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA36 ZA42 ZA70 ZC33
ZC35
4H006 AA01 AB20 BP30 BP60 BR60 BS10 TA04 TB54 TC24